

Analiza Kliniczna

Vaxigrip

trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie
do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 września 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	24
1 Cel opracowania.....	25
2 Metodyka	25
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	26
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	26
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	28
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	29
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	30
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	30
2.2 Ocena bezpieczeństwa	30
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	31
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	31
2.5 Analiza statystyczna	31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	34
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	50
5 Badania z randomizacją – populacja dzieci i młodzieży	53
5.1 Opis metodyki włączonych badań	53
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	64
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	64
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	67
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	70
5.4 Immunogenność	73
5.4.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR).....	75
5.4.2 Serokonwersja (SCR)	80
5.4.3 Seroprotekcja (SPR).....	81
5.5 Bezpieczeństwo	82
6 Badania z randomizacją – populacja osób dorosłych	94

6.1	Opis metodyki włączonych badań	94
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	105
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	105
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	109
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	111
6.4	Immunogenność.....	114
6.4.1	Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR).....	115
6.4.1.1	Populacja osób dorosłych 18-60 lat.....	115
6.4.1.2	Populacja osób dorosłych >60 lat	117
6.4.1.3	Ocena biernego uodpornienia noworodków matek otrzymujących szczepionkę przeciw grypie	120
6.4.2	Serokonwersja (SCR)	121
6.4.2.1	Populacja osób dorosłych 18-60 lat.....	121
6.4.2.2	Populacja osób dorosłych >60 lat	122
6.4.3	Seroprotekcja (SPR).....	123
6.4.3.1	Populacja osób dorosłych 18-60 lat.....	123
6.4.3.2	Populacja osób dorosłych >60 lat	124
6.4.4	Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA	125
6.5	Bezpieczeństwo	128
6.5.1	Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>).....	128
6.5.1.1	Przewidywane AEs ogółem	128
6.5.1.2	Miejscowe zdarzenia niepożądane	129
6.5.1.2.1	Populacja osób dorosłych 18-60 lat.....	129
6.5.1.2.2	Populacja osób dorosłych >60 lat	132
6.5.1.3	Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane	134
6.5.1.3.1	Populacja osób dorosłych 18-60 lat.....	134
6.5.1.3.2	Populacja osób dorosłych >60 lat	137
6.5.2	Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>)	139
6.5.2.1	Populacja osób dorosłych 18-60 lat.....	139
6.5.2.2	Populacja osób dorosłych >60 lat	143
6.5.3	Pozostałe kategorie zdarzeń niepożądanych oceniane w badaniach	145
6.5.3.1	Populacja osób dorosłych 18-60 lat.....	145

6.5.3.2	Populacja osób dorosłych >60 lat	146
7	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	147
7.1	Immunogenność	147
7.2	Bezpieczeństwo	154
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	167
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	174
10	Badania w toku	176
11	Wyniki	177
12	Dyskusja	192
13	Ograniczenia	196
14	Wnioski końcowe	199
15	Załączniki.....	200
15.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	200
15.1.1	Badanie Cadorna-Carlos 2015.....	200
15.1.2	Badanie Greenberg 2014	202
15.1.3	Badanie Pepin 2019	204
15.1.4	Badanie Pepin 2016	205
15.1.5	Badanie Greenberg 2013	207
15.1.6	Badanie Greenberg 2017	209
15.1.7	Badanie Pépin 2013	211
15.1.8	Badanie Sesay 2018	213
15.1.9	Badanie Vesikari 2020.....	216
15.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	218
15.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	218
15.2.2	Skala Jadad	222
15.2.3	Skala NICE	223
15.2.4	Skala NOS	223
15.2.5	Skala AMSTAR 2	227
15.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	234
15.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	239
15.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	240

15.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	244
15.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	245
15.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	247
15.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	249
15.9.1	Cadorna-Carlos 2015	249
15.9.2	Greenberg 2014.....	253
15.9.3	Pepin 2019	258
15.9.4	Pepin 2016	261
15.9.5	Greenberg 2013.....	266
15.9.6	Greenberg 2017.....	269
15.9.7	Pépin 2013	273
15.9.8	Sesay 2018	277
15.9.9	Vesikari 2020.....	282
15.9.10	Badania na podstawie których oceniano bezpieczeństwo w rzeczywistej praktyce klinicznej	285
15.9.10.1	Gandhi-Banga 2019	285
15.9.10.2	Serradell 2021.....	289
15.9.10.3	Rasmussen 2023	292
	Wkład autorów w opracowanie raportu	297
	Spis Tabel	298
	Spis Wykresów	302
	Piśmiennictwo	303

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AIIRD	Autoimmunologiczne choroby zapalne reumatoidalne (z ang. <i>Active Autoimmune Inflammatory Rheumatoid Diseases</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
bDMARD	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPSS	Rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał (z ang. <i>geometric mean titer</i>)
GMTR	Stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał (z ang. <i>Geometric Mean Titer</i>)
HAI	Test zahamowania aglutynacji (z ang. <i>Hemagglutination Inhibition Assay</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
ŁZS	Łuszczykowe zapalenie stawów
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)

mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QIV	Czterowalentna szczepionka inaktywowana (z ang. <i>Quadrivalent Influenza Vaccine</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RWE	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)

SCR	Wskaźnik serokonwersji (z ang. <i>Seroconversion Rate</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SPR	Wskaźnik seroprotekcji (z ang. <i>Seroprotection Rate</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TIV	Trzywalentna szczepionka inaktywowana (z ang. <i>Trivalent Influenza Vaccine</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vaxigrip, trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (TIV), w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B poprzez:

- czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz
- bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej 6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.

Aktualnie w Polsce refundowana jest czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (QIV). Zgodnie jednak z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia dla półkuli północnej oraz rekomendacjami Unii Europejskiej, wskazane jest obecnie stosowanie szczepionek trójwalentnych, obejmujących dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B/Victoria. Wynika to z obserwowanego od czasu pandemii COVID-19 globalnego spadku liczby przypadków zakażeń wirusem grypy B/Yamagata (Caini 2024). W konsekwencji zachodzi potrzeba wprowadzenia szczepionki TIV (Vaxigrip), co stanowi główne uzasadnienie wniosku refundacyjnego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej

syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

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

Do analizy immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Vaxigrip włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Osoby dorosłe, w tym kobiety w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia, u których szczepionka jest stosowana w celu uodpornienia czynnego,
 - Niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży,
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Vaxigrip/Fluzone - szczepionka inaktywowana trójwalentna przeciw grypie w standardowej dawce (TIV),
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - VaxigripTetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie w standardowej dawce (QIV)

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - Immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA dla podtypów wirusa A H1N1, H3N2 i linii wirusa B/Victoria:
 - średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT),
 - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR),
 - serokonwersja,
 - seroprotekcja,
 - 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 postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) – umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki trójwalentnej Vaxigrip/Fluzone ze szczepionką czterowalentną VaxigripTetra, opublikowane w formie pełnotekstowej.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 7 przeglądów systematycznych: w tym 6 z metaanalizą, *Huang 2020, Liang 2021, Minozzi 2022, Moa 2016, Veroniki 2024, Wei 2023*, oraz 1 bez metaanalizy *Carregaro 2023*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących oceny immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki inaktywowanej trójwalentnej przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki czterowalentnej inaktywowanej (QIV) w populacji docelowej.

Badania z randomizacją – populacja dzieci i młodzieży

W wyniki przeglądu systematycznego włączono 4 badania RCT oceniające stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (Vaxigrip-Tetra) w porównaniu do szczepionki trójwalentnej (Vaxigrip), produkowanych przez Sanofi Pasteur: *Cadorna-Carlos 2015* [NCT01481454] – prowadzone w populacji dzieci i młodzieży w wieku 9 do 17 lat oraz osób dorosłych (18-60 lat) w trakcie sezonu 2010/2011 na półkuli północnej, *Greenberg 2014* [NCT01240746] – prowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat w trakcie sezonu 2010/2011 na półkuli północnej, *Pepin 2016* [EudraCT: 2011-005374-33] – prowadzone w populacji dzieci w wieku 3 do 8 lat w trakcie sezonu 2013/2014 na półkuli północnej, i *Pepin 2019* [EudraCT: 2013-001231-51] – prowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy (0,5 do 3 lat) w trakcie sezonu 2014/2015 na półkuli północnej (oraz dla części włączonej populacji dodatkowo w trakcie sezonu 2015/2016). Uwzględnione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją III fazy finansowanymi przez Sanofi Pasteur.

W badaniach oceniano immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek przeciw grypie TIV i QIV w populacji dzieci i nastolatków. Celem analizowanych badań było wykazanie, że szczepionka czterowalentna jest nie gorsza (*non-inferiority*) od trójwalentnej w zakresie immunogenności dla poszczególnych szczepów nieróżniących.

W badaniach do grupy QIV przydzielono więcej osób (N=330 w *Cadorna-Carlos 2015*, N=2902 w *Greenberg 2014*, N=2721 w *Pepin 2019* i N=887 w *Pepin 2016*), niż do grupy TIV-Vic (odpowiednio N=56, N=736, N=183 i N=181). Iniekcję przydzielonej szczepionki otrzymali wszyscy lub prawie wszyscy (99% w *Cadorna-Carlos 2015*, 99,7% w *Greenberg 2014* i grupie QIV badania *Pepin 2016*) pacjenci. Ogółem w grupach QIV włączono N=6814 osób, a w grupach TIV-Vic N=1148. Badania różniły się pod względem wieku włączonej populacji, co wynikało z przyjętych kryteriów selekcji. Najmłodsze dzieci włączono do badania *Pepin 2019*, o średniej wieku około półtora roku (19,7 miesięcy), średni wiek dzieci włączonych do badania *Greenberg 2014* wynosił około 4 lata, a w *Pepin 2016* trochę ponad 5 lat, natomiast najstarsze dzieci włączono do badania *Cadorna-Carlos 2015* – średnia wieku ok. 13 lat. Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji do poszczególnych badań były na ogół dobrze zbalansowane między grupami.

W analizowanych badaniach oceniano szczepionki przeciw grypie produkowane przez Sanofi Pasteur, inaktywowane szczepionki czterowalentne [QIV] (VaxigripTetra) oraz inaktywowane szczepionki trójwalentnej [TIV] (Vaxigrip, Fluzone). Szczepionki zawierały w swoim składzie szczepy rekomendowane przez WHO dla półkuli północnej na dany sezon grypowy. Szczepionki QIV zawierały cztery rekomendowane szczepy, dwa szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepy B (linii Victoria i linii

Yamagata). Natomiast szczepionki TIV zawierały dwa rekomendowane szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata.

Immunogenność

W ramach oceny immunogenności uwzględniono ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także stosunku wartości GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*). Oceniono również odsetek serokonwersji (SCR, ang. *seroconversion rate*), oraz odsetek chorych uzyskujących seroprotekcję (SPR, ang. *seroprotection rate*). Miano przeciwciał mierzono przy użyciu metody HAI (ang. *hemagglutination inhibition assay*).

Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT). Miano przeciwciał po szczepieniu oceniano 21 dni po podaniu szczepionki w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, 28 dni po końcowym szczepieniu w *Greenberg 2014* (podawano 1 lub 2 dawki szczepionki, w zależności od statusu wcześniejszego szczepienia), po 28 dniach u dzieci szczepionych 1 dawką i 56 dni u dzieci szczepionych 2 dawkami w *Pepin 2016*, oraz po 56 dniach w *Pepin 2019* (dzieci szczepione 2 dawkami). W większości badań wyniki miana przeciwciał dla szczepionek TIV prezentowano łącznie dla obu grup TIV-Vic i TIV-Yam (TIV-pooled) dla wspólnych szczepów A (H1N1 i H3N2), a oddzielnie dla różniącego szczepu B Victoria. Tylko w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* wszystkie wyniki miana przeciwciał dotyczyły tylko szczepionki TIV-Vic (tylko taka szczepionka trójwalentna była obecna).

W każdym z badań, w których raportowano takie dane, obserwowano wzrost miana

przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV stwierdzano, gdy dolna granica przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosiła, w zależności od badania, więcej niż 0,66 lub $>2/3$ – spełnienie tego kryterium odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną. Autorzy badań *Greenberg 2014* i *Pepin 2016* potwierdzili wykazanie *non-inferiority* dla odpowiadających sobie szczepów. Autorzy badania *Greenberg 2014* podali, że kryteria *non-inferiority* zostały również spełnione w przypadku dwóch podgrup wiekowych, od 6 do <36 miesięcy i od 3 do <9 lat.

Ogółem, obserwowano istotne zwiększenie miana przeciwciał po zastosowaniu szczepionek trójwalentnych, jak i czterowalentnych. Oba typy szczepionek wykazywały podobnie silne działanie uodparniające w zakresie trzech testowanych antygenów wirusa grypy.

Serokonwersja (SCR). Ogółem SCR był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach i wynosił ponad 60% – od 65% do 93%. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *Pepin 2016*, dla obu antygenów typu A wirusa – odsetek serokonwersji względem antygeny A/H1N1 wyniósł 65,7% i 65,7% odpowiednio dla szczepionek TIV i QIV, natomiast względem antygeny A/H3N2 odpowiednio 67,7% i 64,8%. Z kolei najwyższe wartości SCR odnotowano dla antygeny A/H1N1 w badaniu *Greenberg 2014* – 91,4% w przypadku szczepionki TIV i 92,4% w przypadku szczepionki QIV.

Nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV względem szczepionki QIV, zdefiniowanej jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją $> -10\%$, uzyskano w badaniu *Pepin 2016* dla każdego ze szczepów, 0,00 (-5,94; 5,93) dla A/H1N1, 2,96 (-2,92; 8,84) dla A/H3N2 i 5,52 (0,54; 10,50) dla B/Victoria, oraz w badaniu *Greenberg 2014* dla obu szczepów A, -0,9 (-3,0; 0,9) i -3,8 (-6,3; -1,4) odpowiednio dla H1N1 i H3N2. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV.

Seroprotekcja (SPR). Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu szczepionką TIV i QIV był bardzo duży i wynosił około 99%-100%, z wyjątkiem nieco niższego wyniku SPR dla antygeny B/Victoria w badaniu *Greenberg 2014*, który wynosił 71,9% dla szczepionki TIV i 78,6% dla szczepionki QIV. W badaniu *Pepin 2016* podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one od około 61% do 79%, uległy więc zwiększeniu średnio o około 20-30 punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

Bezpieczeństwo

W każdym z włączonych badań RCT prezentowano ocenę bezpieczeństwa stosowanych szczepionek TIV i QIV. Analiza bezpieczeństwa wykonywana była w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, zgodnie z otrzymanym szczepieniem.

We wszystkich badaniach oceniano przewidywane zdarzenia niepożądane (*solicited reactions*), które stwierdzano u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach, od około 60% do 77%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia przewidywanych AEs pomiędzy szczepionką TIV a QIV. Również w przypadku porównania ryzyka wystąpienia

miejscowych reakcji oraz ogólnoustrojowych reakcji nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy podaniem TIV a QIV, przy częstości reakcji miejscowych rzędu powyżej 50% do 67%, oraz około 40% do 55% częstości reakcji ogólnoustrojowych.

Najczęstszą reakcją miejscową był ból, raportowany u ponad połowy pacjentów (u około 55% do 65% w badaniach *Cadorna-Carlos 2015*, *Greenberg 2014*, *Pepin 2016*). Równie częstą reakcją miejscową była tkliwość, obecna u ponad 50% małych dzieci (6 miesięcy do 2 lat) w badaniu *Greenberg 2014*, ale nie zgłaszana w pozostałych badaniach. Natomiast w przypadku ogólnoustrojowych reakcji poszczepiennych, w poszczególnych badaniach najczęściej zgłaszano ból głowy (około 17% do 30%), złe samopoczucie (około 16% do 30%) i ból mięśni (około 13% do 30%) oraz drażliwość (u ponad 50%) i nietypowy płacz (ok. 40%) raportowane jedynie u najmłodszych dzieci (w wieku 0,5-2 lat) w badaniu *Greenberg 2014*. W przypadku **bólu głowy** w badaniu *Pepin 2016* częstość jego raportowania była **znamiennie mniejsza w grupie szczepionki TIV w porównaniu do QIV, 19,2% vs 25,7%**, a oszacowane ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie mniejsze w grupie TIV, **RR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 67), p = 0,0175**. W pozostałych badaniach nie wykazano istotnych różnic. Ogółem, reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i większość z nich ustąpiła w ciągu 3 dni.

W badaniach raportowano również nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (unsolicited reactions) – ich częstość różniła się między badaniami. Najwięcej **nieprzewidywanych reakcji** wystąpiło w badaniu *Pepin 2019*, w którym stwierdzono je u **71,1% dzieci po podaniu szczepionki TIV i 64,7% po podaniu QIV**. Ryzyko wystąpienia takich reakcji było istotnie

statystycznie większe w grupie TIV względem QIV, **RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), NNH = 16 (95% CI: 9; 81), p = 0,0126**. W pozostałych badaniach częstość nieprzewidywanych reakcji nie różniła się znamienne między szczepionką TIV a QIV, i wynosiła około 48% w *Greenberg 2014*, 35-41% w *Pepin 2016* oraz 29,1% vs 17,6% w *Cadorna-Carlos 2015*. Spośród nieprzewidywanych reakcji, za **związane z podaną szczepionką** uznano poniżej 10%. W badaniu *Pepin 2019* obserwowana różnica między grupami TIV a QIV była istotna statystycznie, **1,9% vs 5,6%, RR = 0,34 (95% CI: 0,16; 0,72), NNT = 27 (95% CI: 19; 52), p = 0,0052**.

W kategorii nieprzewidywanych AEs oceniano również reakcje natychmiastowe (*immediate*), które występowały w czasie ≤20-30 minut po szczepieniu. Reakcje takie występowały u znikomego odsetka osób podlegających szczepieniu (poniżej 0,5% i mniej) i nie różniły się znacząco częstością pomiędzy szczepionką trój- i czterowalentną.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowano z niewielką częstością (<5% w *Pepin 2019* w okresie ≤180 dni od szczepienia, a w pozostałych badaniach u <1,5%), w żadnym z badań nie wykazano istotnych różnic w częstości SAEs między grupami.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) raportowano bardzo rzadko – u jednego dziecka z grupy TIV (0,3%) i 29 (1,1%) z grupy QIV w badaniu *Pepin 2019*, i u <0,01% vs 0,1% dzieci z grup TIV i QIV w badaniu *Pepin 2016*. Natomiast w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* nie odnotowanych żadnych AESI. Z kolei w badaniu *Greenberg 2014* podano informację, że 13 uczestników doświadczyło AESI, a 2 z nich uznano za związane ze szczepionką – nie podano jednak, w której z grup zdarzenia te wystąpiły.

AEs o nasileniu 3-4 stopnia raportowano u 3,6% i 8,1% dzieci odpowiednio w grupach TIV i QIV w badaniu *Greenberg 2014*, a w *Pepin 2016* odpowiednio u 2,5% i 2,0%. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs o nasileniu 3 stopnia.

W analizowanych badaniach żaden uczestnik z grupy TIV nie zakończył badania z powodu AEs, natomiast w grupie QIV AEs skutkujące zakończeniem badania raportowano u niewielkiego odsetka osób – 0,2% w *Greenberg 2014* i *Pepin 2019*, oraz 0,1% w *Pepin 2016*. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu. W badaniu *Pepin 2019* wystąpiły 4 zgony, wszystkie w grupie QIV (0,2%), a w *Greenberg 2014* 1 przypadek zgonu (0,14%) w grupie TIV – każdy nie związany ze szczepionką.

Badania z randomizacją – populacja osób dorosłych

Włączono 6 badań klinicznych z randomizacją: *Cadorna-Carlos 2015* (badanie to uwzględniono również w ocenie populacji dzieci), *Greenberg 2013*, *Greenberg 2017*, *Pépin 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020*. W badaniach oceniano dorosłych pacjentów, jednak dodatkowo można było wyróżnić wśród nich pacjentów w wieku 18-60 lat, oraz populację osób starszych, w wieku powyżej 60 lat. Tylko w badaniu *Greenberg 2017* oceniono jedynie populację starszych osób – w wieku 65 lat lub więcej. W ramach badania *Vesikari 2020* oceniano skuteczność szczepienia u dorosłych kobiet w ciąży (20-32 tydzień). Wszystkie te próby były sponsorowane przez firmę Sanofi Pasteur.

W badaniach oceniano szczepionki przeciw grypie produkowane przez Sanofi Pasteur: inaktywowane szczepionki czterowalentne (QIV) oraz

inaktywowane szczepionki trzywalentne (TIV). Szczepionki zawierały w swoim składzie szczepy rekomendowane przez WHO dla półkuli północnej na dany sezon grypowy. Szczepionki QIV zawierały cztery rekomendowane szczepy, dwa szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepy B (linii Victoria i linii Yamagata). Natomiast szczepionki TIV zawierały dwa rekomendowane szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierała szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata. Szczepionkę TIV-Vic jako produkt Vaxigrip wskazano w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, *Pépin 2013* oraz *Vesikari 2020*. Z kolei, w badaniu *Greenberg 2017* szczepionkę TIV-Vic stanowił produkt Fluzone. W przypadku próby *Sesay 2018* wskazano, że stosowano produkt Vaxigrip, ale dotyczyły to szczepionki zawierającej szczep Yamagata (TIV-Yam). W pozostałych badaniach nie podano bezpośrednio nazwy stosowanej szczepionki. W badaniach *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Sesay 2018* uwzględniono po 3 grupy osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną – wynikało to z oceny spójności poszczególnych partii produktu; oprócz tego uwzględniono grupy otrzymujące szczepienie trójwalentne – w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, jedną grupę otrzymującą szczepienie TIV-Vic, natomiast w badaniu *Sesay 2018* – dwie grupy, otrzymujące szczepienie TIV-Vic oraz TIV-Yam. W większości pozostałych badań uwzględniano 3 grupy szczepienia: TIV-Vic, TIV-Yam oraz QIV. W badaniu *Vesikari 2020*, uwzględniającym populację kobiet w ciąży, porównano ze sobą tylko 2 szczepionki: VaxigripTetra (QIV) oraz Vaxigrip (TIV-Vic).

Ocenę immunogenności w analizowanych badaniach prowadzono po 21 dniach od szczepienia (pomiar w 21 dniu traktowano jako miano przeciwciał po szczepieniu), do tego momentu prowadzono również monitoring bezpieczeństwa (z wyjątkiem badania *Cadorna-Carlos*

2015, gdzie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia będące przedmiotem szczególnego zainteresowania monitorowano do 6 miesięcy od szczepienia).

Szczepione grupy w poszczególnych badaniach były stosunkowo liczne, obejmując w większości przypadków przynajmniej 100 osób – wyjątek stanowiła grupa otrzymująca szczepionkę TIV w ramach badania *Cadorna-Carlos 2015*, która liczyła jedynie 56 osób. Jednocześnie, w badaniu tym obserwowano największą dysproporcję w liczebności ocenianych grup – w przypadku szczepionki QIV, populacja liczyła 1649 osób, a więc była około 29 razy większa – wynikało to z faktu, że badanie miało na celu również ocenę spójności poszczególnych partii szczepionek (ang. *lot-to-lot equivalence*), i uwzględniało 3 różne grupy otrzymujące szczepienie QIV. Podobną, choć znacznie niższą dysproporcję obserwowano również w badaniu *Sesay 2018*, gdzie również oceniano spójność 3 partii szczepionki QIV, ale w badaniu tym uwzględniono bardziej liczne grupy szczepionki TIV, a także oceniano dwie szczepionki TIV (TIV-Vic oraz TIV-Yama), więc różnice pomiędzy grupami nie były aż tak znaczne – ogółem, w badaniu uwzględniono łącznie 1668 osób otrzymujących szczepienie QIV, oraz 486 osób otrzymujących szczepienie TIV (224 otrzymujących TIV-Vic oraz 262 otrzymujących szczepienie TIV-Yam) – w badaniu ogólnie oceniano więc około 3-krotnie więcej osób szczepionych QIV w porównaniu do TIV.

Immunogenność

Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT). W każdym z badań, w których raportowano takie dane, obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia. Najmniejszy przyrost

obserwowano w stosunku do miana przeciwciał przeciwko antygenowi A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020*, które oceniało specyficzną populację ciężarnych kobiet – GMTR d21/d0 (stosunek średniego miana przeciwciał w 21 dniu po szczepieniu do wartości przed szczepieniem) w tym przypadku wyniosło 5,3 (95% CI: 3,7; 7,6) dla szczepionki TIV oraz 3,8 (95% CI: 3,1; 4,7) dla szczepionki QIV. Największe zmiany odnotowano w badaniu *Pepin 2013*, gdzie wartości GMTR d21/d0 mieściły się w zakresie od 12 do 19 dla szczepionki TIV, oraz 12-15 dla szczepionki QIV, a także w badaniu *Sesay 2018*, gdzie w przypadku szczepionki TIV wartości GMTR d21/d0 mieściły się w zakresie 10-15, a dla szczepionki QIV – 10 do 12.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (dolna granica dla stosunku średnich geometrycznych po szczepieniu TIV oraz QIV $>0,667$) odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną. Jedyny wyjątek stanowiła ocena immunogenności względem szczepu B/Victoria w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie GMTR dla miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosił 0,81 (95% CI: 0,58; 1,15), co mogło wynikać z bardzo małej liczebności osób otrzymujących szczepienie TIV w tym badaniu i bardzo dużej dysproporcji względem osób otrzymujących szczepienie QIV (56 vs 1635 osób).

Wyższą skuteczność (dolna granica przedziału ufności dla ocenianego parametru $>1,0$) obserwowano dla oceny antygenu A/H3N2 w badaniu *Pépin 2013*, GMTR = 1,43 (95% CI: 1,08; 1,88), oraz w badaniu *Sesay 2018* również dla tego samego antygenu: GMTR = 1,26 (95% CI: 1,07; 1,49), nie była więc to powszechna obserwacja.

Ogółem, obserwowane zmiany miana przeciwciał po szczepieniu względem tego przed

szczepieniem były wyraźnie niższe wśród starszych osób (>60 lat), niż w populacji 18-60 lat (obserwowane wartości GMTR d21/d0 nie przekraczały 9). Wartości GMTR d21/d0 wśród osób starszych szczepionych TIV wynosiły od 2 do 9, natomiast w grupach osób otrzymujących szczepionkę QIV mieściły się w przedziale od 3 do 8.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (dolna granica dla stosunku średnich geometrycznych po szczepieniu TIV oraz QIV >0,667) stwierdzono w większości prowadzonych porównań w populacji osób starszych – brak wymaganego progu stwierdzono jedynie w badaniu *Greenberg 2013* dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2, oraz w badaniu *Greenberg 2017* dla antygenów A/H3N2 oraz B/Victoria. Z kolei, wyższą skuteczność szczepionki TIV nad QIV (dolna granica przedziału ufności dla ocenianego parametru >1,0) odnotowano jedynie w badaniu *Sesay 2018*, dla antygeny A/H1N1: GMTR d21/d0 = 1,22 (95% CI: 1,02; 1,47).

Serokonwersja (SCR). Odsetek serokonwersji w analizowanych badaniach prowadzonych w populacji osób w wieku 18-60 lat był wysoki i wynosił od 41% do 79% u osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz od 38% do 75% wśród osób szczepionych QIV. Z kolei, w badaniach, prowadzonych w populacji osób w wieku >60 lat był nieco niższy i wynosił od 18% do 67% u osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz od 28% do 69% wśród osób szczepionych QIV

Nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (dolna granica 95% CI dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją >-10%), uzyskano w znacznej większości przeprowadzonych porównań w populacji 18-60 lat – jedynie w badaniach *Pépin 2013* oraz *Vesikari 2020* dla antygeny B/Victoria obserwowano niższe wartości dolnej granicy przedziału ufności

dla różnicy w odsetku osób z serokonwersją, odpowiednio: -8,34 (95% CI: -18,23; 1,56) oraz -0,56 (95% CI: -11,81; 10,68). W populacji osób >60 lat nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV vs QIV (dolna granica 95% CI dla różnicy w odsetku serokonwersji >-10%) obserwowano jedynie w czterech przypadkach: analizy dla antygeny A/H1N1 w badaniu *Greenberg 2017* [0,76 (95% CI: -8,09; 9,60)], analizy dla antygeny A/H3N2 w badaniu *Pépin 2013* [6,18 (95% CI: -3,64; 15,99)], oraz analiz dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2 w badaniu *Sesay 2018*, odpowiednio 4,63 (95% CI: -2,18; 11,44) oraz 1,01 (95% CI: -5,82; 7,83). Zarówno w populacji młodszych dorosłych, jak i osób starszych, nie obserwowano wyższości szczepionki TIV nad QIV.

Seroprotekcja (SPR). W populacji osób 18-60 lat odsetek pacjentów z wyjściowym poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję wynosił od 53% do około 78% w przypadku szczepionki TIV oraz 55% do 86%. Natomiast po podaniu szczepionki w każdym z analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 89% – w większość ocen wynosił ponad 98%. W populacji >60 lat, odsetek osób z wyjściowym poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję w grupie TIV wynosił od 35% do około 70%, natomiast po podaniu szczepionki w każdym z analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 70% – w większość ocen wynosił ponad 94%. Odsetek osób z wyjściowo obecną seroprotekcją w grupie otrzymującej szczepionkę QIV wynosił z kolei od 31% do około 66% i wzrastał do przynajmniej 77% po podaniu szczepionki, w większości badań wynosząc powyżej 90%.

Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA. W populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat, w znacznej większości wykonanych ocen obserwowano istotną

odpowieź immunologiczną po podaniu szczepionki TIV, zarówno według kryteriów EMA, jak również kryteriów FDA. Jedynie w przypadku oceny dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020* nie odnotowano istotnego wzrostu immunogenności według kryteriów FDA odnośnie serokonwersji.

W populacji starszych osób (>60 lat) również w większości przeprowadzonych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną, zarówno według kryteriów EMA, jak i FDA. Obserwowano brak istotnej odpowiedzi w badaniu *Greenberg 2017* względem antygenu B/Victoria w ocenie serokonwersji, zarówno według kryteriów EMA, jak i według kryteriów FDA.

Bezpieczeństwo

Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe. W populacji osób 18-60 lat, miejscowe przewidywane zdarzenia niepożądane obserwowano ogółem od 42% do 92% osób otrzymujących szczepienie trójwalentne, oraz od 48% do 93% osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną. Wśród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból – występował on u około 46% do 55% osób otrzymujących TIV, oraz u 47% do 60% osób szczepionych QIV. Dość często obserwowano również zaczerwienienie, ale były to dużo mniejsze odsetki: od 1% do 12% w przypadku szczepionki TIV, oraz od 1% do 10% w przypadku szczepionki QIV. W dalszej kolejności obserwowano obrzęki oraz stwardnienie skóry (do 7% w przypadku obu szczepionek). Zdarzenia w stopniu nasilenia 3-4 były rzadkie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w ryzyku wystąpienia poszczególnych miejscowych przewidywanych zdarzeń niepożądanych.

Wśród osób starszych (>60 lat) reakcje miejscowe wystąpiły u około 38%-40% osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz u około 39%-44% osób szczepionych QIV. Spośród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból, który odnotowano u 19%-29% osób otrzymujących szczepionkę TIV oraz 23%-33% osób szczepionych szczepionką czterowalentną. Drugim najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym pojawiającym się w miejscu podania szczepionki było zaczerwienienie, obserwowane u 1%-7% osób szczepionych TIV, oraz 2%-8% osób szczepionych QIV. Zdarzenia w stopniu nasilenia 3-4 były rzadkie. W żadnym z rozpatrywanych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych między grupami TIV oraz QIV.

Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe. W populacji osób 18-60 lat, ogólnoustrojowe spodziewane zdarzenia niepożądane wystąpiły u 34%-72% osób otrzymujących szczepionkę trójwalentną, oraz u 33%-67% osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w opisywanej kategorii był ból głowy – wystąpił u 18%-27% osób szczepionych TIV oraz u 15%-32% osób otrzymujących szczepionkę QIV. W dalszej kolejności obserwowano złe samopoczucie pacjentów (TIV: 12%-22%, QIV: 10%-21%) oraz ból mięśni (TIV: 7%-27%, QIV: 19%-31%). Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3-4 nie były częste (<2% pacjentów).

Ogółem, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych – odnotowano jednak istotne różnice w dwóch przypadkach. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* obserwowano istotne

zmniejszenie ryzyka wystąpienia bólu mięśni po podaniu szczepionki TIV, RR = 0,37 (95% CI: 0,14; 0,96), p = 0,0416, NNT = 9 (95% CI: 6; 20). Z kolei, w badaniu *Greenberg 2013* obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia drżenia (*shivering*) u pacjentów otrzymujących szczepienie trójwalentne: RR = 5,60 (95% CI: 2,21; 14,19), p = 0,0003, NNH = 9 (95% CI: 6; 16).

W populacji osób starszych, przewidywane ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane występowały u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów – ogółem zdarzenia takie wystąpiły u około 24% osób otrzymujących szczepienie TIV oraz QIV. Spośród poszczególnych zdarzeń, najczęściej obserwowano bóle mięśni: 11%-18% w grupie TIV oraz 13%-18% w grupie QIV, a w dalszej kolejności ból głowy (12%-13% w grupie TIV, 13%-16% w grupie QIV) oraz złe samopoczucie (6%-11% TIV, 7%-11% QIV). Zdarzenia w 3-4 stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko (<1% szczepionych osób). W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*). W populacji osób 18-60 lat nieprzewidywane zdarzenia niepożądane odnotowano u 12%-53% osób szczepionych TIV, oraz u 17%-53% osób szczepionych QIV, przy czym obie maksymalne wartości obserwowano w badaniu *Vesikari 2020*, co wskazuje, że nieprzewidywane zdarzenia niepożądane występowały częściej u kobiet w ciąży, które stanowiły badaną populację w próbie *Vesikari 2020*. Nieprzewidywane zdarzenia uznane za związane ze szczepieniem odnotowano u 3%-15% w grupach szczepionych TIV oraz u 2% do 13% w grupach otrzymujących szczepienie QIV – podobnie jak w przypadku zdarzeń ogółem, maksymalne wartości obserwowano w badaniu *Vesikari 2020*. Zarówno

nieprzewidywane zdarzenia ogółem, jak i te związane z leczeniem, występowały w przypadku obu szczepionek z podobną częstością i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi – wyjątek stanowiło badanie *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie w grupie otrzymującej szczepienie TIV odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia nieprzewidywanych AEs związanych z leczeniem w porównaniu do szczepienia QIV: 3,49 (95% CI: 1,67; 7,30), p = 0,0009, NNH = 12 (95% CI: 6; 468).

W badaniu *Greenberg 2017* (populacja >60 lat, w tym konkretnym badaniu 65 lat i więcej) nieprzewidywane zdarzenia niepożądane odnotowano u 10,7% osób otrzymujących szczepionkę TIV, oraz 12,4% osób otrzymujących szczepionkę QIV, przy czym żadne ze zdarzeń nie było klasyfikowane jako natychmiastowe. Za związane ze szczepieniem uznano zdarzenia u 2,7% pacjentów szczepionych TIV, oraz 2,7% pacjentów szczepionych QIV. W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Pozostałe kategorie zdarzeń niepożądanych oceniane w badaniach. W populacji osób 18-60 lat, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) występowały stosunkowo rzadko – w przypadku osób otrzymujących szczepienie TIV, odnotowano je w dwóch badaniach i ich częstość wynosiła od 1,8% do 2,7%. Wśród osób szczepionych szczepionką QIV SAEs odnotowano w każdym badaniu, a ich częstość wynosiła od 0,5% do 2,7%. Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, które uznano by za związane ze stosowanym leczeniem. Podobnie, w analizowanych badaniach nie stwierdzono przypadku zakończenia badania z powodu wystąpienia

zdarzeń niepożądanych. Zgony obserwowano jedynie w badaniach *Pépin 2013* (QIV, 2/1116, 0,2%) oraz *Sesay 2018* (QIV, 3/1668, 0,2%) -w przypadku próby *Pépin 2013* podano, że były to przypadki wśród osób starszych i nie zostały uznane za związane ze szczepieniem (zawał serca oraz zgon z powodu raka piersi), natomiast w drugiej próbie nie skomentowano obserwowanych przypadków zgonu.

W populacji osób >60 lat odnotowano tylko 2 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych (0,9%), w grupie TIV. Nie uznano ich za związane ze szczepieniem. W badaniu *Greenberg 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Rzeczywista praktyka kliniczna – immunogenność

Odnaleziono publikację *Rasmussen 2023* prezentującą wyniki badania obserwacyjnego (*hospital-based study*) oceniającego odpowiedzi przeciwciał przeciw grypie u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi reumatoidalnymi (AIIRDs, z ang. *active autoimmune inflammatory rheumatoid diseases*), ze stratyfikacją według różnych typów szczepionek stosowanych w Danii na sezon 2018/2019: Vaxigrip, Influvac (szczepionki trójwalentne inaktywowane, TIV) i VaxigripTetra (szczepionka czterowalentna inaktywowana, QIV). Zgodnie z duńską ustawą o opiece zdrowotnej badanie to zostało zaklasyfikowane jako badanie klinicznej kontroli jakości (*quality assurance study*). Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.

Badanie *Rasmussen 2023* prowadzono w jednym ośrodku klinicznym w Północnej Danii, na Oddziale Reumatologii w Szpitalu Regionalnym. Do badania włączano dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS),

spondyloartropatia (SpA). Chorzy musieli być leżeni bDMARDs (z wyjątkiem rytuksymabu, dla którego w badaniach wykazano zmniejszoną odpowiedź przeciwciał po szczepieniu przeciw grypie), z lub bez konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs).

W badaniu oceniano efektywność szczepienia na podstawie oceny odpowiedzi przeciwciał po szczepieniu. 248 pacjentów z AIIRDs podlegało włączeniu do badania, spośród nich 120 (48%) otrzymało szczepionkę przeciw grypie na sezon 2018/2019, a 105 (51%) włączono do analizy miana przeciwciał przeciw grypie: N=54 otrzymało szczepionkę Vaxigrip, a N=23 szczepionkę VaxigripTetra. Szczepionki zawierały trzy powtarzające się szczepy: A/H1N1pdm09: A/Michigan/45/2015 pdm09-like, A/H3N2: A/Singapore//INFIMH-16-0019/2016, B/Victoria: B/Colorado/06/2017.

Średnia geometryczna miana przeciwciał ogółem u pacjentów po szczepieniu wyniosła 24,9 (95% CI: 21,7; 28,5) i była znacznie wyższa w porównaniu do GMT przed szczepieniem 10,5 (95% CI: 9,4; 11,7). W przypadku porównania GMT po podaniu szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra oszacowane wartości były podobne, wyniosły odpowiednio 21,7 (95% CI: 18,4; 25,5) i 20,5 (95% CI: 14,8; 28,3). Seroprotekcję (HA GMT ≥ 40) uzyskała 1/4 zaszczepionej populacji. W przypadku porównania szczepionek, więcej osób otrzymujących szczepienie szczepionką Vaxigrip uzyskało ochronne miano przeciwciał w porównaniu do pacjentów szczepionych produktem VaxigripTetra, odpowiednio 20% vs 13%.

Analizując miano przeciwciał przeciwko poszczególnym antygenom, najwyższe GMT stwierdzono dla szczepu A/H3N2, GMT = 41,4 (95% CI: 34,7; 49,4), w porównaniu do GMT = 20,5 (95% CI: 17,4; 24,2) w przypadku

szczepu B/Victoria i GMT = 18,3 (95% CI: 15,5; 21,6) w przypadku szczepu A/H1N1pdm09. Porównując rodzaj szczepionki, w obu przypadkach największe miano przeciwciał uzyskano dla szczepu A/H3N2, przy czym GMT było większe dla szczepionki Vaxigrip, GMT = 37,3 (95% CI: 30,0; 46,8), niż VaxigripTetra, GMT = 27,5 (95% CI: 18,3; 41,3).

Najwyższy wskaźnik seroprotekcji (HAI GMT ≥ 40) uzyskano dla szczepu A/H3N2 – 70% ogółem w populacji szczepionej oraz 67% w przypadku szczepionki Vaxigrip i 52% dla szczepionki VaxigripTetra.

Autorzy badania podali, że zabieg szczepienia nie miał wpływu na przebieg leczenia reumatycznego u pacjentów, a pacjenci przyjmujący metotreksat byli leczeni przez kilka miesięcy przed i po szczepieniu przeciwko grypie.

Rzeczywista praktyka kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wykonano na podstawie 2 dużych badań obserwacyjnych przedstawiających wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grypę: *Gandhi-Banga 2019* i *Serradell 2021*. Rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*) jest wymagany przez EMA od 2014 roku dla każdego sezonu szczepienia przeciw grypie celem szybkiego wykrycia i oceny potencjalnych nowych zdarzeń niepożądanych przed szczytowym okresem szczepień. W badaniu *Gandhi-Banga 2019* przedstawiono ocenę rutynowego nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2017/2018 w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV), śródskórnej trójwalentnej

inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Infanza 15 µg (TIV-ID) oraz nowozarejestrowanej czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Z kolei w badaniu *Serradell 2021* przedstawiono wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2018-2019 w Danii i Finlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV) i czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Głównym celem badań była ocena częstości niepożądanych reakcji (ADRs, z ang. *Adverse Drug Reactions*) poszczepiennych występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki. Badania dotyczyły populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek. Badania były finansowane przez Sanofi Pasteur.

Spośród ocenianej populacji przeważającą większość (około 98%) stanowiły osoby dorosłe (>18 lat). W badaniu *Gandhi-Banga 2019* szczepionkę TIV otrzymało 979 (97,4%) osób dorosłych i 26 (2,6%) dzieci i młodzieży, a w *Serradell 2021* szczepionkę TIV otrzymali wyłącznie dorośli, 1000 (100%), zaś szczepionkę QIV – 947 (99,0%) dorosłych i 10 (1%) dzieci i młodzieży w *Gandhi-Banga 2019*, a w *Serradell 2021* 974 (97,8%) dorosłych i 22 (2,2%) dzieci i młodzieży. W badaniach, poza informacją o liczebnościach poszczególnych grup wiekowych, nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki populacji otrzymującej szczepionkę przeciwko grypie.

Populacja dzieci i młodzieży. W raporcie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) spośród 26 dzieci poddanych szczepieniu TIV i 10 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

W przypadku raportu bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2018/2019**

(badanie *Serradell 2021*) u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat i 10 dzieci w wieku 6-12 lat poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania. Natomiast wśród 5 dzieci w wieku 13-17 lat u jednego dziecka (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]) raportowano 2 zdarzenia ADRs (40,0% [95% CI: 5,3; 85,3]). Jedno zdarzenie uznano za AESI (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]). W całym okresie obserwacji ADRs raportowano u 2 uczestników spośród 10 dzieci w wieku od 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni w obu przypadkach), oraz u 1 uczestnika spośród 5 dzieci w wieku 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa); nie raportowano żadnych ADRs u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat. W raporcie tym żadne z dzieci nie otrzymało szczepionki TIV (Vaxigrip) w danym sezonie.

Populacja osób dorosłych. W populacji osób dorosłych, w raporcie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) 13 osób spośród 979 poddanych szczepieniu TIV zgłosiło ADRs (1,3% [95% CI: 0,6; 2,0]) – raportowano 30 ADRs (3,0%), co stanowiło liczbowo nieco mniejszą częstość niż w przypadku szczepionki QIV, po której podaniu 18 spośród 947 zaszczepionych osób (1,9% [95% CI: 1,0; 2,7]) zgłosiło 39 ADRs (4,1%). Podobnie, AESI zgłosiło mniej osób szczepionych TIV – 9 osób (0,9% [95% CI: 0,3; 1,5]), 13 zdarzeń AESI (1,3%), w porównaniu do szczepionki QIV – 14 osób (1,5% [95% CI: 0,7; 2,2]), 19 zdarzeń AESI (2,0%).

Również w przypadku raportu bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2018/2019** (badanie *Serradell 2021*) częstość zgłaszanych ADRs i AESI była większa u osób otrzymujących szczepionkę QIV w porównaniu do TIV: 28 spośród 974 poddanych szczepieniu QIV (2,8% [95% CI: 1,8; 3,8]) zgłosiło 76 ADRs

(7,6% [95% CI: 6,1; 9,5]), a porównaniu do 11 spośród 1000 zaszczepionych TIV (1,1% [95% CI: 0,5; 1,8]) zgłaszających 27 ADRs (2,7% [95% CI: 1,8; 3,9]). Również częstość AESI była ponad dwukrotnie większa po szczepieniu QIV w porównaniu do TIV: 27 osób szczepionych QIV (2,7% [95% CI: 1,7; 3,7]) zgłosiło 47 AESI (4,7% [95% CI: 3,5; 6,2]), w porównaniu do 7 osób szczepionych TIV (0,7% [95% CI: 0,2; 1,2]), które zgłosiły 17 AESI (1,7% [95% CI: 1,0; 2,7]).

W badaniu *Serradell 2021* raportowano łącznie 26 zdarzeń AESI dla szczepionki TIV i 96 dla szczepionki QIV. Większość AESI miała łagodne (42,3% i 31,3%, odpowiednio dla TIV i QIV) lub umiarkowane nasilenie (odpowiednio 23,1% i 18,8%). Poważne AESI stanowiły kilkanaście procent spośród raportowanych zdarzeń.

Autorzy badań podają, że wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki i wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły. Po szczepieniu QIV w obu badaniach nie zgłoszono żadnych ciężkich (*serious*) ADRs, natomiast w przypadku TIV zdarzeń takich nie zgłoszono w badaniu *Gandhi-Banga 2019*, natomiast w *Serradell 2021* u jednego 82-letniego pacjenta zgłoszono 8 podejrzewanych ciężkich ADRs, których związek ze szczepionką nie mógł być jednak potwierdzony (brak dostępu do profilu medycznego pacjenta). W raportach bezpieczeństwa dla szczepionki QIV *Gandhi-Banga 2019* oraz *Serradell 2021* podano, że kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Natomiast porównanie częstości i rodzaju zgłaszanych działań niepożądanych (ADRs) i AESI dla szczepionki TIV w raportach bezpieczeństwa w aktualnym sezonie grupowym ze zdarzeniami zgłaszanymi w sezonie

poprzednim wskazało na podobny profil bezpieczeństwa i częstość zgłaszanych nowych zdarzeń.

Wnioski

W ostatnich latach udokumentowano znaczące zmiany w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy. Na początku pandemii COVID-19 (od marca 2020 r.), a nawet po ponownym wznowieniu krążenia wirusów grypy pod koniec 2021 r., wirusy z linii B/Yamagata wykrywano jedynie w kilku krajach na świecie i sytuacja ta utrzymuje się do chwili obecnej. W związku z globalnym zmniejszeniem liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez linię B/Yamagata konieczna była weryfikacja strategii opracowywania szczepionek przeciw grypie. Począwszy od sezonu grypowego 2024/2025 zaleca się, by wszystkie dostępne szczepionki przeciw grypie zawierały trzy szczepy wirusa, dwa dla podtypu A i jeden dla podtypu B.

Celem dostosowania aktualnej praktyki refundacyjnej w Polsce do zaleceń dotyczących składu szczepionek oraz ich walentności oraz do aktualnych wytycznych praktyki klinicznej jest objęcie finansowaniem szczepionki inaktywowanej trójwalentnej (TIV) przeciwko grypie – Vaxigrip, zawierającej tylko jeden szczep B/Victoria.

Ogółem, w odnalezionych badaniach obserwowano oba oceniane typy szczepionek wykazywały podobną istotną odpowiedź immunologiczną ocenianą przyrostem miana przeciwciał, serokonwersją i seroprotekcją w zakresie trzech nieróżniących antygenów wirusa grypy oraz podobne bezpieczeństwo. Obserwacje te wskazują, że dodanie lub usunięcie antygeny dla wirusa typu B w linii Yamagata w szczepionce

przeciw grypie nie wpływa istotnie na immunogenność pozostałych antygenów, nie zmienia również profilu bezpieczeństwa stosowanego preparatu. Usunięcie antygeny dla wirusa, który przestał krążyć w środowisku stanowi więc uzasadniony krok, bez negatywnego wpływu na jej skuteczność, ustaloną w wielu badaniach klinicznych i uznaną przez światowe agencje regulujące politykę lekową danego państwa. Warto zaznaczyć, że usunięcie dodatkowego antygeny nie zmienia metody wytwarzania ani składu substancji dodatkowych szczepionki, przez co nie obserwuje się różnic np. w profilu bezpieczeństwa preparatów trójwalentnych i czterowalentnych. Szczepionki TIV, zgodnie z rekomendacją światowych agencji, powinny zastąpić obecnie stosowane szczepionki czterowalentne, z uwagi na nową sytuację epidemiologiczną na świecie.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vaxigrip, trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (TIV), w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B poprzez:

- czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz
- bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej 6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.

Aktualnie w Polsce refundowana jest czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (QIV). Zgodnie jednak z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia dla półkuli północnej oraz rekomendacjami Unii Europejskiej, wskazane jest obecnie stosowanie szczepionek trójwalentnych, obejmujących dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B/Victoria. Wynika to z obserwowanego od czasu pandemii COVID-19 globalnego spadku liczby przypadków zakażeń wirusem grypy B/Yamagata (Caini 2024). W konsekwencji zachodzi potrzeba wprowadzenia szczepionki TIV (Vaxigrip), co stanowi główne uzasadnienie wniosku refundacyjnego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (Higgins 2024).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 22 sierpnia 2025 r.):

- *International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV)* – z lat 2019-2024;
- *ISPOR Annual European Congress* – z lat 2019-2024;
- *Infectious Diseases Week* – z lat 2019-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli

otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

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

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

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

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	influenza vaccine[all]	45446
2	influenza vaccination[all]	11678
3	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]	953
4	inactivated[all] OR split-virion[all]	258359
5	#1 OR #2 OR #3	47217
6	#4 AND #5	5887
7	quadrivalent[all]	379
8	#6 AND #7	467
9	vaxigriptetra[all] OR "vaxigrip tetra"[all] OR "vaxigrip"[all]	130
10	#8 OR #9	583

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

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim	41273
2	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim	21918
3	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND vaccination AND [embase]/lim	573
4	(inactivated OR 'split virion') AND [embase]/lim	74003
5	#1 OR #2 OR #3	47445
6	#4 AND #5	5851
7	quadrivalent AND [embase]/lim	3776

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	#6 AND #7	505
9	(vaxigriptetra OR 'vaxigrip tetra' OR 'vaxigrip') AND [embase]/lim	611
10	#8 OR #9	1089

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

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	influenza vaccine	4990
2	influenza vaccination	4099
3	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination	77
4	inactivated or split-virion	4423
5	#1 OR #2 OR #3	5641
6	#4 AND #5	1710
7	quadrivalent	1225
8	#6 AND #7	334
9	vaxigriptetra OR "vaxigrip tetra" OR "vaxigrip"	118
10	#8 OR #9	430

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 sierpnia 2025 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Vaxigrip 2025*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- Osoby dorosłe, w tym kobiety w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia, u których szczepionka jest stosowana w celu uodpornienia czynnego - Niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży	Dopuszcza się włączenie prób prowadzonych w szerszej populacji, pod warunkiem wyróżnienia wyników w populacji docelowej
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Vaxigrip/Fluzone- szczepionka inaktywowana trójwalentna przeciw grypie w standardowej dawce (TIV)	Wykluczano publikacje opisujące szczepionki trójwalentne inaktywowane w standardowej dawce o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		trójwalentne atenuowane, szczepionki trójwalentne wysokodawkowe, szczepionki trójwalentne rekombinowane
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	VaxigripTetra- szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie w standardowej dawce (QIV)	- Wykluczano publikacje opisujące szczepionki z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki czterowalentne atenuowane, szczepionki czterowalentne wysokodawkowe, szczepionki czterowalentne rekombinowane - Wykluczano publikacje opisujące inne nierefundowane, dopuszczone w Polsce szczepionki inaktywowane czterowalentne przeciw grypie
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- Immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA dla podtypów wirusa A H1N1, H3N2 i linii wirusa B/Victoria; - średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT); - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); - serokonwersja; - seroprotekcja; - Bezpieczeństwo	- Skuteczność kliniczna - Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	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 trójwalentnej Vaxigrip/Fluzone ze szczepionką czterowalentną VaxigripTetra, opublikowane w formie pełnotekstowej	- Badania wczesnej, I/II fazy - Badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - Opisy przypadków, serie przypadków - Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

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

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały produkt leczniczy Vaxigrip w populacji osób od 6 miesiąca życia. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Zgodnie z zaleceniami EMA (*EMA 2016*) i FDA (*FDA 2007*) ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla **każdego zawartego w szczepionce szczepu**. Należy uwzględnić badanie swoistych poziomów mian **przeciwciał przeciw hemaglutyninie** w teście hamowania hemaglutynacji (ang. *hemagglutination-inhibition* – HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (w 21 lub 28 dniu), które nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki oraz **test seroneutralizacji**, oceniający funkcjonalne przeciwciała, zazwyczaj przeprowadzany jako ocena zdolności ludzkiej surowicy w różnych rozcieńczeniach do hamowania namnażania wirusa grypy.

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

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

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

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2024). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie

częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 22 sierpnia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 608 w Pubmed, 1138 w Embase i 423 w Cochrane (łącznie 2169, w tym 707 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 243 opracowania wtórne, spośród których 12 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych (PS) oceniających trzywalentną szczepionkę inaktywowaną przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki czterowalentnej inaktywowanej (QIV) populacji osób w wieku od 6 miesiąca życia. Przeglądy musiały prezentować ocenę immunogenności i/lub bezpieczeństwa. Takie szersze podejście zaprezentowano ze względu na brak opracowań prezentujących ocenę bezpośrednio dla produktu leczniczego Vaxigrip w porównaniu do refundowanych w Polsce szczepionek QIV (VaxigripTetra). Wykluczano jednak przeglądy, w których nie włączono żadnego badania dotyczącego oceny szczepionki Vaxigrip uwzględnionego w niniejszym raporcie.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 7 przeglądów systematycznych: 6 z metaanalizą, *Huang 2020, Liang 2021, Minozzi 2022, Moa 2016, Veroniki 2024, Wei 2023*, oraz 1 bez metaanalizy *Carregaro 2023*.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe^).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 14	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Carregaro 2023</i>	+	+	+	+	+	nd.	+	+	nd.	Wysoka wiarygodność
<i>Huang 2020</i>	–	+	nd.	–	+	+	–	nd.	–	Krytycznie niska wiarygodność

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 14	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Liang 2021</i>	–	+/-	nd.	–	+	+	+	nd.	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Minozzi 2022</i>	+	+/-	nd.	+	+	+	–	nd.	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Moa 2016</i>	–	+/-	nd.	–	+	+	+	nd.	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Veroniki 2024</i>	+	+	nd.	–	+	+	–	nd.	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Wei 2023</i>	+	+/-	nd.	–	+	+	+	nd.	–	Krytycznie niska wiarygodność

[^] Jako pytania kluczowe dla przeglądów systematycznych bez metaanalizy uznaje się następujące: 2, 4, 5, 7, 9, 13, 14. W przypadku przeglądów z metaanalizą są to pytania: 2, 4, 7, 9, 11, 13 i 15.

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności. Jedynie przegląd systematyczny *Carregaro 2023* uzyskał ocenę wysokiej wiarygodności, ponieważ nie posiadał niekluczowych/niekrytycznych ograniczeń i dostarczał dokładnych i wyczerpujących podsumowań wyników badań włączonych do przeglądu – należy jednak zwrócić uwagę, że w przeglądzie tym nie włączano badań pierwotnych, lecz włączano przeglądy systematyczne.

Włączone przeglądy różniły się pod względem ocenianej populacji. W przeglądzie *Carregaro 2023* oceniano populację ogólną, podobnie jak w *Minozzi 2022*, gdzie wyniki prezentowano w podziale na grupy wiekowe: dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku ≥ 61 lat) i dzieci (w tym dzieci ≤ 5 lat). W pozostałych przeglądach skupiono się na populacji osób dorosłych lub dzieci. W przeglądzie *Moa 2016* oceniano osoby dorosłe ogółem, w *Liang 2021* – dorosłe w wieku 18-64 lata, a w *Veroniki 2024* – osoby w podeszłym wieku ≥ 60 lat. W kilku przeglądach oceniano wyłącznie populację dzieci – w *Huang 2020* włączano badania prowadzone w populacji dzieci i młodzieży (przedstawiono wyniki w podziale na dwie kategorie wiekowe: u małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat oraz w grupie dzieci od 3 do 18 lat), a w *Wei 2023* w populacji małych dzieci w wieku 6 do 35 miesięcy. Z tego powodu przeglądy różniły się pod względem włączonych badań, jednak we wszystkich sprecyzowano, że włączano wyłącznie badania z randomizacją.

Odmiernym pod względem metodyki był przegląd systematyczny *Carregaro 2023*, którego celem było podsumowanie dowodów pochodzących z przeglądów systematycznych, które badały immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek przeciw grypie czterowalentnych (QIV) w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi (TIV) w populacji ogólnej. Przegląd ten, jako jedyny, charakteryzował się wysoką wiarygodnością w ocenie AMSTAR 2. Włączono w nim 5 przeglądów systematycznych, które

były również włączone do niniejszego raportu: *Moa 2016*, *Huang 2020*, *Liang 2021*, *Minozzi 2022*, oraz jeden *Meng 2018* nie uwzględniony w raporcie z uwagi na język publikacji (chiński). W przeglądzie tym ocenę immunogenności wykonano tylko w ramach niezgodności linii w szczepionkach: QIV B/Victoria vs TIV z B/Yamagata lub QIV B/Yamagata vs TIV z B/Victoria, więc nie uwzględniono ich w raporcie. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa stwierdzono, że profil bezpieczeństwa szczepionki QIV jest podobny do TIV, bez doniesień o poważnych lub ogólnoustrojowych zdarzeniach niepożądanych. Jednak w przypadku QIV występuje większa częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia. Autorzy przeglądu zalecają jednak ostrożność w interpretacji wyników analizowanych przeglądów ze względu na wysokie ryzyko stroniczości w procesie selekcji i brak rejestracji protokołów dla niektórych PS. Niniejszy przegląd zaleca, aby badacze dostarczali jaśniejszych informacji dotyczących identyfikacji i wyboru badań do analiz, a także prospektywnej rejestracji protokołów. Niemniej wskazuje podobne bezpieczeństwo stosowania obu typów szczepionek.

Autorzy przeglądów oceniających inaktywowane szczepionki przeciw grypie w populacji dzieci stwierdzili, że immunogenność szczepionek QIV i TIV była podobna dla zgodnych szczepów grypy. Ogółem profil bezpieczeństwa między analizowanymi rodzajami szczepionek był podobny i akceptowalny, z tym, że szczepionka QIV charakteryzowała się znamienne większą częstością występowania bólu w miejscu iniekcji (*Huang 2020*), i powodowała stosunkowo częstsze występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia niż TIV, zwłaszcza obrzęku (*Wei 2023*). Autorzy przeglądu *Wei 2023* zwracają uwagę na niewielką liczbę badań prowadzonych w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy, sugerując konieczność dalszych badań w tej grupie wiekowej.

W populacji osób dorosłych szczepionka inaktywowana QIV wywołała porównywalne odpowiedzi immunologiczne do szczepionki TIV dla szczepów A i linii B wspólnych dla QIV i TIV. Przeprowadzona metaanaliza w przeglądzie *Moa 2016* wskazuje, że QIV w porównaniu do TIV był dobrze tolerowany i wykazywał podobną immunogenność dla wszystkich czterech szczepów. W przeglądzie *Minozzi 2022* w przeprowadzonych metaanalizach, w ocenie bezpieczeństwa u osób dorosłych i w starszym wieku wykazano, że szczepionka TIV powodowała istotnie częstsze występowanie miejscowych AEs (wynik był również istotny w podgrupie osób w wieku ≥ 61 lat), jednak należy zwrócić uwagę, że w metaanalizie wykorzystano wiele badań (również niespełniających kryteriów włączenia w niniejszym raporcie). Z kolei w metaanalizie przeprowadzonej w przeglądzie *Liang 2021* nie wykazano istotnych różnic pomiędzy QIV i TIV w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych, co świadczyło o porównywalnym bezpieczeństwie obu interwencji. Należy zauważyć, że wyniki analizy bezpieczeństwa porównujące szczepionkę QIV i TIV różnią się w zależności od przeglądu – od braku różnic, poprzez istotne

różnice dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych. Wyniki to z faktu uwzględnienia różnych badań w prowadzonych metaanalizach, należy więc do tych wyników podchodzić z ostrożnością. Ponadto, autorzy przeglądów nadmieniają, że niewiele badań prowadzono w populacji osób w podeszłym wieku, dlatego też potrzeba więcej badań w tej grupie wiekowej.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<i>Carregaro 2023</i> Celem przeglądu jest podsumowanie dowodów pochodzących z przeglądów systematycznych, które badały immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek przeciw grypie czterowalentnych (QIV) w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi (TIV) w populacji ogólnej. <u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o potencjalnym konflikcie interesów jednego autora, reszta autorów zadeklarowała brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu.	<u>Przegląd systematyczny</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: zakres dat od początku do grudnia 2022: Web of Science (1945–2022), EMBASE (Excerpta Medica Database, 1947–2022), MEDLINE via PUBMED (National Library of Medicine, 1950–2022), CINAHL (1982–2022), LILACS (1982–2022), Cochrane Library (1988–2022), SCOPUS (1996–2022). Podano słowa kluczowe, kwerendy i liczby trafień. Nie zastosowano restrykcji językowych i czasowych. Sprawdzono referencje włączonych PS i bazę danych rejestru PROSPERO. Wyniki strategii wyszukiwania zostały również zweryfikowane w bazie danych Epistemonikos. - Oceniana populacja: populacja ogólna (>6 m.ż.). Wykluczano badania uwzględniające uczestników z obniżoną odpornością. - Oceniana interwencja: inaktywowana szczepionka przeciw grypie podawana domięśniowo (ocena tego rodzaju szczepionki ze względu na najczęstsze stosowanie na świecie): QIV i TIV. - Punkty końcowe: immunogenność, bezpieczeństwo. - Rodzaj badań: przeglądy systematyczne (PS), które obejmowały albo	Włączono 5 PS: <i>Moa 2016, Huang 2020, Liang 2021, Minozzi 2022</i> (wszystkie włączone do niniejszego raportu) oraz <i>Meng 2018</i> (nie włączone do niniejszego raportu – PS w języku chińskim).	Wyniki przedstawione we włączonych PS Wyniki immunogenności (SCR, SPR) porównano w ramach niezgodności linii: QIV B/Victoria vs TIV z B/Yamagata lub QIV B/Yamagata vs TIV z B/Victoria – w niniejszym raporcie nie oceniano porównania immunogenności niepasujących szczepów, oceniano jedynie szczepy powtarzające się w QIV i TIV, a spośród szczepów B tylko linię Victoria. Bezpieczeństwo – liczba zdarzeń po szczepieniu QIV vs pooled-TIV; przedstawiono liczbę zdarzeń na 1000 w grupie TIV vs QIV, Efekt względny między grupami RR (95% CI), N uczestników (n badań RCT) Spodziewane reakcje w miejscu wstrzyknięcia <i>Huang 2020</i>: 485 vs 441, RR = 0,91 (0,73; 1,14), 9311 (7 RCTs) Spodziewane reakcje ogólnoustrojowe <i>Huang 2020</i>: 420 vs 462, RR = 1.10 (0.93 to 1.29), 10094 (6 RCTs) Niespodziewane reakcje ogólnoustrojowe <i>Huang 2020</i>: 347 vs 358, RR = 1.03 (0.94 to 1.14), 15714 (8 RCTs) SAEs <i>Huang 2020</i>: 14 vs 13, RR = 0.91 (0.67 to 1.23), 15925 (9 RCTs) Ból (reakcje w miejscu iniekcji) <i>Huang 2020</i>: 430 vs 469, RR = 1.09 (1.02 to 1.17), 11113 (8 RCTs) Gorączka (reakcje w miejscu iniekcji)	Bezpieczeństwo szczepionki QIV jest podobne do TIV, bez doniesień o poważnych lub ogólnoustrojowych zdarzeniach niepożądanych. Jednak w przypadku QIV występuje większa częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia. Autorzy zalecają ostrożność w interpretacji wyników analizowanych PS ze względu na wysokie ryzyko stronniczości w procesie selekcji i brak rejestracji protokołów. Niniejszy przegląd zaleca, aby badacze dostarczali jaśniejszych informacji dotyczących identyfikacji i wyboru badań do PS, a także prospektywnej rejestracji protokołów.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	randomizowane badania kliniczne, albo nierandomizowane badania kliniczne. Wykluczano badania porównujące QIV vs PBO lub vs jakąkolwiek inną niż TIV szczepionka. <u>AMSTAR 2</u>: Wysoka wiarygodność.		<i>Huang 2020</i>: 370 vs 392, RR = 1.06 (0.93 to 1.20), 8360 (6 RCTs) Drażliwość (reakcje w miejscu iniekcji) <i>Huang 2020</i>: 370 vs 355, RR = 0.96 (0.79 to 1.17), 7998 (5 RCTs) Reakcje miejscowe, dorośli (>18 lat) <i>Moa 2016</i>: 459 vs 533, RR = 1.16 (0.96 to 1.40), 2344 (3 RCTs) Reakcje ogólnoustrojowe, dorośli (>18 lat) <i>Moa 2016</i>: 351 vs 376, RR = 1.07 (0.95 to 1.20), 2344 (3 RCTs) Ból w miejscu iniekcji, dorośli (>18 lat) – QIV vs B/Victoria <i>Moa 2016</i>: 407 vs 464, RR = 1.14 (0.93 to 1.40), 6104 (4 RCTs) Reakcje miejscowe <i>Liang 2021</i>: 407 vs 452, RR = 1.11 (1.00 to 1.23), 5672 (6 RCTs) Reakcje ogólnoustrojowe <i>Liang 2021</i>: 310 vs 325, RR = 1.05 (0.97 to 1.13), 5672 (6 RCTs)	
Huang 2020 Celem przeglądu jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do szczepionek trójwalentnych u dzieci i młodzieży <u>Konflikt interesów</u>: nie zgłoszono konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: Pubmed, Embase oraz Cochrane Library (wyszukiwania do dnia 12 lutego 2019). Podano kwerendy wyszukiwania. Dodatkowo przeszukiwano istotne czasopisma, takie jak „Vaccine” oraz referencje do odnalezionych danych. Nie podano, aby zastosowano ograniczenia ze względu na język publikacji.	Do przeglądu włączono 9 badań RCT, w tym 3 badania spełniające kryteria włączenia do raportu: <i>Pépin 2019</i>, <i>Pépin 2016</i>, <i>Greenberg 2014</i>	Wyniki Przedstawiono wyniki dla pojedynczych badań spełniających kryteria włączenia do raportu dla porównania QIV vs TIV-pooled. SCR w 21 dniu po szczepieniu, dzieci 6 mies. do 3 lat, QIV vs TIV-pooled – RR (95% CI): Szczep A/H1N1 <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,02 (0,99; 1,06) <i>Pépin 2019</i>: RR = 0,99 (0,90; 1,09) Szczep A/H3N2	W każdej grupie wiekowej dzieci i nastolatków immunogenność QIV dla zgodnych szczepów grypy była podobna do TIV. Ogółem profil bezpieczeństwa między analizowanymi rodzajami szczepionek był podobny i akceptowalny, z tym, że czterowalentna inaktywowana szczepionka charakteryzowała się znamienne

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	- Oceniana populacja: zdrowe dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 18 lat (włącznie); wykluczano badania na zwierzętach, w populacji dorosłych lub osób z obniżoną odpornością (<i>immunocompromised</i>). - Oceniana interwencja: porównanie grup QIV vs TIV (TIV-Vic [A/H1N1, A/H3N2 i B/Victoria] lub TIV-Yam [A/H1N1, A/H3N2 i B/Yamagata]); QIV zawierał 15 mg każdego ze szczepu, podobnie jak TIV; szczepionki powinny zawierać 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu, a uczestnicy otrzymywali je w postaci iniekcji dożylniej w dawce 0,5 ml lub 7,5 µg hemaglutyniny podawane jako dawka 0,25 ml; wykluczano próby, gdzie białko szczepionki składało się z podjednostek, atenuowanych wirusów bądź rekombinowanego białka. - Punkty końcowe: immunogenność i bezpieczeństwo. - Rodzaj badań: badania RCT (wykluczano badania eksperymentalne [<i>experimental</i>] oraz obserwacyjne próby epidemiologiczne [<i>observational epidemiologic studies</i>]); ponadto nie włączano także prób, w których dane były niekompletne, prób, gdzie nie podano informacji o liczbie pacjentów poddanych analizie surowicy, o liczbie przeprowadzonych szczepień, a także bez danych wymaganych w badaniu.		<i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,03 (1,00; 1,06) <i>Pépin 2019</i>: RR = 1,01 (0,90; 1,13) Szczep B/Victoria <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,48 (1,31; 1,68) <i>Pépin 2019</i>: RR = 0,73 (0,63; 0,85) SCR w 21 dniu po szczepieniu, dzieci 3-18 lat, QIV vs TIV-pooled – RR (95% CI): Szczep A/H1N1 <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,11 (1,07; 1,15) <i>Pépin 2016</i>: RR = 1,00 (0,91; 1,09) Szczep A/H3N2 <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,05 (1,01; 1,10) <i>Pépin 2016</i>: RR = 0,65 (0,62; 0,68) Szczep B/Victoria <i>Greenberg 2014</i>: RR = 2,01 (1,84; 2,20) <i>Pépin 2016</i>: RR = 0,94 (0,89; 0,99) SPR w 21 dniu po szczepieniu, dzieci 3-18 lat, QIV vs TIV-pooled – RR (95% CI): Szczep A/H1N1 <i>Pépin 2016</i>: RR = 2,03 (1,82; 2,27) Szczep A/H3N2 <i>Pépin 2016</i>: RR = 2,04 (1,83; 2,28) Szczep B/Victoria <i>Pépin 2016</i>: RR = 0,99 (0,98; 1,01) Bezpieczeństwo, QIV vs TIV-pooled – RR (95% CI): Spodziewane reakcje w miejscu iniekcji <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,02 (0,97; 1,06) <i>Pépin 2016</i>: RR = 0,22 (0,15; 0,31) <i>Pépin 2019</i>: RR = 1,16 (1,00; 1,36)	większą częstością występowania bólu w miejscu iniekcji.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność.		Spodziewane reakcje ogólnoustrojowe <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,30 (1,22; 1,38) <i>Pépin 2016</i>: RR = 1,15 (1,01; 1,31) <i>Pépin 2019</i>: RR = 0,98 (0,87; 1,09) Niespodziewane reakcje niepożądane <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,15 (1,07; 1,23) <i>Pépin 2016</i>: RR = 1,17 (0,99; 1,37) <i>Pépin 2019</i>: RR = 0,91 (0,84; 0,98) SAEs <i>Greenberg 2014</i>: RR = 0,98 (0,58; 1,66) <i>Pépin 2016</i>: RR = 1,40 (0,46; 4,23) <i>Pépin 2019</i>: RR = 1,10 (0,63; 1,94) Reakcje w miejscu iniekcji Ból <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,09 (1,01; 1,17) <i>Pépin 2016</i>: RR = 1,02 (0,91; 1,14) Gorączka <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,06 (0,88; 1,27) <i>Pépin 2016</i>: RR = 1,29 (0,82; 2,02) Drażliwość <i>Greenberg 2014</i>: RR = 1,02 (0,94; 1,10)	
Liang 2021 Celem przeglądu jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanych czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (TIV)	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: Cochrane Library, PubMed, EMBASE, China Biology Medicine disc (CBMdisc), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data. Przeszukano clinicaltrials.gov	Włączono 9 badań RCT, w tym 3 badania, które spełniały kryteria włączenia do niniejszego raportu: <i>Greenberg 2013</i>, <i>Pépin 2013</i>, <i>Sesay 2018</i>	Wyniki metaanalizy – ocena immunogenności: - RR dla wskaźnika serokonwersji dla szczepu A ogółem (QIV vs TIV): 0,98 (95% CI: 0,96; 1,01), p = 0,77 - RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 1,04 (95% CI: 0,98; 1,12), p = 0,21	Nie wykazano istotnych różnic w występowaniu serokonwersji i seroprotekcji w odpowiedzi na szczepienie QIV vs TIV dla szczepów zawartych w obu szczepionkach. Wykazano istotnie większą częstość osiągnięcia serokonwersji i seroprotekcji po szczepieniu QIV w

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Podano słowa kluczowe. Nie podano szczegółowo zastosowanych kwerend.		- RR dla wskaźnika seroprotekcji dla szczepu A ogółem (QIV vs TIV): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00), $p = 0,70$ - RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 1,01 (95% CI: 0,99; 1,03), $p = 0,53$	porównaniu do TIV dla szczepu wirusa grypy B występującego jedynie w QIV. Wskazuje to na brak odporności krzyżowej obejmującej szczep wirusa B nieuwzględniony w TIV.
<u>Źródło finansowania</u> : podano źródła finansowania przeglądu	Podano informacji o restrykcjach językowych. - Oceniana populacja: zdrowe osoby w wieku 18-64 lat. - Oceniana interwencja: szczepienie czterowalentną lub trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie. - Punkty końcowe: wskaźnik serokonwersji, wskaźnik seroprotekcji, bezpieczeństwo. - Rodzaj badań: RCT. <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność.		Wyniki metaanalizy – ocena bezpieczeństwa: - RR dla miejscowych AEs (QIV vs TIV): 1,11 (95% CI: 1,00; 1,23), $p = 0,06$ - RR dla ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 1,05 (95% CI: 0,97; 1,13), $p = 0,22$ Wyniki badania <i>Greenberg 2013</i>: - Wskaźnik serokonwersji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Victoria): 56/94 vs 64/93, RR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,07), - Wskaźnik serokonwersji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 62/94 vs 73/93, RR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01), - Wskaźnik serokonwersji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 56/94 vs 66/93, RR = 0,84 (95% CI: 0,68; 1,04), - Wskaźnik seroprotekcji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Victoria): 91/94 vs 89/93, RR = 1,01 (95% CI: 0,96; 1,07), - Wskaźnik seroprotekcji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 89/94 vs 90/93, RR = 0,98 (95% CI: 0,92; 1,04), - Wskaźnik seroprotekcji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 540/556 vs 110/113, RR = 1,00 (95% CI: 0,96; 1,03),	Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy QIV i TIV w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych, co świadczyło o porównywalnym bezpieczeństwie obu interwencji.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			• Częstość występowania miejscowych AEs (QIV vs TIV): 91/190 vs 185/380, RR = 0,98 (0,82; 1,18) • Częstość występowania ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 64/190 vs 128/380, RR = 1,00 (0,78; 1,28) Wyniki badania <i>Pepin 2013</i>: • Wskaźnik serokonwersji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Victoria): 401/556 vs 81/113, RR = 1,01 (95% CI: 0,89; 1,14), • Wskaźnik serokonwersji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 414/556 vs 87/113, RR = 0,97 (95% CI: 0,86; 1,08), • Wskaźnik serokonwersji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 385/556 vs 69/113, RR = 1,13 (95% CI: 0,97; 1,33), • Wskaźnik seroprotekcji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Victoria): 536/556 vs 109/113, RR = 1,00 (95% CI: 0,96; 1,04), • Wskaźnik seroprotekcji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 540/556 vs 110/113, RR = 1,00 (95% CI: 0,96; 1,03), • Wskaźnik seroprotekcji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 553/556 vs 112/113, RR = 1,00 (95% CI: 0,99; 1,02), • Częstość występowania miejscowych AEs (QIV vs TIV): 539/1115 vs 192/449, RR = 1,13 (1,00; 1,28) • Częstość występowania ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 425/1115 vs 154/449, RR = 1,11 (0,96; 1,29)	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			Wyniki badania <i>Sesay 2018</i>: - Wskaźnik serokonwersji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Victoria): 534/833 vs 181/278, RR = 0,98 (95% CI: 0,89; 1,09), - Wskaźnik serokonwersji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 551/832 vs 204/278, RR = 0,90 (95% CI: 0,83; 0,98), - Wskaźnik serokonwersji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 590/832 vs 98/140, RR = 1,01 (95% CI: 0,90; 1,14), - Wskaźnik seroprotekcji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Victoria): 818/833 vs 270/278, RR = 1,01 (95% CI: 0,99; 1,03), - Wskaźnik seroprotekcji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 815/832 vs 274/278, RR = 0,99 (95% CI: 0,98; 1,01), - Wskaźnik seroprotekcji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 830/832 vs 140/140, RR = 1,00 (95% CI: 0,99; 1,01), - Częstość występowania miejscowych AEs (QIV vs TIV): 484/833 vs 160/278, RR = 1,01 (0,90; 1,13) - Częstość występowania ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 354/833 vs 113/278, RR = 1,05 (0,89; 1,23)	
Minozzi 2022 Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych typów szczepionek trójwalentnych i czterowalentnych stosowanych w prewencji grypy w podgrupach pacjentów	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u> <u>Przeszukane bazy danych:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE (PubMed), EMBASE od 1991 roku do 15.12.2020	Do przeglądu ogółem włączono 231 badań, do metaanalizy sieciowej – 220, w analizie pacjentów dorosłych oraz w starszym wieku uwzględniono 40 badań, w tym 9 badań włączonych również w niniejszym raporcie: <i>Cadorna-</i>	Wyniki metaanalizy sieciowej (<i>Pairwise meta-analyses</i>), ocena bezpieczeństwa w podgrupie osób dorosłych i w starszym wieku (wyniki z tabeli w załączniku do publikacji): RR dla częstości występowania ogólnoustrojowych AEs (TIV vs QIV): 1,03 (95% CI: 0,98; 1,08)	W ocenie bezpieczeństwa u osób dorosłych i w starszym wieku wszystkie szczepionki oprócz TIV powodowały istotnie częstsze występowanie ogólnoustrojowych AEs,

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
wyróżnionych ze względu na wiek i obecność chorób współistniejących. <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali możliwe konflikty interesów. <u>Źródło finansowania</u> : podano źródła finansowania przeglądu.	Nie zastosowano restrykcji językowych. Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania. - Oceniana populacja: osoby zdrowe (dzieci, dorośli w wieku 18-60 lat, osoby starsze w wieku ≥ 61 lat), kobiety w ciąży, osoby ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypy z powodu chorób współistniejących. - Oceniana interwencja: szczepionki przeciw grypie czterowalentne lub trójwalentne różnych typów. - Punkty końcowe: częstość występowania grypy potwierdzonej laboratoryjnie, hospitalizacji, choroby grypopodobnej, grypowego zapalenia płuc lub choroby dolnych dróg oddechowych, śmiertelność ogólna i związana z grypą, bezpieczeństwo. - Rodzaj badań: RCT. <u>AMSTAR 2</u> : Krytycznie niska wiarygodność.	<i>Carlos 2015, Greenberg 2014, Greenberg 2013, Greenberg 2017, Pépin 2013, Pepin 2019, Pepin 2016, Sesay 2018, Vesikari 2020</i>	- RR dla częstości występowania miejscowych AEs (TIV vs QIV): 1,14 (95% CI: 1,08; 1,21) - RR dla śmiertelności bez względu na przyczynę (TIV vs QIV): 1,67 (95% CI: 0,55; 5,04) Osoby starsze ≥ 61 lat - RR dla częstości występowania ogólnoustrojowych AEs (TIV vs QIV): 1,06 (95% CI: 0,92; 1,23) - RR dla częstości występowania miejscowych AEs (TIV vs QIV): 1,22 (95% CI: 1,01; 1,46) - RR dla śmiertelności bez względu na przyczynę (TIV vs QIV): 2,43 (95% CI: 0,12; 47,37) Wyniki metaanalizy sieciowej, ocena bezpieczeństwa w podgrupie dzieci (wyniki z suplementu): - RR dla częstości występowania ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 0,98 (95% CI: 0,87; 1,1) - RR dla częstości występowania miejscowych AEs (QIV vs TIV): 1,0 (95% CI: 0,90; 1,2) Dzieci ≤ 5 lat - RR dla częstości występowania ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 0,96 (95% CI: 0,79; 1,2) - RR dla częstości występowania miejscowych AEs (TIV vs QIV): 0,96 (95% CI: 0,81; 1,14)	jednak nie były to reakcje istotne klinicznie. Przy porównaniu QIV z TIV nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.
Moa 2016 Celem przeglądu jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie u osób dorosłych . <u>Konflikt interesów</u> : podano informacje o potencjalnym konflikcie interesów jednego autora, reszta autorów zadeklarowała brak konfliktu interesów.	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> : <u>Przeszukane bazy danych</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), Scopus Web of Science od początku do 30.06.2015 r. włącznie. Zastosowano restrykcje językowe (włączano tylko publikacje w języku angielskim).	Do przeglądu włączono 5 badań RCT, w tym 2 badania, które spełniały kryteria włączenia do niniejszego raportu: <i>Greenberg 2013, Pepin 2013</i> .	Wyniki immunogenności, QIV vs TIV. Wyniki przedstawiono w następujący sposób: n/N QIV vs n/N TIV, RR (95% CI). SPR dla A/H1N1 (TIV-Vic) <i>Greenberg 2013</i>: 176/189 vs 168/187, RR = 1,04 (0,97; 1,10) <i>Pépin 2013</i>: 1037/1112 vs 210/226, RR = 1,00 (0,96; 1,04)	U osób dorosłych szczepionka inaktywowana QIV wywołała porównywalne odpowiedzi immunologiczne do TIV dla szczepów A i linii B wspólnych dla QIV i TIV, i wykazała statystycznie istotnie wyższą immunogenność dla linii B nieuwzględnionej w szczepionce TIV. Przeprowadzona

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<u>Źródło finansowania</u>: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.	Nie podano słów kluczowych. Nie podano zastosowanych kwerend. - Oceniana populacja: osoby dorosłe (≥ 18 lat), w przypadku takich danych również analiza osób w wieku >60 lat. - Oceniana interwencja: inaktywowana szczepionka przeciw grypie podawana domięśniowo: QIV i TIV. Zarówno szczepionki QIV, jak i TIV zawierały 15 μg hemaglutyniny na szczep i podawano je w dawce 0,5 ml domięśniowo. - Punkty końcowe: immunogenność i bezpieczeństwo. - Rodzaj badań: RCT. Wykluczano badania na zwierzętach, eksperymentalne i obserwacyjne badania epidemiologiczne, badania porównujące QIV do PBO lub szczepionki adjuwantowej czterowalentnej, i RCT porównujące QIV i TIV stosując inne drogi podawania szczepionki. <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność.		SPR dla A/H3N2 (TIV-Vic) <i>Greenberg 2013</i>: 179/189 vs 180/187, RR = 0,98 (0,94; 1,03) <i>Pépin 2013</i>: 1061/1112 vs 218/226, RR = 0,99 (0,96; 1,02) SPR dla B/Victoria (TIV-Vic) <i>Greenberg 2013</i>: 162/189 vs 168/187, RR = 0,95 (0,88; 1,03) <i>Pépin 2013</i>: 1095/1112 vs 221/226, RR = 1,01 (0,99; 1,03) SCR dla A/H1N1 (TIV-Vic) <i>Greenberg 2013</i>: 112/189 vs 103/187, RR = 1,08 (0,90; 1,28) <i>Pépin 2013</i>: 730/1112 vs 143/226, RR = 1,04 (0,93; 1,16) SCR dla A/H3N2 (TIV-Vic) <i>Greenberg 2013</i>: 118/189 vs 130/187, RR = 0,90 (0,78; 1,04) <i>Pépin 2013</i>: 729/1112 vs 158/226, RR = 0,94 (0,85; 1,03) SCR dla B/Victoria (TIV-Vic) <i>Greenberg 2013</i>: 101/189 vs 104/187, RR = 0,96 (0,80; 1,16) <i>Pépin 2013</i>: 641/1112 vs 117/226, RR = 1,11 (0,97; 1,28) Miejscowe AEs (TIV-pooled) <i>Greenberg 2013</i>: 91/190 vs 185/380, RR = 0,98 (0,82; 1,18) <i>Pépin 2013</i>: 539/1115 vs 192/449, RR = 1,13 (1,00; 1,28) Ogólnoustrojowe AEs (TIV-pooled)	metaanaliza pokazuje, że QIV w porównaniu do TIV był dobrze tolerowany i wykazywał podobną immunogenność dla wszystkich czterech szczepów. Niewiele badań prowadzono w populacji osób starszych, dlatego też potrzeba więcej badań w tej grupie wiekowej.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<i>Greenberg 2013</i>: 64/190 vs 128/380, RR = 1,00 (0,78; 1,28) <i>Pépin 2013</i>: 425/1115 vs 154/449, RR = 1,11 (0,96; 1,29) Ból w miejscu iniekcji (TIV-Vic) <i>Greenberg 2013</i>: 90/190 vs 99/190, RR = 0,91 (0,74; 1,11)	
Veroniki 2024 Celem przeglądu jest porównawcza ocena skuteczności różnych typów szczepionek przeciw grypie w populacji osób starszych w wieku ≥ 60 lat. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: Ovid MEDLINE, JBI Evidence-Based Practice Database, Embase, PsycINFO, Cochrane Evidence-Based Medicine (do 31.03.2022, z aktualizacją wyszukiwania 20.06.2022). Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. Dodatkowo przeszukano tzw. „szarą literaturę”: przeszukano wybrane rejestry badań klinicznych, skonsultowano się z ekspertami Grupy Roboczej ds. Grypy NACI, przejrano analizy dostępne na stronie NACI, przeszukano strony krajowych organów doradczych ds. szczepień, NITAG (SAGE, JCVI, ATAGI, STIKO), listy referencji włączonych artykułów i odpowiednich opracowań wtórnych i inne. - Oceniana populacja: osoby w starszym wieku (≥ 60 lat) - Oceniana interwencja: szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Kanadzie lub USA, w tym inaktywowane szczepionki namnażane w zarodkach	Do przeglądu włączono 41 badań $\pm$, w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do raportu: <i>Pépin 2019</i> $\dagger$	Wyniki NMA Przedstawiono tylko wyniki porównania szczepionki TIV vs QIV (SD- o standardowej dawce). Śmiertelność ogółem, QIV-SD vs TIV-SD: - Metaanaliza 3 badań, N=3864 pacjentów: OR = 1,08 (95% CI: 0,38; 3,09) - Wynik bezpośredni z badania <i>Pépin 2019</i>: OR = 2,04 (95% CI: 0,10; 42,63) - Interwencje uwzględnione w sieci porównania dla tego punktu końcowego uszeregowano rankingu: szczepionka TIV-SD znalazła się na 4 miejscu z wynikiem p-score 0,50, a szczepionka QIV-SD znalazła się na 5 miejscu z wynikiem 0,29	Różne typy szczepionek przeciw grypie (szczepionki namnażane w zarodkach kurzych, o standardowej lub zwiększonej zawartości HA, szczepionki rekombinowane i adjuwantowe), są skuteczne w zapobieganiu zachorowaniu na gripę sezonową u osób w starszym wieku. Najbardziej obiecujące efekty są związane ze stosowaniem TIV-HD i rekombinowanej szczepionki trójwalentnej, a wysoką skuteczność wykazują także trójwalentne szczepionki adjuwantowe oraz TIV-SD. Porównawcza ocena efektywności poszczególnych szczepionek przeciw grypie jest oparta na dowodach niewystarczającej jakości a uzyskane wyniki nie zawsze są spójne. W związku z tym, w celu wiarygodnej oceny różnic pomiędzy szczepionkami wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań i zbadanie czynników

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	kurzych QIV-SD, QIV-HD, aQIV, TIV-HD, TIV-SD, aTIV, inaktywowane szczepionki trzy- lub czterowalentne namnażane na liniach komórkowych i szczepionki rekombinowane (rTIV, rQIV), dopuszczalne drogi podania analizowanych szczepionek: domięśniowa, podskórna; porównywane z: inną szczepionką przeciw grypie, placebo lub dowolną inną zarejestrowaną szczepionką - Punkty końcowe: skuteczność, bezpieczeństwo[^] - Rodzaj badań: badania RCT, bez względu na status publikacji wyników badania, datę publikacji, okres obserwacji, język publikacji oraz region geograficzny i miejsce przeprowadzenia badania. <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność			modyfikujących efekt szczepienia, takich jak charakterystyka szczepionych osób czy dopasowanie antygenów szczepionkowych do krążących wirusów grypy.
Wei 2023 Celem przeglądu jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie u dzieci w wieku 6 do 35 miesięcy. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu.	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, od stycznia 2013 do marca 2023. Przeszukano również odpowiednie czasopisma, np. Vaccine, i zweryfikowano odniesienia do uzyskanych informacji. Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. Podano zastosowane kwerendy. Oceniana populacja: dzieci w wieku 6 do 35 miesięcy.	Do przeglądu włączono 12 badań RCT, w tym 2 badania spełniające kryteria włączenia do raportu: <i>Pépin 2019, Greenberg 2014</i>	Wyniki przedstawiono w następujący sposób: n/N QIV vs n/N TIV, RR (95% CI). SCR, QIV vs TIV (B/Victoria) <i>Greenberg 2014</i>: 681/946 vs 166/255, RR = 1,11 (1,00; 1,22) Oczekiwane reakcje w miejscu iniekcji, QIV vs TIV <i>Pépin 2019</i>: 635/1591 vs 124/361, RR = 1,16 (1,00; 1,36) Oczekiwane reakcje ogólnoustrojowe, QIV vs TIV <i>Pépin 2019</i>: 772/1592 vs 180/362, RR = 0,98 (0,87; 1,09) Nieoczekiwane AEs, QIV vs TIV	U dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy immunogenność QIV i TIV była podobna w przypadku powtarzających się szczepów grypy. QIV powodował stosunkowo częstsze występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia niż TIV, zwłaszcza obrzęku. Tylko niektóre badania dotyczyły konkretnie dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy; w związku z tym konieczne są dalsze badania w tej grupie wiekowej. Ponadto pomocne mogą być przyszłe

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	- Oceniana interwencja: badania oceniające szczepionkę czterowalentną przeciw grypie, bad. porównujące QIV vs TIV oceniające immunogenność lub bezpieczeństwo, bad. porównujące pełną dawkę QIV vs połowę dawki QIV oceniające immunogenność lub bezpieczeństwo. - Punkty końcowe: immunogenność i bezpieczeństwo. - Rodzaj badań: RCT. Wykluczano badania bez wyników SCR lub SPR. <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność.		<i>Pepin 2019</i>: 1044/1614 vs 261/367, RR = 0,91 (0,84; 0,98) SAEs, QIV vs TIV <i>Pepin 2019</i>: 68/1614 vs 14/367, RR = 1,10 (0,63; 1,94)	badania dotyczące bezpieczeństwa szczepionek i opłacalności.

[^] głównym założeniem przeglądu była ocena skuteczności szczepionek przeciw grypie, jednak w analizie uwzględniono także wybrane punkty końcowe bezpieczeństwa; pierwszorzędowe punkty końcowe to częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (LCI) i częstość występowania choroby grypopodobnej (ILI); do drugorzędowych punktów końcowych należały: śmiertelność całkowita, liczba zdarzeń niepożądanych naczyniowych i inne punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności (w tym hospitalizacje z powodu ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych i choroby grypopodobnej, liczba wizyt na oddziale ratunkowym z powodu choroby grypopodobnej i inne). Ze względu na założenia niniejszego raportu, ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące oceny bezpieczeństwa: śmiertelność całkowita i liczba zdarzeń niepożądanych naczyniowych;

[‡] spośród 41 badań włączonych do przeglądu, 26 prób uwzględniono w syntezie ilościowej (metaanaliza), w pozostałych 15 badaniach RCT: nie raportowano danych istotnych dla analizy lub porównywano dwie szczepionki należące do tej samej grupy (np. dwie odrębne inaktywowane, trójwalentne szczepionki przeciw grypie namnażane na zarodkach kurzych) lub nie było możliwe ich połączenie w sieć z innymi badaniami lub uwzględnienie w porównaniach w parach;

[†] pozostałe badania nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego raportu, najczęściej ze względu na brak poszukiwanych punktów końcowych, ocenę nieodpowiedniej interwencji lub niewłaściwy komparator; QIV-SD, TIV-SD – szczepionki o standardowej dawce, QIV-HD, TIV-HD – szczepionki wysokodawkowe.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 22 sierpnia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 608 w Pubmed, 1138 w Embase oraz 423 w Cochrane (łącznie 2169). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 707.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1462) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1405 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 2;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 287;
- brak odpowiednich komparatorów: 104;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 540.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (121), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (108) oraz opracowania wtórne (243). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

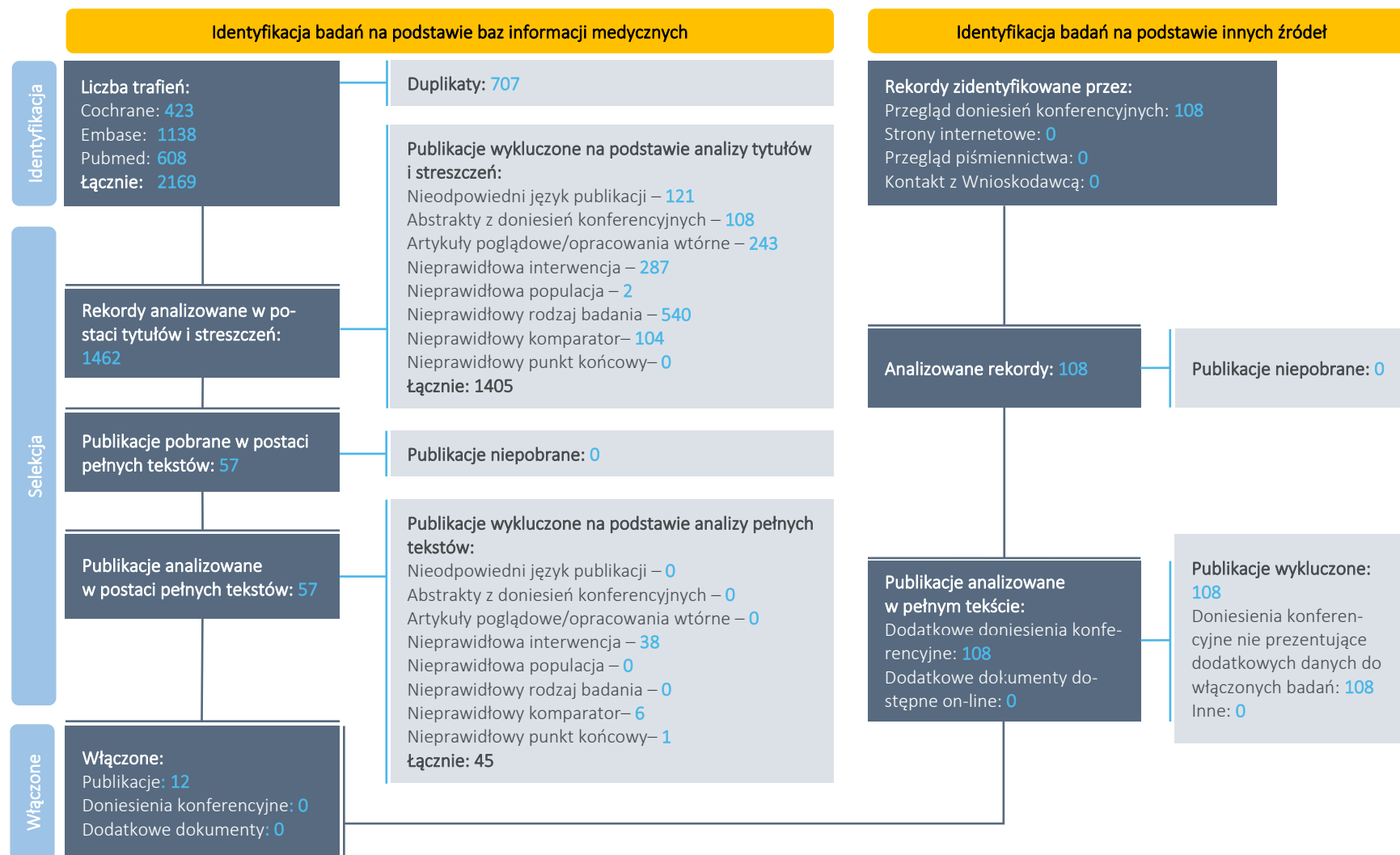
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 57 publikacji, spośród których 45 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 38 publikacji przedstawiało badania o nieprawidłowej interwencji, a w 6 oceniano niewłaściwy komparator. Jedną publikację wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 12 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- Badania RCT:

- Ocena populacji dzieci: *Cadorna-Carlos 2015* [NCT01481454] (tu również ocena osób dorosłych), *Greenberg 2014* [NCT01240746], *Pepin 2019* [EudraCT: 2013-001231-51], *Pepin 2016* [EudraCT: 2011-005374-33],
- Ocena populacji osób dorosłych: *Greenberg 2013* [NCT00988143], *Greenberg 2017* [NCT01218646], *Pépin 2013* [EudraCT: 2011-001976-21], *Sesay 2018* [EudraCT: 2014-000785-21], *Vesikari 2020* [EudraCT: 2016-004763-40] (kobiety w ciąży);
- Badania RWE: *Gandhi-Banga 2019*, *Rasmussen 2023*, *Serradell 2021*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Badania z randomizacją – populacja dzieci i młodzieży

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania RCT oceniające stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w porównaniu do szczepionki trzywalentnej (Vaxigrip), produkowanych przez Sanofi Pasteur:

- *Cadorna-Carlos 2015* [NCT01481454] – prowadzone w populacji dzieci i młodzieży w wieku 9 do 17 lat oraz osób dorosłych (18-60 lat) w trakcie sezonu 2010/2011 na półkuli północnej;
- *Greenberg 2014* [NCT01240746] – prowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat w trakcie sezonu 2010/2011 na półkuli północnej;
- *Pepin 2019* [EudraCT: 2013-001231-51] – prowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy (0,5 do 3 lat) w trakcie sezonu 2014/2015 na półkuli północnej (oraz dla części włączonej populacji dodatkowo w trakcie sezonu 2015/2016);
- *Pepin 2016* [EudraCT: 2011-005374-33] – prowadzone w populacji dzieci w wieku 3 do 8 lat w trakcie sezonu 2013/2014 na półkuli północnej.

Na potrzeby raportu, w analizie wyników immunogenności i bezpieczeństwa przedstawiono porównanie w drugą stronę, TIV vs QIV. Ze względu na fakt, że aktualnie rekomendowanym szczepem B jest linia Victoria, w raporcie uwzględniano tylko wyniki dotyczące szczepionki TIV zawierającej ten szczep (TIV-Vic). Jeśli było to niemożliwe (wyniki prezentowane łącznie dla obu grup TIV, TIV-Vic i TIV-Yam, w analizie immunogenności dla powtarzających się szczepów A i analizie bezpieczeństwa), pokazywano wynik łączny, z informacją o tym.

Badania uwzględnione w tej części raportu były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją III fazy finansowanymi przez Sanofi Pasteur. Badania *Greenberg 2014* i *Pepin 2016* uwzględniały wyłącznie dane dla szczepionek rekomendowanych dla półkuli północnej, natomiast pozostałe dwa badania częściowo również dla półkuli południowej.

Szczegółowe dane odnośnie metodyki badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań RCT prowadzonych w populacji dzieci i młodzieży; TIV (Vaxigrip) vs QIV.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punk-tacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Cadorna-Carlos 2015 [NCT01481454]	<i>non-infe-riority</i> dla analizy immuno-genności†	IIA/ 3 (R2;B0*;W1)	21 dni; bezp. do 6 mie-sięcy po po-daniu szcze-pionki	tak	QIV: 327 TIV-Vic: 53	analiza immu-nogenności, bezpieczeństwa	10 (6 w Au-stralii i 4 na Filipi-nach)	Sanofi Pa-steur
Greenberg 2014 [NCT01240746]	<i>non-infe-riority</i> dla analizy immuno-genności	IIA/ 3 (R2;B0‡;W1)	do 6 mie-sięcy po po-daniu szcze-pionki	tak	QIV: 2902 TIV-Vic: 736 TIV-Yam: 725	analiza immu-nogenności, bezpieczeństwa	69 w USA	Sanofi Pa-steur
Pepin 2019 [EudraCT: 2013-001231-51]	<i>superio-rity</i> dla skutecz-ności klinicznej, <i>non-infe-riority</i> dla analizy immuno-genności	IIA/ 3 (R2;B0^;W1)	do końca października (Azja i Afryka) lub kwietnia (Eu-ropa i Ame-ryka łaciń-ska) nastę-pującego po zaszczepie-niu (koniec sezonu gry-powego)	tak	QIV: 2721 PBO: 2715 TIV-Vic: 183 TIV-Yam: 186	analiza skutecz-ności [§] , immu-nogenności, bezpieczeń-stwa ^{&}	49 ośro-dków w 9 krajach w Ameryce Łacińskiej, Azji, Afryce i Europie	Sanofi Pa-steur
Pepin 2016 [EudraCT: 2011-005374-33]	<i>non-infe-riority</i> dla analizy immuno-genności	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	28 dni po każdym szczepieniu	tak	QIV: 887 TIV-Vic: 181 TIV-Yam: 174	analiza immu-nogenności, bezpieczeństwa	22 (4 w Polsce, 11 w Finlan-dii, 4 w Meksyku, 3 w Taj-wanie)	Sanofi Pa-steur

† było to duże badanie o wystarczającej mocy statystycznej, aby zaobserwować rzadkie AEs i potwierdzić równoważność partii do partii (*lot-to-lot equivalence*). W badaniu skupiono się na grupie osób dorosłych otrzymujących QIV, inne grupy były zbyt małe, aby umożliwić inne statystycznie wiarygodne porównania, zatem badanie nie umożliwiło oceny *non-inferiority* ani *superiority* dla porównania skuteczności klinicznej pomiędzy TIV a QIV, ani na porównanie między grupami wiekowymi;

* badanie było podwójnie zaślepienie dla porównania partii (*lot*) szczepionki QIV; natomiast dla porównania szczepionek TIV vs QIV nie wprowadzono zaślepienia, a w niniejszym raporcie rozpatrujemy porównanie TIV vs QIV – z tego powodu badanie potraktowano jako niezaślepienie;

‡ badanie z pojedynczym zaślepieniem, opisane jako zaślepienie dla obserwatora (*observer-blinded*). Członkowie rodzin oraz cały personel ośrodka, z wyjątkiem pielęgniarki odpowiedzialnej za szczepienia (która nie zbierała danych dotyczących bezpieczeństwa) nie wiedzieli, jaka szczepionka jest podawana;

^ w przypadku grup TIV-Vic i TIV-Yam nie zastosowano zaślepienia, a w niniejszym raporcie rozpatrujemy porównanie TIV vs QIV – z tego powodu badanie potraktowano jako niezaślepienie; badanie było zaślepienie dla badacza (*investigator-blinded*) (preparat podawała dziecku osoba inna niż badacz) oraz rodziców/opiekunów dziecka jedynie w grupach QIV i PBO, czyli dla porównania, które nie jest analizowane w niniejszym raporcie;

§ analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z grup QIV i PBO, którzy ukończyli odpowiedni etap badania – analiza nie uwzględniona w niniejszym raporcie;

& ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo; przewidywanych i nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych nie oceniano w kohorcie pacjentów z Republiki Dominikany w sezonie grypowym 2014/2015 na półkuli północnej, z Filipin w sezonie grypowym 2015 na półkuli południowej oraz z Włoch, Hiszpanii i Rumunii w sezonie grypowym 2015/2016 na półkuli północnej.

W analizowanych badaniach oceniano immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek przeciw grypie TIV i QIV w populacji dzieci i nastolatków. Celem analizowanych badań było wykazanie, że analizowana szczepionka czterowalentna jest nie gorsza (*non-inferiority*) od trójwalentnej w ocenie immunogenności szczepionki za pomocą testu hamowania hemaglutynacji (HAI) – wynik testu był wyrażany za pomocą średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA (GMT) dla szczepów obecnych zarówno w TIV i QIV; lub jest lepsza od trójwalentnej w ocenie HAI GMT dla szczepów, którymi różnią się TIV i QIV – taka analiza nie była przedmiotem niniejszego raportu. Autorzy badania *Cadorna-Carlos 2015* podali informację, że było to duże badanie wystarczająco silne, aby zaobserwować rzadkie AEs i potwierdzić równoważność partii do partii (*lot-to-lot equivalence*) szczepionki QIV. W badaniu tym skupiono się na grupie osób dorosłych otrzymujących QIV, inne grupy były zbyt małe, aby umożliwić inne statystycznie wiarygodne porównania, zatem badanie nie umożliwiło oceny *non-inferiority* ani *superiority* dla porównania skuteczności klinicznej pomiędzy TIV a QIV, ani na porównanie między grupami wiekowymi. Natomiast głównym celem badania *Pepin 2019* było wykazanie wyższości stosowania szczepionki czterowalentnej nad placebo w ocenie skuteczności klinicznej (zapobieganie grypie potwierdzonej laboratoryjnie), a ocena *non-inferiority* dla porównania immunogenności TIV i QIV była celem dodatkowym. Ponieważ w niniejszym raporcie komparatorem dla szczepionki TIV jest szczepionka QIV, opisano tylko dane odnoszące się do immunogenności i bezpieczeństwa TIV i QIV, natomiast nie przedstawiono porównania QIV vs PBO, ani też nie opisano wyników porównania skuteczności szczepionek.

W badaniu badania *Cadorna-Carlos 2015* głównym punktem końcowym była ocena profilu bezpieczeństwa (reakcje w miejscu iniekcji oraz zdarzenia ogólnoustrojowe) szczepionki TIV i QIV w czasie 21 dni po szczepieniu i ocena występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w okresie 6 miesięcy. Dodatkowym celem było wykazanie zgodności szczepionki QIV z kryteriami immunogenności EMA (*European Medicines Agency*) u osób dorosłych [zaprezentowane w innej części raportu], wykazanie spójności immunogennej trzech partii (*lots*) szczepionki QIV i opisanie miana seroneutralizacji po szczepieniu u dzieci i młodzieży. Z kolei pierwszorzędowym punktem końcowym badań *Greenberg 2014* i *Pepin 2016* było wykazanie, że dla każdego szczepu A i B szczepionka QIV indukowała nie gorszą odpowiedź przeciwciał w porównaniu z odpowiedziami wywołanymi przez dwie kontrolne szczepionki TIV, z których każda zawierała te same szczepy A i szczep B linii Yamagata lub Victoria (*non-inferiority* dla szczepów wspólnych). Drugorzędową ocenę stanowiło porównanie przeprowadzone dla szczepionki QIV ze szczepionką TIV dla szczepu B nieobecnego w szczepionce TIV [ocena nie będąca przedmiotem tego raportu]. Ponadto w badaniu *Pepin 2016* oceniano profil bezpieczeństwa każdej szczepionki w ciągu 28 dni po szczepieniu, mając na celu zebranie danych o SAEs, w tym o AESI w całym okresie badania, oraz

humoralną odpowiedź immunologiczną wywołaną przez QIV. Natomiast w próbie *Pepin 2019* założono dwa równorzędne główne punkty końcowe: skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla badanej szczepionki – punkty te nie mają zastosowania w niniejszym raporcie ze względu na jego założenia, ich wyniki nie zostały więc przedstawione. Natomiast kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi było, podobnie jak w badaniu *Greenberg 2014*, wykazanie *non-inferiority* HAI GMT dla szczepów wspólnych dla QIV i TIV (i wykazanie wyższości dla szczepów linii B, które nie są wspólne dla QIV i TIV) oraz opisanie immunogenności i bezpieczeństwa wszystkich szczepionek.

Dla niniejszego raportu, jako główne punkty końcowe, zaprezentowano wyniki oceniające immunogenność szczepionek (porównanie TIV z QIV) oraz bezpieczeństwo. Ocena immunogenności zakładała wykazanie *non-inferiority* w ocenie HAI GMT dla szczepionki QIV względem TIV w populacji *per-protocol*. Dla każdego wspólnego szczepu *non-inferiority* wykazano, jeśli dwustronny 95% CI stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał HAI (GMT) pomiędzy QIV i TIV, obliczony przy założeniu rozkładu normalnego dla logarytmu stosunku średnich geometrycznych QIV/TIV, wynosił $>2/3$ ($>0,66$). Analiza bezpieczeństwa wykonywana była w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, zgodnie z otrzymanym szczepieniem. W każdym z badań zakładaną wielkość próby oszacowano z pomocą metod statystycznych. W poniższej tabeli przedstawiono założenia dotyczące mocy statystycznej przyjęte w poszczególnych badaniach (oszacowanie wielkości próby, definicje analizowanych populacji oraz kryteria *non-inferiority*).

Tabela 8. Założenia mocy statystycznej w analizowanych badaniach (oszacowanie wielkości próby, definicje analizowanych populacji oraz kryteria *non-inferiority*) w populacji dzieci i młodzieży.

Badanie	Oszacowanie wielkości próby	Analizowane populacje	Kryteria <i>non-inferiority</i> QIV vs TIV
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	Oszacowana wielkość próby 1980 uczestników (330 dzieci i 1705 dorosłych) w grupie QIV zapewniała z 95% CI prawdopodobieństwem zaobserwowania AEs przy rzeczywistej częstości występowania wynoszącej 0,15% ogółem i 0,90% u dzieci/nastolatków.	Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, zgodnie z otrzymanym szczepieniem. Analiza immunogenności w populacji, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę badaną i u których uzyskano prawidłowy wynik oznaczenia miana przeciwciał po szczepieniu.	Było to duże badanie wystarczającej mocy statystycznej, aby zaobserwować rzadkie AE i potwierdzić równoważność partii do partii (<i>lot-to-lot equivalence</i>). W badaniu skupiono się na grupie osób dorosłych otrzymujących QIV, inne grupy były zbyt małe, aby umożliwić inne statystyczne wiarygodne porównania, zatem badanie nie umożliwiło oceny <i>non-inferiority</i> ani <i>superiority</i> dla porównania skuteczności klinicznej pomiędzy QIV a TIV, ani na porównanie między grupami wiekowymi.

Badanie	Oszacowanie wielkości próby	Analizowane populacje	Kryteria <i>non-inferiority</i> QIV vs TIV
Greenberg 2014	Oszacowana wielkość próby wynosząca 3340 dzieci w grupie QIV i 800 w każdej z grup TIV zapewniała uzyskanie 95% mocy do wykazania <i>non-inferiority</i> dla porównania QIV vs TIV w zakresie oceny immunogenności dla wszystkich 4 szczepów i 90% moc dla każdej grupy wiekowej oddzielnie (6 mies. do <36 mies. i 3 lata do <9 lat), przy założeniu, że 90% osób włączonych będzie możliwych do oceny (<i>evaluable</i>) (około 3000 dla QIV i 720 dla każdej TIV).	Analiza immunogenności w populacji <i>per-protocol</i> , czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę, mieli ważny wynik badania serologicznego po szczepieniu i ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Analiza bezpieczeństwa w populacji osób poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę.	Dla każdego szczepu <i>non-inferiority</i> wykazano, jeśli dwustronny 95% CI stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał HAI (GMT) pomiędzy QIV i TIV zawierającym ten sam szczep linii B, obliczony przy założeniu rozkładu normalnego dla logarytmu stosunku średnich geometrycznych QIV/TIV, wynosił >0,66, a <i>non-inferiority</i> dla serokonwersji (SCR) było stwierdzane, jeśli dolny przedział dwustronnego 95% CI różnicy dla różnicy $SCR_{QIV} - SCR_{TIV}$ był większy niż -10%.
Pepin 2019	Do oceny immunogenności oszacowano wielkość włączonej populacji na 464 uczestników w grupie QIV i po 232 w każdej z grup TIV, w celu uzyskania 90% mocy statystycznej do stwierdzenia <i>non-inferiority</i> dla porównania QIV vs TIV w zakresie oceny HAI GMT, przy jednostronnym poziomie alfa wynoszącym 2,5%, progu <i>non-inferiority</i> wynoszącym 1,5, teoretycznym stosunku 1:1 między grupami, oraz przy założeniu odchylenia standardowego $\log_{10}$ przekształconych mian wynoszącego 0,6 dla szczepów A i 0,5 dla szczepów B, oraz ocenianych 80% uczestników.	Ocena immunogenności zakładała wykazanie <i>non-inferiority</i> w ocenie HAI GMT dla szczepionki QIV względem TIV w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, ukończyły harmonogram szczepień, mieli pobraną próbkę krwi 28-35 dni po ostatniej dawce szczepionki i ukończyli okres oceny skuteczności zgodnie z protokołem.	
Pepin 2016	Oszacowana wielkość próby 1225 uczestników (875 dla grupy QIV i po 175 do każdej grupy TIV), była wystarczająca do stwierdzenia <i>non-inferiority</i> dla porównania QIV vs TIV w zakresie oceny HAI GMT, przy jednostronnym poziomie istotności wynoszącym 2,5%, progu <i>non-inferiority</i> wynoszącym 1,5, przy założeniu odchylenia standardowego $\log_{10}$ przekształconych mian wynoszącego 0,6 dla szczepów A i 0,5 dla szczepów B, ocenianych 80% uczestników oraz mocy statystycznej analizy pierwotnej (<i>non-inferiority</i>) rzędu 98,6% dla każdego szczepu A i 96,7% dla każdego szczepu B. całkowita wielkość grupy QIV zapewniała około 95% prawdopodobieństwo zaobserwowania jakiegokolwiek AEs przy rzeczywistej częstości występowania wynoszącej 0,34%.	Główna analiza (<i>non-inferiority</i>) wykonywana w populacji <i>per-protocol</i> , zdef. jako pacjenci poddani randomizacji, którzy ukończyli pełny schemat szczepienia, mieli pobraną próbkę krwi po ostatnim szczepieniu i ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Opisowa analiza immunogenności przeprowadzona w populacji zdef. jako pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali szczepienie i u których dostępne były miana HAI zarówno w dniu 0, jak i 28 dni po ostatnim szczepieniu, zgodnie z otrzymanym szczepieniem. Analiza bezpieczeństwa wykonywana w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie QIV lub TIV (łącznie Vic i Yam), zgodnie z otrzymanym szczepieniem.	Dla każdego szczepu <i>non-inferiority</i> wykazano, jeśli dwustronny 95% CI stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał HAI (GMT) pomiędzy QIV i TIV zawierającym ten sam szczep linii B, obliczony przy założeniu rozkładu normalnego dla logarytmu stosunku średnich geometrycznych QIV/TIV, wynosił >2/3.

W analizowanych badaniach stosowano poprawną metodę randomizacji, z przydziałem do grup za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego. Uczestników włączano do

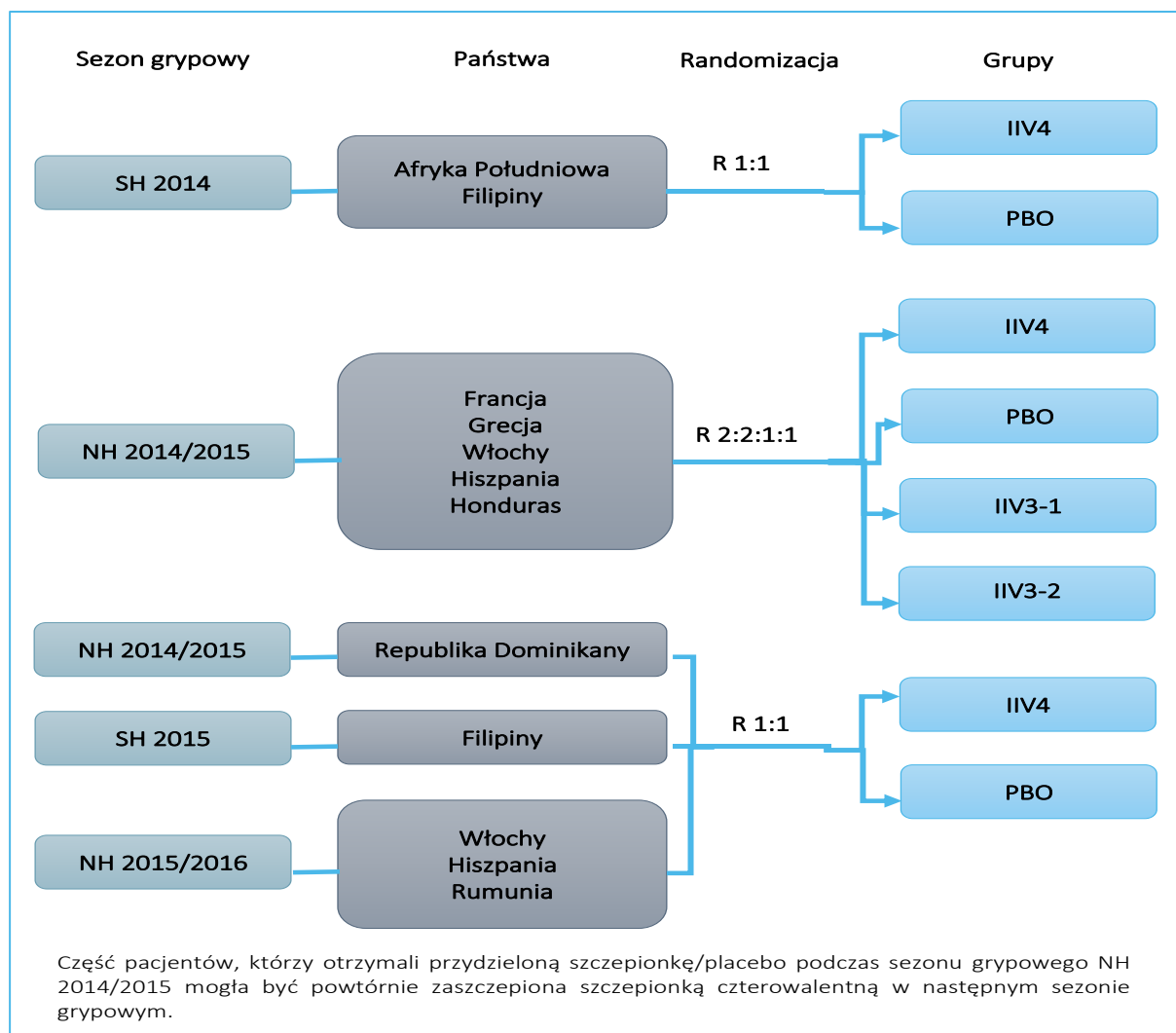
poszczególnych grup w nierównym stosunku – włączano więcej pacjentów do grup QIV niż TIV. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* w procesie randomizacji uwzględniono stratyfikację ze względu na lokalizację oraz grupę wiekową, w *Pepin 2016* – stratyfikację według miejsca szczepienia i statusu szczepienia przeciw grypie w momencie włączenia do badania, natomiast w *Greenberg 2014* – czynnikiem stratyfikacji był wiek (tak aby około połowa uczestników w każdym ośrodku miała od 6 do <36 miesięcy, a połowa od 3 do <9 lat). Badania różniły się w zakresie zaślepienia stosowanych interwencji, tylko w badaniu *Pepin 2016* wyraźnie napisano, że wprowadzono podwójne zaślepienie, a badacze i uczestnicy nie mieli pojęcia o podawanej szczepionce (TIV lub QIV). W pozostałych badaniach kwestia zaślepienia szczepionek TIV i QIV była odmienna – w badaniach *Cadorna-Carlos 2015* i *Pepin 2019* w ogóle nie wprowadzono zaślepienia dla szczepionek TIV i QIV, a w *Greenberg 2014* wprowadzono pojedyncze zaślepienie (badanie opisano jako zaślepienie dla obserwatora, ang. *observer-blinded*, gdzie członkowie rodziny oraz cały personel ośrodka nie wiedzieli jaka szczepionka jest podawana, a informację o podawanym produkcie posiadała jedynie pielęgniarka odpowiedzialna za szczepienie, która nie zbierała danych odnośnie bezpieczeństwa). Z tego powodu maksymalne 5 punktów w skali Jadad uzyskało jedynie badanie *Pepin 2016*, a pozostałe badania miały obniżoną punktację do 3 punktów, ze względu na brak podwójnego zaślepienia. Ocenę jakości badań uwzględnionych w analizie wykonano przy pomocy skali Jadad. Szczegółowy wynik oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach w populacji dzieci i młodzieży.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja dzieci i nastolatków w stosunku 2:2:2:1 do jednej z 3 partii szczepionki QIV oraz szczepionki TIV-Vic [10:10:10:1 w populacji osób dorosłych], metodą permutacji blokowej, ze stratyfikacją według lokalizacji i grupy wiekowej, przydział do grup za pomocą IVRS/IWRS.	Badanie było podwójnie zaślepienie dla porównania partii (<i>lot</i>) szczepionki QIV; natomiast dla porównania szczepionek QIV vs TIV nie wprowadzono zaślepienia, a w niniejszym raporcie rozpatrujemy porównanie QIV vs TIV – z tego powodu badanie potraktowano jako niezaślepienie	Tak
<i>Greenberg 2014</i>	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja w stosunku 4:1:1 do grup QIV, TIV-Vic, TIV-Yam, za pomocą IVRS; Randomizacja z uwzględnieniem stratyfikacji według wieku, tak aby około połowa uczestników w każdym ośrodku miała od 6 do <36 miesięcy, a połowa od 3 do <9 lat.	Badanie z pojedynczym zaślepieniem, opisane jako zaślepienie dla obserwatora (<i>observer-blinded</i>). Członkowie rodziny oraz cały personel ośrodka, z wyjątkiem pielęgniarki odpowiedzialnej za szczepienie (która nie zbierała danych dotyczących bezpieczeństwa) nie wiedzieli, jaka szczepionka jest podawana.	Tak
<i>Pepin 2019</i>	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja metodą permutacji blokowej, za pomocą IVRS/IWRS. Randomizacja przeprowadzona w 3 kohortach, zależnych od sezonu grypowego na	Badanie było zaślepienie dla badacza (<i>investigator-blinded</i>) (preparat podawała dziecku osoba inna niż badacz) oraz rodziców/opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO, czyli dla porównania, które nie	Tak

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
		odpowiedniej półkuli i w danym państwie. Szczegóły prezentuje Wykres 2	jest analizowane w niniejszym raporcie. Natomiast w przypadku grup TIV-Vic i TIV-Yam nie zastosowano zaślepienia, a w niniejszym raporcie rozpatrujemy porównanie QIV vs TIV – z tego powodu badanie potraktowano jako niezasłепione	
<i>Pepin 2016</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 5:1:1 do grup QIV, TIV-Vic, TIV-Yam, metodą permutacji blokowej, ze stratyfikacją według miejsca szczepienia i statusu szczepienia przeciw grypie w momencie włączenia do badania, przydział do grup za pomocą IVRS/IWRS.	Podwójne zaślepienie: badacze i uczestnicy nie mieli pojęcia o podawanej szczepionce.	Tak

W badaniu *Pepin 2019* ocenę kliniczną szczepionki przeprowadzano w 3 kohortach, zależnych od sezonu grypowego na odpowiedniej półkuli i w danym państwie. Podczas sezonu SH (półkula południowa, z ang. *southern hemisphere*) 2014 pacjenci z Afryki Południowej i Filipin byli przydzielani losowo w proporcji 1:1 do grupy QIV lub PBO, natomiast podczas sezonu NH (półkula północna, z ang. *northern hemisphere*) 2014/2015 uczestnicy z Francji, Grecji, Włoch, Hiszpanii i Hondurasu byli randomizowani do grup QIV, PBO, TIV-Vic i TIV-Yam w proporcji odpowiednio 2:2:1:1. Pozostali pacjenci (sezon NH 2014/2015 w Republice Dominikany, SH 2015 na Filipinach oraz NH 2015/2016 we Włoszech, Hiszpanii i Rumunii) byli przydzielani losowo w stosunku 1:1 do grupy QIV i PBO. Kohorty te pokazano na schemacie poniżej. Pomiaru miana przeciwciał dokonywano w dniu 0, a następnie w 56 dniu po podaniu szczepionki. Analiza *non-inferiority/superiority* wykonywana była w okresie 56 dni od podania szczepienia, podobnie jak zbieranie danych dotyczących spodziewanych i niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

Wykres 2. Kohorty pacjentów włączone do badania *Pepin 2019*.

W analizowanych badaniach do grupy QIV przydzielono więcej osób (N=330 w *Cadorna-Carlos 2015*, N=2902 w *Greenberg 2014*, N=2721 w *Pepin 2019* i N=887 w *Pepin 2016*), niż do grupy TIV-Vic (odpowiednio N=56, N=736, N=183 i N=181). Iniekcję przydzielonej szczepionki otrzymali wszyscy lub prawie wszyscy (99% w *Cadorna-Carlos 2015*, 99,7% w *Greenberg 2014* i grupie QIV badania *Pepin 2016*) pacjenci.

W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* do grupy QIV przydzielono N=330 dzieci/młodzieży a do grupy TIV-Vic N=56, spośród których szczepionkę otrzymało odpowiednio 329 (99,7%) i 55 (98,2%) osób. Główną przyczyną przerwania badania było złamanie protokołu (odpowiednio 0,6% i 1,8%), oraz brak *compliance* (1,8% w grupie TIV-Vic). W badaniu *Greenberg 2014* łącznie 4363 dzieci zostało poddanych randomizacji, z czego 4348 otrzymało szczepionkę: 2893 (99,7%) w grupie QIV i 734 (99,7%) w grupie TIV-Vic. Około trzy czwarte dzieci w każdej grupie otrzymało drugą dawkę szczepionki, zgodnie z zaleceniami *Advisory*

Committee on Immunization Practices. Łącznie 312 uczestników z grup QIV i TIV-Vic nie ukończyło pełnego etapu badania (odsetek porównywalny dla obu grup), głównie z powodu utraty z obserwacji (125, 3,5%), braku przestrzegania zaleceń (*comoliance*) (96, 2,6%) i dobrowolnego wycofania się z badania z przyczyn innych niż AEa (69, 1,9%). W badaniu *Pepin 2019* do grupy QIV przydzielono 2721 pacjentów, a do grupy TIV-Vic 183 osoby i wszyscy otrzymali przydzieloną szczepionkę. Główny etap badania ukończyło 2559 (94,0%) osób z grupy QIV i 173 (94,5%) z TIV-Vic. Najczęstszymi powodami wcześniejszego przerwania badania był brak *compliance* (odpowiednio 2,3% i 2,7%) oraz wycofanie się pacjenta z badania (2,2%), z obserwacji utracono niewielu pacjentów (odpowiednio 1,2% i 0,5%). Zdarzenia niepożądane były powodem zakończenia badania jedynie u pojedynczych pacjentów z grup QIV (0,2% z powodu SAEs i 0,1% z powodu AEs) i uznano, że nie były one związane ze szczepieniem. Ocenę efektywności klinicznej szczepionki prowadzono do końca bieżącego sezonu grypowego. Część pacjentów (213 z grupy QIV i 41 z grupy PBO) została wybrana i zaproszona do udziału w drugim etapie badania, w którym otrzymywali szczepionkę czterowalentną w następnym sezonie grypowym. Etap ten ukończyli prawie wszyscy pacjenci (poza 4 z grupy QIV), jednak nie był on przedmiotem analizy w niniejszym raporcie. Do badania *Pepin 2016* zostało włączonych 1242 dzieci i w wyniku randomizacji do poszczególnych grup włączono N=887 do QIV i N=18 do TIV-Vic. Wszyscy uczestnicy oprócz 3 zostali zaszczepieni. Spośród 1065 zaszczepionych uczestników, 1039 ukończyło badanie. Głównym powodem nieukończenia badania było dobrowolne wycofanie się z badania niezwiązane z AEs (2,1% i 2,8%). Jeden uczestnik przerwał badanie z powodu SAE związanego ze szczepionką (trombocytopenia).

Szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów w analizowanych badaniach zebrano w tabeli poniżej. W tabeli przedstawiono tylko dane dla grup uwzględnionych w niniejszym raporcie, tj. QIV i TIV-Vic oraz dodatkowo dla grupy TIV-Yam, ponieważ dane dla tej grupy były uwzględniane w zbiorczych wynikach dla niektórych punktów (nie pokazano danych dla grupy PBO).

Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do oceny w populacji dzieci i młodzieży.

Etap badania	Cadorna-Carlos 2015		Greenberg 2014 [^]			Pepin 2019			Pepin 2016 [†]		
	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	TIV-Yam, n (%)	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	TIV-Yam, n (%)	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	TIV-Yam, n (%)
Rekrutacja	2090*		4363*			5806*			1242*		
Randomizacja	330	56	2902	736	725	2721	183	186	887	181	174
Podanie szczepionki	329 (99,7%)	55 (98,2%)	2893 (99,7%)	734 (99,7%)	721 (99,4%)	2721 (100%)	183 (100%)	186 (100%)	884 (99,7%)	181 (100%)	173 (99,4%)
Wycofanie z badania:	2 (0,6%)	2 (3,6%)	243 (8,4%)	69 (9,4%)	48 (6,6%)	162 (6,0%)	10 (5,5%)	7 (3,8%)	23 (2,6%)	6 (3,3%)	5 (2,9%)
–SAEs niezwiązane ze szczepieniem						5 (0,2%)			1 (0,1%) [związane ze szczepionką]		
–AEs niezwiązane ze szczepieniem			10 (0,3%)	12 (1,6%)		3 (0,1%)					
–brak <i>compliance</i>		1 (1,8%)	72 (2,5%)	24 (3,3%)	15 (2,1%)	62 (2,3%)	5 (2,7%)	2 (1,1%)			
–złamanie protokołu	2 (0,6%)	1 (1,8%)							2 (0,2%)		
–utrata z obserwacji			102 (3,5%)	23 (3,1%)	20 (2,8%)	32 (1,2%)	1 (0,5%)		1 (0,1%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
–wycofanie się pacjenta z badania			59 (2,0%)	10 (1,4%)	13 (1,8%)	60 (2,2%)	4 (2,2%)	5 (2,7%)	19 (2,1%)	5 (2,8%)	4 (2,3%)
Ukończenie badania	329 (99,7%)	54 (96,4%)	2650 (91,3%)	675 (91,7%)	673 (92,8%)	2559 (94,0%)	173 (94,5%)	179 (96,2%)	864 (97,4%)	175 (96,7%)	169 (97,1%)
Ukończenie badania zgodnie z protokołem	327 (99,1%)	53 (94,6%)	2339 (80,6%)	582 (79,1%)	599 (82,6%)	2559 (94,0%)	173 (94,5%)	179 (96,2%)	864 (97,4%)	175 (96,7%)	169 (97,1%)

SAEs (z ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs (z ang. *adverse events*) – zdarzenia niepożądane;

* należy zwrócić uwagę, że liczba rekrutowanych osób dotyczyła wszystkich grup obecnych w badaniach – a więc nie tylko rozpatrywanych w niniejszym raporcie QIV i TIV-Vic;

[^] 1 iniekcję szczepionki QIV otrzymało 720 osób, a 2 iniekcje 2173; 1 iniekcję szczepionki TIV-Vic otrzymało 161 osób, a 2 iniekcje 573; 1 iniekcję szczepionki TIV-Yam otrzymało 181 osób, a 2 iniekcje 540;

[†] 1 iniekcję szczepionki QIV otrzymało 884 (99,7%) osób, a 2 iniekcje otrzymało 491 osób, całe badanie ukończyło N=864 (97,4%); a 1 iniekcję szczepionki TIV-Vic otrzymało 181 (100%) osób, a 2 iniekcje otrzymało 99 osób, całe badanie ukończyło N=175 (96,7%), natomiast 1 iniekcję szczepionki TIV-Yam otrzymało 173 (99,4%) osób, a 2 iniekcje otrzymało 96 osób, całe badanie ukończyło N=169 (97,1%); dane o wycofaniu z badania przedstawiono łącznie dla całego okresu – zsumowane dane dla etapu po pierwszej i drugiej iniekcji.

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

Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach *Cadorna-Carlos 2015, Greenberg 2014, Pepin 2019, Pepin 2016* według narzędzia RoB2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Greenberg 2014</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Pepin 2019</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Pepin 2016</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W ocenianych badaniach proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. W badaniach zastosowano randomizację metodą permutacji blokowej, z przydziałem do grup za pomocą interaktywnego systemu internetowego. W niektórych badaniach zastosowano stratyfikację ze względu na wiek lub lokalizację. Charakterystyka populacji była na ogół dobrze zbalansowana między grupami. W związku z tym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie.

Nie stwierdzono również odstępstw od zaplanowanej interwencji i nieprawidłowości wynikających z możliwości braku danych dla analizowanych punktów końcowych – ogółem, nie stwierdzono omyłkowych podań planowanych interwencji, a immunogenność i bezpieczeństwo analizowano w populacji, która otrzymała szczepienie, zgonie z podanym szczepieniem, a w niektórych badaniach zaznaczono, że immunogenność analizowana była w populacji *per-protocol* (dodatkowe założenia dotyczące pomiarów próbek i okresu udziału w badaniu).

Podobnie, nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w wyniku sposobu pomiaru punktu końcowego czy wyboru prezentowanych wyników. Ocena immunogenności jest wykonywana na podstawie badań laboratoryjnych, więc jest oceną obiektywną, nawet w

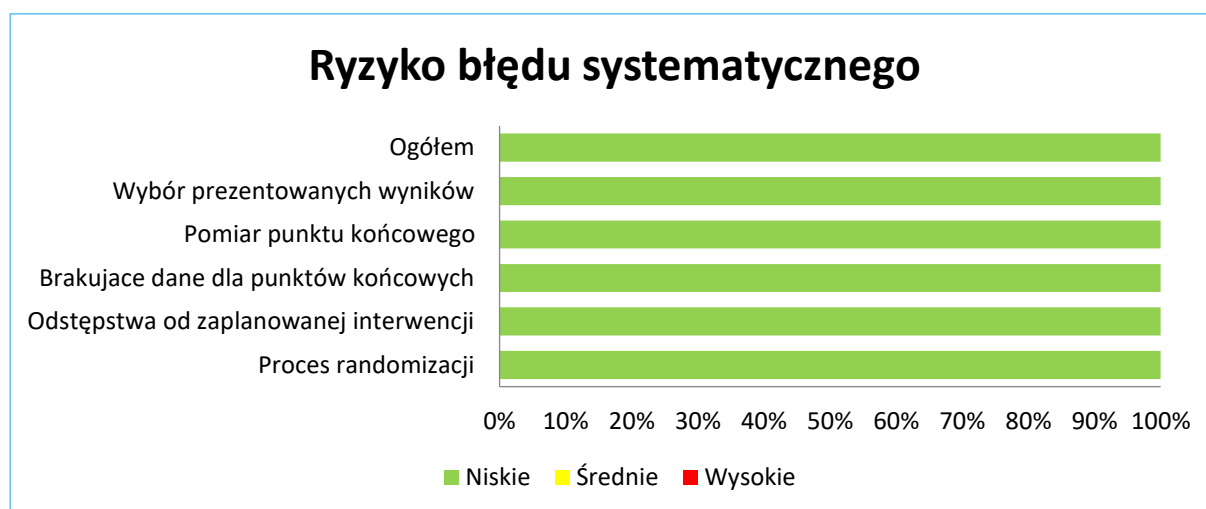
przypadku braku zaślepienia. Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa, wiedza o stosowanej interwencji mogłaby potencjalnie wpływać na raportowane zdarzenia subiektywne, jednak jest to mało prawdopodobne, ponieważ jako interwencje w obu grupach stosowano inaktywowane szczepionki przeciwko grypie, różniące się jedynie walentnościami. Nie wydaje się więc prawdopodobne, by taka wiedza wpływała na częstsze zgłaszanie AEs w którejś z grup.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla analizowanych punktów końcowych.

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w ocenianych badaniach uznano za niskie w zakresie głównych punktów końcowych.

Wyniki oceny RoB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *Cadorna-Carlos 2015, Greenberg 2014, Pepin 2019, Pepin 2016*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich badań włączano dzieci w różnym wieku, do *Pepin 2019* włączano najmłodsze dzieci w wieku 6-35 miesięcy, w *Pepin 2016* od 3 do 8 lat, badanie *Greenberg 2014* uwzględniało dzieci od 6 miesięcy to <9 lat, natomiast do *Cadorna-Carlos 2015* włączano najstarsze dzieci, od 9 do 17 lat (w badaniu tym włączano również osoby dorosłe, ale wyniki dotyczące tej populacji uwzględniono w innej

części raportu). W badaniach dopuszczających taki wiek, zaznaczono, że dzieci w wieku <24 mies. musiały być donoszone (urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała $\geq 2,5$ kg.

Do badań włączano dzieci zdrowe, w dobrym ogólnym stanie. Osoby z umiarkowaną lub ciężką chorobą lub zakażeniem o ostrym przebiegu lub gorączką ≥ 38 °C były wykluczane (brak tego kryterium w *Greenberg 2014*).

Do badań *Pepin 2019* i *Pepin 2016* kwalifikowano dzieci wcześniej nieszczepione szczepionką przeciw grypie, natomiast w *Cadorna-Carlos 2015* zaznaczono, że chodziło tylko o okres 6 miesięcy przed włączeniem do badania; w *Greenberg 2014* nie wprowadzono takiego kryterium. Z każdego z badań wykluczano natomiast osoby, które w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania przyjęły jakąkolwiek inną szczepionkę.

Z badań wykluczano osoby ze stwierdzonym lub podejrzanym wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, oraz seropozytywnych w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV. W *Greenberg 2014* kryterium wykluczenia stanowiło ponadto obecność zespołu Guillaina-Barrégo, opóźnienie rozwojowe, zaburzenia neurologiczne lub zaburzenia padaczkowe, w *Pepin 2019* i *Pepin 2016* choroby przewlekłej mogącej wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania, a w *Pepin 2016* dodatkowo rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości.

Wykluczano również osoby z alergią na białka jaja, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki oraz z poważnymi reakcjami niepożądanymi na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie.

Przyczyną wykluczenia z udziału w badaniach było również stosowanie różnych terapii w określonym czasie.

Szczegółowe kryteria selekcji zastosowane w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań w populacji dzieci i młodzieży.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Cadorna-Carlos 2015</i> Włączanie w okresie: od 19.03.2012 do 28.04.2012.	- wiek 9-60 lat - brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formułacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2012 lub preparatem o formułacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) na sezon	- przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania - nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana (<i>serious adverse reaction</i>) - rozpoznany lub podejrzan wrodzony lub nabyty niedobór odporności - umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub gorączka ≥ 38 °C

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Data ostatniej wizyty kontrolnej: 31.10.2012.	2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania	▪ terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ ciąża lub laktacja ▪ kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
<i>Greenberg 2014</i> Włączanie w okresie: od 11.11.2010 do 20.06.2012.	▪ wiek 6 miesięcy do <9 lat ▪ dobry stan ogólny ▪ dzieci w wieku <24 mies. musiały być donoszone (urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała $\geq 2,5$kg	▪ alergia na białka jaja, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki ▪ poważne reakcje niepożądane na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania (lub zaplanowane pomiędzy wizytami w badaniu) lub szczepionkę przeciw grypie po 1 sierpnia 2010 r. ▪ zespół Guillaina-Barrégo ▪ znany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub długotrwałej ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ opóźnienie rozwojowe, zaburzenia neurologiczne lub zaburzenia padaczkowe ▪ seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV ▪ przetoczenie krwi lub otrzymanie produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy
<i>Pepin 2019</i> Ramy czasowe: od 03.2014 do 07.2016.	▪ zdrowe dzieci w wieku 6-35 miesięcy ▪ dzieci w wieku <24 mies. musiały być donoszone (urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała $\geq 2,5$kg ▪ dzieci nieszczepione wcześniej na grypę i nieprzechodzące wcześniej zakażenia wirusem grypy według rodziców lub opiekunów	▪ stosowane lub planowane szczepienie od 2 tygodni przed pierwszą dawką szczepionki w badaniu do 2 tygodni po ostatniej dawce szczepionki w badaniu ▪ stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem ▪ stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem ▪ długoterminowa terapia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (> 2 tygodnie bez przerwy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem) ▪ umiarkowana lub ciężka ostra choroba lub zakażenie (w ocenie badacza) lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) w dniu szczepienia ▪ choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności w ciągu 3 miesięcy przed badaniem ▪ seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV ▪ stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę zawierającą którykolwiek z tych składników ▪ małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia lub stosowanie leków przeciwkrzepliwych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki
<i>Pepin 2016</i> Włączanie w okresie: od 12.09.2013 do 13.11.2013.	▪ wiek 3-8 lat ▪ brak wcześniejszego pełnego schematu szczepienia przeciwko grypie	▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed 1. podaniem szczepionki lub zaplanowane otrzymanie jakiejkolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji ▪ przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnika szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) w dniu podania szczepionki

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizowanych badaniach wyjściowe charakterystyki włączonej populacji były na ogół dobrze zbalansowane między grupami. Autorzy badania *Cadorna-Carlos 2015* podali informację, że proporcje płci były niemal takie same w obu grupach dzieci/młodzieży. W każdej grupie wiekowej średni wiek i historia szczepień przeciw grypie były podobne w obu grupach szczepionek, a większość uczestników w każdej grupie była Azjatami. W *Greenberg 2014* podano, że w badaniu wzięło udział mniej więcej tyle samo osób płci męskiej i żeńskiej, a średni wiek i rasa/pochodzenie etniczne były podobne w każdej grupie. W próbie *Pepin 2019* stwierdzono, że płeć, wiek i częstość występowania chorób wysokiego ryzyka były podobne w grupach, natomiast pod względem regionu i pochodzenia etnicznego grupy się różniły. Z kolei w *Pepin 2016* wiek, przynależność etniczna i pochodzenie geograficzne były podobne w grupach. Natomiast stosunek chłopców do dziewcząt w grupie QIV różnił się pomiędzy grupami. Około 45% uczestników było wstępnie szczepionych (tj. otrzymało pełny cykl szczepień przeciwko grypie sezonowej w poprzednim sezonie grypowym).

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki populacji włączonej do analizowanych badań. Puste komórki oznaczają brak danych.

Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań w populacji dzieci i młodzieży.

Parametr		Cadorna-Carlos 2015		Greenberg 2014			Pepin 2019			Pepin 2016		
		QIV, N=328	TIV-Vic, N=54	QIV, N=2902	TIV-Vic, N=736	TIV-Yam, N=725	QIV, N=2721	TIV-Vic, N=183	TIV-Yam, N=186	QIV, N=863	TIV-Vic, N=175	TIV-Yam, N=169
Liczba uczestników												
N		328	54	2902	736	725	2721	183	186	863	175	169
Wiek												
Średnia (SD) [zakres]	[mies.]			49,8 (29,7) [6,0-117,3]	49,6 (29,0) [6,0-107,8]	49,6 (28,7) [6,0-108,0]	19,7 (8,4)	19,7 (8,4)	19,3 (8,1)			
	[lat]	13,1 (2,6) [9,0-17,9]	13,7 (2,8) [9,1-17,9]							5,11 (1,67)	5,24 (1,68)	5,18 (1,66)
Płeć												
Męska, n (%)		171 (52,1%)	28 (51,9%)	1475 (50,8%)	369 (50,1%)	366 (50,5%)	1388 (51,0%)	94 (51,4%)	98 (52,7%)	426 (49,4%)	111 (63,4%)	78 (46,2%)
Żeńska, n (%)		157 (47,9%)	26 (48,1%)	1427 (49,2%)	367 (49,9%)	359 (49,5%)	1333 (49,0%)	89 (48,6%)	88 (47,3%)	437 (50,6%)	64 (36,6%)	91 (53,8%)
Rasa / Pochodzenie etniczne												
Biała		73 (22,3%)	12 (22,2%)	1693 (58,3%)	433 (58,8%)	417 (57,5%)	505 (18,6%)	76 (41,5%)	76 (40,9%)	311 (36,0%)	63 (36,0%)	59 (34,9%)
Azjatycka		250 (76,2%)	41 (75,9%)	13 (0,4%)	5 (0,7%)	7 (1,0%)	1504 (55,3%)	0 (0,0%)	3 (1,6%)	141 (16,3%)	30 (17,1%)	27 (16,0%)
Czarna lub Afroame- rykanie				595 (20,5%)	147 (20,0%)	139 (19,2%)	261 (9,6%)	3 (1,6%)	2 (1,1%)			
Indianie amerykań- scy lub rdzenni mieszkańcy Alaski				9 (0,3%)	1 (0,1%)	3 (0,4%)	207 (7,6%)	102 (55,7%)	102 (54,8%)			
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp Pacyfiku				2 (0,1%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)			
Hiszpańska				415 (14,3%)	97 (13,2%)	108 (14,9%)						
Mieszana										411 (47,6%)	82 (46,9%)	83 (49,1%)

Parametr	Cadorna-Carlos 2015		Greenberg 2014			Pepin 2019			Pepin 2016		
	QIV, N=328	TIV-Vic, N=54	QIV, N=2902	TIV-Vic, N=736	TIV-Yam, N=725	QIV, N=2721	TIV-Vic, N=183	TIV-Yam, N=186	QIV, N=863	TIV-Vic, N=175	TIV-Yam, N=169
Rdzenna									388 (45,0%)	82 (46,9%)	78 (46,2%)
Inna	5 (1,5%)	1 (1,9%)	175 (6,0%)	53 (7,2%)	49 (6,8%)						
Region / Kraj											
Afryka						251 (9,2%)	–	–			
Azja						1498 (55,1%)	–	–			
Europa						528 (19,4%)	81 (44,3%)	84 (45,2%)			
Ameryka łacińska						444 (16,3%)	102 (55,7%)	102 (54,8%)			
Finlandia									110 (12,7%)	21 (12,0%)	19 (11,2%)
Meksyk									411 (47,6%)	82 (46,9%)	82 (48,5%)
Polska									202 (23,4%)	42 (24,0%)	41 (24,3%)
Tajwan, prowincja Chin									140 (16,2%)	30 (17,1%)	27 (16,0%)

Ogółem w grupach QIV włączono N=6814 osób, a w grupach TIV-Vic N=1148. Badania różniły się pod względem wieku włączonej populacji, co wynikało z przyjętych kryteriów selekcji. Najmłodsze dzieci włączono do badania *Pepin 2019*, o średniej wieku około półtora roku (19,7 miesięcy), średni wiek dzieci włączonych do badania *Greenberg 2014* wynosił około 4 lata, a w *Pepin 2016* trochę ponad 5 lat, natomiast najstarsze dzieci włączono do badania *Cadorna-Carlos 2015* – średnia wieku ok. 13 lat.

Proporcja płci włączonych do grup była zbliżona do 1:1, z wyjątkiem badania *Pepin 2016*, w którym w grupie QIV było mniej więcej po połowie dziewcząt i chłopców, podczas gdy w grupie TIV-Vic odsetek płci męskiej wynosił 63,4% a żeńskiej 36,6%.

Badani różniły się pod względem rasy i pochodzenia etnicznego włączonej populacji. W *Cadorna-Carlos 2015* przeważały osoby rasy azjatyckiej (około 75%), a pozostali prawie wszyscy byli rasy białej; w *Greenberg 2014* najwięcej było pacjentów rasy białej (ok. 58%), osób rasy czarnej było ok. 20%, a pacjenci azjatyccy stanowili poniżej 1%. Z kolei w *Pepin 2019* odsetki osób o różnym pochodzeniu były odmienne w obu grupach, w grupie QIV najwięcej było pacjentów rasy azjatyckiej (55,3%), pacjentów rasy białej było mniej (ok. 20%), a pozostałych grup etnicznych było poniżej 10%, zaś w grupie TIV-Vic najwięcej było osób z grupy etnicznej Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski (55,7%), a następnie osób rasy białej (ok. 40%). Z kolei w *Pepin 2016* osób o mieszanym pochodzeniu było około 46%, podobnie jak pacjentów kategoryzujących się jako rdzenne pochodzenie; w kwestii rasy najwięcej było osób rasy białej (36%), a następnie azjatyckiej (o. 16%).

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

W analizowanych badaniach oceniano szczepionki przeciw grypie produkowane przez Sanofi, inaktywowane szczepionki czterowalentne [QIV] (VaxigripTetra) oraz inaktywowane szczepionki trzywalentne [TIV] (Vaxigrip, Fluzone). Szczepionki zawierały w swoim składzie szczepy rekomendowane przez WHO dla półkuli północnej na dany sezon grypowy. Szczepionki QIV zawierały cztery rekomendowane szczepy, dwa szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepy B (linii Victoria i linii Yamagata). Natomiast szczepionki TIV zawierały dwa rekomendowane szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata. Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu. W tabeli poniżej podano dokładne informacje o składzie szczepionek stosowanych w poszczególnych badaniach.

W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* oceniano spójność między 3 partiami szczepionki QIV oraz porównywano immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki QIV względem rekomendowanej szczepionki TIV-Vic. W pozostałych badaniach oprócz grupy QIV obecne były po dwie grupy TIV, z rekomendowaną szczepionką TIV-Vic oraz ze szczepionką TIV-Yam (nazywaną eksperymentalną, *investigationali*, ze względu na obecność szczepu A linii Yamagata, nie znajdującego się w rekomendacji WHO na dany sezon). W badaniu *Pepin 2019* obecna była również grupa placebo (PBO), którą porównywano względem grupy QIV. Jednak takie porównanie nie było przedmiotem niniejszego raportu, więc wyniki nie zostały zaprezentowane. W niniejszym raporcie w analizach uwzględniano (o ile było to możliwe, gdyż czasem wyniki grup TIV prezentowane były łącznie) jedynie zestawienie ze sobą wyników dotyczących szczepionki QIV i TIV-Vic.

We włączonych badaniach oceniano populację dzieci oraz nastolatków. Szczepionki podawano zgodnie z zalecanym schematem, u tych dzieci, które nie otrzymały wcześniej pełnego schematu szczepienia przeciw grypie, podawano dwa wstrzyknięcia odpowiedniego produktu w odstępie 28 dni. Dzieci wcześniej nieszczepione obecne były w badaniu *Pepin 2019*, oraz częściowo w *Pepin 2016* i *Greenberg 2014*.

Dodatkowo, w badaniu *Pepin 2019*, losowo wybrani pacjenci z grup QIV i PBO zostali włączeni do drugiego etapu badania, gdzie wszyscy otrzymywali badaną szczepionkę czterowalentną w następnym sezonie grypowym.

Dane dotyczące interwencji stosowanych w badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniach RCT; populacja dzieci.

Badanie	QIV	PBO	TIV-Vic	TIV-Yam
Rodzaj szczepionki				
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	Szczepionka czterowalentna (VaxigripTetra) zawierająca szczepy: sezon NH 2011/2012: - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Victoria/210/2009 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata) Oceniano 3 partie szczepionki: 1 (batch S4361), 2			
		x	Szczepionka trójwalentna (Vaxigrip, Sanofi Pasteur) zawierająca szczepy: sezon NH 2011/2012: - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Victoria/210/2009 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)	x

Badanie	QIV	PBO	TIV-Vic	TIV-Yam
	(batch S4362), 3 (batch S4363).			
	Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.			
	Rodzaj szczepionki			
Greenberg 2014	Szczepionka czterowalentna (Sanofi Pasteur) QAzawierająca szczepy: <u>sezon NH 2010/2011:</u> - A/California/07/2009 (H1N1) - A/Victoria/210/2009 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata) Oceniano 3 partie szczepionki: 1 (batch S4361), 2 (batch S4362), 3 (batch S4363).	×	Szczepionka trójwalentna (Fluzone, Sanofi Pasteur) zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2011/2012:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Victoria/210/2009 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)	Szczepionka trójwalentna (Sanofi Pasteur) zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2011/2012:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Victoria/210/2009 (H3N2) - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)
	Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 30 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu ma ml. Dawki były dostarczone we wstępnie napełnionych strzykawkach o pojemności 0,25 lub 0,5 ml lub w fiolkach jednodawkowych o pojemności 0,5 ml. Siłę działania szczepionki oceniano okresowo za pomocą rutynowego programu monitorowania stabilności.			
	Uczestnicy zostali zaszczepienie odpowiednią dawką szczepionki w zależności od wieku w momencie włączenia do badania: 0,25 ml dla dzieci w wieku 6 do <36 miesięcy i 0,5 ml dla dzieci w wieku od 3 do <9 lat. Uczestnicy otrzymali 1 lub 2 dawki szczepionki w odstępie 4 tygodni (okno: 28-35 dni) w zależności od historii szczepień przeciw grypie, zgodnie z zaleceniami <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> na sezon 2010/2011. Wszystkie szczepienia podawano domięśniowo w przednio-boczną część uda lub okolicę mięśnia naramiennego.			
	Rodzaj szczepionki			
Pepin 2019	Szczepionka czterowalentna (VaxigripTetra) zawierająca szczepy: <u>sezony SH 2014 i NH 2014/2015:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) - B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata) <u>sezony SH 2015 i NH 2015/2016:</u>	Preparat soli fizjologicznej	Szczepionka trójwalentna zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2014/2015:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)	Szczepionka trójwalentna zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2014/2015:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)

Badanie	QIV	PBO	TIV-Vic	TIV-Yam
	- A/California/7/2009 (H1N1) - A/South Australia/55/2014 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) - B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata)			
	Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.			
	Sposób stosowania			
	Grupy QIV i PBO:			
	Losowo wybrana podgrupa pacjentów otrzymująca odpowiedni preparat w sezonie 2014/2015 została wybrana do powtórnego zastosowania szczepionki czterowalentnej w sezonie 2015/2016: 1 dawki 0,5 ml w przypadku grupy QIV i 2 dawek 0,5 ml w odstępie 28-dniowym w przypadku grupy PBO.			
	Rodzaj szczepionki			
Pepin 2016	Szczepionka czterowalentna (VaxigripTetra) zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2013/2013:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) - B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)	×	Szczepionka trójwalentna (Vaxigrip, Sanofi Pasteur) zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2013/2013:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)	Szczepionka trójwalentna (Vaxigrip) zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2013/2013:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)
	Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.			
	Uczestnicy, którzy wcześniej nie otrzymali pełnego cyklu szczepień przeciwko grypie, otrzymali 2 dawki szczepionki w odstępie 28 dni; wszyscy pozostali otrzymali pojedynczą dawkę.			
SH (z ang. <i>southern hemisphere</i>) – półkula południowa. NH (z ang. <i>northern hemisphere</i>) – półkula północna.				

5.4 Immunogenność

W ramach oceny immunogenności uwzględniono ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także stosunku wartości GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*). Oceniono również odsetek serokonwersji (SCR, ang. *seroconversion rate*), oraz odsetek chorych uzyskujących

seroprotekcję (SPR, ang. *seroprotection rate*). Miano przeciwciał mierzono przy użyciu metody HAI (ang. *hemagglutination inhibition assay*). Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w ocenie immunogenności oraz dostępność danych dla określonego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.

Badanie	GMT	GMTR	SCR	SPR
Definicja	GMT (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – średnia geometryczna miana przeciwciał	GMTR (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał oraz średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu i średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem	SCR (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – wskaźnik serokonwersji SCR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem <10 i ≥40 po szczepieniu lub odsetek uczestników z mianem przed szczepiennym ≥10 i 4-krotnym wzrostem miana w dniu oceny po szczepieniu	SPR (z ang. <i>seroprotection rate</i>) – wskaźnik seroprotekcji SPR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥40.
<i>Cadorna-Carlos 2015</i> [NCT01481454]	+	+	+	+
<i>Greenberg 2014</i> [NCT01240746]	+	+	+	+
<i>Pepin 2016</i> [EudraCT: 2013-001231-51]	+	+	+	+
<i>Pepin 2019</i> [EudraCT: 2011-005374-33]	+	+	–	–

W większości uwzględnionych badań, miano przeciwciał mierzono wyjściowo przed podaniem szczepionki, oraz po 21 dniach od szczepienia – w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, po 28 po końcowym szczepieniu w *Greenberg 2014* (podawano 1 lub 2 dawki szczepionki, w zależności od statusu wcześniejszego szczepienia), z kolei w próbie *Pepin 2016* miano oceniano wyjściowo i po 28 dniach od szczepienia w przypadku zastosowania pojedynczej dawki, i po 56 dniach od szczepienia w przypadku zastosowania podwójnej dawki szczepionki, natomiast w badaniu *Pepin 2019* po 56 dniach od szczepienia (stosowano 2 dawki szczepionki).

Wyniki oceny podsumowano w rozdziałach poniżej. Ponadto należy zaznaczyć, że w badaniu *Greenberg 2014* przedstawiono analizę w dwóch podgrupach wiekowych, od 6 do 36 miesięcy i od 3 do <9 lat.

5.4.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR)

W tabeli poniżej przedstawiono średnie geometryczne miana przeciwciał przed (d0) i po szczepieniu oraz stosunek średniego miana po szczepieniu (dn) do średniego miana przeciwciał przed szczepieniem (GMTR dn/d0), w populacji dzieci i młodzieży. Przedstawiono w niej również stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV do tego po szczepieniu QIV [GMTR TIV/QIV dn], w celu oceny wzajemnej relacji obu szczepionek w kontekście nie mniejszej/wyższej skuteczności (*non-inferiority, superiority*).

Miano przeciwciał po szczepieniu oceniano 21 dni po podaniu szczepionki w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, 28 dni po końcowym szczepieniu w *Greenberg 2014* (podawano 1 lub 2 dawki szczepionki, w zależności od statusu wcześniejszego szczepienia), po 28 dniach u dzieci szczepionych 1 dawką i 56 dni u dzieci szczepionych 2 dawkami w *Pepin 2016*, oraz po 56 dniach w *Pepin 2019* (dzieci szczepione 2 dawkami).

W badaniach *Greenberg 2014*, *Pepin 2016* i *Pepin 2019* wyniki miana przeciwciał dla szczepionek TIV prezentowane łącznie dla obu grup TIV-Vic i TIV-Yam (TIV-pooled) dla powtarzających się szczepów A (H1N1 i H3N2), a oddzielnie dla niepowtarzającego się szczepu B Victoria. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* wszystkie wyniki miana przeciwciał dotyczyły tylko szczepionki TIV-Vic (tylko taka szczepionka trzywalentna była obecna). Wyjątkiem było badanie *Greenberg 2014*, w którym wartości przed szczepieniem (d0) przedstawiono oddzielnie dla szczepionek TIV-Vic i TIV-Yam, a po szczepieniu łącznie – w związku z tym, takie dane zaprezentowano w tabeli.

W badaniach *Greenberg 2014*, *Pepin 2016*, *Pepin 2019* przedstawiono wyniki analizy w populacji *per-protocol* (główna analiza), czyli populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę, mieli ważny wynik badania serologicznego po szczepieniu i ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Dodatkowo w badaniach *Pepin 2016* i *Pepin 2019* przedstawione wyniki dotyczą pełnej grupy poddanej analizie, która obejmowała wszystkich uczestników, którzy otrzymali szczepionkę badaną i u których uzyskano prawidłowy wynik oznaczenia miana przeciwciał po szczepieniu. Dodatkowo w badaniu *Greenberg 2014* przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek – w grupie najmłodszych dzieci podlegających szczepieniu (6 miesięcy do 36 miesięcy) i w grupie nieco starszych dzieci (3 do 8 lat).

W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* miana przeciwciał przed i po szczepieniu przedstawiono graficznie na wykresie słupkowym bez wartości liczbowych, konieczne więc było ich samodzielne odczytanie przed analityką. Wartości GMTR TIV/QIV dn wraz z 95% przedziałem ufności (CI) obliczano samodzielnie.

Tabela 16. Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja dzieci i młodzieży.

Badanie [pop. wiek]	Szczep	N	TIV			N	QIV			GMTR TIV/QIV dn (95% CI)
			GMT d0 (95% CI)	GMT dn (95% CI)	GMTR dn/d0 (95% CI)		GMT d0 (95% CI)	GMT dn (95% CI)	GMTR dn/d0 (95% CI)	
<i>Cadorna-Carlos</i> 2015 ^a (9-17) [per-protocol]	A/H1N1	55	313,0 (208,0; 467,3)	2012,6 (1586,5; 2531,8)	bd.	327	134,2 (113,1; 159,2)	1593,4 (1417,7; 1805,9)	12,0 (10,2; 14,0)	1,26 (0,97; 1,64)
	A/H3N2	55	177,3 (107,4; 294,9)	1715,5 (1259,7; 2345,9)	bd.	327	207,8 (175,8; 246,5)	1545,8 (1404,3; 1708,6)	7,5 (6,3; 8,9)	1,11 (0,80; 1,54)
	B/Victoria	55	98,7 (65,6; 146,1)	1643,5 (1143,1; 2353,1)	bd.	327	75,3 (63,4; 88,6)	1735,4 (1537,6; 1975,1)	23,4 (19,6; 27,8)	0,95 (0,65; 1,39)
<i>Greenberg</i> 2014 (0,5-8) [per-protocol]	A/H1N1	1181	TIV-Vic: 40,3 (34,2; 47,4); N=581 TIV-Yam: 43,4 (36,8; 51,2); N=599	1096 (1008; 1192)	bd.	2339	40,4 (37,2; 43,9); N=2333	1124 (1060; 1192)	bd.	0,98 (0,88; 1,08)
	A/H3N2	1181	TIV-Vic: 32,5 (27,5; 38,4); N=579 TIV-Yam: 30,1 (25,5; 35,5); N=598	828 (774; 887)	bd.	2339	29,1 (26,9; 31,6); N=2334	822 (783; 862)	bd.	1,01 (0,93; 1,09)
	B/Victoria	582	TIV-Vic: 8,5 (7,9; 9,2); N=582 TIV-Yam: 8,8 (8,1; 9,5); N=599	64,3 (58,3; 70,9)	bd.	2339	8,2 (7,9; 8,5); N=2337	86,1 (81,8; 90,6)	bd.	0,75 (0,67; 0,83)
<i>Greenberg</i> 2014 (0,5-3) [per-protocol]	A/H1N1	467	bd.	714 (624; 816)	bd.	947	bd.	747 (680; 821)	bd.	0,96 (0,81; 1,13)
	A/H3N2	467	bd.	571 (517; 632)	bd.	944	bd.	526 (492; 562)	bd.	1,09 (0,96; 1,22)
	B/Victoria	225	bd.	54,7 (47,2; 63,4)	bd.	948	bd.	72,8 (67,3; 78,7)	bd.	0,75 (0,64; 0,89)
<i>Greenberg</i> 2014	A/H1N1	711	bd.	1453 (1312; 1609)	bd.	1390	bd.	1484 (1380; 1595)	bd.	0,98 (0,86; 1,11)
	A/H3N2	709	bd.	1058 (971; 1154)	bd.	1390	bd.	1112 (1046; 1183)	bd.	0,95 (0,86; 1,06)

Badanie [pop. wiek]	Szczep	N	TIV			N	QIV			GMTR TIV/QIV dn (95% CI)
			GMT d0 (95% CI)	GMT dn (95% CI)	GMTR dn/d0 (95% CI)		GMT d0 (95% CI)	GMT dn (95% CI)	GMTR dn/d0 (95% CI)	
(3-8)										
[per-protocol]	B/Victoria	356	bd.	71,2 (62,6; 81,1)	bd.	1390	bd.	96,6 (90,3; 103,0)	bd.	0,74 (0,64; 0,85)
Pepin 2016	A/H1N1	327	bd.	1127 (989; 1285)	bd.	819	bd.	979 (902; 1064)	bd.	1,15 (0,99; 1,34)
(3-8)	A/H3N2	327	bd.	1715 (1 518; 1937)	bd.	819	bd.	1559 (1440; 1688)	bd.	1,10 (0,95; 1,27)
[per-protocol]	B/Victoria	168	bd.	1140 (933; 1394)	bd.	819	bd.	1044 (948; 1151)	bd.	1,09 (0,87; 1,36)
Pepin 2016	A/H1N1	344	149 (122; 183)	1141 (1006; 1295)	7,65 (6,54; 8,95)	863	142 (125; 161)	971 (896; 1052)	6,86 (6,24; 7,53)	1,18 (1,01; 1,36)
(3-8)	A/H3N2	344	229 (185; 284)	1746 (1551; 1964)	7,61 (6,39; 9,05)	863	209 (182; 240)	1568 (1451; 1695)	7,49 (6,72; 8,35)	1,11 (0,97; 1,28)
[ITT]	B/Victoria	176	62,8 (47,7; 82,7)	1120 (921; 1361)	17,8 (14,5; 22,0)	863	61,6 (54,3; 69,8)	1050 (956; 1154)	17,1 (15,5; 18,8)	1,07 (0,86; 1,32)
Pepin 2019	A/H1N1	320	bd.	629 (530; 746)	bd.	300	bd.	650 (549; 769)	bd.	0,97 (0,76; 1,23)
(0,5-3)	A/H3N2	320	bd.	989 (845; 1158)	bd.	300	bd.	1075 (917; 1261)	bd.	0,92 (0,74; 1,15)
[per-protocol]	B/Victoria	152	bd.	806 (657; 988)	bd.	300	bd.	593 (519; 678)	bd.	1,36 (1,07; 1,73)
Pepin 2019	A/H1N1	351	bd.	632 (537; 743)	bd.	341	bd.	641 (547; 752)	bd.	0,99 (0,79; 1,24)
(0,5-3)	A/H3N2	351	bd.	1006 (867; 1167)	bd.	341	bd.	1071 (925; 1241)	bd.	0,94 (0,76; 1,16)
[ITT]	B/Victoria	172	bd.	835 (691; 1008)	bd.	341	bd.	623 (550; 706)	bd.	1,34 (1,07; 1,68)

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał, GMTR – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał, d0 – dzień 0, dn – dzień 21, 28 lub 56 (w zależności od badania – w *Cadorna-Carlos 2015* pomiar 21 dni po szczepieniu, w *Greenberg 2014* – 28 dni po końcowym szczepieniu, w *Pepin 2016* – 28 dni u dzieci szczepionych 1 dawką, 56 dni u dzieci szczepionych 2 dawkami, *Pepin 2019* – 56 dni [dzieci szczepione 2 dawkami]).

W każdym z badań, w których raportowano takie dane, obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia. Tylko w badaniu *Pepin 2016* dostępne były wyniki przyrostu dla poszczególnych antygenów szczepionki TIV i QIV – największy przyrost obserwowano w stosunku do miana przeciwciał przeciwko antygenowi Victoria szczepu B – GMTR w tym przypadku wyniosło 17,8 (95% CI: 14,5; 22,0) dla szczepionki TIV oraz 17,1 (95% CI: 15,5; 18,8) dla szczepionki QIV, dla obu szczepów A wielkości przyrostów były na podobnym poziomie – GMTR około 7. Autorzy badania *Cadorna-Carlos 2015* podali informację, że w każdej grupie wiekowej miana przeciwciał HAI przed szczepieniem były podobne u uczestników otrzymujących szczepionki TIV i QIV, a obie szczepionki zwiększyły miana przeciwciał HAI do 21 dnia po szczepieniu.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV stwierdzano, gdy dolna granica przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosiła, w zależności od badania, więcej niż 0,66 lub $>2/3$ – spełnienie tego kryterium odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną. Autorzy badań *Greenberg 2014* i *Pepin 2016* potwierdzili wykazanie *non-inferiority* dla odpowiadających sobie szczepów w populacji *per-protocol*, a wyniki (w drugim badaniu) potwierdzono w populacji ITT. Co więcej, autorzy badania *Greenberg 2014* podali, że kryteria *non-inferiority* zostały również spełnione w przypadku dwóch podgrup wiekowych, od 6 do <36 miesięcy i od 3 do <9 lat. Wyjątkiem była ocena immunogenności względem szczepu B/Victoria w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie GMTR dla miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosił 0,95 (95% CI: 0,65; 1,39). Wynik był bardzo zbliżony do granicy *non-inferiority*. Prawdopodobnie nie udało się wykazać efektu, ze względu na niewielką liczebność w grupie TIV (N=55). Autorzy badania stwierdzili, że w przypadku trzech szczepów wspólnych dla obu szczepionek w każdej grupie wiekowej odpowiedzi przeciwciał HAI po szczepieniu wywołane szczepionką QIV były porównywalne z odpowiedziami wywołanymi szczepionką TIV.

Wyższą skuteczność stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT po szczepieniu TIV/QIV była wyższa niż 1 – taki wynik obserwowano dla oceny szczepu B/Victoria w badaniu *Pepin 2019*, GMTR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,73), oraz dla oceny antygenu A/H1N1 w badaniu *Pepin 2016* była na granicy, GMTR = 1,18 (95% CI: 1,01; 1,36), ale tylko w analizie w populacji ITT (w analizie głównej – *per-protocol* dolna granica przedziału ufności wynosiła 0,99, a więc była mniejsza niż 1).

Ogółem, obserwowano istotne zwiększenie miana przeciwciał po zastosowaniu szczepionek trójwalentnych, jak i czterowalentnych. Oba typy szczepionek wykazywały podobnie silne działanie uodparniające w zakresie trzech testowanych antygenów wirusa grypy.

5.4.2 Serokonwersja (SCR)

Dane odnośnie odsetka serokonwersji po podaniu szczepionki TIV oraz QIV w populacji dzieci i młodzieży podsumowano w tabeli poniżej. Przedstawiono również różnicę pomiędzy odsetkami osób uzyskujących serokonwersję, w celu oceny nie mniejszej/wyższej skuteczności szczepienia (ocena *non-inferiority* i *superiority*). W badaniu *Greenberg 2014* podano, że kryterium *non-inferiority* dla SCR było spełnione, gdy dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności różnicy między grupami była > -10%, natomiast w przypadku wyniku >10% stwierdzana była wyższość (*superiority*) jednej szczepionki nad drugą.

Tabela 17. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja osób dorosłych w wieku 18-60 lat.

Badanie [wiek w latach]	Szczep	TIV		QIV		Różnica (95% CI) TIV vs QIV
		N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	
<i>Cardona-Carlos</i> 2015 [9-17]	A/H1N1	55	bd.	327	77,7 (72,8; 82,1)	–
	A/H3N2	55	bd.	327	61,8 (56,3; 67,1)	–
	B/Victoria	55	bd.	327	83,8 (79,3; 87,6)	–
<i>Greenberg 2014</i> [0,5-8]	A/H1N1	1181	91,4 (89,7; 93,0)	2339	92,4 (91,2; 93,4)	-0,9 (-3,0; 0,9)†
	A/H3N2	1181	84,2 (82,0; 86,3)	2339	88,0 (86,6; 89,3)	-3,8 (-6,3; -1,4)†
	B/Victoria	582	61,1 (57,0; 65,1)	2339	71,8 (69,9; 73,6)	-10,7 (-15,1; -6,4)†
<i>Greenberg 2014</i> [3-8]	A/H1N1	711	92,8 (90,7; 94,6)	1390	93,4 (91,9; 94,6)	-0,6 (-3,0; 1,6)†
	A/H3N2	708	78,8 (75,6; 81,8)	1389	83,0 (80,9; 84,9)	-4,2 (-7,9; -0,7)†
	B/Victoria	356	58,7 (53,4; 63,9)	1390	71,7 (69,2; 74,0)	-12,9 (-18,6; -7,4)†
<i>Pepin 2016</i> [3-8]	A/H1N1	344	65,7 (60,4; 70,7)	863	65,7 (62,4; 68,9)	0,00 (-5,94; 5,93)*
	A/H3N2	344	67,7 (62,5; 72,6)	863	64,8 (61,5; 68,0)	2,96 (-2,92; 8,84)*
	B/Victoria	176	90,3 (85,0; 94,3)	863	84,8 (82,3; 87,2)	5,52 (0,54; 10,50)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dane przedstawione przez autorów badania z odwróconym kierunkiem porównania (w badaniu przedstawiono QIV vs TIV).

Ogółem, SCR był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach i wynosił ponad 60% – od 65% do 93%. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *Pepin 2016*, dla obu antygenów typu A wirusa – odsetek serokonwersji względem antygeny A/H1N1 wyniósł 65,7% (95% CI: 60,4%; 70,7%) i 65,7% (95% CI: 62,4%; 68,9%) odpowiednio dla szczepionek TIV i QIV, natomiast względem antygeny A/H3N2 odpowiednio 67,7% (95% CI: 62,5%; 72,6%) i 64,8% (95% CI: 61,5%; 68,0%). Z kolei najwyższe wartości SCR

odnotowano dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Greenberg 2014* – 91,4% (95% CI: 89,7%; 93,0%) w przypadku szczepionki TIV i 92,4% (95% CI: 91,2%; 93,4%) w przypadku szczepionki QIV. W przypadku antygenu B/Victoria uzyskano wyniki odwrotne, w badaniu *Pepin 2016* wartości SCR były wysokie (90,3% i 84,8% odpowiednio dla TIV i QIV), a w *Greenberg 2014* – niższe (61,1% i 71,8% odpowiednio).

Nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV względem szczepionki QIV, zdefiniowanej jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją $> -10\%$, uzyskano w badaniu *Pepin 2016* dla każdego ze szczepów, 0,00 (-5,94; 5,93) dla A/H1N1, 2,96 (-2,92; 8,84) dla A/H3N2 i 5,52 (0,54; 10,50) dla B/Victoria, oraz w badaniu *Greenberg 2014* dla obu szczepów A, -0,9 (-3,0; 0,9) i -3,8 (-6,3; -1,4) odpowiednio dla H1N1 i H3N2. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV.

5.4.3 Seroprotekcja (SPR)

Dane odnośnie odsetka seroprotekcji w populacji dzieci odnaleziono w trzech analizowanych badaniach: *Cadorna-Carlos 2015*, *Greenberg 2014* oraz *Pepin 2016*. Wyniki tych prób podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych 18-60 lat.

Badanie	Szczep	N	TIV		N	QIV	
			SPR d0 (95% CI)	SPR dn (95% CI)		SPR d0 (95% CI)	SPR dn (95% CI)
<i>Cardona-Carlos 2015</i> [9-17]	A/H1N1	55	bd.	bd.	327	bd.	98,8 (96,9; 99,7)
	A/H3N2	55	bd.	bd.	327	bd.	100,0 (98,9; 100,0)
	B/Victoria	55	bd.	bd.	327	bd.	99,4 (97,8; 99,9)
<i>Greenberg 2014</i> [0,5-8]	A/H1N1	1181	bd.	98,6 (97,3; 99,4)	2339	bd.	98,6 (98,1; 99,1)
	A/H3N2	1181	bd.	99,1 (98,0; 99,7)	2339	bd.	99,7 (99,3; 99,9)
	B/Victoria	582	bd.	71,9 (68,1; 75,6)	2339	bd.	78,6 (76,9; 80,3)
<i>Pepin 2016</i> [3-8]	A/H1N1	344	77,3 (72,5; 81,6)	98,8 (97,0; 99,7)	863	76,4 (73,4; 79,2)	98,7 (97,7; 99,4)
	A/H3N2	344	79,4 (74,7; 83,5)	100,0 (98,9; 100,0)	863	78,1 (75,2; 80,8)	99,8 (99,2; 100,0)
	B/Victoria	176	65,9 (58,4; 72,9)	99,4 (96,9; 100,0)	863	60,8 (57,5; 64,1)	98,7 (97,7; 99,4)

Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu szczepionką TIV i QIV był bardzo duży i wynosił około 99%-100%, z wyjątkiem nieco niższego wyniku SPR dla antygenu B/Victoria w badaniu *Greenberg 2014*, który wynosił 71,9% dla szczepionki TIV i 78,6% dla szczepionki QIV. W badaniu *Pepin 2016* podano również

wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one od około 61% do 79%, uległy więc zwiększeniu średnio o około 20-30 punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

5.5 Bezpieczeństwo

W każdym z włączonych badań RCT prezentowano ocenę bezpieczeństwa stosowanych szczepionek TIV i QIV. Analiza bezpieczeństwa wykonywana była w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, zgodnie z otrzymanym szczepieniem. W badaniu *Greenberg 2014* zaprezentowano wyniki analizy bezpieczeństwa oddzielnie dla poszczególnych szczepionek TIV (więc podobnie jak w przypadku analizy skuteczności w raporcie uwzględniono tylko dane dla szczepionki TIV-Vic), podobnie jak w *Greenberg 2014* – gdzie obcena była tylko szczepionka TIV-Vic, natomiast w pozostałych badaniach ocenę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla obu szczepionek TIV (TIV-Vic i TIV-Yam).

W analizowanych badaniach oceniano populację dzieci i młodzieży, od najmłodszych dzieci, które mogą otrzymać szczepienie przeciwko grypie, czyli do 6 miesięcy (w *Greenberg 2014* i *Pepin 2019*), po dzieci nieco starsze, w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym (w *Greenberg 2014* i *Pepin 2016*), aż dzieci starsze i młodzież (w *Cadorna-Carlos 2015*). W badaniu *Greenberg 2014* oprócz wyników w całej włączonej populacji w wieku 6 miesięcy do <9 lat, zaprezentowano również analizę bezpieczeństwa w podgrupach dzieci najmłodszych (6 mies. do 24 miesięcy) i nieco starszych (2 lata do <9 lat).

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny bezpieczeństwa w poszczególnych badaniach. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką. Należy zaznaczyć, że większość danych z badania *Cadorna-Carlos 2015* oraz niektóre z *Greenberg 2014* (analiza AEs w podgrupach wiekowych) była zaprezentowana na wykresach słupkowych bez liczbowej prezentacji danych, konieczne więc było ich samodzielne odczytanie przez analityków, co może wprowadzać pewne niedokładności. Ponadto z powodu sposobu prezentacji tych danych możliwe było jedynie odczytanie wyników dla zdarzeń niepożądanych ogółem, bez podziału na kategorie nasilenia.

Tabela 19. AEs w populacji dzieci i młodzieży; TIV vs QIV.

Badanie	Wiek [lata]	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>)									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i> ²	9-17	37	55	67,3 (53,3; 79,3)	219	329	66,6 (61,2; 71,6)	1,01 (0,83; 1,23) p = 0,9173	0,01 (-0,13; 0,14) p = 0,9176
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-8	523	700	74,7	2107	2745	76,8	0,97 (0,93; 1,02) p = 0,2682	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2641

Badanie	Wiek [lata]	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Pepin 2016</i> ²	3-8	254	354	71,8 (66,8; 76,4)	622	882	70,5 (67,4; 73,5)	1,02 (0,94; 1,10) p = 0,6642	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6653
<i>Pepin 2019</i> ²	0,5-3	216	362	59,7 (54,4; 64,8)	1017	1592	63,9 (61,5; 66,2)	0,93 (0,85; 1,02) p = 0,1478	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1387
Miejscowe AEs ogółem									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	31	55	56,74	188	329	57,25	0,99 (0,77; 1,27) p = 0,9145	-0,01 (-0,15; 0,13) p = 0,9141
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-8	459	699	65,7	1838	2742	67,0	0,98 (0,92; 1,04) p = 0,4989	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,4963
<i>Pepin 2016</i>	3-8	221	354	62,4 (57,2; 67,5)	550	882	62,4 (59,1; 65,6)	1,00 (0,91; 1,10) p = 0,9814	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9814
<i>Pepin 2019</i>	0,5-3	124	361	34,3 (29,5; 39,5)	635	1591	39,9 (37,5; 42,4)	0,86 (0,74; 1,00) p = 0,0574	-0,06 (-0,11; 0,00) NNT = 18 (10; 951) p = 0,0457
Ból									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	30	55	54,86	179	329	54,41	1,00 (0,77; 1,30) p = 0,9848	0,00 (-0,14; 0,14) p = 0,9848
<i>Greenberg 2014</i>	2-8	358	567	63,2^	1461	2220	65,8^	0,96 (0,89; 1,03) p = 0,2437	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2377
<i>Pepin 2016</i>	3-8	196	354	55,4 (50,0; 60,6)	498	882	56,5 (53,1; 59,8)	0,98 (0,88; 1,09) p = 0,7271	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7260
Zaczerwienienie (erythema)									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	3	55	5,82	37	329	11,18	0,49 (0,15; 1,52) p = 0,2141	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,1002
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-2	51	167	30,4^	258	672	38,4^	0,80 (0,62; 1,02) p = 0,0705	-0,08 (-0,16; 0,00) p = 0,0512
	2-8	213	567	37,5^	781	2220	35,2^	1,07 (0,95; 1,20) p = 0,2846	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2937
<i>Pepin 2016</i>	3-8	79	354	22,3 (18,1; 27,0)	180	882	20,4 (17,8; 23,2)	1,09 (0,87; 1,38) p = 0,4541	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4623
Obrzęk (swelling)									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	4	55	7,63	43	329	13,05	0,56 (0,21; 1,49) p = 0,2430	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1436
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-2	39	167	23,6^	148	672	22,0^	1,06 (0,78; 1,44) p = 0,7104	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7152
	2-8	133	567	23,4^	544	2220	24,5^	0,96 (0,81; 1,13) p = 0,6051	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6004
<i>Pepin 2016</i>	3-8	71	354	20,1 (16,0; 24,6)	181	882	20,5 (17,9; 23,3)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8546	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8539
Stwardnienie (induration)									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	4	55	7,43	28	329	8,53	0,85 (0,31; 2,34) p = 0,7599	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7462

Badanie	Wiek [lata]	n	TIV N	% (95% CI)	n	QIV N	% (95% CI)	RR (95% CI) p	RD (95% C)
Pepin 2016	3-8	50	354	14,1 (10,7; 18,2)	145	882	16,4 (14,1; 19,1)	0,86 (0,64; 1,16) p = 0,3162	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,2996
Wybroczyny (ecchymosis)									
Cadorna-Carlos 2015	9-17	1	55	2,13	7	329	2,07	0,85 (0,11; 6,81) p = 0,8820	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8751
Pepin 2016	3-8	22	354	6,2 (3,9; 9,3)	51	882	5,8 (4,3; 7,5)	1,07 (0,66; 1,74) p = 0,7705	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7738
Tkliwość (tenderness)									
Greenberg 2014	0,5-2	82	167	48,9	366	672	54,5	0,90 (0,76; 1,07) p = 0,2298	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2144
Miejscowe AEs o nasileniu 3 stopnia									
Pepin 2016	3-8	15	354	4,2 (2,4; 6,9)	50	882	5,7 (4,2; 7,4)	0,75 (0,43; 1,31) p = 0,3115	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2795
Ogólnoustrojowe AEs ogółem									
Cadorna-Carlos 2015	9-17	23	55	41,94	144	329	43,75	0,96 (0,68; 1,34) p = 0,7896	-0,02 (-0,16; 0,12) p = 0,7862
Greenberg 2014	0,5-8	376	700	53,7	1529	2745	55,7	0,96 (0,89; 1,04) p = 0,3516	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3463
Pepin 2016	3-8	161	354	45,5 (40,2; 50,8)	431	882	48,9 (45,5; 52,2)	0,93 (0,82; 1,06) p = 0,2883	-0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,2803
Pepin 2019	0,5-3	180	362	49,7 (44,5; 55,0)	772	1592	48,5 (46,0; 51,0)	1,03 (0,91; 1,15) p = 0,6699	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6723
Gorączka									
Cadorna-Carlos 2015	9-17	5	55	9,43	11	329	3,36	2,72 (0,98; 7,52) p = 0,0541	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1509
Greenberg 2014	0,5-2	32	167	19,2^	114	672	16,9^	1,13 (0,79; 1,61) p = 0,4996	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,5146
	2-8	44	567	7,7^	160	2220	7,2^	1,08 (0,78; 1,48) p = 0,6514	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6584
Pepin 2016	3-8	23	353	6,5 (4,2; 9,6)	74	879	8,4 (6,7; 10,5)	0,77 (0,49; 1,22) p = 0,2658	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2381
Ból głowy									
Cadorna-Carlos 2015	9-17	13	55	23,97	99	329	30,05	0,79 (0,48; 1,30) p = 0,3466	-0,06 (-0,19; 0,06) p = 0,3026
Greenberg 2014	2-8	100	567	17,6^	417	2220	18,8^	0,94 (0,77; 1,14) p = 0,5324	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5245
Pepin 2016	3-8	68	354	19,2 (15,2; 23,7)	227	882	25,7 (22,9; 28,8)	0,75 (0,59; 0,95) p = 0,0175	-0,07 (-0,12; -0,02) NNT = 16 (9; 67) p = 0,0108
Złe samopoczucie (malaise)									

Badanie	Wiek [lata]	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	9	55	16,61	73	329	22,23	0,74 (0,39; 1,39) p = 0,3441	-0,06 (-0,17; 0,05) p = 0,2886
<i>Greenberg 2014</i>	2-8	185	567	32,7^	726	2220	32,7^	1,00 (0,87; 1,14) p = 0,9730	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9729
<i>Pepin 2016</i>	3-8	100	354	28,2 (23,6; 33,2)	271	882	30,7 (27,7; 33,9)	0,92 (0,76; 1,12) p = 0,3942	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,3853
Ból mięśni									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	7	55	13,05	81	329	24,69	0,52 (0,25; 1,06) p = 0,0715	-0,12 (-0,22; -0,02) NNT = 9 (5; 52) p = 0,0193
<i>Greenberg 2014</i>	2-8	180	567	31,8^	773	2220	34,8^	0,91 (0,80; 1,04) p = 0,1746	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1625
<i>Pepin 2016</i>	3-8	95	354	26,8 (22,3; 31,8)	251	882	28,5 (25,5; 31,6)	0,94 (0,77; 1,15) p = 0,5678	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5628
Drżenie (shivering)									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	0	55	0,0	13	329	4,07	0,22 (0,01; 3,62) p = 0,2881	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 26 (14; 145) p = 0,0176
<i>Pepin 2016</i>	3-8	32	354	9,0 (6,3; 12,5)	99	882	11,2 (9,2; 13,5)	0,81 (0,55; 1,18) p = 0,2629	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2396
Drażliwość (irritability)									
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-2	89	167	53,1^	365	672	54,3^	0,98 (0,84; 1,15) p = 0,8137	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,8127
Nietypowy płacz (abnormal crying)									
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-2	61	167	36,6^	278	672	41,3^	0,88 (0,71; 1,10) p = 0,2658	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2470
Senność (drowsiness)									
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-2	56	167	33,4^	259	672	38,5^	0,87 (0,69; 1,10) p = 0,2434	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2227
Utrata apetytu									
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-2	56	167	33,6^	221	672	32,9^	1,02 (0,80; 1,30) p = 0,8734	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8741
Wymioty									
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-2	19	167	11,4^	99	672	14,8^	0,77 (0,49; 1,22) p = 0,2716	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2328
Ogólnoustrojowe AEs o nasileniu 3 stopnia									
<i>Pepin 2016</i>	3-8	12	354	3,4 (1,8; 5,8)	37	882	4,2 (3,0; 5,7)	0,81 (0,43; 1,53) p = 0,5135	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4932
Nieprzewidywane AEs (unsolicited reactions)									
<i>Cadorna-Carlos 2015¹</i>	9-17	16	55	29,1 (17,6; 42,9)	58	329	17,6 (13,7; 22,2)	1,65 (1,03; 2,65) p = 0,0384	0,11 (-0,01; 0,24) p = 0,0767

Badanie	Wiek [lata]	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Greenberg 2014 ³	0,5-8	352	734	48,0	1371	2892	47,4	1,01 (0,93; 1,10) p = 0,7893	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7900
Pepin 2016 ^{3,4}	3-8	126	354	35,6 (30,6; 40,8)	367	884	41,5 (38,2; 44,8)	0,86 (0,73; 1,01) p = 0,0601	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0511
Pepin 2019 ⁴	0,5-3	261	367	71,1 (66,2; 75,7)	1044	1614	64,7 (62,3; 67,0)	1,10 (1,02; 1,18) p = 0,0126	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 81) p = 0,0151
Nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką (<i>unsolicited reactions treatment-related</i>)									
Cadorna-Carlos 2015	9-17	5	55	9,09	6	329	1,82	4,98 (1,58; 15,77) p = 0,0063	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0655
Greenberg 2014 ⁵	0,5-8	50	734	6,8	177	2892	6,1	1,11 (0,82; 1,51) p = 0,4890	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5024
Pepin 2016 ^{3,4}	3-8	7	354	2,0 (0,8; 4,0)	29	884	3,3 (2,2; 4,7)	0,60 (0,27; 1,36) p = 0,2241	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1711
Pepin 2019 ⁵	0,5-3	7	367	1,9 (0,8; 3,9)	91	1614	5,6 (4,6; 6,9)	0,34 (0,16; 0,72) p = 0,0052	-0,04 (-0,06; -0,02) NNT = 27 (19; 52) p < 0,0001
Nieprzewidywane AEs: Świąd w miejscu iniekcji związany ze szczepionką									
Cadorna-Carlos 2015	9-17	1	55	1,8	1	329	0,3	5,98 (0,38; 94,23) p = 0,2035	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,4072
Nieprzewidywane AEs: Zapalenie nosa i gardła									
Pepin 2016	3-8	21	354	6,2	61	884	7,1	0,86 (0,53; 1,39) p = 0,5373	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5235
Nieprzewidywane AEs: Zapalenie górnych dróg oddechowych									
Pepin 2016	3-8	14	354	4,2	33	884	3,8	1,06 (0,57; 1,96) p = 0,8536	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8553
Nieprzewidywane, natychmiastowe AEs (<i>immediate unsolicited reactions</i>)									
Greenberg 2014 ⁶	0,5-8	2	734	0,3	7	2892	0,4	1,13 (0,23; 5,41) p = 0,8824	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8864
Pepin 2016 ⁷	3-8	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	1	884	0,1 (0,0; 0,6)	0,83 (0,03; 20,35) p = 0,9097	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,6407
Pepin 2019 ⁷	0,5-3	1	367	0,3 (0,0; 1,5)	1	1614	0,06 (0,0; 0,3)	4,40 (0,28; 70,15) p = 0,2946	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4506
Nieprzewidywane, natychmiastowe AEs związane ze szczepionką (<i>immediate unsolicited reactions treatment-related</i>)									
Pepin 2016 ⁷	3-8	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	1	884	0,1 (0,0; 0,6)	0,83 (0,03; 20,35) p = 0,9097	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,6407
Pepin 2019 ⁷	0,5-3	0	367	0,0 (0,0; 1,0)	1	1614	0,06 (0,0; 0,3)	1,46 (0,06; 35,84) p = 0,8157	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7641
SAEs, nie związane ze szczepionką									
Cadorna-Carlos 2015 ⁹	9-17	0	55	0,0	1	329	0,3	1,96 (0,08; 47,62) p = 0,6781	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8166

Badanie	Wiek [lata]	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Greenberg 2014</i> ⁸	0,5-8	7	734	1,0	41	2892	1,4	0,67 (0,30; 1,49) p = 0,3298	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2701
<i>Pepin 2016</i> ^{4,8}	3-8	1	354	0,3 (0,0; 1,6)	4	884	0,5 (0,1; 1,2)	0,62 (0,07; 5,57) p = 0,6730	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6380
		1	354	0,3 (0,0; 1,6)	10	884	1,1 (0,5; 2,1)	0,25 (0,03; 1,94) p = 0,1851	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0615
<i>Pepin 2019</i> ^{8,9}	0,5-3	14	367	3,8 (2,1; 6,3)	68	1614	4,2 (3,3; 5,3)	0,91 (0,52; 1,59) p = 0,7299	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7216
SAEs, związane ze szczepionką									
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-8	1	734	0,14	1	2892	0,03	3,94 (0,25; 62,92) p = 0,3320	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4692
<i>Pepin 2019</i>	0,5-3	0	367	0,0	1	1614	0,06	1,46 (0,06; 35,84) p = 0,8157	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7641
AESI									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	0	55	0,0	0	329	0,0	–	–
<i>Pepin 2016</i>	3-8	1	354	0,003 (0,0; 1,0)	1	884	0,1 (0,0; 0,6)	2,50 (0,16; 39,81) p = 0,5171	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5773
<i>Pepin 2019</i>	0,5-3	1	367	0,3 (0,0; 1,5)	29	2718	1,1 (0,7; 1,5)	0,26 (0,03; 1,87) p = 0,1789	-0,01 (-0,01; 0,00) NNT = 126 (69; 736) p = 0,0180
AEs o nasileniu 3 stopnia									
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-8	51	734	6,9	235	2893	8,1	0,86 (0,64; 1,15) p = 0,2939	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2709
<i>Pepin 2016</i>	3-8	9	354	2,5 (1,2; 4,8)	18	884	2,0 (1,2; 3,2)	1,25 (0,57; 2,75) p = 0,5821	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5988
AEs o nasileniu 3 stopnia związane ze szczepionką									
<i>Greenberg 2014</i>	0,5-8	3	734	0,4	16	2893	0,6	0,74 (0,22; 2,53) p = 0,6300	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5969
<i>Pepin 2016</i>	3-8	2	354	0,6 (0,1; 2,0)	2	884	0,2 (0,0; 0,8)	2,50 (0,35; 17,66) p = 0,3592	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4300
Zakończenie badania z powodu AEs									
<i>Cadorna-Carlos 2015</i> ⁵	9-17	0	55	0,0	0	329	0,0	–	–
<i>Greenberg 2014</i> ⁵	0,5-8	0	734	0,0	5	2892	0,2	0,36 (0,02; 6,46) p = 0,4864	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1691
<i>Pepin 2016</i>	3-8	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	1	884	0,1 (0,0; 0,6)	0,83 (0,03; 20,35) p = 0,9097	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,6407
<i>Pepin 2019</i>	0,5-3	0	367	0,0 (0,0; 1,0)	3	1614	0,2 (0,0; 0,5)	0,63 (0,03; 12,11) p = 0,7573	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4071

Badanie	Wiek [lata]	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Zgony nie związane ze szczepionką									
Cadorna-Carlos 2015	9-17	0	55	0,0	0	329	0,0	—	—
Greenberg 2014	0,5-8	1	734	0,14	0	2892	0,0	11,81 (0,48; 289,56) p = 0,1305	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4181
Pepin 2016	3-8	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	0	884	0,0 (0,0; 0,4)	—	—
Pepin 2019	0,5-3	0	367	0,0 (0,0; 1,0)	4	1614	0,2 (0,1; 0,6)	0,49 (0,03; 9,04) p = 0,6297	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2865

- [^] dane odczytane z wykresu;
 1 w ciągu 21 dni od szczepienia;
 2 w ciągu 7 dni od szczepienia;
 3 zaznaczono, że nie ciężkie (*non-serious*);
 4 w ciągu 28 dni od szczepienia;
 5 podano, że AEs związane z leczeniem (*treatment-related AEs*);
 6 występujące w czasie ≤20 min. po szczepieniu;
 7 występujące w czasie <30 min. po szczepieniu;
 8 nie podano, czy związane czy niezwiązane ze szczepionką;
 9 w okresie ≤180 dni od szczepienia.

Przewidywane zdarzenia niepożądane (*solicited reactions*)

We wszystkich badaniach oceniano **przewidywane zdarzenia niepożądane (*solicited reactions*)**, które stwierdzano u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach, od około 60% do 77%. W badaniach *Pepin 2016* i *Pepin 2019* zaznaczono, że były to reakcje występujące ≤7 dni po szczepieniu, a w *Cadorna-Carlos 2015* w czasie 21 dni po szczepieniu. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia przewidywanych AEs pomiędzy szczepionką TIV a QIV. Również w przypadku porównania ryzyka wystąpienia miejscowych reakcji oraz ogólnoustrojowych reakcji nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy podaniem TIV a QIV, przy częstości reakcji miejscowych rzędu powyżej 50% do 67% (z wyjątkiem badania *Pepin 2019*, w którym częstość takich zdarzeń była nieco niższa, wynosiła niecałe 34,3% w grupie TIV i 39,9% w QIV i była na granicy istotności), oraz około 40% do 55% częstości reakcji ogólnoustrojowych.

Najczęstszą reakcją miejscową był ból, raportowany u ponad połowy pacjentów (u około 55% do 65% w badaniach *Cadorna-Carlos 2015*, *Greenberg 2014*, *Pepin 2016*). Równie częstą reakcją miejscową była tkliwość, obecna u ponad 50% małych dzieci (6 miesięcy do 2 lat) w badaniu *Greenberg 2014*, ale nie zgłaszana w pozostałych badaniach. Zaczzerwienienie w miejscu wkłucia występowało u około 30% pacjentów w badaniu *Greenberg 2014* (zarówno tych młodszych, w wieku do 2 lat, jak i u nieco starszych, 2 do 8 lat), w badaniu *Pepin 2016* u około 20%, a w *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie obecne były najstarsze dzieci – 9-17 lat, reakcja taka obecna była tylko u 5-11% osób. Podobnie w przypadku obrzęku,

obserwowany był częściej u młodszych dzieci – około 20% w badaniach *Greenberg 2014* i *Pepin 2016*, niż u starszych – 7-13% w *Cadorna-Carlos 2015*. Spośród miejscowych reakcji raportowano jeszcze stwardnienie (obecne u kilku i kilkunastu procent dzieci, odpowiednio w badaniach *Cadorna-Carlos 2015* i *Pepin 2016*) i wybroczyny (u kilku procent dzieci w *Cadorna-Carlos 2015* i *Pepin 2016*). W badaniu *Pepin 2016* 4,2% i 5,7% zdarzeń miejscowych, odpowiednio w grupach TIV i QIV miało nasilenie 3 stopnia. W badaniu *Pepin 2019* nie przedstawiono danych dla poszczególnych reakcji miejscowych.

Natomiast w przypadku ogólnoustrojowych reakcji poszczepiennych, w poszczególnych badaniach najczęściej zgłaszano ból głowy (około 17% do 30%), złe samopoczucie (około 16% do 30%) i ból mięśni (około 13% do 30%) oraz drażliwość (u ponad 50%) i nietypowy płacz (ok. 40%) raportowane jedynie u najmłodszych dzieci (w wieku 0,5-2 lat) w badaniu *Greenberg 2014*. W przypadku **bólu głowy** w badaniu *Pepin 2016* częstość jego raportowania była **znamiennie mniejsza w grupie szczepionki TIV w porównaniu do QIV, 19,2% vs 25,7%**, a oszacowane ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie mniejsze w grupie TIV, **RR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 67), p = 0,0175**. W pozostałych badaniach nie wykazano istotnych różnic, *Cadorna-Carlos 2015* 23,97% vs 30,05% dla porównania TIV vs QIV, w *Greenberg 2014* u dzieci w wieku 2-8 lat odpowiednio 17,6% vs 18,8%. W ocenie częstości występowania uczucia choroby i bólu mięśni nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania szczepionki TIV vs QIV. Spośród reakcji ogólnoustrojowych wymieniano jeszcze drżenie (około 10% w badaniu *Pepin 2016* i <5% w *Cadorna-Carlos 2015*) oraz obecne jedynie u najmłodszych dzieci (0,5-2 lata) w badaniu *Greenberg 2014* senność (33-38%), utrata apetytu (ok. 33%) i wymioty (11-15%). W badaniu *Pepin 2016* 3,4% i 4,2% zdarzeń ogólnoustrojowych, odpowiednio w grupach TIV i QIV miało nasilenie 3 stopnia. W badaniu *Pepin 2019* nie przedstawiono danych dla poszczególnych reakcji ogólnoustrojowych.

W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* podano, że prawie wszystkie reakcje miejscowe (99,1%) i ogólnoustrojowe (96,2%) miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i większość z nich (88,2%) ustąpiła w ciągu 3 dni. Mniej niż 2% osób otrzymujących szczepionkę TIV raportowało reakcje w miejscu iniekcji o nasileniu 3 stopnia, w przypadku reakcji ogólnoustrojowych żadne ze zgłoszonych zdarzeń nie uzyskało nasilenia 3 stopnia.

W przypadku porównania grup wiekowych w badaniu *Greenberg 2014*, najczęstszymi reakcjami u dzieci w wieku od 6 do <24 miesięcy były drażliwość i tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, a najczęstszymi reakcjami u dzieci w wieku od 2 do <9 lat były bóle mięśni, złe samopoczucie i ból w miejscu wstrzyknięcia. Większość obserwowanych reakcji miała nasilenie 1 lub 2 stopnia, rozpoczynała się w ciągu 3 dni od podania szczepionki i ustępowała w ciągu 3 dni od wystąpienia.

Również w badaniu *Pepin 2016* nie zaobserwowano większych różnic w częstości, rodzaju lub nasileniu przewidywanych reakcji (*solicited*) między grupami TIV i QIV. Prawie wszystkie przewidywane reakcje rozpoczęły się w ciągu 3 dni po wstrzyknięciu, trwały 3 dni lub krócej i miały nasilenie 1 stopnia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia o nasileniu 3 stopnia (poważne, *severe*) wystąpiły u mniej niż 6% uczestników w grupach TIV i QIV (odpowiednio 4,2% i 5,7%), reakcje ogólnoustrojowe o nasileniu 3 stopnia raportowano u mniej niż 5% (odpowiednio 3,4% i 4,2% dla IIV4). Ponadto częstość przewidywanych reakcji była porównywalna u uczestników, którzy otrzymali pojedynczą dawkę szczepionki i po drugiej dawce u uczestników, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki.

Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (*unsolicited reactions*)

W badaniach raportowano również nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (*unsolicited reactions*) – ich częstość różniła się między badaniami. W badaniach *Pepin 2016* i *Pepin 2019* zaznaczono, że były to reakcje występujące w ciągu 28 dni po szczepieniu. Najwięcej **nieprzewidywanych reakcji** wystąpiło w badaniu *Pepin 2019*, w którym stwierdzono je u **71,1% dzieci po podaniu szczepionki TIV i 64,7% po podaniu QIV**. Ryzyko wystąpienia takich reakcji było istotnie statystycznie większe w grupie TIV względem QIV, **RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), NNH = 16 (95% CI: 9; 81), p = 0,0126**. W pozostałych badaniach częstość nieprzewidywanych reakcji nie różniła się znamienne między szczepionką TIV a QIV, i wynosiła około 48% w *Greenberg 2014*, 35-41% w *Pepin 2016* oraz 29,1% vs 17,6% w *Cadorna-Carlos 2015* (różnica na granicy istotności – parametr RR istotny statystycznie, parametr RD nieistotny statystycznie; zgodnie z metodyką raportu wynik całościowy uznano za nieistotny statystycznie). W badaniach *Greenberg 2014* i *Pepin 2016* zaznaczono, że były to reakcje nie-ciężkie (*non-serious*). Spośród nieprzewidywanych reakcji, za **związane z podaną szczepionką** uznano poniżej 10%. W badaniu *Pepin 2019* obserwowana różnica między grupami TIV a QIV była istotna statystycznie, **1,9% vs 5,6%, RR = 0,34 (95% CI: 0,16; 0,72), NNT = 27 (95% CI: 19; 52), p = 0,0052**. W *Cadorna-Carlos 2015* raportowana różnica częstości, 9,09% vs 1,82%, była na granicy istotności (podobnie jak dla nieprzewidywanych AEs ogółem). W badaniu *Greenberg 2014* odsetek takich reakcji wyniósł około 6%, a w *Pepin 2016* 2-3%. W badaniach *Greenberg 2014* i *Pepin 2019* podano ogółem, że były to AEs związane z leczeniem (*treatment-related AEs*). Najczęstszymi nieprzewidywanymi reakcjami w badaniu *Pepin 2016* były zapalenie nosa i gardła (6,2% vs 7,1%, TIV vs QIV) oraz zapalenie górnych dróg oddechowych (4,2% vs 3,8%). Natomiast w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* był to świąd – odnotowany u jednego pacjenta w grupie TIV i jednego w QIV (1,8% vs 0,3%). W badaniu *Greenberg 2014* podano, że odsetek dzieci zgłaszających jakiegokolwiek niespodziewane AEs związane ze szczepionką lub o nasileniu 3 stopnia był podobny dla szczepionki TIV i QIV,

a najczęstszymi niespodziewanymi AEs były kaszel, infekcja górnych dróg oddechowych, gorączka i wymioty, z których większość miała nasilenie 1 lub 2 stopnia.

W kategorii nieprzewidywanych AEs oceniano również reakcje natychmiastowe (*immediate*), które występowały w czasie ≤ 20 minut (*Greenberg 2014*) lub < 30 minut (*Pepin 2016*, *Pepin 2019*) po szczepieniu. Reakcje takie występowały u znikomego odsetka osób podlegających szczepieniu (poniżej 0,5% i mniej) i nie różniły się znacząco częstością pomiędzy szczepionką trój- i czterowalentną. Spośród nich za związane ze szczepionką uznano pojedyncze przypadki (0,1% i 0,06%) w grupie QIV w badaniach *Pepin 2016* i *Pepin 2019*; w grupach TIV żadna z reakcji natychmiastowych nie została uznana za związaną ze szczepionką. Natomiast w badaniu *Pepin 2016* jeden uczestnik z grupy QIV doświadczył kilku natychmiastowych, niespodziewanych AEs po szczepieniu (łagodne zimne poty, zawroty głowy i bladość), które uznano za związane ze szczepieniem; ustąpiły tego samego dnia i nie powtórzyły się po tym, jak uczestnik otrzymał drugą dawkę szczepionki 28 dni później.

W badaniu *Greenberg 2014* podano, że żadne z nieprzewidywanych natychmiastowych AEs nie miało nasilenia 3 stopnia.

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano z niewielką częstością ($< 5\%$ w *Pepin 2019* w okresie ≤ 180 dni od szczepienia, a w pozostałych badaniach u $< 1,5\%$), w żadnym z badań nie wykazano istotnych różnic w częstości SAEs między grupami. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* odnotowano tylko jedno SAE w grupie QIV (0,3%), nie zostało uznane za związane ze szczepionką (w okresie 6 miesięcy po szczepieniu). W badaniu *Greenberg 2014* SAEs raportowano u 1,0% i 1,4% dzieci w grupach TIV i QIV. Badacze zgłosili 2 SAEs związane ze szczepieniem: drgawki gorączkowe u 4-latka 1 dzień po pierwszej TIV i krup u 13-miesięcznego dziecka 3 dni po pierwszej dawce QIV; obydwa zdarzenia ustąpiły i nie spowodowały przedwczesnego zakończenia badania. W badaniu *Pepin 2019* częstość SAEs wyniosła 3,8% dla szczepionki TIV i 4,2% dla QIV; zgłoszono pojedyncze ciężkie zdarzenie niepożądane (*serious*) związane ze szczepionką (łagodne drgawki gorączkowe) po podaniu szczepionki QIV. Zdarzenie było wtórne do infekcji górnych dróg oddechowych, nie doprowadziło do przerwania badania, a uczestnik wyzdrowiał.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

W badaniu *Pepin 2019* AESI raportowano u jednego dziecka z grupy TIV (0,3%) i 29 (1,1%) z grupy QIV. Autorzy podali, że zdarzenia te obejmowały anafilaksję, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu/rdzenia kręgowego, zapalenie nerwów, drgawki gorączkowe, drgawki bezgorączkowe, trombocytopenię i

zapalenie naczyń. Z kolei w badaniu *Pepin 2016* AESI raportowano i pojedynczych pacjentów w grupach TIV i QIV ($<0,01\%$ vs $0,1\%$); u jednego 3-letniego uczestnika grupy QIV wystąpiła ciężka trombocytopenia, 9 dni po pierwszym szczepieniu. Autorzy podali, że zdarzenie ustąpiło po 38 dniach, ale doprowadziło do przerwania badania. Podczas długoterminowej obserwacji poziom płytek krwi wzrósł i pozostał stabilny w granicach normy, co wskazuje, że było to zdarzenie przejściowe. Jednak na podstawie związku czasowego ze szczepieniem, zdarzenie zostało uznane przez badacza za związane ze szczepieniem. Natomiast w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* nie odnotowano żadnych AESI. Z kolei w badaniu *Greenberg 2014* podano informację, że 13 uczestników doświadczyło AESI, z których wszystkie były drgawkami gorączkowymi, a 2 z nich uznano za związane ze szczepionką – nie podano jednak, w której z grup zdarzenia te wystąpiły.

AEs o nasileniu 3 stopnia

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs o nasileniu 3 stopnia. W badaniu *Greenberg 2014* AEs o nasileniu 3-4 stopnia odnotowano u 6,9% dzieci w grupie TIV i 8,1% w grupie QIV, spośród nich za związane ze szczepionką uznano AEs 3 stopnia u 0,4% i 0,6% uczestników. W badaniu *Pepin 2016* AEs o nasileniu 3 stopnia (podano, że nie-ciężkie) raportowano u 2,5% dzieci w grupie TIV i 2,0% w grupie QIV, spośród nich za związane ze szczepionką uznano zdarzenia u 4 uczestników – po 2 w grupach TIV i QIV ($0,6\%$ vs $0,2\%$): w przypadku szczepionki TIV u jednego uczestnika wystąpił silny ból gardła i u jednego silna gorączka, a w grupie QIV – u jednego uczestnika wystąpiły silne wymioty, a u innego silne zmęczenie.

Zakończenie badania z powodu AEs

W analizowanych badaniach żaden uczestnik z grupy TIV nie zakończył badania z powodu AEs, natomiast w grupie QIV AEs skutkujące zakończeniem badania raportowano u niewielkiego odsetka osób – 0,2% w *Greenberg 2014* i *Pepin 2019*, oraz 0,1% w *Pepin 2016*. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Pięcioro dzieci z badania *Greenberg 2014* otrzymujących QIV (0,2%) zakończyło badanie z powodu 1 lub więcej AEs uważanych za związane ze szczepieniem, w tym z powodu gorączki, złego samopoczucia, drażliwości i nietypowego płaczu, rumienia w miejscu wstrzyknięcia, obrzęku i świądu oraz pokrzywki na twarzy, dłoniach i stopach; żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za SAE. W badaniu *Pepin 2016* jedno dziecko z grupy QIV (0,1%) zakończyło badanie z powodu AEs (ciężka trombocytopenia, związana z leczeniem), a w badaniu *Pepin 2019* – 3 dzieci (0,2%) przedwcześnie zakończyło badanie w wyniku zaistniałych AEs. Natomiast w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* żaden uczestnik nie zakończył przedwcześnie badania z powodu AEs.

Zgony

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu. W badaniu *Pepin 2019* wystąpiły 4 zgony, wszystkie w grupie QIV (0,2%), podano jednak, że nie były związane ze szczepionką. W trakcie badania *Greenberg 2014* odnotowano jeden przypadek zgonu (niezwiązany ze szczepieniem): utonięcie 19-miesięcznego dziecka, do którego doszło 43 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki TIV. W badaniach *Cadorna-Carlos 2015* i *Pepin 2016* nie odnotowano żadnych zgonów.

6 Badania z randomizacją – populacja osób dorosłych

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach porównania immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek trzywartentnych (TIV) oraz szczepionek czterowalentnych (QIV), stosowanych w populacji osób dorosłych, uwzględniono 6 badań klinicznych z randomizacją: *Cadorna-Carlos 2015* (badanie to uwzględniono również w ocenie populacji dzieci), *Greenberg 2013*, *Greenberg 2017*, *Pépin 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020*. Wszystkie te badania były próbami klinicznymi z randomizacją, wieloośrodkowymi. W badaniach oceniano dorosłych pacjentów, jednak dodatkowo można było wyróżnić wśród nich pacjentów w wieku 18-60 lat, oraz populację osób starszych, w wieku powyżej 60 lat. Tylko w badaniu *Greenberg 2017* oceniono jedynie populację starszych osób – w wieku 65 lat lub więcej. W ramach badania *Vesikari 2020* oceniano skuteczność szczepienia u dorosłych kobiet w ciąży (20-32 tydzień). Wszystkie te próby były sponsorowane przez firmę Sanofi Pasteur.

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące metodyki badań uwzględnionych w prowadzonej ocenie.

Tabela 20. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa, szczepionki TIV vs QIV.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Cadorna-Carlos 2015</i> [NCT01481454]	<i>non-inferiority</i> dla analizy immunogenności†	IIA/ 3 (R2; B0*; W1)	21 dni [^]	tak	▪ QIV: 1649 ▪ TIV-Vic: 56	analiza immunogenności, bezpieczeństwa	10 (6 w Australii i 4 na Filipinach)	Sanofi Pasteur
<i>Greenberg 2013</i>	<i>non-inferiority</i>	IIA/ 3 (R2; B0; W1)	21 dni	tak	▪ QIV: 190 ▪ TIV-Vic: 190 ▪ TIV-Yam: 190	analiza immunogenności, bezpieczeństwa	3 (USA)	Sanofi Pasteur
<i>Greenberg 2017</i>	<i>non-inferiority; superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	21 dni	tak	▪ QIV: 225 ▪ TIV-Vic: 225 ▪ TIV-Yam: 225	analiza immunogenności, bezpieczeństwa	12 (USA)	Sanofi Pasteur
<i>Pépin 2013</i>	<i>non-inferiority; superiority</i>	IIA/ 4 (R2; B1; W1)	21 dni	tak	▪ QIV: 1112 ▪ TIV-Vic: 226 ▪ TIV-Yam: 223	analiza immunogenności, bezpieczeństwa	18 (14 we Francji i 4 w Niemczech)	Sanofi Pasteur
<i>Sesay 2018</i>	<i>non-inferiority; superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	21 dni [^]	tak	▪ QIV: 1668 ▪ TIV-Vic: 279 ▪ TIV-Yam: 276	analiza immunogenności, bezpieczeństwa	15 (3 w Belgii, 3 we	Sanofi Pasteur

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punk-tacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
							Francji, 4 w Niem-czech, 5 w Polsce)	
Vesikari 2020	<i>non-infe-rriority; su-periority</i>	IIA/ 4 (R2; B1; W1)	21 dni	tak	- QIV: 230 - TIV-Vic: 116	analiza immu-nogenności, bezpieczeństwa	wieloo-środkowe	Sanofi Pa-steur

- * badanie było podwójnie zaślepienie dla porównania partii szczepionki QIV; natomiast dla porównania szczepionek TIV vs QIV nie wprowadzono zaślepienia, a w niniejszym raporcie rozpatrujemy porównanie TIV vs QIV – z tego powodu badanie potraktowano jako niezaślepienie;
- ^ dodatkowo monitorowano pacjentów przez 6 miesięcy w kierunku wystąpienia SAEs oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania

Ogółem, badania przedstawiały ocenę immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionek QIV oraz TIV, i w każdej z tych prób starano się ocenić nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*) szczepienia czterowalentnego względem trójwalentnego (najczęściej, osobno w stosunku do szczepionek trójwalentnych zawierających różne antygeny wirusa B), a w większości analizowano również możliwość wyższej skuteczności szczepionki (*superiority*) czterowalentnej względem szczepionki trójwalentnej. Ogółem, ocenę immunogenności w analizowanych badaniach prowadzono po 21 dniach od szczepienia (pomiar w 21 dniu traktowano jako miano przeciwciał po szczepieniu), do tego momentu prowadzono również monitoring bezpieczeństwa (z wyjątkiem badania *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia będące przedmiotem szczególnego zainteresowania monitorowano do 6 miesięcy od szczepienia). Szczepione grupy w poszczególnych badaniach były stosunkowo liczne, obejmując w większości przypadków przynajmniej 100 osób – wyjątek stanowiła grupa otrzymująca szczepionkę TIV w ramach badania *Cadorna-Carlos 2015*, która liczyła jedynie 56 osób. Jednocześnie, w badaniu tym obserwowano największą dysproporcję w liczebności ocenianych grup – w przypadku szczepionki QIV, populacja liczyła 1649 osób, a więc była około 29 razy większa – wynikało to z faktu, że badanie miało na celu również ocenę spójności poszczególnych partii szczepionek (ang. *lot-to-lot equivalence*), i uwzględniało 3 różne grupy otrzymujące szczepienie QIV. Podobną, choć znacznie niższą dysproporcję obserwowano również w badaniu *Sesay 2018*, gdzie również oceniano spójność 3 partii szczepionki QIV, ale w badaniu tym uwzględniono bardziej liczne grupy szczepionek TIV, a także oceniano dwie szczepionki TIV (TIV-Vic oraz TIV-Yama), więc różnice pomiędzy grupami nie były aż tak znaczne – ogółem, w badaniu uwzględniono łącznie 1668 osób otrzymujących szczepienie QIV, oraz 486 osób otrzymujących szczepienie TIV (224 otrzymujących TIV-Vic oraz 262 otrzymujących szczepienie TIV-Yam) – w badaniu ogólnie oceniano więc około 3-krotnie więcej osób szczepionych QIV w porównaniu do TIV.

Immunogenność szczepionek oceniano w kontekście wartości miana przeciwciał przeciwko poszczególnym antygenom wirusa grypy zawartym w szczepionce, które wyznaczano w teście zahamowania hemaglutynacji (HAI). W tym kontekście, raportowano średnie (średnia geometryczna) miano przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) przed i po szczepieniu (dzień 0 oraz dzień 21), oraz dodatkowe parametry wyznaczone w oparciu o te wielkości: zmianę miana przeciwciał po szczepieniu wyrażoną jako stosunek średniego miana przeciwciał (GMTR, ang. *geometric mean ratio*) po szczepieniu do tego przed szczepieniem, odsetek pacjentów uzyskujących miano przeciwciał uznawane za ochronne (tzw. seroprotekcja), oraz odsetek pacjentów uzyskujących tzw. serokonwersję, czyli odpowiednio duże zwiększenie miana przeciwciał w stosunku do wyjściowego. Szczegółowe definicje tych parametrów podano przy opisie wyników oceny immunogenności w dalszej części raportu. W ramach porównania między grupami rozpatrywano głównie stosunek miana przeciwciał po szczepieniu jedną szczepionką względem drugiej, dodatkowo (badanie *Greenberg 2017*) oceniano również różnice w odsetku osób z serokonwersją pomiędzy porównywanymi grupami.

W każdym z badań określano moc statystyczną i szacowano potrzebną do jej uzyskania liczbę osób w analizowanych grupach. W tabeli poniżej podsumowano oszacowania wielkości próby mające na uwadze moc statystyczną prowadzonych analiz, a także podsumowano definicje populacji, w których prowadzono analizy bezpieczeństwa oraz immunogenności. Przedstawiono również kryteria nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*), lub wyższej skuteczności (*superiority*), stosowane w poszczególnych badaniach. Należy zaznaczyć, że analizowane badania były prowadzone po wprowadzeniu na rynek szczepionek czterowalentnych, i to grupy szczepienia TIV były komparatorem dla szczepionki czterowalentnej – w każdym z badań porównanie było prowadzone w stronę QIV vs TIV. Jednak kryteria nie mniejszej skuteczności lub wyższości są symetryczne i mogą być stosowane również do porównania TIV vs QIV (które prowadzono w niniejszej analizie), gdyż nie zakładano z góry kierunku efektu przy porównaniu obu szczepionek.

Tabela 21. Założenia mocy statystycznej w analizowanych badaniach (oszacowanie wielkości próby, definicje analizowanych populacji oraz kryteria *non-inferiority*) w populacji osób dorosłych.

Badanie	Oszacowanie wielkości próby	Analizowane populacje	Kryteria <i>non-inferiority/superiority</i>
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	Oszacowana wielkość próby 1980 uczestników (330 dzieci i 1705 dorosłych) w grupie QIV zapewniała z 95% CI prawdopodobieństwem zaobserwowania AEs przy rzeczywistej częstości występowania wynoszącej 0,15% ogółem i 0,90% u dzieci/nastolatków.	Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, zgodnie z otrzymanym szczepieniem. Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały poprawną ocenę miana przeciwciał po	Było to duże badanie wystarczającej mocy statystycznej, aby zaobserwować rzadkie AE i potwierdzić równoważność partii do partii (<i>lot-to-lot equivalence</i>). W badaniu skupiono się na grupie osób dorosłych otrzymujących QIV, inne grupy były zbyt małe, aby umożliwić inne

Badanie	Oszacowanie wielkości próby	Analizowane populacje	Kryteria <i>non-inferiority/superiority</i>
		szczepieniu, oraz ukończyły badanie zgodnie z protokołem	statystycznie wiarygodne porównania, zatem badanie nie umożliwiło oceny <i>non-inferiority</i> ani <i>superiority</i> dla porównania skuteczności klinicznej pomiędzy TIV a QIV, ani na porównanie między grupami wiekowymi.
Greenberg 2013	Zaplanowano uwzględnienie 570 uczestników (po 190 w każdej grupie szczepienia), co (przy założeniu utraty uczestników na poziomie 11%) pozwoliłoby na ocenę około 504 osób (168 na grupę) i liczba ta zapewniłaby moc statystyczną 80,2% do oceny hipotezy o nie mniejszej immunogenności (stosunek GMT po szczepieniu) ocenianych szczepionek	Bezpieczeństwo oceniano w populacji osób, które otrzymały szczepienie Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały dostępne próbki surowicy przed i po szczepieniu, oraz miały poprawną ocenę miana przeciwciał po szczepieniu	Non-inferiority: ▪ GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >0,66
Greenberg 2017	Przy założeniu utraty uczestników badania nie większej niż 5%, ustalono że 225 osób w każdej z grup pozwoli na ocenę nie mniejszej immunogenności (stosunek GMT po szczepieniu) pomiędzy szczepionkami 3 i 4 walentnymi, z mocą statystyczną 90,3%	Bezpieczeństwo oceniano w populacji osób, które otrzymały szczepienie Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały poprawną ocenę miana przeciwciał po szczepieniu, oraz ukończyły badanie zgodnie z protokołem	Non-inferiority: ▪ GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >0,66 ▪ Serokonwersja: wartość dolnej granicy 95% CI dla różnicy w odsetku >-10% Superiority: ▪ GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >1,5 ▪ Serokonwersja: wartość dolnej granicy 95% CI dla różnicy w odsetku > 10%
Pépin 2013	Obliczono, że uwzględnienie 1568 osób (po 784 w każdej grupie), przy założeniu poziomu istotności (jednostronny) $p = 0,025$, marginesu nie mniejszej skuteczności 1,5, oraz odchylenia standardowego dla miana przeciwciał na skali logarytmicznej wynoszącego 0,7 dla antygenów wirusa A oraz 0,6 dla antygenów wirusa B oraz utraty uczestników na poziomie 10%, pozwoli na uzyskanie >96% mocy statystycznej do wykazania zakładanych efektów	Bezpieczeństwo oceniano w populacji osób, które otrzymały szczepienie Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały poprawną ocenę miana przeciwciał po szczepieniu, oraz ukończyły badanie zgodnie z protokołem	Non-inferiority: ▪ GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >0,667 Superiority: ▪ GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >1
Sesay 2018	Oszacowano, że uwzględnienie około 2224 osób (po 278 w każdej z grupy QIV oraz 139 w każdej z grup TIV) pozwoli uzyskać ogólną moc badania >90% do oceny zakładanych efektów	Bezpieczeństwo oceniano w populacji osób, które otrzymały szczepienie Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały poprawną ocenę miana przeciwciał przed i po szczepieniu, oraz	Non-inferiority: ▪ GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >0,667 Superiority: ▪ GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >1

Badanie	Oszacowanie wielkości próby	Analizowane populacje	Kryteria <i>non-inferiority/superiority</i>
		ukończyły badanie zgodnie z protokołem	
<i>Vesikari 2020</i>	Oszacowano, że 486 osób w grupie otrzymującej QIV oraz 243 w grupie TIV pozwoliłoby na uzyskanie mocy statystycznej >80% dla planowanej analizy <i>non-inferiority</i> oraz <i>superiority</i> . Z uwagi na niższe niż zakładane tempo rekrutacji pacjentów, ostatecznie zrezygnowano z analizy porównawczej, prezentując jedynie wyniki opisowe	Bezpieczeństwo analizowano w populacji osób, które otrzymały szczepionkę. Immunogenność analizowano wśród osób, które otrzymały szczepienie zgodnie z protokołem, i które miały poprawny wynik oceny serologicznej	bd.

Ogółem, nie mniejszą immunogenność stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami otrzymującymi porównywane szczepionki wynosiła powyżej 2/3 (0,66 lub dokładniej, 0,667). Z kolei, wyższą skuteczność definiowano najczęściej jako uzyskanie istotnego statystycznie efektu, czyli odnotowanie 95% CI dla wspomnianego parametru leżącego całkowicie powyżej 1 (dolna granica >1) – jedynie w próbie *Greenberg 2017* zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria, przyjmując wyższą skuteczność przy odnotowaniu dolnej granicy 95% przedziału ufności >1,5. W badaniu *Vesikari 2020* początkowo zakładano ocenę *non-inferiority* oraz *superiority*, jednak ostatecznie zaprezentowano jedynie wyniki opisowo, z uwagi na niższe niż zakładane tempo rekrutacji, co przekładało się na brak wystarczającej mocy badania do oceny tych efektów. W związku z tym, autorzy badania nie raportowali przyjętych progów *non-inferiority/superiority*.

Wszystkie opisywane badania opisano jako próby kliniczne z randomizacją, w związku z czym ich jakość oceniono przy pomocy skali Jadad. W każdym z nich opisano i poprawnie przeprowadzono proces randomizacji, w każdym również przedstawiono informacje odnośnie przepływu pacjentów w trakcie badania. W dwóch próbach, *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Greenberg 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020* zastosowano jedynie pojedyncze zaślepienie, zastosowano zaślepienie dla oceny szczepionki TIV-Yam lub nie stosowano go w ogóle, w związku z czym otrzymały ocenę Jadad 3/5 punktów – w pozostałych badaniach zastosowano podwójne zaślepienie ogółem, lub podwójne zaślepienie dla porównania TIV-Vic vs QIV, więc ocena ich jakości wynosiła 5 punktów. Szczegóły oceny według skali Jadad podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach w populacji osób dorosłych.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeptyw pacjentów
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	3 (R2; B0; W1)	Randomizacja dorosłych w stosunku 10:10:10:1 do jednej z 3 partii szczepionki QIV oraz szczepionki TIV-Vic, metodą permutacji blokowej, ze stratyfikacją według lokalizacji i grupy wiekowej, przydział do grup za pomocą IVRS/IWRS.	Badanie było podwójnie zaślepienie dla porównania spójności partii szczepionek QIV; natomiast dla porównania szczepionek QIV vs TIV nie wprowadzono zaślepienia; w niniejszym raporcie rozpatrywano porównanie TIV vs QIV – z tego powodu badanie potraktowano jako niezaślepienie	Tak
<i>Greenberg 2013</i>	3 (R2; B0; W1)	Randomizacja przy użyciu interaktywnego sytemu głosowego, do 3 grup w stosunku 1:1:1 (TIV-Vic, TIV-Yam, QIV)	Brak zaślepienia w badaniu	Tak
<i>Greenberg 2017</i>	5 (R2; B2; W1)	Randomizacja przy użyciu interaktywnego sytemu głosowego, do 3 grup w stosunku 1:1:1 (TIV-Vic, TIV-Yam, QIV)	Badanie z podwójnym zaślepieniem (uczestnicy, badacze)	Tak
<i>Pépin 2013</i>	5 (R2; B2; W1)	Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego, blokowa, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz grupy wiekowej, w stosunku 5:1:1 do szczepionek QIV, TIV-Vic oraz TIV-Yam	Badanie podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Vic, bez zaślepienia dla szczepionki TIV-Yam	Tak
<i>Sesay 2018</i>	3 (R2; B0; W1)	Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (lub internetowego), blokowa, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz grupy wiekowej, w stosunku 2:2:2:1:1 do szczepionek QIV (różne partie produktu), TIV-Vic oraz TIV-Yam	Badanie z pojedynczym zaślepieniem względem szczepionki TIV-Vic, podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Yam	Tak
<i>Vesikari 2020</i>	3 (R2; B0; W1)	Randomizacja w stosunku 2:1 do grupy QIV oraz TIV, wykorzystano randomizację blokową; pacjentów przydzielano według list randomizacji (kody randomizacji ukryte w postaci zdrapek)	Badanie z pojedynczym zaślepieniem (jedynie badacze pozostawali zaślepieni)	Tak

Podsumowanie najważniejszych informacji o przepływie pacjentów w ramach poszczególnych badań, oceniających populację dorosłych osób podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem, znaczna większość (>93%) osób poddanych rekrutacji i następnie randomizacji była uwzględniana w ocenie immunogenności oraz bezpieczeństwa, co mogło wynikać z faktu, że ocenę immunogenności oraz podstawową ocenę bezpieczeństwa wykonywano stosunkowo szybko, bo po 21 dniach od podania szczepionki. Najczęściej brak oceny w 21 dniu po szczepieniu wynikał z nieprzestrzegania warunków protokołu, samodzielnego wycofania się osoby z badania, a także, w kilku przypadkach, w wyniku utraty pacjenta z obserwacji. W przypadku badania *Pépin 2013*, nie przedstawiono przepływu pacjentów w jasny sposób, często raportując sprzeczne dane w tekście publikacji oraz w tabelach, nie podano również dokładnej liczby osób poddanych randomizacji. Niemniej jednak, przedstawione liczby osób otrzymujących

szczepienie należy uznać za poprawne, przy czym możliwe jest, że szczepienie w grupie QIV otrzymało nie 1116 osób, a 1115 – fakt ten nie wpływa w żaden sposób na wiarygodność przedstawionych wyników.

Tabela 23. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do oceny populacji dorosłych osób.

Etap badania	Cadorna-Carlos 2015		Greenberg 2013			Greenberg 2017			Pépin 2013			Sesay 2018			Vesikari 2020	
	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	TIV-Yam, n (%)	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	TIV-Yam, n (%)	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	TIV-Yam, n (%)	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)	TIV-Yam, n (%)	QIV, n (%)	TIV-Vic, n (%)
Rekrutacja	1705		590			675			1568			2225			346	
Randomizacja	1649	56	190	190	190	225	225	225	bd.	bd.	bd.	1670	279	276	230	116
Podanie szczepionki	1648 (99,9%)	56 (100%)	190 (100%)	190 (100%)	190 (100%)	225 (100%)	225 (100%)	225 (100%)	1116	226	223	1668 (99,9%)	279 (100%)	276 (100%)	230 (100%)	116 (100%)
Wycofanie z badania:	3 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	2 (0,9%)	0 (0%)	3 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,4%)	2 (0,9%)	1 (0,9%)
W tym utrata z obserwacji	2 (0,1%)	-	-	-	-	1 (0,4%)	-	-	-	-	-	1 (0,1%)	-	-	-	1 (0,9%)
Ukończenie badania	1645 (99,8%)	56 (100%)	190 (100%)	190 (100%)	190 (100%)	224 (99,6%)	223 (99,1%)	225 (100%)	1112 (99,6%)	226 (100%)	223 (100%)	1666^ (99,8%)	279^ (100%)	275^ (99,6%)	228 (99,1%)	115 (99,1%)
Ukończenie badania zgodnie z protokołem	1635 (99,2%)	56 (100%)	189 (99,5%)	187 (98,4%)	188 (98,9%)	224 (99,6%)	223 (99,1%)	225 (100%)	1107 (99,2%)	226 (100%)	223 (100%)	1666 (99,8%)	279 (100%)	275 (99,6%)	228 (99,1%)	115 (99,1%)
Populacja oceny immunogenności	1635 (99,2%)	56 (100%)	189 (99,5%)	187 (98,4%)	188 (98,9%)	220 (97,8%)	219 (97,3%)	221 (98,2%)	1116 (100%)	226 (100%)	223 (100%)	1665 (99,7%)	278 (99,6%)	275 (99,6%)	216 (93,9%)	109 (94,0%)
Populacja oceny bezpieczeństwa	1649 (100%)	56 (100%)	190 (100%)	190 (100%)	190 (100%)	225 (100%)	225 (100%)	225 (100%)	1116 (100%)	226 (100%)	223 (100%)	1668 (99,9%)	279 (100%)	276 (100%)	230 (100%)	116 (100%)

^ prezentowane wartości dotyczyły liczby pacjentów, którzy ukończyli fazę oceny immunogenności w 21 dniu od podania szczepionki; autorzy dodatkowo podali informację, że dodatkowy okres 6-miesięcznego okresu obserwacji w kierunku zdarzeń niepożądanych ukończyło łącznie 1627 osób w grupie QIV, 224 w grupie TIV-Vic oraz 262 w grupie TIV-Yam; wśród osób otrzymujących szczepienie QIV, przyczyną zakończenia badania przed upływem tego okresu obserwacji były SAEs w 1 przypadku, nieprzestrzeganie protokołu w 2 przypadkach, utrata z obserwacji w 1 przypadku oraz wycofanie z powodu innych niż AE w 35 przypadkach. Wśród osób otrzymujących TIV-Vic, przyczynami zakończenia badania były brak przestrzegania protokołu w 50 przypadkach, utrata z obserwacji w 1 przypadku, oraz wycofanie z

innych powodów niż AEs w 4 przypadkach. Dla grupy otrzymującej szczepienie TIV-Yam, wycofanie wynikało z braku przestrzegania protokołu w 1 przypadku, utraty z obserwacji w 2, oraz wycofania z innych niż AEs powodów w 10 przypadkach.

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

Tabela 24. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla oceny immunogenności i bezpieczeństwa w badaniach oceniających populację dorosłych, według narzędzia RoB2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Greenberg 2013</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Greenberg 2017</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Pépin 2013</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Sesay 2018</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Vesikari 2020</i>	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W ocenianych badaniach proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. W badaniach stosowano najczęściej randomizację metodą permutacji blokowej, z przydziałem do grup za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (w badaniu *Vesikari 2020* randomizację prowadzono przy pomocy list randomizacji, z kodami ukrytymi pod zdrapywalną warstwą) – w badaniach *Greenberg 2013* oraz *Greenberg 2017* nie wyszczególniono metody randomizacji, ale fakt, że odbywała się ona centralnie przy użyciu interaktywnych narzędzi wskazuje, że musiała być przeprowadzona poprawnie (tzn. nie była to randomizacja za pomocą rzutu monetą, daty urodzin itd., a raczej przy pomocy systemu komputerowego). W niektórych badaniach (*Cadorna-Carlos 2015*, *Pépin 2013*, *Sesay 2018*) zastosowano stratyfikację ze względu na wiek lub lokalizację. Charakterystyka populacji była na ogół dobrze zbalansowana między grupami. W związku z tym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji uznano za niskie.

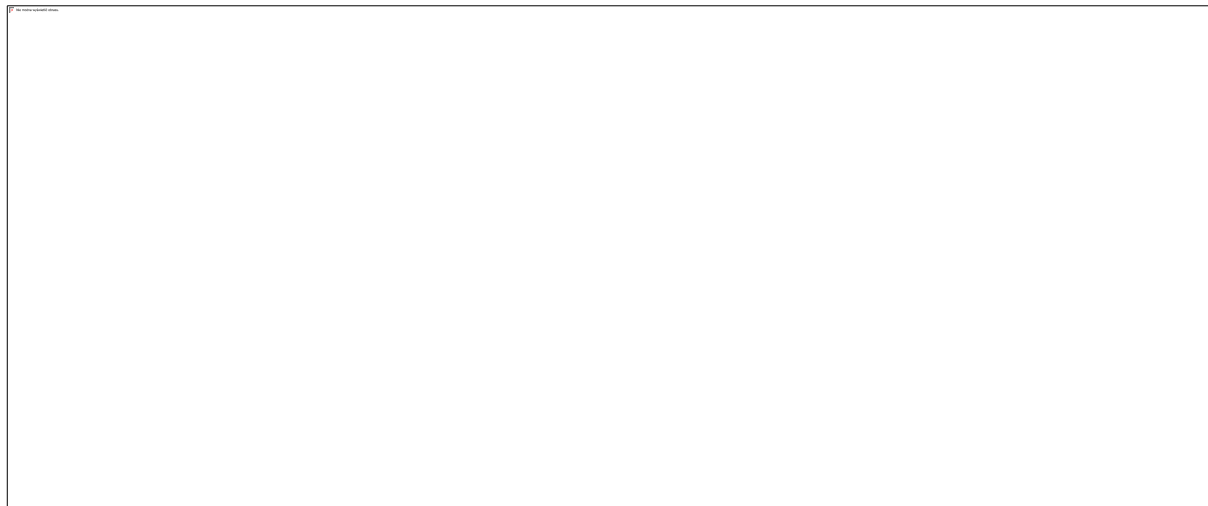
Nie stwierdzono również odstępstw od zaplanowanej interwencji i nieprawidłowości wynikających z możliwości braku danych dla analizowanych punktów końcowych – ogółem, nie stwierdzono omyłkowych podań planowanych interwencji, a immunogenność i bezpieczeństwo analizowano w populacji, która otrzymała szczepienie, zgonie z podanym szczepieniem, a w niektórych badaniach zaznaczono, że immunogenność analizowana była w populacji *per-protocol* (dodatkowe założenia dotyczące pomiarów próbek i okresu udziału w badaniu).

Podobnie, nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w wyniku sposobu pomiaru punktu końcowego czy wyboru prezentowanych wyników. Ocena immunogenności jest wykonywana na podstawie badań laboratoryjnych, więc jest oceną obiektywną, nawet w przypadku braku zaślepienia. Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa, wiedza o stosowanej interwencji mogłaby potencjalnie wpływać na raportowane zdarzenia subiektywne, jednak jest to mało prawdopodobne, ponieważ jako interwencje w obu grupach stosowano inaktywowane szczepionki przeciwko grypie, różniące się jedynie walentnością. Nie wydaje się więc prawdopodobne, by taka wiedza wpływała na częstsze zgłaszanie AEs w którejś z grup.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, ponadto oceniano jedynie immunogenność (w każdym z badań w taki sam sposób, za pomocą testu HAI) przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla analizowanych punktów końcowych.

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w ocenianych badaniach uznano za niskie w zakresie oceny immunogenności i bezpieczeństwa. Wyniki oceny RoB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 4. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla oceny immunogenności i bezpieczeństwa w badaniach oceniających populację dorosłych, według narzędzia RoB2.



6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do poszczególnych badań, uwzględnianych w ocenie immunogenności szczepionek TIV vs QIV.

Tabela 25. Kryteria selekcji w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionek TIV vs QIV.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Cadorna-Carlos 2015	- wiek 9-60 lat - brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formulacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2012 lub preparatem o formulacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania	- przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania - nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana (<i>serious adverse reaction</i>) - rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych - ciąża lub laktacja - kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
Greenberg 2013	- wiek ≥ 18 lat - osoby w dobrym stanie zdrowia	- ciąża lub karmienie piersią - alergia na jajka, białko kurze i inne składniki szczepionki - ciężkie AEs po podaniu jakiejkolwiek szczepionki przeciw grypie - potwierdzona grypa lub szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania - schorzenie dotyczące układu immunologicznego lub terapia immunosupresyjna w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania - zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie - ostre schorzenie z lub bez gorączki w ciągu 72 godzin poprzedzających włączenie do badania - otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki w ciągu 14 dni przed włączeniem do próby - transfuzja krwi lub otrzymanie produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
Greenberg 2017	- zdrowe osoby w wieku 18-64 kwalifikowani do próby otwartej bez randomizacji - zdrowe osoby ≥ 65 r.ż. kwalifikowani do zaślepionej próby z randomizacją	- alergia na białko jaja kurzego, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki - poważne reakcje poszczepienne w wywiadzie - otrzymanie szczepienia do 4 tygodni przed szczepieniem lub szczepienie przeciwko grypie po 1.08.2010 - zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie - podejrzanie lub rozpoznanie niedoboru odporności - otrzymywanie immunosupresji w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem lub długotrwałej terapii kortykosteroidami przez ponad 2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania - opóźnienie rozwojowe

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		▪ zaburzenia neurologiczne ▪ zaburzenia napadowe (seizure disorders) ▪ otrzymanie preparatów krwi, krwio pochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do próby
Pépin 2013	▪ wiek ≥ 18 lat ▪ brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formulacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2011-2012	▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki ▪ ciężkie reakcje niepożądane (<i>serious adverse reactions</i>) po otrzymaniu jakiegokolwiek szczepionki w wywiadzie ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwio pochodnych ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu w ocenie badacza lub z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ▪ ciąża lub laktacja ▪ kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
Sesay 2018	▪ wiek ≥ 18 lat	▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu badania ▪ zaszczepienie sezonowe przeciw grypie preparatem o formulacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) 2014 lub dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2014-2015 ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwio pochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ małopłytkowość ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Vesikari 2020	- wiek ≥ 18 lat - kobiety w 20-32 tygodniu ciąży	- obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji - umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^\circ\text{C}$) w dniu podania szczepionki - cięża lub laktacja - kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
		- przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub planowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie po przyjęciu badanej interwencji - zaszczenie przeciw grypie preparatem o formulacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2017-2018 - otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy (lub planowanie przyjęcia) immunoglobulin (z wyjątkiem immunoglobuliny anty-Rh0 (D), krwi lub produktów krwiopochodnych - terapia immunosupresyjna w ciągu ostatnich 6 miesięcy - długoterminowe leczenie kortykosteroidami (prednizonem lub jego odpowiednikiem w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy - przyjmowanie kortykosteroidów z powodu przedwczesnego porodu na ≤ 14 dni przed włączeniem do badania - powikłania trwającej ciąży - nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub reakcje zagrażające życiu raportowane po zaszczepieniu w wywiadzie - rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - małopłytkowość, zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania - obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji - umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^\circ\text{C}$) w dniu podania szczepionki

Ogółem w analizowanych badaniach, poza kryterium wieku i dobrego stanu zdrowia, w większości przypadków nie definiowano dodatkowych kryteriów włączenia. W próbach *Greenberg 2013*, *Pépin 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020* - ≥ 18 lat. W badaniu *Greenberg 2017*, w ramach zaślepionej próby z randomizacją (w ramach której oceniano immunogenność, i która była uwzględniana w niniejszej analizie), uwzględniono osoby w wieku 65 lat lub starszych. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* oceniano zarówno populację dzieci (9-17 lat), jak i dorosłych (18-60 lat) więc kryteria włączenia uwzględniały osoby w wieku 9-60 lat. W kryteriach włączenia do badań *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Pépin 2013* zaznaczono, że wymagano braku wcześniejszego szczepienia szczepionką z antygenami na sezon grypowy 2011/2012. Badanie *Vesikari 2020* było próbą, w której oceniano efektywność szczepienia u kobiet w ciąży i włączono w niej kobiety w 20-32 tygodniu ciąży.

Kryteria wykluczenia w głównej mierze obejmowały niedawne zastosowanie innej szczepionki, obecność przeciwwskazań do szczepienia, w tym alergii na składniki szczepionki, a także ciążę lub karmienie piersią (z wyłączeniem badania *Vesikari 2020*).

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano wybrane charakterystyki wyjściowe osób, które były szczepione w ramach analizowanych badań. Dla przejrzystości, w tabeli zestawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów otrzymujących szczepienie TIV-Vic (oceniane w niniejszej analizie) oraz szczepienie QIV.

Tabela 26. Wybrane charakterystyki osób biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki TIV vs QIV.

Badanie	Szczepionka	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	TIV-Vic	56	36,3 (12,4) (zakres: 18,2-59,5)	▪ Męska: 29 (51,8%) ▪ Żeńska: 27 (48,2%)	▪ Azjatycka: 37 (66,1) ▪ Biała: 19 (33,9%) ▪ Inna: 0 (0,0%)
	QIV	1645	38,0 (12,4) (zakres: 18,0-60,9)	▪ Męska: 635 (38,6%) ▪ Żeńska: 1010 (61,4%)	▪ Azjatycka: 1105 (67,2%) ▪ Biała: 536 (32,6%) ▪ Inna: 4 (0,2%)
<i>Greenberg 2013</i>	TIV-Vic	190	55,0 (18,4) (zakres: 20,0-88,1)	▪ Męska: 61 (32,0%) ▪ Żeńska: 129 (68,0%)	▪ Biała: 165 (87,0%) ▪ Czarna: 23 (12,0%) ▪ Latynoska: 1 (<1%) ▪ Azjatycka: 0 (0,0%) ▪ Inna: 1 (<1%)
	TIV-Yam	190	54,9 (17,5)	▪ Męska: 66 (35,0%)	▪ Biała: 166 (87,0%)

Badanie	Szczepionka	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
Greenberg 2017	QIV	190	(zakres: 18,7-87,2)	▪ Żeńska: 124 (65,0%)	▪ Czarna: 19 (10,0%) ▪ Latynoska: 1 (<1%) ▪ Azjatycka: 2 (1,0%) ▪ Inna: 2 (1,0%)
			56,7 (17,2) (zakres: 18,0-89,7)	▪ Męska: 60 (32,0%) ▪ Żeńska: 130 (68,0%)	▪ Biała: 173 (91,0%) ▪ Czarna: 13 (7,0%) ▪ Latynoska: 0 (0,0%) ▪ Azjatycka: 0 (0,0%) ▪ Inna: 4 (2,0%)
	TIV-Vic	225	72,8 (5,3) (zakres: 65,0-94,6)	▪ Męska: 99 (44,0%) ▪ Żeńska: 126 (56,0%)	▪ Biała: 202 (89,8%) ▪ Czarna: 4 (1,8%) ▪ Latynoska: 17 (7,6%) ▪ Inna: 2 (0,9%)
	TIV-Yam	225	72,8 (5,6) (zakres: 65,1-92,3)	▪ Męska: 104 (46,2%) ▪ Żeńska: 121 (53,8%)	▪ Biała: 205 (61,1%) ▪ Czarna: 2 (0,9%) ▪ Latynoska: 14 (6,2%) ▪ Inna: 4 (1,8%)
Pépin 2013	QIV	225	72,4 (5,7) (zakres: 65,1-92,2)	▪ Męska: 96 (42,7%) ▪ Żeńska: 129 (57,3%)	▪ Biała: 197 (87,6%) ▪ Czarna: 9 (4,0%) ▪ Latynoska: 19 (8,4%) ▪ Inna: 0 (0,0%)
	TIV-Vic	226	55,1 (16,9)	▪ Męska: 108 (47,8%) ▪ Żeńska: 118 (52,2%)	▪ Biała: 224 (99,1%) ▪ Czarna: 2 (0,9%) ▪ Azjatycka: 0 (0,0%) ▪ Inna: 0 (0,0%) ▪ bd.: 0 (0,0%)
	TIV-Yam	223	56,0 (16,3)	▪ Męska: 84 (37,7%) ▪ Żeńska: 139 (62,3%)	▪ Biała: 219 (98,2%) ▪ Czarna: 2 (0,9%) ▪ Azjatycka: 1 (0,4%) ▪ Inna: 1 (0,4%) ▪ bd.: 0 (0,0%)
	QIV	1112	55,1 (16,8)	▪ Męska: 457 (41,1%) ▪ Żeńska: 655 (58,9%)	▪ Biała: 1097 (98,7%) ▪ Czarna: 4 (0,4%) ▪ Azjatycka: 7 (0,6%) ▪ Inna: 3 (0,3%) ▪ bd.: 1 (0,1%)
Sesay 2018	TIV-Vic	279	55,6 (16,9)	▪ Męska: 126 (45,3%) ▪ Żeńska: 152 (54,7%)	▪ Biała: 275 (98,9%) ▪ Inna: 3 (1,1%)
	TIV-Yam	276	53,7 (18,6)	▪ Męska: 124 (45,1%) ▪ Żeńska: 151 (54,9%)	▪ Biała: 271 (98,5%) ▪ Inna: 4 (1,5%)
	QIV	1670	54,7 (18,1)*	▪ Męska: 771 (46,2%) ▪ Żeńska: 895 (53,6%)	▪ Biała: 1654 (99,0%) ▪ Inna: 12 (0,7%)

Badanie	Szczepionka	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
Vesikari 2020	TIV-Vic	116	mediana: 30,7 (zakres: 20,5-42,5)	▪ Żeńska: 116 (100%)	bd.
	QIV	230	mediana: 32,1 (zakres: 20,3-44,3)	▪ Żeńska: 230 (100%)	bd.

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Opisywane badania oceniały populacje dorosłych pacjentów, jednak różniły się nieco pod względem średniego wieku ocenianych osób. Najmłodsze populacje uwzględniono w badaniach *Vesikari 2020* oraz *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie średni wiek wynosił odpowiednio 30-32 lata oraz 36-38 lat – w przypadku badania *Vesikari 2020* wynikało to z faktu, że uczestniczyły w nim kobiety w ciąży (w związku z czym górna granica wieku uwzględnionych osób wynosiła około 44 lat). Z kolei, w badaniu *Greenberg 2017* uwzględniano pacjentów w wieku 65 lat lub więcej, przez co średni wiek w tym badaniu był najwyższy – wynosił około 73 lat. W pozostałych badaniach średni wiek uwzględnianych osób był zbliżony i wynosił około 55 lat.

W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* obserwowano podobny rozkład płci wśród osób otrzymujących szczepienie TIV-Vic (52% mężczyzn vs 48% kobiet), jednak wśród osób otrzymujących szczepienie QIV obserwowano przewagę płci żeńskiej (61% vs 39%). W pozostałych badaniach ogółem uwzględniano więcej kobiet niż mężczyzn (przy czym, w badaniu *Vesikari 2020* uwzględniono jedynie kobiety).

W większości analizowanych badań, populacja osób białych była najwyższa wśród ocenianych osób – wyjątek stanowiło badanie *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie najwięcej osób stanowili przedstawiciele rasy azjatyckiej, natomiast osoby rasy białej stanowili tylko około 33% ocenianej populacji.

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

W analizowanych badaniach oceniano szczepionki przeciw grypie produkowane przez Sanofi Pasteur: inaktywowane szczepionki czterowalentne (QIV) oraz inaktywowane szczepionki trzywalentne (TIV). Szczepionki zawierały w swoim składzie szczepy rekomendowane przez WHO dla półkuli północnej na dany sezon grypowy. Szczepionki QIV zawierały cztery rekomendowane szczepy, dwa szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepy B (linii Victoria i linii Yamagata). Natomiast szczepionki TIV zawierały dwa rekomendowane szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierała szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata. Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające

rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu. W tabeli poniżej podano dokładne informacje o składzie szczepionek stosowanych w poszczególnych badaniach.

Tabela 27. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionek TIV vs QIV.

Badanie	Szczegóły interwencji	Antygeny uwzględnione w szczepionce TIV-Vic/TIV-Yam	Antygeny uwzględnione w szczepionce QIV
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	1 grupa otrzymująca szczepienie TIV (szczep B/Victoria) – szczepionka Vaxigrip produkowana przez Sanofi Pasteur 3 grupy otrzymujące szczepienie QIV (różne partie produktu) – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur	A/H1N1: A/California/07/2009 A/H3N2: A/Victoria/210/2009 TIV-Vic (B/Victoria): B/Brisbane/60/2008	A/H1N1: A/California/07/2009 A/H3N2: A/Victoria/210/2009 B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Florida/04/2006
<i>Greenberg 2013</i>	1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Vic (2009/2010) – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Yam (2008/2009) – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepionkę QIV – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur	A/H1N1: A/Brisbane/59/2007 A/H3N2: A/Uruguay/716/2007 TIV-Vic (B/Victoria): B/Brisbane/60/2008 TIV-Yam (B/Yamagata): B/Florida/04/2006	A/H1N1: A/Brisbane/59/2007 A/H3N2: A/Uruguay/716/2007 [podobny do A/Brisbane/10/2007], B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Florida/04/2006
<i>Greenberg 2017</i>	1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Vic – Fluzone, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Yam – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepionkę QIV – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur	A/H1N1: A/California/7/2009, A/H3N2: A/Victoria/210/2009, TIV-Vic (B/Victoria): B/Brisbane/60/2008 TIV-Yam (B/Yamagata): B/Florida/04/2006	A/H1N1: A/California/07/2009, A/H3N2: A/Victoria/210/2009, B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Florida/04/2006

Badanie	Szczegóły interwencji	Antygeny uwzględnione w szczepionce TIV-Vic/TIV-Yam	Antygeny uwzględnione w szczepionce QIV
<i>Pépin 2013</i>	1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Vic (2010/2011) – Vaxigrip, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Yam – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepionkę QIV – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur	A/H1N1: A/California/07/2009 A/H3N2: A/Victoria/210/2009 TIV-Vic (B/Victoria): B/Brisbane/60/2008 TIV-Yam (B/Yamagata): B/Florida/04/2006	A/H1N1: A/California/07/2009, A/H3N2: A/Victoria/210/2009 B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Florida/04/2006
<i>Sesay 2018</i>	1 grupa otrzymująca szczepienie TIV (szczep B/Victoria) – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Yam – szczepionka Vaxigrip produkowana przez Sanofi Pasteur 3 grupy otrzymujące szczepienie QIV (różne partie produktu) – VaxigripTetra, producent Sanofi Pasteur	A/H1N1: A/California/7/2009, A/H3N2: A/Texas/50/2012 TIV-Vic (B/Victoria): B/Brisbane/60/2008 TIV-Yam (B/Yamagata): B/Massachusetts/2/2012	H1N1: A/California/7/2009 H3N2: A/Texas/50/2012 B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012
<i>Vesikari 2020</i>	1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Vic – Vaxigrip, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepionkę QIV – VaxigripTetra, producent Sanofi Pasteur	A/H1N1: A/Michigan/45/2015, A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 TIV-Vic (B/Victoria): B/Brisbane/60/2008	A/H1N1: A/Michigan/45/2015, A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013

Nie we wszystkich badaniach podano nazwę handlową stosowanej szczepionki. Szczepionkę TIV-Vic jako produkt Vaxigrip wskazano w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, *Pépin 2013* oraz *Vesikari 2020*. Z kolei, w badaniu *Greenberg 2017* szczepionkę TIV-Vic stanowił produkt Fluzone. W przypadku próby *Sesay 2018* wskazano, że stosowano produkt Vaxigrip, ale dotyczyły to szczepionki zawierającej szczep Yamagata (TIV-Yam). W pozostałych badaniach nie podano nazwy stosowanej szczepionki.

W badaniach *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Sesay 2018* uwzględniono po 3 grupy osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną – wynikało to z oceny spójności poszczególnych partii produktu; oprócz tego uwzględniono grupy otrzymujące szczepienie trójwalentne – w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, jedną grupę otrzymującą szczepienie TIV-Vic, natomiast w badaniu *Sesay 2018* – dwie grupy, otrzymujące

szczepienie TIV-Vic oraz TIV-Yam. W większości pozostałych badań uwzględniano 3 grupy szczepienia: TIV-Vic, TIV-Yam oraz QIV. W badaniu Vesikari 2020, uwzględniającym populację kobiet w ciąży, porównano ze sobą tylko 2 szczepionki: VaxigripTetra (QIV) oraz Vaxigrip (TIV-Vic).

6.4 Immunogenność

W ramach oceny immunogenności uwzględniono ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także stosunku wartości GMT (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*) po szczepieniu do wartości wyjściowej. Dodatkowo oceniano również stosunek GMT po szczepieniu TIV, do GMT po szczepieniu QIV. Oceniono również odsetek serokonwersji (SCR, ang. *seroconversion rate*), oraz odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR, ang. *seroprotection rate*). Miano przeciwciał mierzono przy użyciu metody HAI (ang. *hemagglutination inhibition assay*). Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w ocenie immunogenności oraz dostępność danych dla określonego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.

	GMT	GMTR	SCR	SPR
Definicja	GMT (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – średnia geometryczna miana przeciwciał	GMTR (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał oraz GMT po szczepieniu i GMT przed szczepieniem, lub stosunek GMT po szczepieniu TIV do GMT po szczepieniu QIV	SCR (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – wskaźnik serokonwersji SCR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 i ≥ 40 po szczepieniu lub odsetek uczestników z mianem przed szczepieniem ≥ 10 i 4-krotnym wzrostem miana w dniu oceny po szczepieniu	SPR (z ang. <i>seroprotection rate</i>) – wskaźnik seroprotekcji SPR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 40.
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	+	+	+	+
<i>Greenberg 2013</i>	+	+	+	+
<i>Greenberg 2017</i>	+	+	+	+
<i>Pépin 2013</i>	+	+	+	+
<i>Sesay 2018</i>	+	+	+	+
<i>Vesikari 2020</i>	+	+	+	+

W uwzględnionych badaniach, miano przeciwciał mierzono wyjściowo przed podaniem szczepionki, oraz po 21 dniach od szczepienia. Ogółem, wyszczególnione w tabeli powyżej parametry były prezentowane w każdym z ocenianych badań, choć zakres prezentowanych wyników różnił się: w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* nie zaprezentowano wyników dla GMTR po szczepieniu/przed szczepieniem wśród osób

szczepionych szczepionką TIV, natomiast w *Greenberg 2013* nie podano wyniku oceny miana przeciwciał przed szczepieniem. Wyniki oceny podsumowano w rozdziałach poniżej, w podziale na badania oceniające populację dorosłych (18-60 lat) oraz osób starszych (>60 lat). Ponadto należy zaznaczyć, że w badaniu *Vesikari 2020* ocenie poddano kobiety w ciąży, przez co wyniki tego badania dotyczyły specyficznej populacji i mogły odbiegać od wyników pozostałych badań, prowadzonych w bardziej ogólnej populacji. Ogółem, w badaniach często prezentowano wyniki oceny immunogenności dla antygenów wirusa typu A w połączonych grupach szczepionek TIV, i tak zostały zaprezentowane w niniejszej analizie. W przypadku, gdy w badaniach oceniano osobno szczepionki TIV, prezentowano wyniki dla szczepionki TIV-Vic.

6.4.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR)

6.4.1.1 Populacja osób dorosłych 18-60 lat

Informacje odnośnie średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu oraz stosunku średniego miana po szczepieniu (dzień 21) do średniego miana przeciwciał przed szczepieniem (GMTR d21/d0), w populacji dorosłych osób w wieku 18-60 lat, podsumowano w tabeli poniżej. Przedstawiono w niej również stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV do tego po szczepieniu QIV, w celu oceny wzajemnej relacji obu szczepionek w kontekście nie mniejszej/wyższej skuteczności (*non-inferiority, superiority*).

Tabela 29. Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja osób dorosłych w wieku 18-60 lat.

Badanie	Szczep	N	TIV			N	QIV			GMTR TIV/QIV d21 (95% CI)
			GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)		GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	
Cadorna-Carlos 2015 [^]	A/H1N1	56	141,1 (91,2; 216,0)	936,3 (669,2; 1 295,6)	bd.	1635	97,5 (89,2; 106,1)	890,3 (841,8; 946,9)	9,2 (8,5; 10,0)	1,05 (0,75; 1,47)
	A/H3N2	56	114,7 (75,0; 177,5)	846,6 (601,6; 1 184,6)	bd.	1635	105,5 (98,6; 114,7)	778,4 (740,1; 832,5)	7,3 (6,8; 7,9)	1,09 (0,77; 1,53)
	B/Victoria	56	90,7 (62,3; 133,4)	846,6 (605,0; 1 197,9)	bd.	1635	104,9 (97,5; 112,8)	1041,4 (984,7; 1101,4)	10,0 (9,2; 10,8)	0,81 (0,58; 1,15)
Greenberg 2013	A/H1N1	93	bd.	250,0 (197,0; 318,0)	7,6 (5,6; 10,2)	94	bd.	221,0 (175,0; 277,0)	5,2 (4,0; 6,8)	1,13 (0,81; 1,58)
	A/H3N2	93	bd.	431,0 (326,0; 570,0)	14,0 (10,0; 19,6)	94	bd.	289,0 (219,0; 383,0)	7,3 (5,5; 9,8)	1,49 (1,00; 2,21)
	B/Victoria	93	bd.	159,0 (129,0; 196,0)	6,8 (5,3; 8,8)	94	bd.	132,0 (102,0; 170,0)	5,2 (4,1; 6,6)	1,20 (0,87; 1,68)
Pépin 2013 [^]	A/H1N1	113	39,0 (27,1; 53,5)	558,9 (429,4; 730,1)	14,7 (10,5; 20,5)	556	39,0 (33,0; 46,9)	550,4 (492,2; 613,1)	14,3 (12,3; 16,6)	1,02 (0,76; 1,35)
	A/H3N2	113	31,5 (23,5; 42,0)	595,0 (461,6; 767,5)	19,4 (13,9; 27,2)	556	28,8 (24,2; 34,1)	417,3 (375,0; 466,2)	14,6 (12,7; 16,9)	1,43 (1,08; 1,88)
	B/Victoria	113	69,6 (51,1; 95,3)	840,0 (664,2; 1 062,0)	12,1 (8,3; 17,6)	556	54,4 (47,8; 61,7)	655,6 (595,5; 718,4)	12,2 (10,6; 14,1)	1,28 (1,00; 1,65)
Sesay 2018	A/H1N1	278	66,7 (54,9; 80,9)	685,0 (587,0; 800,0)	10,3 (9,2; 11,5)	833	62,2 (55,6; 69,7)	608,0 (563,0; 657,0)	9,8 (8,7; 11,0)	1,13 (0,95; 1,34)
	A/H3N2	278	42,2 (34,8; 51,0)	629,0 (543,0; 728,0)	14,9 (12,1; 18,4)	832	48,6 (43,3; 54,4)	498,0 (459,0; 541,0)	10,3 (9,2; 11,5)	1,26 (1,07; 1,49)
	B/Victoria	140	64,5 (50,1; 83,0)	735,0 (615,0; 879,0)	11,4 (8,7; 15,0)	832	61,3 (55,3; 67,8)	708,0 (661,0; 760,0)	11,6 (10,4; 12,9)	1,04 (0,86; 1,26)
Vesikari 2020	A/H1N1	109	121,0 (88,4; 166,0)	638,0 (529,0; 769,0)	5,3 (3,7; 7,6)	216	138,0 (114,0; 166,0)	525,0 (466,0; 592,0)	3,8 (3,1; 4,7)	1,22 (0,97; 1,52)
	A/H3N2	109	40,0 (29,4; 54,5)	369,0 (283,0; 483,0)	9,2 (6,6; 13,0)	216	39,6 (32,2; 48,6)	341,0 (286,0; 407,0)	8,6 (6,9; 10,9)	1,08 (0,79; 1,49)
	B/Victoria	109	72,5 (54,7; 96,1)	697,0 (569,0; 855,0)	9,6 (6,9; 13,4)	216	67,1 (55,2; 81,4)	568,0 (496,0; 651,0)	8,5 (6,8; 10,6)	1,23 (0,96; 1,57)

[^] dane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał, GMTR – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał, d0 – dzień 0, d21 – dzień 21

W każdym z badań, w których raportowano takie dane, obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia. Wielkość efektu różniła się w poszczególnych badaniach i dla poszczególnych szczepów – najmniejszy przyrost obserwowano w stosunku do miana przeciwciał przeciwko antygenowi A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020*, które oceniało specyficzną populację ciężarnych kobiet – GMTR d21/d0 w tym przypadku wyniosło 5,3 (95% CI: 3,7; 7,6) dla szczepionki TIV oraz 3,8 (95% CI: 3,1; 4,7) dla szczepionki QIV, ale wartości GMTR d21/d0 dla pozostałych antygenów również pozostawały na stosunkowo niskim (w porównaniu do wartości obserwowanych w pozostałych badaniach) poziomie (GMTR około 9). Największe zmiany odnotowano w badaniu *Pepin 2013*, gdzie wartości GMTR d21/d0 mieściły się w zakresie od 12 do 19 dla szczepionki TIV, oraz 12-15 dla szczepionki QIV, a także w badaniu *Sesay 2018*, gdzie w przypadku szczepionki TIV wartości GMTR d21/d0 mieściły się w zakresie 10-15, a dla szczepionki QIV – 10 do 12.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV stwierdzano, gdy dolna granica przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosiła więcej niż 0,667 – spełnienie tego kryterium odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną. Jedyny wyjątek stanowiła ocena immunogenności względem szczepu B/Victoria w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie GMTR dla miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosił 0,81 (95% CI: 0,58; 1,15), co mogło wynikać z bardzo małej liczebności osób otrzymujących szczepienie TIV w tym badaniu i bardzo dużej dysproporcji względem osób otrzymujących szczepienie QIV (56 vs 1635 osób).

Wyższą skuteczność stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT po szczepieniu TIV/QIV była wyższa niż 1 – taki wynik obserwowano dla oceny antygenu A/H3N2 w badaniu *Pépin 2013*, GMTR = 1,43 (95% CI: 1,08; 1,88), oraz w badaniu *Sesay 2018* również dla tego samego antygenu: GMTR = 1,26 (95% CI: 1,07; 1,49), nie była więc to powszechna obserwacja.

Podsumowując, obserwowano istotne zwiększenie miana przeciwciał po zastosowaniu szczepionek trójwalentnych, jak i czterowalentnych, i oba typy szczepionek wykazywały podobnie silne działanie uodparniające w zakresie trzech testowanych antygenów wirusa grypy.

6.4.1.2 Populacja osób dorosłych >60 lat

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie oceny immunogenności szczepionek TIV oraz QIV w populacji pacjentów w wieku >60 lat (61 lat i więcej). Podobnie jak w przypadku oceny w populacji

dorosłych 18-60 lat, w tabeli przedstawiono również stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV do tego po szczepieniu QIV, w celu oceny wzajemnej relacji obu szczepionek w kontekście nie mniejszej/wyższej skuteczności (*non-inferiority, superiority*).

Tabela 30. Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja osób dorosłych w wieku >60 lat.

Badanie	Szczep	N	TIV			N	QIV			GMTR TIV/QIV d21
			GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)		GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	
Greenberg 2013	A/H1N1	94	bd.	84,5 (68,9; 104,0)	2,9 (2,3; 3,5)	96	bd.	118,0 (95,2; 147,0)	5,0 (4,0; 6,3)	0,72 (0,53; 0,97)
	A/H3N2	94	bd.	213,0 (167,0; 271,0)	5,2 (4,0; 6,8)	96	bd.	305,0 (231,0; 404,0)	5,7 (4,3; 7,5)	0,70 (0,48; 1,01)
	B/Victoria	94	bd.	82,4 (66,3; 102,0)	2,8 (2,3; 3,4)	96	bd.	78,3 (63,1; 97,2)	3,4 (2,8; 4,2)	1,05 (0,78; 1,43)
Greenberg 2017	A/H1N1^^	219	24,8 (20,4; 30,1)	269,0 (181,0; 332,5)	3,9 (2,8; 5,4)	220	21,7 (17,9; 26,3)	231,0 (184,7; 284,9)	4,1 (3,4; 4,9)	1,16 (0,80; 1,69)
	A/H3N2^^	219	48,3 (40,0; 58,4)	291,0 (100,2; 171,4)	2,8 (2,3; 3,6)	220	52,3 (42,1; 65,0)	501,0 (325,7; 452,8)	3,3 (2,7; 4,0)	0,58 (0,42; 0,80)
	B/Victoria	219	29,0 (25,0; 33,7)	57,9 (68,3; 101,1)	2,1 (1,7; 2,4)	220	27,1 (23,3; 31,5)	73,8 (103,1; 137,3)	3,0 (2,6; 3,4)	0,78 (0,62; 1,00)
Pépin 2013^	A/H1N1	113	30,7 (19,6; 41,8)	218,6 (160,6; 289,6)	6,8 (5,1; 9,1)	556	29,9 (26,5; 33,3)	233,9 (202,2; 256,7)	7,7 (6,8; 8,7)	0,93 (0,68; 1,28)
	A/H3N2	113	34,7 (21,9; 47,5)	329,8 (254,3; 432,3)	9,0 (6,6; 12,3)	556	41,6 (34,7; 48,4)	294,2 (261,0; 330,0)	6,8 (6,0; 7,7)	1,12 (0,84; 1,50)
	B/Victoria	113	50,6 (35,3; 66,0)	255,9 (201,5; 322,4)	5,0 (3,7; 6,7)	556	58,4 (52,4; 64,3)	281,5 (254,2; 306,1)	4,8 (4,3; 5,4)	0,91 (0,71; 1,17)
Sesay 2018	A/H1N1	275	44,4 (36,7; 53,6)	268,0 (228,0; 314,0)	6,0 (4,9; 7,4)	832	44,3 (39,9; 49,2)	219,0 (199,0; 241,0)	4,9 (4,5; 5,5)	1,22 (1,02; 1,47)
	A/H3N2	274	70,8 (57,8; 86,7)	410,0 (352,0; 476,0)	5,8 (4,7; 7,1)	831	64,1 (57,3; 71,7)	359,0 (329,0; 391,0)	5,6 (5,0; 6,2)	1,14 (0,96; 1,36)
	B/Victoria	138	65,4 (51,1; 83,7)	301,0 (244,0; 372,0)	4,6 (3,5; 6,1)	831	62,2 (56,2; 68,9)	287,0 (265,0; 311,0)	4,6 (4,2; 5,1)	1,05 (0,84; 1,31)

^ dane z wykresu zamieszczonego w publikacji;

^ w badaniu Greenberg 2017 raportowano również osobno GMT w dniu 21 dla połączonej grupy szczepionek 3-walentnych, wyniosła ona 270 (95% CI: 234; 311) dla antygenu A/H1N1 oraz 324 (95% CI: 285; 267) dla antygenu A/H3N2.

GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał, GMTR – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał, d0 – dzień 0, d21 – dzień 21

Ogółem, obserwowane zmiany miana przeciwciał po szczepieniu względem tego przed szczepieniem były wyraźnie niższe wśród starszych osób, niż w populacji 18-60 lat (obserwowane wartości GMTR d21/d0 nie przekraczały 9). W każdym z badań natomiast wzrost miana przeciwciał był istotny, wskazując na korzyść szczepienia. Wartości GMTR d21/d0 wśród osób szczepionych TIV wynosiły od 2 do 9, natomiast w grupach osób otrzymujących szczepionkę QIV mieściły się w przedziale od 3 do 8.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (dolna granica dla stosunku średnich geometrycznych po szczepieniu TIV oraz QIV $>0,667$) stwierdzono w większości prowadzonych porównań – brak wymaganego progu stwierdzono jedynie w badaniu *Greenberg 2013* dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2, oraz w badaniu *Greenberg 2017* dla antygenów A/H3N2 oraz B/Victoria. Z kolei, wyższą skuteczność szczepionki TIV nad QIV (dolna granica przedziału ufności dla ocenianego parametru $>1,0$) odnotowano jedynie w badaniu *Sesay 2018*, dla antygenu A/H1N1: GMTR = 1,22 (95% CI: 1,02; 1,47).

6.4.1.3 Ocena biernego uodpornienia noworodków matek otrzymujących szczepionkę przeciw grypie

W próbie *Vesikari 2020* przedstawiono informacje mogąc wskazywać na wielkość immunizacji noworodków matek, które otrzymywały szczepionkę przeciw grypie. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 31. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana (GMTR) przeciwciał we krwi pępowinowej do średniego miana we krwi matki.

Szczep	N	TIV [^]			N	QIV [^]		
		GMT w krwi pępowinowej (95% CI)	GMT w krwi matki (95% CI)	GMTR ^{^^} (95% CI)		GMT w krwi pępowinowej (95% CI)	GMT w krwi matki (95% CI)	GMTR ^{^^} (95% CI)
A/H1N1	109	751,5 (605,6; 931,3)	411,8 (332,4; 505,7)	1,8 (1,6; 2,0)	216	575,5 (493,4; 675,9)	305,0 (264,8; 347,4)	1,9 (1,7; 2,1)
A/H3N2	109	322,7 (232,6; 451,5)	186,4 (138,1; 250,8)	1,8 (1,6; 2,0)	216	305,6 (247,6; 378,5)	177,8 (147,8; 218,1)	1,7 (1,6; 1,9)
B/Victoria	109	609,3 (478,4; 773,0)	327,1 (299,6; 460,1)	1,6 (1,5; 1,9)	216	445,1 (372,1; 529,9)	290,5 (247,6; 342,6)	1,5 (1,4; 1,7)

[^] wszystkie dane przedstawione w tabeli zostały odczytane z wykresu zamieszonego w publikacji *Vesikari 2020*;

^{^^} stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał we krwi pępowinowej do średniej geometrycznej miana przeciwciał w krwi matki.

GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał, GMTR – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał.

GMTR (krew pępowinowa vs krew matczyna) dla antygenu A/H1N1 wyniosło 1,8 (95% CI: 1,6; 2,0) oraz 1,9 (95% CI: 1,7; 2,1) odpowiednio dla szczepionki TIV oraz QIV, natomiast dla antygenu A/H3N2 wartości te wyniosły odpowiednio 1,8 (95% CI: 1,6; 2,0) oraz 1,7 (95% CI: 1,6; 1,9). W przypadku antygenu

wirusa typu B (linia Victoria) wartości ocenianego parametru wyniosły 1,6 (95% CI: 1,5; 1,9) dla szczepionki TIV oraz 1,5 (95% CI: 1,4; 1,7) dla szczepionki QIV. W momencie porodu odnotowano więc, że miano przeciwciał HAI dla antygenów wirusa typu A było niemal dwukrotnie wyższe we krwi pępowinowej niż u matki, a dla antygeny wirusa B około 1,5 razy wyższe. Może to wskazywać, że noworodki mogą biernie nabywać odporność przeciwko wszystkim antygenom uwzględnionym w szczepionce, po zaszczepieniu nią matki.

6.4.2 Serokonwersja (SCR)

6.4.2.1 Populacja osób dorosłych 18-60 lat

Dane odnośnie odsetka serokonwersji po podaniu szczepionki TIV oraz QIV w populacji dorosłych osób w wieku 18-60 lat podsumowano w tabeli poniżej. Przedstawiono również różnicę pomiędzy odsetkami osób uzyskujących serokonwersję, w celu oceny nie mniejszej/wyższej skuteczności szczepienia (ocena *non-inferiority* i *superiority*).

Tabela 32. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja osób dorosłych w wieku 18-60 lat.

Badanie	Szczep	TIV		QIV		Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
		N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	
Cardona-Carlos 2015	A/H1N1	56	bd.	1635	63,6 (61,2; 65,9)	-
	A/H3N2	56	bd.	1635	59,3 (56,8; 61,7)	-
	B/Victoria	56	bd.	1635	66,5 (64,2; 68,8)	-
Greenberg 2013	A/H1N1	93	69 (bd.)	94	60 (bd.)	9,24 (-4,43; 22,92)
	A/H3N2	93	79 (bd.)	94	67 (bd.)	11,47 (-1,18; 24,12)
	B/Victoria	93	71 (bd.)	94	60 (bd.)	11,39 (-2,15; 24,94)
Pépin 2013	A/H1N1	113	71,7 (62,4; 79,8)	556	72,2 (68,3; 75,9)	-0,44 (-9,55; 8,66)
	A/H3N2	113	77,0 (68,1; 84,4)	556	74,5 (70,6; 78,0)	2,53 (-6,03; 11,10)
	B/Victoria	113	61,1 (51,4; 70,1)	556	69,2 (65,2; 73,1)	-8,18 (-17,96; 1,59)
Sesay 2018	A/H1N1	278	65,1 (59,2; 70,7)	833	64,1 (60,7; 67,4)	1,00 (-5,48; 7,48)
	A/H3N2	278	73,4 (67,8; 78,5)	832	66,2 (62,9; 69,4)	7,16 (1,05; 13,26)
	B/Victoria	140	70,0 (61,7; 77,4)	832	70,9 (67,7; 74,0)	-0,91 (-9,11; 7,28)
Vesikari 2020	A/H1N1	109	41,3 (31,9; 51,1)	216	38,0 (31,5; 44,8)	3,32 (-7,96; 14,60)
	A/H3N2	109	62,4 (52,6; 71,5)	216	59,3 (52,4; 65,9)	3,13 (-8,08; 14,33)
	B/Victoria	109	60,6 (50,7; 69,8)	216	61,1 (54,3; 67,7)	-0,56 (-11,81; 10,68)

Odsetek serokonwersji w analizowanych badaniach prowadzonych w populacji osób w wieku 18-60 lat był wysoki i wynosił od 41% do 79% u osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz od 38% do 75% wśród osób szczepionych QIV.

Nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV względem szczepionki QIV zdefiniowano jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją $>-10\%$, i próg ten uzyskano w znacznej większości przeprowadzonych porównań – jedynie w badaniach *Pépin 2013* oraz *Vesikari 2020* dla antygenu B/Victoria obserwowano niższe wartości dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku osób z serokonwersją, odpowiednio: -8,34 (95% CI: -18,23; 1,56) oraz -0,56 (95% CI: -11,81; 10,68). Z kolei, próg wyższej skuteczności ustalono jako uzyskanie wartości dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetkach serokonwersji $>10\%$ - w żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV.

6.4.2.2 Populacja osób dorosłych >60 lat

Dane odnośnie odsetka serokonwersji po podaniu szczepionki TIV oraz QIV w populacji dorosłych osób w wieku >60 lat podsumowano w tabeli poniżej. Przedstawiono również różnicę pomiędzy odsetkami osób uzyskujących serokonwersję, w celu oceny nie mniejszej/wyższej skuteczności szczepienia (ocena *non-inferiority* i *superiority*).

Tabela 33. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja osób dorosłych w wieku >60 lat.

Badanie	Szczep	TIV		QIV		Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
		N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	
<i>Greenberg 2013</i>	A/H1N1	94	42 (bd.)	96	58 (bd.)	-16,84 (-30,86; -2,83)
	A/H3N2	94	61 (bd.)	96	58 (bd.)	2,30 (-11,65; 16,26)
	B/Victoria	94	41 (bd.)	96	47 (bd.)	-5,39 (-19,49; 8,72)
<i>Greenberg 2017</i>	A/H1N1^	219	66,7 (60,0; 72,9)	220	65,9 (59,2; 72,1)	0,76 (-8,09; 9,60)
	A/H3N2^	219	55,7 (48,9; 62,4)	220	69,1 (62,5; 75,1)	-13,38 (-22,36; -4,41)
	B/Victoria	219	18,7 (13,8; 24,5)	220	28,6 (22,8; 35,1)	-9,91 (-17,81; -2,02)
<i>Pépin 2013</i>	A/H1N1	113	54,9 (45,2; 64,2)	556	59,2 (55,0; 63,3)	-4,31 (-14,35; 5,74)
	A/H3N2	113	62,8 (53,2; 71,7)	556	56,6 (52,4; 60,8)	6,18 (-3,64; 15,99)
	B/Victoria	113	42,5 (33,2; 52,1)	556	46,1 (41,9; 50,4)	-3,57 (-13,58; 6,45)
<i>Sesay 2018</i>	A/H1N1	275	50,2 (44,1; 56,2)	832	45,6 (42,1; 49,0)	4,63 (-2,18; 11,44)
	A/H3N2	274	48,5 (42,5; 54,6)	831	47,5 (44,1; 51,0)	1,01 (-5,82; 7,83)
	B/Victoria	138	43,5 (35,1; 52,2)	831	45,2 (41,8; 48,7)	-1,77 (-10,70; 7,17)

[^] w badaniu *Greenberg 2017* raportowano również osobno odsetek serokonwersji dla połączonej grupy szczepionek 3-walentnych, wyniósł on 69,8% (95% CI: 62,3%; 74,0%) dla antygenu A/H1N1 oraz 59,3% (95% CI: 54,6%; 64,0%) dla antygenu A/H3N2.

Odsetek serokonwersji w analizowanych badaniach prowadzonych w populacji osób w wieku >60 lat wynosił od 18% do 67% u osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz od 28% do 69% wśród osób szczepionych QIV.

Ogółem, nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV vs QIV (dolna granica 95% CI dla różnicy w odsetku serokonwersji >-10%) obserwowano jedynie w czterech przypadkach: analizy dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Greenberg 2017* [0,76 (95% CI: -8,09; 9,60)], analizy dla antygenu A/H3N2 w badaniu *Pépin 2013* [6,18 (95% CI: -3,64; 15,99)], oraz analiz dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2 w badaniu *Sesay 2018*, odpowiednio 4,63 (95% CI: -2,18; 11,44) oraz 1,01 (95% CI: -5,82; 7,83). W żadnym przypadku nie zaobserwowano wyższości szczepionki TIV nad QIV (dolna granica 95% CI dla różnicy odsetka serokonwersji >10%).

6.4.3 Seroprotekcja (SPR)

6.4.3.1 Populacja osób dorosłych 18-60 lat

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie odsetka osób z seroprotekcją, zarówno przed szczepieniem, jak i po zastosowaniu szczepionki TIV oraz QIV, wśród populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat.

Tabela 34. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych 18-60 lat.

Badanie	Szczep	N	TIV		N	QIV	
			SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)		SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)
<i>Cardona-Carlos 2015</i>	A/H1N1	56	bd.	bd.	1635	bd.	99,3 (98,7; 99,6)
	A/H3N2	56	bd.	bd.	1635	bd.	99,0 (98,4; 99,4)
	B/Victoria	56	bd.	bd.	1635	bd.	100,0 (99,8; 100,0)
<i>Greenberg 2013</i>	A/H1N1	93	bd.	96,0 (bd.)	94	bd.	97,0 (bd.)
	A/H3N2	93	bd.	97,0 (bd.)	94	bd.	96,0 (bd.)
	B/Victoria	93	bd.	96,0 (bd.)	94	bd.	89,0 (bd.)
<i>Pépin 2013</i>	A/H1N1	113	bd.	96,5 (91,2; 99,0)	556	bd.	96,4 (94,5; 97,8)
	A/H3N2	113	bd.	97,3 (92,4; 99,4)	556	bd.	97,1 (95,4; 98,3)
	B/Victoria	113	bd.	99,1 (95,2; 100,0)	556	bd.	99,5 (98,4; 99,9)
<i>Sesay 2018</i>	A/H1N1	278	68,3 (62,5; 73,8)	97,1 (94,4; 98,7)	833	64,6 (61,2; 67,8)	98,2 (97,0; 99,0)
	A/H3N2	278	55,8 (49,7; 61,7)	98,6 (96,4; 99,6)	832	58,5 (55,1; 61,9)	98,0 (96,7; 98,8)
	B/Victoria	140	67,9 (59,4; 75,5)	100,0 (97,4; 100,0)	832	61,9 (58,5; 65,2)	99,8 (99,1; 100,0)

Badanie	Szczep	N	TIV		N	QIV	
			SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)		SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)
Vesikari 2020	A/H1N1	109	78,0 (69,0; 85,4)	100,0 (96,7; 100,0)	216	86,1 (80,8; 90,4)	99,5 (97,4; 100,0)
	A/H3N2	109	53,2 (43,4; 62,8)	94,5 (88,4; 98,0)	216	55,1 (48,2; 61,8)	95,8 (92,2; 98,1)
	B/Victoria	109	69,4 (62,8; 75,5)	100,0 (98,3; 100,0)	216	69,4 (62,8; 75,5)	100,0 (98,3; 100,0)

W badaniach, w których zaprezentowano takie dane, odsetek osób z wyjściowym poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję wynosił od 53% do około 78% w przypadku szczepionki TIV oraz 55% do 86%. Natomiast po podaniu szczepionki w każdym z analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 89% – w większość ocen wynosił ponad 98%.

W badaniu oceniającym populację kobiet w ciąży (*Vesikari 2020*) wyjściowy poziom seroprotekcji wynosił od 53% do 78% dla szczepionki TIV oraz od 55% do 86% dla szczepionki QIV, a po podaniu szczepionki wzrósł do >94% dla wszystkich analizowanych szczepów, osiągając 100% w przypadku antygenu A/H1N1 oraz B/Victoria w szczepionce TIV, oraz w przypadku antygenu B/Victoria w szczepionce QIV.

6.4.3.2 Populacja osób dorosłych >60 lat

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie odsetka osób z seroprotekcją, zarówno przed szczepieniem, jak i po zastosowaniu szczepionki TIV oraz QIV, wśród populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat.

Tabela 35. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych >60 lat.

Badanie	Szczep	N	TIV		N	QIV	
			SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)		SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)
Greenberg 2013	A/H1N1	94	bd.	84,0 (bd.)	96	bd.	89,0 (bd.)
	A/H3N2	94	bd.	96,0 (bd.)	96	bd.	94,0 (bd.)
	B/Victoria	94	bd.	84,0 (bd.)	96	bd.	81,0 (bd.)
Greenberg 2017	A/H1N1	219	45,8 (32,7; 59,2)	91,3 (86,8; 94,7)	220	31,7 (25,6; 38,2)	91,4 (56,8; 94,7)
	A/H3N2	219	45,8 (32,7; 59,2)	95,4 (91,8; 97,8)	220	53,8 (47,0; 60,6)	100,0 (98,3; 100,0)
	B/Victoria	219	35,6 (23,6; 49,1)	71,7 (65,2; 77,6)	220	48,9 (42,1; 55,7)	77,7 (71,6; 83,0)
Pépin 2013	A/H1N1	113	bd.	89,4 (82,2; 94,4)	556	bd.	90,1 (87,3; 92,4)
	A/H3N2	113	bd.	95,6 (90,0; 98,5)	556	bd.	93,7 (91,3; 95,6)
	B/Victoria	113	bd.	96,5 (91,2; 99,0)	556	bd.	97,5 (95,8; 98,6)
Sesay 2018	A/H1N1	275	59,3 (53,2; 65,1)	94,5 (91,2; 96,9)	832	57,7 (54,3; 61,1)	90,6 (88,4; 92,5)
	A/H3N2	274	67,9 (62,0; 73,4)	97,8 (95,3; 99,2)	831	65,8 (62,5; 69,0)	96,1 (94,6; 97,4)

Badanie	Szczep	TIV			QIV		
		N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)
	B/Victoria	138	70,3 (61,9; 77,8)	95,7 (90,8; 98,4)	831	65,9 (62,6; 69,2)	96,5 (95,0; 97,7)

W przypadku szczepionki TIV, odsetek osób z wyjściowym poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję wynosił od 35% do około 70%, natomiast po podaniu szczepionki w każdym z analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 70% – w większość ocen wynosił ponad 94%. Odsetek osób z wyjściowo obecną seroprotekcją w grupie otrzymującej szczepionkę QIV wynosił z kolei od 31% do około 66% i wzrastał do przynajmniej 77% po podaniu szczepionki, w większości badań wynosząc powyżej 90%.

6.4.4 Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Wyniki analizowanych badań oceniono również w kontekście spełnienia kryteriów EMA oraz FDA, tzn. czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich trzech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce. Kryteria te oparte są o wyniki oceny trzech parametrów: stosunku GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem (GMTR d21/d0), SPR oraz SCR i wyznaczają wartości, powyżej których efekt immunogennego działania szczepionki można uznać za skuteczny. W tabeli poniżej podsumowano wartości poszczególnych progów dla danych parametrów, przy czym należy zwrócić uwagę, że kryteria FDA były definiowane w oparciu o nieco inne kryteria wiekowe niż kryteria EMA: w kryteriach EMA osoby starsze definiowano jako >60 r.ż., natomiast w kryteriach FDA – jako osoby w wieku 65 lat lub więcej.

Tabela 36. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA.

Oceniany parametr	Kryteria EMA		Kryteria FDA	
	18-60 r.ż.	>60 r.ż.	<65 r.ż.	65 r.ż. i więcej
GMTR d21/d0	>2,5	>2	–	–
SCR	>40%	>30%	dolna granica 95% CI ≥40%	dolna granica 95% CI ≥30%
SPR	>70%	>60%	dolna granica 95% CI ≥70%	dolna granica 95% CI ≥60%

Istotność odpowiedzi immunologicznej w analizowanych badaniach, po zastosowaniu szczepionki TIV (Vaxigrip) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki TIV.

Badanie	Szczep	EMA			FDA	
		GMTR d21/d0	SCR	SPR	SCR	SPR
Populacja dorosłych w wieku 18-60 lat						
Cadorna-Carlos 2015	A/H1N1	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	A/H3N2	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	B/Victoria	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Greenberg 2013	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	bd.	bd.
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	bd.	bd.
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	bd.	bd.
Pépin 2013	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Sesay 2018	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Vesikari 2020	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Populacja dorosłych w wieku >60 lat						
Greenberg 2013	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	bd.	bd.
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	bd.	bd.
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	bd.	bd.
Greenberg 2017	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
Pépin 2013	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Sesay 2018	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

W populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat, w znacznej większości wykonanych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki TIV, zarówno według kryteriów EMA, jak również kryteriów FDA; wyniki wskazują więc na bardzo dobrą skuteczność szczepionki w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej u szczepionej osoby, a co za tym idzie – ochronę przed wirusem grypy.

Jedynie w przypadku oceny dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020* nie odnotowano istotnego wzrostu immunogenności według kryteriów FDA odnośnie serokonwersji. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, z uwagi na brak odpowiednich danych, nie udało się ocenić istotności immunogenności szczepienia, podobnie, z uwagi na brak raportowanych przedziałów ufności, nie udało się wykonać oceny według kryteriów FDA w badaniu *Greenberg 2013*.

W populacji starszych osób (>60 lat) również w większości przeprowadzonych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną, zarówno według kryteriów EMA, jak i FDA. Obserwowano brak istotnej odpowiedzi w badaniu *Greenberg 2017* względem antygenu B/Victoria w ocenie serokonwersji, zarówno według kryteriów EMA, jak i według kryteriów FDA.

6.5 Bezpieczeństwo

Informacje odnośnie bezpieczeństwa przedstawiano w każdym z opisywanych badań, ale zakres prezentowanych wyników różnił się pomiędzy nimi. Ogółem, w badaniach raportowano w podziale na kategorie tzw. przewidywanych AEs (ang. *solicited reactions*), które obejmowały znane i spodziewane reakcje po szczepieniu zarówno miejscowe (ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie, wybroczyny), jak i ogólnoustrojowe (gorączka, ból głowy, złe samopoczucie, ból mięśni, drżenie), a także nieprzewidywanych (ang. *unsolicited reactions*) zdarzeń niepożądanych – spontanicznych zdarzeń, które nie były oczekiwane w związku z procedurą szczepienia. Zdarzenia raportowano ogółem, oraz dodatkowo w części badań wyróżniano zdarzenia niepożądane występujące w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane dodatkowo kwalifikowano dodatkowo jako występujące szybko („natychmiastowe”, do 30 min po szczepieniu, ang. *immediate*) lub ogólnie, określano również związek takich zdarzeń ze szczepieniem. Informacje odnośnie tych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziałach poniżej. W osobnym rozdziale przedstawiono również zdarzenia niepożądane, które w analizowanych badaniach nie były raportowane jako przewidywane lub nieprzewidywane: najczęściej dotyczyło to ogólnych zdarzeń, takich jak ciężkie (*serious*) zdarzenia, zgony, czy zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia udziału w badaniu. W miarę możliwości prezentowano dane w podziale na grupy wiekowe – dorosłych osób (18-60 lat) oraz osób starszych (>60 lat) – w przypadku, gdy badanie raportowało dane dla całej analizowanej grupy (tzn. wszystkich dorosłych w wieku 18 lat lub więcej), dane te przedstawiono razem z danymi dla osób w wieku 18-60 lat.

6.5.1 Przewidywane AEs (*solicited reactions*)

6.5.1.1 Przewidywane AEs ogółem

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie ryzyka wystąpienia ogólne przewidywanych (ang. *solicited reactions*), niezależnie od ich rodzaju.

Tabela 38. Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogółem, szczepienie TIV vs QIV.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Populacja 18-60 lat								
Cadorna-Carlos 2015	32	56	57,10 (43,20; 70,30)	1009	1649	61,20 (58,80; 63,60)	0,93 (0,74; 1,18) p = 0,5600	-0,04 (-0,17; 0,09) p = 0,5472
Pepin 2013	251	449	55,90 (51,20; 60,60)	665	1115	59,60 (56,70; 62,50)	0,94 (0,85; 1,03) p = 0,1829	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1764

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Sesay 2018</i>	190	278	68,30 (62,50; 73,80)	578	833	69,40 (66,10; 72,50)	0,98 (0,90; 1,08) p = 0,7467	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7457
<i>Vesikari 2020</i>	106	116	92,20 (85,70; 96,40)	214	230	93,00 (88,90; 96,00)	0,98 (0,92; 1,05) p = 0,5927	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5913
Populacja >60 lat								
<i>Greenberg 2017</i>	86	225	38,40 (32,00; 45,10)	99	225	43,80 (37,20; 50,50)	0,87 (0,70; 1,08) p = 0,2141	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,2122
<i>Sesay 2018</i>	109	276	39,50 (33,70; 45,50)	327	833	39,30 (35,90; 42,70)	1,01 (0,85; 1,19) p = 0,9442	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9443
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) ogółem w stopniu 3-4								
<i>Greenberg 2017</i>	0	225	0,00 (0,00; 1,60)	2	225	0,90 (0,10; 3,20)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2980	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2438

W populacji osób 18-60 lat przewidywane zdarzenia niepożądane odnotowano u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepienie TIV oraz QIV – odsetek osób, u których odnotowano takie zdarzenia wynosił od 55% do 92% w grupie TIV, oraz od 59% do 93% w grupie QIV. Zaznaczyć należy, że największy odsetek spodziewanych zdarzeń niepożądanych obserwowano w badaniu *Vesikari 2020*, w którym oceniono kobiety w ciąży, co może wskazywać na zwiększone ryzyko wystąpienia takich zdarzeń wśród ciężarnych kobiet, choć obie szczepionki wiązały się z podobnym ryzykiem wystąpienia tych zdarzeń.

W populacji osób starszych (>60 lat) obserwowano nieco niższy odsetek przewidywanych AEs – od 38% do 40% w grupie TIV, oraz od 39% do 44% w grupie QIV. Zdarzenia w stopniu nasilenia 3-4, występowały bardzo rzadko (<1% osób).

6.5.1.2 Miejscowe zdarzenia niepożądane

6.5.1.2.1 Populacja osób dorosłych 18-60 lat

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny miejscowych zdarzeń niepożądanych, kwalifikowanych jako przewidywane (ang. *solicited reactions*) zdarzenia niepożądane. Przedstawiono zarówno ogólną częstość takich zdarzeń, jak i ryzyko wystąpienia poszczególnych AEs klasyfikowanych w tej kategorii: bólu, zaczerwienienia, obrzęku, stwardnienia oraz wybroczyn w miejscu podania.

Tabela 39. Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) miejscowe								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	26	56	46,65 (bd.)	856	1649	51,94 (bd.)	0,89 (0,67; 1,19) p = 0,4430	-0,05 (-0,19; 0,08) p = 0,4186
<i>Pépin 2013</i>	192	449	42,80 (38,10; 47,50)	539	1115	48,30 (45,40; 51,30)	0,88 (0,78; 1,00) p = 0,0507	-0,06 (-0,11; 0,00) NNT = 18 (10; 697) p = 0,0442
<i>Sesay 2018</i>	190	278	68,30 (62,50; 73,80)	578	833	69,40 (66,10; 72,50)	0,98 (0,90; 1,08) p = 0,7467	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7457
<i>Vesikari 2020</i>	106	116	92,20 (85,70; 96,40)	214	230	93,00 (88,90; 96,00)	0,98 (0,92; 1,05) p = 0,5927	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5913
Ból								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	26	56	46,90 (bd.)	886	1649	53,75 (bd.)	0,86 (0,65; 1,15) p = 0,3150	-0,07 (-0,21; 0,06) p = 0,2813
<i>Greenberg 2013</i>	99	190	52,10 (bd.)	90	190	47,40 (bd.)	1,10 (0,90; 1,35) p = 0,3565	0,05 (-0,05; 0,15) p = 0,3553
<i>Pépin 2013</i>	116	223	51,80 (bd.)	331	557	59,43 (bd.)	0,88 (0,76; 1,01) p = 0,0690	-0,07 (-0,15; 0,00) p = 0,0601
<i>Sesay 2018</i>	153	278	55,00 (49,00; 61,00)	456	833	54,70 (51,30; 58,20)	1,01 (0,89; 1,14) p = 0,9319	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9320
Zaczerwienienie (<i>erythema</i>)								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	3	56	5,72 (bd.)	107	1649	6,50 (bd.)	0,83 (0,27; 2,52) p = 0,7364	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7124
<i>Greenberg 2013</i>	3	190	1,60 (bd.)	2	190	1,10 (bd.)	1,50 (0,25; 8,88) p = 0,6549	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6525
<i>Pépin 2013</i>	25	223	11,37 (bd.)	55	557	9,87 (bd.)	1,14 (0,73; 1,77) p = 0,5774	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5872
<i>Sesay 2018</i>	16	278	5,80 (3,30; 9,20)	77	833	9,20 (7,40; 11,40)	0,62 (0,37; 1,05) p = 0,0747	-0,03 (-0,07; 0,00) NNT = 29 (15; 853) p = 0,0425
Obrzęk (<i>swelling</i>)								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	1	56	2,09 (bd.)	107	1649	6,49 (bd.)	0,28 (0,04; 1,94) p = 0,1949	-0,05 (-0,08;-0,01) NNT = 22 (12; 97) p = 0,0119
<i>Greenberg 2013</i>	6	190	3,20 (bd.)	1	190	0,50 (bd.)	6,00 (0,73; 49,36) p = 0,0956	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0553
<i>Pépin 2013</i>	10	223	4,58 (bd.)	30	557	5,39 (bd.)	0,83 (0,41; 1,67) p = 0,6072	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5923

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Sesay 2018</i>	10	278	3,60 (1,70; 6,50)	52	833	6,20 (4,70; 8,10)	0,58 (0,30; 1,12) p = 0,1032	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0582
Stwardnienie (induration)								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	2	56	3,83 (bd.)	88	1649	5,32 (bd.)	0,67 (0,17; 2,65) p = 0,5673	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4872
<i>Greenberg 2013</i>	3	190	1,60 (bd.)	1	190	0,50 (bd.)	3,00 (0,31; 28,58) p = 0,3395	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3141
<i>Pépin 2013</i>	12	223	5,45 (bd.)	34	557	6,10 (bd.)	0,88 (0,47; 1,67) p = 0,6992	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6912
<i>Sesay 2018</i>	15	278	5,40 (3,10; 8,70)	54	833	6,50 (4,90; 8,40)	0,83 (0,48; 1,45) p = 0,5175	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4973
Wybroczyny (ecchymosis)								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	0	56	0,00 (bd.)	25	1649	1,49 (bd.)	0,57 (0,03; 9,21) p = 0,6904	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2333
<i>Greenberg 2013</i>	1	190	0,50 (bd.)	1	190	0,50 (bd.)	1,00 (0,06; 15,87) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<i>Pépin 2013</i>	2	223	1,04 (bd.)	4	557	0,72 (bd.)	1,25 (0,23; 6,77) p = 0,7966	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8055
<i>Sesay 2018</i>	2	278	0,70 (0,10; 2,60)	6	833	0,70 (0,30; 1,60)	1,00 (0,20; 4,92) p = 0,9988	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9988
Przewidywane AEs (solicited reactions) miejscowe w stopniu 3-4								
Ból								
<i>Greenberg 2013</i>	1	190	0,53 (bd.)	1	190	0,53 (bd.)	1,00 (0,06; 15,87) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<i>Sesay 2018</i>	1	278	0,40 (0,00; 2,00)	3	833	0,40 (0,10; 1,00)	1,00 (0,10; 9,56) p = 0,9992	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9992
Zaczerwienienie (erythema)								
<i>Greenberg 2013</i>	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	–	–
<i>Sesay 2018</i>	1	278	0,40 (0,00; 2,00)	0	833	0,00 (0,00; 0,40)	8,97 (0,37; 219,50) p = 0,1788	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4199
Obrzęk (swelling)								
<i>Greenberg 2013</i>	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	–	–
<i>Sesay 2018</i>	0	278	0,00 (0,00; 1,30)	0	833	0,00 (0,00; 0,40)	–	–
Stwardnienie (induration)								
<i>Greenberg 2013</i>	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	–	–

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Sesay 2018	0	278	0,00 (0,00; 1,30)	0	833	0,00 (0,00; 0,40)	–	–
Wybroczyny (ecchymosis)								
Greenberg 2013	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	–	–
Sesay 2018	0	278	0,00 (0,00; 1,30)	0	833	0,00 (0,00; 0,40)	–	–

Ogółem, w żadnym z przeprowadzonych porównań nie odnotowano istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia miejscowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących szczepienie TIV, w porównaniu z osobami otrzymującymi szczepionkę czterowalentną. Miejscowe przewidywane zdarzenia niepożądane obserwowano ogółem od 42% do 92% osób otrzymujących szczepienie trójwalentne, oraz od 48% do 93% osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną. Wśród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból – występował on u około 46% do 55% osób otrzymujących szczepienie trójwalentne, oraz u 47% do 60% osób szczepionych szczepionką czterowalentną. Dość często obserwowano również zaczerwienienie, ale były to dużo mniejsze odsetki: od 1% do 12% w przypadku szczepionki TIV, oraz od 1% do 10% w przypadku szczepionki QIV. W dalszej kolejności obserwowano obrzęki oraz stwardnienie skóry (do 7% w przypadku obu szczepionek), natomiast bardzo rzadko obserwowano wybroczyny, które występowały u <2% szczepionych osób. Bardzo rzadko obserwowano również miejscowe reakcje w 3 lub 4 stopniu nasilenia – występowały one u <1% szczepionych osób, przy czym jedynymi obserwowanymi zdarzeniami w takim nasileniu był ból oraz sporadycznie zaczerwienienie.

6.5.1.2.2 Populacja osób dorosłych >60 lat

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia spodziewanych, miejscowych reakcji po szczepieniu osób w wieku powyżej 60 lat podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe, osoby w wieku >60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) miejscowe								
Greenberg 2017	66	225	29,50 (23,60; 35,90)	75	225	33,50 (27,30; 40,10)	0,88 (0,67; 1,16) p = 0,3611	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,3599
Sesay 2018	69	276	25,00 (20,00; 30,50)	231	833	27,70 (24,70; 30,90)	0,90 (0,71; 1,14) p = 0,3809	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3679

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Ból								
Greenberg 2017	64	225	28,60 (22,80; 35,00)	73	225	32,60 (26,50; 39,20)	0,88 (0,66; 1,16) p = 0,3573	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3561
Pépin 2013	57	226	25,32 (bd.)	167	559	29,87 (bd.)	0,84 (0,65; 1,09) p = 0,1982	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1808
Sesay 2018	55	276	19,90 (15,40; 25,10)	191	832	23,00 (20,10; 26,00)	0,87 (0,66; 1,13) p = 0,2994	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2814
Zaczerwienienie (erythema)								
Greenberg 2017	3	225	1,30 (0,30; 3,90)	6	225	2,70 (1,00; 5,70)	0,50 (0,13; 1,97) p = 0,3226	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3119
Pépin 2013	15	226	6,42 (bd.)	35	559	6,26 (bd.)	1,06 (0,59; 1,90) p = 0,8450	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8469
Sesay 2018	19	276	6,90 (4,20; 10,50)	63	833	7,60 (5,90; 9,60)	0,91 (0,56; 1,49) p = 0,7093	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7026
Obrzęk (swelling)								
Greenberg 2017	3	225	1,30 (0,30; 3,90)	4	225	1,80 (0,50; 4,50)	0,75 (0,17; 3,31) p = 0,7043	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7032
Pépin 2013	6	226	2,81 (bd.)	21	559	3,76 (bd.)	0,71 (0,29; 1,73) p = 0,4466	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4102
Sesay 2018	9	276	3,30 (1,50; 6,10)	27	833	3,20 (2,10; 4,70)	1,01 (0,48; 2,11) p = 0,9873	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9873
Stwardnienie (induration)								
Pépin 2013	4	226	1,92 (bd.)	20	559	3,58 (bd.)	0,49 (0,17; 1,43) p = 0,1941	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1247
Sesay 2018	9	276	3,30 (1,50; 6,10)	22	833	2,60 (1,70; 4,00)	1,23 (0,58; 2,65) p = 0,5884	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6069
Wybroczyny (ecchymosis)								
Pépin 2013	0	226	0,00 (bd.)	2	559	0,36 (bd.)	0,49 (0,02; 10,24) p = 0,6480	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3940
Sesay 2018	1	276	0,40 (0,00; 2,00)	4	833	0,50 (0,10; 1,20)	0,75 (0,08; 6,72) p = 0,8007	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7858
Przewidywane AEs (solicited reactions) miejscowe w stopniu 3-4								
Ból								
Greenberg 2017	0	225	0,00 (0,00; 1,60)	2	225	0,90 (0,10; 3,20)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2980	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2438
Sesay 2018	0	276	0,00 (0,00; 1,30)	1	832	0,10 (0,00; 0,70)	1,00 (0,04; 24,54) p = 0,9988	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,6830
Zaczerwienienie (erythema)								

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Greenberg 2017	0	225	0,00 (0,00; 1,60)	0	225	0,00 (0,00; 1,60)	–	–
Sesay 2018	2	276	0,70 (0,10; 2,60)	0	833	0,00 (0,00; 0,40)	15,05 (0,72; 312,62) p = 0,0798	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2072
Obrzęk (swelling)								
Greenberg 2017	0	225	0,00 (0,00; 1,60)	0	225	0,00 (0,00; 1,60)	–	–
Sesay 2018	0	276	0,00 (0,00; 1,30)	0	833	0,00 (0,00; 0,40)	–	–
Stwardnienie (induration)								
Sesay 2018	0	276	0,00 (0,00; 1,30)	0	833	0,00 (0,00; 0,40)	–	–
Wybroczyny (ecchymosis)								
Sesay 2018	0	276	0,00 (0,00; 1,30)	0	833	0,00 (0,00; 0,40)	–	–

Reakcje miejscowe wystąpiły u około 38%-40% osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz u około 39%-44% osób szczepionych QIV. Spośród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból, który odnotowano u 19%-29% osób otrzymujących szczepionkę TIV oraz 23%-33% osób szczepionych szczepionką czterowalentną. Drugim najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym pojawiającym się w miejscu podania szczepionki było zaczerwienienie, obserwowane u 1%-7% osób szczepionych TIV, oraz 2%-8% osób szczepionych QIV. Wybroczyny były z kolei rzadko obserwowanym zdarzeniem miejscowym i dotyczyły <1% pacjentów. Podobnie, bardzo rzadko obserwowano zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia – występowały u <1% pacjentów, i obserwowano tylko pojedyncze przypadki bólu oraz zaczerwienienia w takim nasileniu.

6.5.1.3 Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane

6.5.1.3.1 Populacja osób dorosłych 18-60 lat

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia przewidywanych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (ang. *solicited reactions*) w populacji osób w wieku 18-60 lat przedstawiono w tabeli poniżej. Oceniane zdarzenia obejmowały AEs ogółem oraz poszczególne ogólnoustrojowe spodziewane zdarzenia: gorączkę, ból głowy, złe samopoczucie (ang. *malaise*), ból mięśni oraz drżenie (ang. *shivering*).

Tabela 41. Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) ogółem								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	19	56	34,12 (bd.)	660	1649	40,00 (bd.)	0,85 (0,59; 1,23) p = 0,3817	-0,06 (-0,19; 0,07) p = 0,3439
<i>Greenberg 2013</i>	73	190	38,40 (bd.)	64	190	33,70 (bd.)	1,14 (0,87; 1,49) p = 0,3372	0,05 (-0,05; 0,14) p = 0,3357
<i>Pépin 2013</i>	154	449	34,30 (29,90; 38,90)	425	1115	38,10 (35,30; 41,00)	0,90 (0,78; 1,04) p = 0,1629	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1529
<i>Sesay 2018</i>	113	278	40,60 (34,80; 46,70)	354	833	42,50 (39,10; 45,90)	0,96 (0,81; 1,13) p = 0,5916	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5873
<i>Vesikari 2020</i>	83	116	72,20 (63,00; 80,10)	155	230	67,40 (60,90; 73,40)	1,06 (0,92; 1,23) p = 0,4206	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4242
Gorączka								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	1	56	2,05 (bd.)	28	1649	1,67 (bd.)	1,05 (0,15; 7,59) p = 0,9602	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9611
<i>Greenberg 2013</i>	1	190	0,50 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	3,00 (0,12; 73,18) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4757
<i>Pépin 2013</i>	2	223	1,12 (bd.)	11	557	1,97 (bd.)	0,45 (0,10; 2,03) p = 0,3019	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2120
<i>Sesay 2018</i>	1	278	0,40 (0,00; 2,00)	6	832	0,70 (0,30; 1,60)	0,50 (0,06; 4,13) p = 0,5187	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4357
Ból głowy								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	13	56	23,50 (bd.)	451	1649	27,38 (bd.)	0,85 (0,52; 1,38) p = 0,5057	-0,04 (-0,15; 0,07) p = 0,4718
<i>Greenberg 2013</i>	35	190	18,40 (bd.)	30	190	15,80 (bd.)	1,17 (0,75; 1,82) p = 0,4965	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,4955
<i>Pépin 2013</i>	70	223	31,18 (bd.)	177	557	31,78 (bd.)	0,99 (0,79; 1,24) p = 0,9164	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9162
<i>Sesay 2018</i>	75	278	27,00 (21,90; 32,60)	222	833	26,70 (23,70; 29,80)	1,01 (0,81; 1,27) p = 0,9148	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9150
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	7	56	12,64 (bd.)	338	1649	20,52 (bd.)	0,61 (0,30; 1,23) p = 0,1658	-0,08 (-0,17; 0,01) p = 0,0775
<i>Greenberg 2013</i>	28	190	14,70 (bd.)	20	190	10,50 (bd.)	1,40 (0,82; 2,40) p = 0,2198	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,2158
<i>Pépin 2013</i>	35	223	15,55 (bd.)	97	557	17,41 (bd.)	0,90 (0,63; 1,28) p = 0,5647	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5557
<i>Sesay 2018</i>	60	278	21,60 (16,90; 26,90)	154	833	18,50 (15,90; 21,30)	1,17 (0,90; 1,52) p = 0,2533	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2707
Ból mięśni								

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	4	56	7,20 (bd.)	316	1649	19,16 (bd.)	0,37 (0,14; 0,96) p = 0,0416	-0,12 (-0,19; -0,05) NNT = 9 (6; 20) p = 0,0008
<i>Greenberg 2013</i>	48	190	25,30 (bd.)	45	190	23,70 (bd.)	1,07 (0,75; 1,52) p = 0,7205	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,7203
<i>Pépin 2013</i>	59	223	26,57 (bd.)	169	557	30,34 (bd.)	0,87 (0,68; 1,12) p = 0,2876	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2724
<i>Sesay 2018</i>	58	278	20,90 (16,20; 26,10)	219	833	26,30 (23,30; 29,40)	0,79 (0,61; 1,02) p = 0,0763	-0,05 (-0,11; 0,00) p = 0,0591
Drżenie (shivering)								
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	1	56	2,02 (bd.)	63	1649	3,83 (bd.)	0,47 (0,07; 3,31) p = 0,4463	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2666
<i>Greenberg 2013</i>	28	190	14,70 (bd.)	5	190	2,60 (bd.)	5,60 (2,21; 14,19) p = 0,0003	0,12 (0,07; 0,18) NNH = 9 (6; 16) p < 0,0001
<i>Pépin 2013</i>	18	223	7,87 (bd.)	63	557	11,31 (bd.)	0,71 (0,43; 1,18) p = 0,1862	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1527
<i>Sesay 2018</i>	17	278	6,10 (3,60; 9,60)	63	833	7,60 (5,90; 9,60)	0,81 (0,48; 1,36) p = 0,4215	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,3955
Przewidywane AEs (solicited reactions) w stopniu 3-4								
Gorączka								
<i>Greenberg 2013</i>	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	–	–
<i>Sesay 2018</i>	0	278	0,00 (0,00; 1,30)	0	832	0,00 (0,00; 0,40)	–	–
Ból głowy								
<i>Greenberg 2013</i>	1	190	0,53 (bd.)	1	190	0,53 (bd.)	1,00 (0,06; 15,87) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<i>Sesay 2018</i>	3	278	1,10 (0,20; 3,10)	14	833	1,70 (0,90; 2,80)	0,64 (0,19; 2,22) p = 0,4836	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4305
Złe samopoczucie (malaise)								
<i>Greenberg 2013</i>	2	190	1,05 (bd.)	2	190	1,05 (bd.)	1,00 (0,14; 7,03) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
<i>Sesay 2018</i>	2	278	0,70 (0,10; 2,60)	12	833	1,40 (0,70; 2,50)	0,50 (0,11; 2,22) p = 0,3613	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2700
Ból mięśni								
<i>Greenberg 2013</i>	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	–	–
<i>Sesay 2018</i>	2	278	0,70 (0,10; 2,60)	4	833	0,50 (0,10; 1,20)	1,50 (0,28; 8,14) p = 0,6396	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6696
Drżenie (shivering)								
<i>Greenberg 2013</i>	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	–	–

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Sesay 2018</i>	0	278	0,00 (0,00; 1,30)	5	833	0,60 (0,20; 1,40)	0,27 (0,02; 4,90) p = 0,3772	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1120

Ogółem, ogólnoustrojowe spodziewane zdarzenia niepożądane wystąpiły u 34%-72% osób otrzymujących szczepionkę trójwalentną, oraz u 33%-67% osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną. Warto zaznaczyć, że największe odsetki osób z ogólnoustrojowymi spodziewanymi zdarzeniami odnotowano w badaniu *Vesikari 2020*, które uwzględniało jedynie kobiety w ciąży – odsetek ogólnoustrojowych zdarzeń w takiej populacji był więc wyraźnie wyższy niż w populacji ogólnej.

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w opisywanej kategorii był ból głowy – wystąpił u 18%-27% osób szczepionych TIV oraz u 15%-32% osób otrzymujących szczepionkę QIV. W dalszej kolejności obserwowano złe samopoczucie pacjentów (TIV: 12%-22%, QIV: 10%-21%) oraz ból mięśni (TIV: 7%-27%, QIV: 19%-31%). Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3-4 nie były częste, wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów, i najczęściej w tej kategorii obserwowano ból głowy oraz złe samopoczucie.

Ogółem, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych – odnotowano jednak istotne różnice w dwóch przypadkach. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia bólu mięśni po podaniu szczepionki TIV, RR = 0,37 (95% CI: 0,14; 0,96), p = 0,0416, NNT = 9 (95% CI: 6; 20). Z kolei, w badaniu *Greenberg 2013* obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia drżenia (*shivering*) u pacjentów otrzymujących szczepienie trójwalentne: RR = 5,60 (95% CI: 2,21; 14,19), p = 0,0003, NNH = 9 (95% CI: 6; 16).

6.5.1.3.2 Populacja osób dorosłych >60 lat

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny ryzyka wystąpienia przewidywanych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów w wieku >60 lat – dane te pochodziły z dwóch badań, *Greenberg 2017* oraz *Sesay 2018*.

Tabela 42. Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe, osoby w wieku >60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) ogólnoustrojowe								

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Greenberg 2017</i>	54	225	24,1 (18,7; 30,3)	55	225	24,6 (19,1; 30,7)	0,98 (0,71; 1,36) p = 0,9124	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9124
<i>Sesay 2018</i>	66	276	23,9 (19,0; 29,4)	203	833	24,4 (21,5; 27,4)	0,98 (0,77; 1,25) p = 0,8783	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,8777
Gorączka								
<i>Greenberg 2017</i>	0	225	0,0 (0,0; 1,6)	3	225	1,3 (0,3; 3,9)	0,14 (0,01; 2,75) p = 0,1972	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1292
<i>Pépin 2013</i>	3	226	1,5 (bd.)	4	559	0,7 (bd.)	1,86 (0,42; 8,22) p = 0,4160	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4667
<i>Sesay 2018</i>	1	276	0,4 (0,0; 2,0)	9	827	1,1 (0,5; 2,1)	0,33 (0,04; 2,62) p = 0,2957	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1553
Ból głowy								
<i>Greenberg 2017</i>	26	225	11,6 (7,7; 16,5)	30	225	13,4 (9,2; 18,6)	0,87 (0,53; 1,42) p = 0,5683	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5677
<i>Pépin 2013</i>	30	226	13,4 (bd.)	90	559	16,1 (bd.)	0,82 (0,56; 1,21) p = 0,3236	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3025
<i>Sesay 2018</i>	33	276	12,0 (8,4; 16,4)	127	833	15,2 (12,9; 17,9)	0,78 (0,55; 1,12) p = 0,1832	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1556
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)								
<i>Greenberg 2017</i>	14	225	6,3 (3,5; 10,3)	24	225	10,7 (7,0; 15,5)	0,58 (0,31; 1,10) p = 0,0950	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,0890
<i>Pépin 2013</i>	18	226	7,8 (bd.)	42	559	7,5 (bd.)	1,06 (0,62; 1,80) p = 0,8293	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8313
<i>Sesay 2018</i>	31	276	11,2 (7,8; 15,6)	87	833	10,4 (8,5; 12,7)	1,08 (0,73; 1,58) p = 0,7125	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7174
Ból mięśni								
<i>Greenberg 2017</i>	41	225	18,3 (13,5; 24,0)	41	225	18,3 (13,5; 24,0)	1,00 (0,68; 1,48) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000
<i>Pépin 2013</i>	24	226	10,8 (bd.)	86	559	15,4 (bd.)	0,69 (0,45; 1,06) p = 0,0876	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0622
<i>Sesay 2018</i>	32	276	11,6 (8,1; 16,0)	107	833	12,8 (10,6; 15,3)	0,90 (0,62; 1,31) p = 0,5880	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5781
Drżenie (<i>shivering</i>)								
<i>Pépin 2013</i>	14	226	6,4 (bd.)	23	559	4,1 (bd.)	1,51 (0,79; 2,87) p = 0,2146	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2505
<i>Sesay 2018</i>	11	276	4,0 (2,0; 7,0)	37	833	4,4 (3,1; 6,1)	0,90 (0,46; 1,73) p = 0,7472	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7404
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) ogólnoustrojowe w stopniu 3-4								
<i>Greenberg 2017</i>	0	225	0,0 (0,0; 1,6)	1	225	0,4 (0,0; 2,5)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5004	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4763
Gorączka								

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Greenberg 2017	0	225	0,0 (0,0; 1,6)	1	225	0,4 (0,0; 2,5)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5004	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4763
Sesay 2018	0	276	0,0 (0,0; 1,3)	2	827	0,2 (0,0; 0,9)	0,60 (0,03; 12,41) p = 0,7396	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4476
Ból głowy								
Greenberg 2017	0	225	0,0 (0,0; 1,6)	1	225	0,4 (0,0; 2,5)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5004	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4763
Sesay 2018	1	276	0,4 (0,0; 2,0)	4	833	0,5 (0,1; 1,2)	0,75 (0,08; 6,72) p = 0,8007	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7858
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)								
Greenberg 2017	0	225	0,0 (0,0; 1,6)	1	225	0,4 (0,0; 2,5)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5004	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4763
Sesay 2018	2	276	0,7 (0,1; 2,6)	5	833	0,6 (0,2; 1,4)	1,21 (0,24; 6,19) p = 0,8213	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8291
Ból mięśni								
Greenberg 2017	0	225	0,0 (0,0; 1,6)	1	225	0,4 (0,0; 2,5)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5004	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4763
Sesay 2018	0	276	0,0 (0,0; 1,3)	5	833	0,6 (0,2; 1,4)	0,27 (0,02; 4,93) p = 0,3799	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1132
Drżenie (<i>shivering</i>)								
Sesay 2018	1	276	0,4 (0,0; 2,0)	3	833	0,4 (0,1; 1,0)	1,01 (0,11; 9,63) p = 0,9958	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9958

W populacji osób starszych, przewidywane ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane występowały u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów – ogółem zdarzenia takie wystąpiły u około 24% osób otrzymujących szczepienie TIV oraz QIV. Spośród poszczególnych zdarzeń, najczęściej obserwowano bóle mięśni: 11%-18% w grupie TIV oraz 13%-18% w grupie QIV, a w dalszej kolejności ból głowy (12%-13% w grupie TIV, 13%-16% w grupie QIV) oraz złe samopoczucie (6%-11% TIV, 7%-11% QIV). Zdarzenia w 3-4 stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko (<1% szczepionych osób). W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

6.5.2 Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*)

6.5.2.1 Populacja osób dorosłych 18-60 lat

W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące nieprzewidywanych AEs (ang. *unsolicited reactions*), które odnotowano u pacjentów w wieku 18-60 lat. Przedstawiono informacje o takich zdarzeniach ogółem, a także tzw. natychmiastowych (ang. *immediate*) zdarzeniach (odnotowanych do 30

minut po podaniu szczepionki). Dodatkowo, przedstawiono również informacje o zdarzeniach, które uznano za związane z zastosowaną szczepionką.

Tabela 43. Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>)								
Cadorna-Carlos 2015	7	56	12,50 (5,20; 24,10)	297	1649	18,00 (16,10; 19,90)	0,69 (0,34; 1,40) p = 0,3068	-0,06 (-0,14; 0,03) p = 0,2227
Greenberg 2013	45	190	23,70 (bd.)	33	190	17,40 (bd.)	1,36 (0,91; 2,04) p = 0,1302	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1263
Pépin 2013	91	449	20,30 (16,60; 24,30)	237	1116	21,20 (18,90; 23,80)	0,95 (0,77; 1,18) p = 0,6709	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6677
Sesay 2018	99	554	17,90 (14,80; 21,30)	303	1668	18,20 (16,30; 20,10)	0,98 (0,80; 1,21) p = 0,8757	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8752
Vesikari 2020	61	116	52,60 (43,10; 61,90)	127	230	55,20 (48,50; 61,80)	0,95 (0,77; 1,17) p = 0,6460	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,6431
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>) związane ze szczepieniem								
Cadorna-Carlos 2015	7	56	12,50 (bd.)	59	1649	3,58 (bd.)	3,49 (1,67; 7,30) p = 0,0009	0,09 (0,00; 0,18) NNH = 12 (6; 468) p = 0,0446
Cadorna-Carlos 2015 (AEs w 3 lub 4 stopniu)	0	56	0,00 (bd.)	4	1649	0,24 (bd.)	3,22 (0,18; 59,03) p = 0,4313	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8451
Pepin 2013	20	449	4,50 (2,70; 6,80)	75	1116	6,70 (5,30; 8,40)	0,66 (0,41; 1,07) p = 0,0937	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0651
Sesay 2018	20	554	3,60 (2,20; 5,50)	78	1668	4,70 (3,70; 5,80)	0,77 (0,48; 1,25) p = 0,2925	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2599
Vesikari 2020	17	116	14,70 (8,80; 22,40)	29	230	12,60 (8,60; 17,60)	1,16 (0,67; 2,03) p = 0,5957	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6041
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>) natychmiastowe (ang. <i>immediate</i>)								
Cadorna-Carlos 2015	1	56	1,79 (bd.)	1	1649	0,06 (bd.)	29,45 (1,87; 464,78) p = 0,0163	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3300
Pepin 2013	0	449	0,00 (0,00; 0,80)	1	1116	0,10 (0,00; 0,50)	0,83 (0,03; 20,27) p = 0,9076	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6398
Sesay 2018	2	554	0,40 (0,00; 1,30)	1	1668	0,06 (0,00; 0,30)	6,02 (0,55; 66,28) p = 0,1424	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>) natychmiastowe (ang. <i>immediate</i>) związane ze szczepieniem								
Sesay 2018	1	554	0,20 (0,00; 1,00)	0	1668	0,00 (0,00; 0,20)	9,02 (0,37; 221,14) p = 0,1778	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4212

Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane odnotowano u 12%-53% osób szczepionych TIV, oraz u 17%-53% osób szczepionych QIV, przy czym obie maksymalne wartości obserwowano w badaniu *Vesikari 2020*. Wartości te były ponad dwukrotnie wyższe niż te obserwowane w pozostałych badaniach, co wskazuje, że nieprzewidywane zdarzenia niepożądane występowały częściej u kobiet w ciąży, które stanowiły badaną populację w próbie *Vesikari 2020*. Nieprzewidywane zdarzenia uznane za związane ze szczepieniem odnotowano u 3%-15% w grupach szczepionych TIV oraz u 2% do 13% w grupach otrzymujących szczepienie QIV – podobnie jak w przypadku zdarzeń ogółem, maksymalne wartości obserwowano w badaniu *Vesikari 2020*, oceniającym populację kobiet w ciąży. Zarówno nieprzewidywane zdarzenia ogółem, jak i te związane z leczeniem, występowały w przypadku obu szczepionek z podobną częstością i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi – wyjątek stanowiło badanie *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie w grupie otrzymującej szczepienie TIV odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia nieprzewidywanych AEs związanych z leczeniem w porównaniu do szczepienia QIV: 3,49 (95% CI: 1,67; 7,30), p = 0,0009, NNH = 12 (95% CI: 6; 468).

Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane natychmiastowe występowały bardzo rzadko (<2%), i w większości przypadków nie były uznawane za związane ze szczepieniem. Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie TIV badania *Cadorna-Carlos 2015* (1/56, 1,79%), co przekładało się na istotne zwiększenie ryzyka względem grupy QIV, ale efekt ten nie był potwierdzony w ocenie różnicy ryzyka, która nie wskazywała na istotny statystycznie wynik.

W tabeli poniżej zebrano dodatkowo informacje odnośnie częstości występowania poszczególnych nieprzewidywanych AEs uznanych za związane ze szczepieniem, w badaniach *Cadorna-Carlos 2015* (informacja jedynie o świądzie w miejscu podania) oraz *Vesikari 2020*.

Tabela 44. Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) związane ze szczepieniem:

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Świąd w miejscu podania								

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	0	56	0,00 (bd.)	13	1649	0,79 (bd.)	1,07 (0,06; 17,81) p = 0,9613	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5298
<i>Pepin 2013</i>	5	449	1,10 (bd.)	15	1116	1,30 (bd.)	0,83 (0,30; 2,27) p = 0,7140	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7025
<i>Vesikari 2020</i>	2	116	1,70 (0,20; 6,10)	9	230	3,90 (1,80; 7,30)	0,44 (0,10; 2,01) p = 0,2893	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2135
Zapalenie śluzówki nosa i gardła								
<i>Pepin 2013</i>	4	449	0,90 (bd.)	12	1116	1,10 (bd.)	0,83 (0,27; 2,56) p = 0,7434	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7329
<i>Vesikari 2020</i>	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	2	230	0,90 (0,10; 3,10)	0,39 (0,02; 8,16) p = 0,5476	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3390
Pozostałe poszczególne nieprzewidywane AEs uznane za związane z leczeniem w badaniu Vesikari 2020								
Wysypka w miejscu podania	1	116	0,90 (0,00; 4,70)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	1,98 (0,13; 31,42) p = 0,6273	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6568
Podwyższona temperatura w miejscu podania	1	116	0,90 (0,00; 4,70)	0	230	0,00 (0,00; 1,60)	5,92 (0,24; 144,28) p = 0,2748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4265
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)	1	116	0,90 (0,00; 4,70)	0	230	0,00 (0,00; 1,60)	5,92 (0,24; 144,28) p = 0,2748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4265
Zmęczenie	5	116	4,30 (1,40; 9,80)	3	230	1,30 (0,30; 3,80)	3,30 (0,80; 13,59) p = 0,0975	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1384
Ból	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Biegunka	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Choroba grypopodobna	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Nieżyt nosa	1	116	0,90 (0,00; 4,70)	3	230	1,30 (0,30; 3,80)	0,66 (0,07; 6,28) p = 0,7185	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6977
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1	116	0,90 (0,00; 4,70)	2	230	0,90 (0,10; 3,10)	0,99 (0,09; 10,82) p = 0,9943	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9943
Zakażenia wirusem opryszczki	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Limfadenopatie	1	116	0,90 (0,00; 4,70)	0	230	0,00 (0,00; 1,60)	5,92 (0,24; 144,28) p = 0,2748	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4265
Zawroty głowy	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Zwiększenie ciśnienia krwi	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Kaszel	1	116	0,90 (0,00; 4,70)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	1,98 (0,13; 31,42) p = 0,6273	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6568
Katar	1	116	0,90 (0,00; 4,70)	2	230	0,90 (0,10; 3,10)	0,99 (0,09; 10,82) p = 0,9943	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9943
Ból gardła	4	116	3,40 (0,90; 8,60)	4	230	1,70 (0,50; 4,40)	1,98 (0,50; 7,79) p = 0,3267	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3686
Wyciek z nosa	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Wypryski skórne	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Zaczerwienienie skóry	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Potówki (<i>miliaria</i>)	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Świąd	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	1	230	0,40 (0,00; 2,40)	0,66 (0,03; 16,03) p = 0,7973	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5877
Reakcje w miejscu podania	4	116	3,40 (0,90; 8,60)	9	230	3,90 (1,80; 7,30)	0,88 (0,28; 2,80) p = 0,8303	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8267

Najczęściej obserwowanymi, nieprzewidywanymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (4,3% vs 1,3%, TIV vs QIV), reakcje w miejscu podania (3,4% vs 3,9%), oraz ból gardła (3,4% vs 1,7%). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami szczepienia.

6.5.2.2 Populacja osób dorosłych >60 lat

Informacje odnośnie nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych u osób w wieku >60 lat odnaleziono w badaniu *Greenberg 2017*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) ogólnoustrojowe, osoby w wieku <60 lat, szczepienie TIV vs QIV, badanie *Greenberg 2017*.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>)								
Ogółem	24	224	10,70 (bd.)	28	224	12,40 (bd.)	0,86 (0,51; 1,43) p = 0,5557	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5550
Natychmiastowe	0	224	0,00 (bd.)	0	224	0,00 (bd.)	—	—
Związane ze szczepieniem	6	224	2,70 (bd.)	6	224	2,70 (bd.)	1,00 (0,33; 3,05) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000

W badaniu *Greenberg 2017* nieprzewidywane zdarzenia niepożądane odnotowano u 10,7% osób otrzymujących szczepionkę TIV, oraz 12,4% osób otrzymujących szczepionkę QIV, przy czym żadne ze zdarzeń nie było klasyfikowane jako natychmiastowe. Za związane ze szczepieniem uznano zdarzenia u 2,7% pacjentów szczepionych TIV, oraz 2,7% pacjentów szczepionych QIV. W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

6.5.3 Pozostałe kategorie zdarzeń niepożądanych oceniane w badaniach

6.5.3.1 Populacja osób dorosłych 18-60 lat

W tabeli poniżej zebrano dane odnośnie zdarzeń niepożądanych nie klasyfikowanych w badaniach jako przewidywane/nieprzewidywane, w populacji osób w wieku 18-60 lat. Zdarzenia te obejmowały ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzące do zakończenia badania, oraz zgony.

Tabela 46. Pozostałe kategorie AEs oceniane w badaniach, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
SAEs								
Cadorna-Carlos 2015	0	56	0,00 (bd.)	12	1649	0,73 (bd.)	1,16 (0,07; 19,32) p = 0,9187	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5615
Greenberg 2013	0	190	0,00 (bd.)	1	190	0,53 (bd.)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4757
Pépin 2013	8	449	1,80 (0,80; 3,50)	26	1116	2,30 (1,50; 3,40)	0,76 (0,35; 1,68) p = 0,5030	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4769
Sesay 2018	15	554	2,70 (1,50; 4,40)	45	1668	2,70 (2,00; 3,60)	1,00 (0,56; 1,79) p = 0,9902	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9902
Vesikari 2020	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	2	230	0,90 (0,10; 3,10)	0,39 (0,02; 8,16) p = 0,5476	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3390
SAEs związane ze szczepieniem								
Pépin 2013	0	449	0,00 (bd.)	0	1116	0,00 (bd.)	—	—
Sesay 2018	0	554	0,20 (0,00; 1,00)	0	1668	0,00 (0,00; 0,20)	—	—
Vesikari 2020	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	0	230	0,00 (0,00; 1,60)	—	—
AEs prowadzące do zakończenia badania								
Cadorna-Carlos 2015	0	56	0,00 (bd.)	0	1649	0,00 (bd.)	—	—
Greenberg 2013	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	—	—
Zgon								
Cadorna-Carlos 2015	0	56	0,00 (bd.)	0	1649	0,00 (bd.)	—	—
Greenberg 2013	0	190	0,00 (bd.)	0	190	0,00 (bd.)	—	—
Pépin 2013	0	449	0,00 (0,00; 0,80)	2	1116	0,20 (0,00; 0,60)	0,50 (0,02; 10,32) p = 0,6510	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3964
Sesay 2018	0	554	0,00 (0,00; 0,70)	3	1668	0,20 (0,00; 0,50)	0,43 (0,02; 8,30) p = 0,5761	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2889

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
<i>Vesikari 2020</i>	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	0	230	0,00 (0,00; 1,60)	–	–

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko – w przypadku osób otrzymujących szczepienie TIV, odnotowano je w dwóch badaniach i ich częstość wynosiła od 1,8% do 2,7%. Wśród osób szczepionych szczepionką QIV SAEs odnotowano w każdym badaniu, a ich częstość wynosiła od 0,5% do 2,7%. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, które uznano by za związane ze stosowanym leczeniem. Podobnie, w analizowanych badaniach nie stwierdzono przypadku zakończenia badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgony obserwowano jedynie w badaniach *Pépin 2013* (QIV, 2/1116, 0,2%) oraz *Sesay 2018* (QIV, 3/1668, 0,2%) - w przypadku próby *Pépin 2013* podano, że były to przypadki wśród osób starszych i nie zostały uznane za związane ze szczepieniem (zawał serca oraz zgon z powodu raka piersi), natomiast w drugiej próbie nie skomentowano obserwowanych przypadków zgonu.

6.5.3.2 Populacja osób dorosłych >60 lat

Informacje o pozostałych (nie opisywanych jako przewidywane/nieprzewidywane) zdarzeniach niepożądanych w populacji osób >60 lat odnaleziono w jednym badaniu, *Greenberg 2017*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Pozostałe kategorie AEs oceniane w badaniach, osoby w wieku >60 lat, szczepienie TIV vs QIV, badanie *Greenberg 2017*.

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
SAEs	2	224	0,90 (bd.)	0	224	0,00 (bd.)	5,00 (0,24; 103,56) p = 0,2980	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2438
SAEs związane ze szczepieniem	0	224	0,00 (bd.)	0	224	0,00 (bd.)	–	–
Zgon	0	224	0,00 (bd.)	0	224	0,00 (bd.)	–	–

Odnotowano tylko 2 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych (0,9%), w grupie TIV. Nie uznano ich za związane ze szczepieniem. W badaniu *Greenberg 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

7 Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

7.1 Immunogenność

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikację *Rasmussen 2023* prezentującą wyniki badania obserwacyjnego (*hospital-based study*) oceniającego odpowiedzi przeciwciał przeciw grypie u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi reumatoidalnymi (AIIRDs, z ang. *active autoimmune inflammatory rheumatoid diseases*), ze stratyfikacją według różnych typów szczepionek stosowanych w Danii na sezon 2018/2019: Vaxigrip, Influvac (szczepionki trójwalentne inaktywowane, TIV) i VaxigripTetra (szczepionka czterowalentna inaktywowana, QIV). Zgodnie z duńską ustawą o opiece zdrowotnej badanie to zostało zaklasyfikowane jako badanie klinicznej kontroli jakości (*quality assurance study*) – obejmowało wszystkich pacjentów objętych standardową opieką kliniczną bez utraty reprezentatywności związanej z badaniem.

Pacjenci z chorobami zapalnymi reumatoidalnymi mają zwiększone ryzyko zachorowania na grypę i wystąpienia powikłań związanych z grypą w porównaniu z osobami kontrolnymi w tym samym wieku i tej samej płci. Jednocześnie wprowadzony w Danii w sezonie 2018/2019 bezpłatny program szczepień przeciwko grypie u pacjentów z chorobami przewlekłymi i obniżoną odpornością, w tym pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bDMARD) i osobom starszym ≥ 65 roku życia nie spełnił wystarczających oczekiwań. Niewystarczające wyszczepienie chorych na AIIRD wiąże się m.in. z obawami, że pacjenci z AIIRD nie odniosą korzyści ze szczepienia przeciwko grypie, ponieważ leczenie immunosupresyjne może negatywnie wpłynąć na zamierzoną ochronę przed zakażeniem – zmniejszyć skuteczność szczepienia, VE. Skuteczność szczepienia przeciw grypie można ocenić na podstawie odpowiedzi przeciwciał, która stanowi zastępczy marker oceny VE. Badanie *Rasmussen 2023* miało więc na celu zbadanie odpowiedzi przeciwciał przeciw grypie między różnymi typami szczepionek stosowanych w Danii w danym sezonie grypowym, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z AIIRD otrzymujących bDMARDs.

Badanie *Rasmussen 2023* prowadzono w jednym ośrodku klinicznym w Północnej Danii, na Oddziale Reumatologii w Szpitalu Regionalnym. Do badania włączano dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), spondyloartropatia (SpA). Chorzy musieli być leczeni bDMARDs (z wyjątkiem rytuksymabu, dla którego w badaniach wykazano zmniejszoną odpowiedź przeciwciał po szczepieniu przeciw grypie), z lub bez konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs). Włączani pacjenci zostali zarejestrowani

w duńskiej reumatologicznej bazie danych (DANBIO), w której systematycznie rejestrowani są wszyscy pacjenci z AIIRD. Włączanym pacjentom zalecono otrzymanie sezonowej szczepionki przeciwko grypie (w związku z rozpoczęciem corocznej kampanii szczepień przeciwko grypie w październiku 2018 r.), oraz sprawdzono w Duńskim Rejestrze Szczepień ich status szczepień na sezon 2018/2019 w okresie od 1 września 2018 r. do 1 stycznia 2019 r. oraz dla dwóch poprzednich sezonów (2016/2017 i 2017/2018). Z badania wykluczano osoby nie szczepiące się w sezonie 2018/2019, które były zaszczepione w którymkolwiek z dwóch poprzednich sezonów. Dane kliniczne pacjentów zebrano z dokumentacji medycznej pacjentów, DANBIO i Duńskiego Modułu Medycyny Elektronicznej.

W badaniu oceniano efektywność szczepienia na podstawie oceny odpowiedzi przeciwciał po szczepieniu. Miano przeciwciał oceniano w próbce krwi pobranej przynajmniej 14 dni po podaniu szczepionki, a następnie obliczano średnią geometryczną miana (GMT) przeciwciał.

Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.

Podsumowanie metodyki badania *Rasmussen 2023* oceniającego immunogenność szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na podstawie badania obserwacyjnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Podsumowanie metodyki odnalezionych badania *Rasmussen 2023*, wykorzystanego w ocenie immunogenności szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

<i>Rasmussen 2023</i>			
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne (<i>hospital-based study</i>) oceniające odpowiedzi przeciwciał przeciw grypie u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi reumatoidalnymi (AIIRDs, z ang. <i>active autoimmune inflammatory rheumatoid diseases</i>), podzielonych według różnych typów szczepionek stosowanych w Danii na sezon 2018/2019 Klasyfikacja AOTMiT: IVC		
Sezon grypowy	2018/2019		
Liczba ośrodków	1 (ośrodek w Danii)		
Rodzaj dostępnych szczepionek	Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: ▪ A/H1N1pdm09: A/Michigan/45/2015 pdm09-like ▪ A/H3N2: A/Singapore//IN-FIMH-16-0019/2016 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017	Influvac - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), podjednostkowa, zawierająca szczepy: ▪ A/H1N1pdm09: A/Michigan/45/2015 pdm09-like ▪ A/H3N2: A/Singapore//IN-FIMH-16-0019/2016 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 Szczepionka nie uwzględniana w raporcie.	VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: ▪ A/H1N1pdm09: A/Michigan/45/2015 pdm09-like virus ▪ A/H3N2: A/Singapore//IN-FIMH-16-0019/2016 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013

Rasmussen 2023	
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono.
Kryteria selekcji	Nie sprecyzowano kryteriów selekcji. Opisano wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) szczepionki na grypę na dany sezon. Osobom szczepionym na grypę dystrybuowano karty raportu bezpieczeństwa.
Przeływ pacjentów w próbce	248 pacjentów z AIIRDs podlegało włączeniu do badania, spośród nich 120 (48%) otrzymało szczepionkę przeciw grypie na sezon 2018/2019, a 128 (52%) nie zostało zaszczepionych. 26 pacjentów wykluczono z powodu pobrania krwi przed określonym odstępem ≥ 14 dni po szczepieniu lub z powodu braku próbek krwi. Ponadto 17 osób bez szczepienia w latach 2018/2019, wykluczono, ponieważ zostały zaszczepione przeciwko grypie w sezonach 2016/2017 lub 2017/2018. Ostatecznie 205 uczestników włączono do analizy miana przeciwciał przeciw grypie: 105 (51%) szczepionych i 100 (49%) nieszczepionych. U 3 spośród 105 zaszczepionych pacjentów nie był znany rodzaj podanej szczepionki w sezonie 2018/2019. Tych pacjentów pominięto w porównaniach odpowiedzi przeciwciał, w których rodzaj szczepionki stanowił zmienną w analizach. - Wszyscy zaszczepieni uczestnicy otrzymali szczepionkę pomiędzy 1 października 2018 a 23 listopada 2018, a próbka krwi od nich została pobrana w okresie 14 do 113 dni po podaniu szczepionki. Spośród 105 osób zaszczepionych w sezonie 2018/2019, 87 (73%) było także szczepionych w obu sezonach 2016/2017 i 2017/2018.
Punkty końcowe	Ocena miana przeciwciał (HAI) – średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał u pacjentów zaszczepionych przeciw grypie, odsetek seroprotekcji (HAI GMT ≥ 40).
Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych. - Zgodnie z duńską ustawą o opiece zdrowotnej badanie zostało zaklasyfikowane jako badanie zapewnienia jakości (<i>quality assurance study</i>), w którym nie jest wymagana żadna dodatkowa ocena etyczna ani świadoma zgoda. - Autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów.

248 pacjentów z AIIRDs podlegało włączeniu do badania, spośród nich 120 (48%) otrzymało szczepionkę przeciw grypie na sezon 2018/2019, a 128 (52%) nie zostało zaszczepionych. Ostatecznie 205 uczestników włączono do analizy miana przeciwciał przeciw grypie: 105 (51%) szczepionych i 100 (49%) nieszczepionych. U 3 spośród 105 zaszczepionych pacjentów nie był znany rodzaj podanej szczepionki w sezonie 2018/2019, pozostali otrzymali szczepionkę Vaxigrip (N=54), szczepionkę VaxigripTetra (N=23) i nieuwzględnioną w niniejszym raporcie szczepionkę Influvac (N=25). Wszyscy zaszczepieni uczestnicy otrzymali szczepionkę pomiędzy 1 października 2018 a 23 listopada 2018, a próbka krwi od nich została pobrana w okresie 14 do 113 dni po podaniu szczepionki. Spośród 105 osób zaszczepionych w sezonie 2018/2019, 87 (73%) było także szczepionych w obu sezonach 2016/2017 i 2017/2018.

Mediana wieku szczepionych osób ogółem wynosiła 67 lat, przy czym dla osób szczepionych szczepionką Vaxigrip była podobna – 68 lat, natomiast w przypadku szczepionki VaxigripTetra była znacznie niższa, wyniosła 58 lat (charakterystyka pacjentów otrzymujących szczepionkę Vaxigrip była bardzo zbliżona do charakterystyki całej populacji). Wśród osób zaszczepionych przeważały kobiety, stanowiły ponad 60% włączonej populacji, a w przypadku szczepionki VaxigripTetra ponad 70%. Największy odsetek populacji

stanowili chorzy na RZS (75%), a pacjenci z ŁZS i SpA stanowili po kilkanaście procent (odpowiednio 14% i 11%). Mediana czasu trwania choroby wynosiła 17,4 lat. Autorzy zaznaczyli, że włączeni pacjenci ściśle odpowiadali pacjentom przyjmowanych codziennie w danym ośrodku reumatologicznym.

Ponad połowa włączonej populacji stosowała metotreksat w momencie szczepienia – 64% w całej populacji, 57% dla szczepionki VaxigripTetra, a chorzy stosujący prednizolon stanowili niewielki odsetek (7% w populacji ogólnej, 3% w przypadku szczepionki VaxigripTetra). Spośród bDMARDs najczęściej stosowano inhibitory TNF-alfa (83%), inne bDMARDs stosowało 13% pacjentów, a 4% nie stosowało bDMARDs. Mediana czasu trwania leczenia bDMARDs wynosiła 9,3 lat. Wyjściową charakterystykę ocenianej populacji przedstawiono w tabeli poniżej. Puste komórki oznaczają brak danych.

Tabela 49. Wyjściowa charakterystyka populacji osób szczepionych włączonych do badania *Rasmussen 2023*, wykorzystanego w ocenie immunogenności szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Oceniany parametr	Szczepieni, N=105	Vaxigrip, N=54	VaxigripTetra, N=23
Wiek, mediana (IQR) [lata]	67 (58-72)	68 (61-74)	58 (51-68)
Liczba mężczyzn (%)	35 (33)	21 (39)	6 (26)
Liczba kobiet (%)	70 (67)	33 (61)	17 (74)
Diagnoza choroby reumatycznej, n (%)			
• RZS	79 (75)		
• ŁZS	15 (14)		
• SpA	11 (11)		
Czas trwania, mediana (IQR) [lata]	17,4 (9,8-26,5)		
Stosowane leczenie w momencie szczepienia, n (%)			
Metotreksat	67 (64)	35 (65)	13 (57)
Prednizolon	7 (7)	4 (8)	1 (3)
bDMARDs			
• Inhibitory TNF-alfa	87 (83)		
• Inne bDMARDs	14 (13)		
• Brak bDMARDs	4 (4)		
Czas trwania leczenia bDMARDs, mediana (IQR) [lata]	9,3 (3,6-12,6)		
Liczba dni od szczepienia do pobrania próbki krwi, mediana (IQR) [dni]	62 (44-68)	59 (43-65)	62 (49-69)
Wcześniejsze szczepienie przeciw grypie w sezonie 2016/2017, n (%)		48 (89)	20 (87)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki średniej geometrycznej miana przeciwciał u pacjentów zaszczepionych przeciw grypie, po i przed szczepieniem szczepionkami Vaxigrip i VaxigripTetra.

Tabela 50. Średnia geometryczna miana (GMT) u pacjentów zaszczepionych przeciw grypie (po i przed szczepieniem); ocena immunogenności szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; badanie *Rasmussen 2023*.

Oceniany parametr	Po szczepieniu				Przed szczepieniem			
	Szczepieni, N=105	Rodzaj szczepionki, n (%)			Szczepieni, N=105	Rodzaj szczepionki, n (%)		
		Vaxigrip, N=54 (51%)	VaxigripTetra, N=23 (22%)	Nieznana, N=3 (3%)		Vaxigrip, N=54 (51%)	VaxigripTetra, N=23 (22%)	Nieznana, N=3 (3%)
Miano przeciwciał ogółem, GMT (95% CI)	24,9 (21,7; 28,5)	21,7 (18,4; 25,5)	20,5 (14,8; 28,3)	14,6 (3,1; 70,0)	10,5 (9,4; 11,7)	10,4 (9,0; 12,0)	9,3 (7,5; 11,4)	12,7 (3,3; 49,0)
▪ Miano ≥ 40 , n (%)	26 (25)	11 (20)	3 (13)	0	3 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
▪ Miano < 40 , n (%)	79 (75)	43 (80)	20 (87)	3	102 (97)	53 (98)	23 (100)	3 (100)
Miano przeciwciał przeciwko B/Victoria, GMT (95% CI)	20,5 (17,4; 24,2)	17,0 (14,2; 20,2)	25,6 (16,6; 39,3)	12,6 (2,1; 75,1)	9,1 (7,9; 10,5)	8,3 (6,9; 9,9)	11,6 (8,0; 16,9)	12,6 (2,1; 75,1)
▪ Miano ≥ 40 , n (%)	36 (34)	16 (30)	10 (44)	1	14 (13)	6 (11)	5 (22)	1 (33)
▪ Miano < 40 , n (%)	69 (66)	38 (70)	13 (56)	2	91 (87)	48 (89)	18 (78)	2 (67)
Miano przeciwciał przeciwko A/H1N1pdm09, GMT (95% CI)	18,3 (15,5; 21,6)	16,2 (13,3; 19,8)	12,2 (8,9; 16,6)	10,0 (3,1; 32,2)	8,4 (7,4; 9,4)	8,7 (7,0; 10,0)	7,3 (5,7; 9,4)	6,3 (3,2; 12,4)
▪ Miano ≥ 40 , n (%)	34 (32)	15 (28)	5 (22)	0	11 (10)	6 (11)	2 (9)	0 (0)
▪ Miano < 40 , n (%)	71 (68)	39 (72)	18 (78)	3	94 (90)	48 (89)	21 (91)	3 (100)
Miano przeciwciał przeciwko A/H3N2, GMT (95% CI)	41,4 (34,7; 49,4)	37,3 (30,0; 46,8)	27,5 (18,3; 41,3)	25,2 (2,2; 286,9)	15,3 (12,8; 18,2)	16,3 (12,7; 20,8)	9,6 (7,6; 12; 0)	25,2 (1,7; 374,4)
▪ Miano ≥ 40 , n (%)	73 (70)	36 (67)	12 (52)	2	32 (30)	20 (37)	1 (4)	1 (33)
▪ Miano < 40 , n (%)	32 (30)	18 (33)	11 (48)	1	73 (70)	34 (63)	22 (96)	2 (100)

Średnia geometryczna miana przeciwciał ogółem u pacjentów po szczepieniu wyniosła 24,9 (95% CI: 21,7; 28,5) i była znacznie wyższa w porównaniu do GMT przed szczepieniem, 10,5 (95% CI: 9,4; 11,7). W przypadku porównania GMT po podaniu szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra oszacowane wartości były podobne, wyniosły odpowiednio 21,7 (95% CI: 18,4; 25,5) i 20,5 (95% CI: 14,8; 28,3), w porównaniu do wartości przed szczepieniem odpowiednio 10,4 (95% CI: 9,0; 12,0) i 9,3 (95% CI: 7,5; 11,4). Seroprotekcję (HAI GMT ≥ 40) uzyskała 1/4 zaszczepionej populacji (przed szczepieniem takie miano przeciwciał stwierdzono u 3% pacjentów). W przypadku porównania szczepionek, więcej osób otrzymujących szczepienie szczepionką Vaxigrip uzyskało ochronne miano przeciwciał w porównaniu do pacjentów szczepionych produktem VaxigripTetra, odpowiednio 20% vs 13%.

Analizując miano przeciwciał przeciwko poszczególnym antygenom, najwyższe GMT stwierdzono dla szczepu A/H3N2, GMT = 41,4 (95% CI: 34,7; 49,4), w porównaniu do GMT = 20,5 (95% CI: 17,4; 24,2) w przypadku szczepu B/Victoria i GMT = 18,3 (95% CI: 15,5; 21,6) w przypadku szczepu A/H1N1pdm09. Porównując rodzaj szczepionki, w obu przypadkach największe miano przeciwciał uzyskano dla szczepu A/H3N2, przy czym GMT było większe dla szczepionki Vaxigrip, GMT = 37,3 (95% CI: 30,0; 46,8), niż VaxigripTetra, GMT = 27,5 (95% CI: 18,3; 41,3). Natomiast dla pozostałych szczepów, w przypadku szczepionki Vaxigrip uzyskano podobne wartości GMT, 17,0 (95% CI: 14,2; 20,2) i 16,2 (95% CI: 13,3; 19,8) odpowiednio dla szczepów B/Victoria i A/H1N1pdm09. Natomiast po podaniu szczepionki VaxigripTetra uzyskano wyższe miano przeciwciał przeciwko szczepowi B/Victoria, GMT = 25,6 (95% CI: 16,6; 39,3), niż A/H1N1pdm09, GMT = 12,2 (95% CI: 8,9; 16,6).

Najwyższy wskaźnik seroprotekcji (HAI GMT ≥ 40) uzyskano dla szczepu A/H3N2 – 70% ogółem w populacji szczepionej oraz 67% w przypadku szczepionki Vaxigrip i 52% dla szczepionki VaxigripTetra. Dla pozostałych dwóch szczepów, B/Victoria i A/H1N1pdm09, uzyskano podobne odsetki seroprotekcji dla populacji ogólnej (odpowiednio 34% i 32%) i szczepionki Vaxigrip (odpowiednio 30% i 28%). Natomiast w przypadku szczepionki VaxigripTetra, odsetek seroprotekcji był wyższy dla szczepu B/Victoria niż A/H1N1pdm09 (odpowiednio 44% i 22%).

Autorzy badania podali, że zabieg szczepienia nie miał wpływu na przebieg leczenia reumatycznego u pacjentów, a pacjenci przyjmujący metotreksat byli leczeni przez kilka miesięcy przed i po szczepieniu przeciwko grypie.

7.2 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wykonano na podstawie 2 dużych badań obserwacyjnych przedstawiających wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grypę: *Gandhi-Banga 2019* i *Serradell 2021*. Rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*) jest wymagany przez EMA od 2014 roku dla każdego sezonu szczepienia przeciw grypie celem szybkiego wykrycia i oceny potencjalnych nowych zdarzeń niepożądanych przed szczytowym okresem szczepień. W badaniu *Gandhi-Banga 2019* przedstawiono ocenę rutynowego nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2017/2018 w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV), śródskórnej trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Infanza 15 µg (TIV-ID) oraz nowozarejestrowanej (wówczas) czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Z kolei w badaniu *Serradell 2021* przedstawiono wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2018/2019 w Danii i Finlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV) i czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Głównym celem badań była ocena częstości niepożądanych reakcji (ADRs, z ang. *Adverse Drug Reactions*) poszczepiennych występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki. Badania dotyczyły populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek.

Raport nadzoru bezpieczeństwa szczepionki przeciwko grypie umożliwia wykrycie ADRs występujących z częstością $\geq 1\%$. W związku z czym planowane jest dostarczenie po 1000 kart raportu bezpieczeństwa dla każdej ocenianej szczepionki w ciągu 4 do 6 tygodni od rozpoczęcia sezonu szczepienia na grypę – do badania włącza się kolejno pierwszych 1000 osób, bez wprowadzenia jakichkolwiek kryteriów selekcji. Taka wielkość populacji zapewnia $>99\%$ prawdopodobieństwo o zebraniu ≥ 1 raportu o częstym AE, co może być wskaźnikiem zastępczym dla cięższych reakcji.

Do udziału w badaniach pracownicy służby zdrowia zostali wybrani na podstawie ich zdolności do szczepienia przeciw grypie różnych grup wiekowych, ich doświadczenia w wykonywaniu EPSS oraz ich chęci do udziału i zaszczepienia badanymi szczepionkami. Pracownicy służby zdrowia rozprawdzali papierowe karty raportu bezpieczeństwa osobom (lub uczestnikom w wieku <18 lat, ich rodzicom lub opiekunom prawnym) zaszczepionym szczepionką przeciwko grypie (w zależności od sezonu TIV, TIV-ID lub QIV) i codziennie zapisywali informacje o szczepieniach każdego uczestnika za pomocą elektronicznego systemu przechwytywania danych. Osoby szczepione na grypę w przypadku wystąpienia ADRs zobowiązane były do zgłoszenia raportu bezpieczeństwa. Osoby otrzymujące szczepionkę przeciw grypie zostały

poinstruowane o konieczności zgłoszenia jakiegokolwiek ADRs podejrzanego o związek ze szczepionką, zwłaszcza występujących w okresie do 7 dni od jej podania – celem ułatwienia procedury każdy otrzymał formularz zgłoszeniowy zawierający numer kontaktowy oraz opłaconą kopertę. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

W badaniu *Gandhi-Banga 2019* między wrześniem a listopadem 2017 roku dystrybuowano 979 kart raportu o bezpieczeństwie (*safety report cards*) osobom zaszczepionym otrzymującym TIV-ID, 1005 osobom otrzymującym TIV i 957 osobom otrzymującym QIV. W badaniu *Serradell 2021* osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 1 a 30 października 2018 r. szczepionką TIV w Danii dystrybuowano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie (*safety report cards*), a osobom zaszczepionym pomiędzy 3 października a 14 listopada 2018 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 996 kart raportu o bezpieczeństwie.

Spośród ocenianej populacji przeważającą większość (około 98%) stanowiły osoby dorosłe (>18 lat). W badaniu *Gandhi-Banga 2019* szczepionkę TIV otrzymało 979 (97,4%) osób dorosłych i 26 (2,6%) dzieci i młodzieży, a w *Serradell 2021* szczepionkę TIV otrzymali wyłącznie dorośli, 1000 (100%), zaś szczepionkę QIV – 947 (99,0%) dorosłych i 10 (1%) dzieci i młodzieży w *Gandhi-Banga 2019*, a w *Serradell 2021* 974 (97,8%) dorosłych i 22 (2,2%) dzieci i młodzieży. W badaniach, poza informacją o liczebnościach poszczególnych grup wiekowych, nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki populacji otrzymującej szczepionkę przeciwko grypie.

Badania były finansowane przez Sanofi Pasteur.

Podsumowanie metodyki badań oceniających bezpieczeństwo szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na podstawie raportów rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań *Gandhi-Banga 2019* i *Serradell 2021*, wykorzystanych w ocenie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

	<i>Gandhi-Banga 2019</i>	<i>Serradell 2021</i>
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne bez zaślepienia oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) na dany sezon grypowy; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	
Sezon grypowy	2017/2018	2018/2019

	<i>Gandhi-Banga 2019</i>	<i>Serradell 2021</i>
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (12 w Wielkiej Brytanii i 1 w Irlandii)	Wieloośrodkowe (10 w Danii i 8 w Finlandii)
Rodzaj dostępnych szczepionek	Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: - A/H1N1: A/Michigan/45/2015, - A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: - A/H1N1: A/Michigan/45/2015, - A/H3N2: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016
	Infanza 15 µg - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV-ID), śródskórna, zawierająca szczepy: - A/H1N1: A/Michigan/45/2015, - A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	B/Victoria: B/Colorado/06/2017
	Szczepionka nie uwzględniana w raporcie.	VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy: - A/H1N1: A/Michigan/45/2015, - A/H3N2: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 - B/Victoria: B/Colorado/06/2017
	VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy: - A/H1N1: A/Michigan/45/2015, - A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 - B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013
Oszacowanie wielkości próby	Obecne tymczasowe wytyczne EMA dotyczące EPSS dla sezonowych szczepionek przeciw grypie w UE wymagają, aby system był w stanie wykryć ADRs zwykle spodziewane (tj. z częstością $\geq 1\%$). Aby zapewnić $>99\%$ prawdopodobieństwo uzyskania ≥ 1 raportu o danym typowym AR, do dystrybucji przeznaczono 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (do badania włącza się kolejno pierwszych 1000 osób, bez wprowadzenia jakichkolwiek kryteriów selekcji).	
Kryteria selekcji	Nie sprecyzowano kryteriów selekcji.	
Charakterystyka populacji	Rozdysponowano 1005 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym TIV: - 7 (0,7%) u dzieci w wieku 3-5 lat, - 13 (1,3%) u dzieci w wieku 6-12 lat, - 6 (0,6%) u młodzieży w wieku 13-17 lat, - 326 (32,4%) u osób dorosłych w wieku 18-65 lat, - 653 (65,0%) u osób starszych w wieku >65 lat	Rozdysponowano 1000 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym TIV: - 205 (20,5%) u osób dorosłych w wieku 18-65 lat, - 795 (79,5%) u osób starszych w wieku >65 lat
	Rozdysponowano 957 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV: - 0 u dzieci w wieku 3-5 lat, - 4 (0,4%) u dzieci w wieku 6-12 lat, - 6 (0,6%) u młodzieży w wieku 13-17 lat, - 276 (28,8%) u osób dorosłych w wieku 18-65 lat, - 671 (70,1%) u osób starszych w wieku >65 lat	Rozdysponowano 996 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV: - 7 (0,7%) u dzieci w wieku 3-5 lat, - 10 (1,0%) u dzieci w wieku 6-12 lat, - 5 (0,5%) u młodzieży w wieku 13-17 lat, - 951 (95,5%) u osób dorosłych w wieku 18-65 lat, - 23 (2,3%) u osób starszych w wieku >65 lat

	<i>Gandhi-Banga 2019</i>	<i>Serradell 2021</i>
	Prawie wszyscy uczestnicy szczepienia TIV (97,4%) lub QIV (98,9%) byli w wieku ≥ 18 lat, a wszyscy uczestnicy szczepienia TIV-ID byli w wieku ≥ 60 lat (zgodnie ze wskazaniem)	Wszyscy uczestnicy szczepienia TIV byli w wieku ≥ 18 lat, większość uczestników szczepionych QIV (97,8%) było w wieku ≥ 18 lat, a tylko 2,2% stanowiły dzieci i młodzież
Przepływ pacjentów w próbie	Osobom szczepionym przeciw grypie pomiędzy 20 września a 3 listopada 2017 r. szczepionką TIV-ID dystrybuowano 979 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>), 1005 osobom otrzymującym TIV i 957 osobom otrzymującym QIV; ze względu na błędy podczas dystrybucji, nie uzyskano planowanych 1000 kart raportów bezpieczeństwa dla szczepionki TIV-ID i QIV	Osobom szczepionym przeciw grypie pomiędzy 1 a 30 października 2018 r. szczepionką TIV w Danii dystrybuowano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>), a osobom szczepionym pomiędzy 3 października a 14 listopada 2018 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 996 kart raportu o bezpieczeństwie
Punkty końcowe	Ocena niepożądanych reakcji po szczepieniu (ADRs, z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>), przede wszystkim raportowanych w okresie do 7 dni po podaniu szczepionki. ADRs kodowano wg terminologii MedDRA (wersja 21.1). AE specjalnego zainteresowania (AESI), zgodnie z wytycznymi PRAC, to ciężkie (<i>serious</i>) lub nie-ciężkie (<i>non-serious</i>) zdarzenia godne uwagi związane ze szczepionką, w przypadku których może być wymagane ciągłe monitorowanie i dalsze badania.	
Sponsor	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur

Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip (TIV) i VaxigripTetra (QIV) na podstawie raportów rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS) przedstawiono w poniższej tabeli, prezentując częstość podejrzewanych działań niepożądanych (ADRs) i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) raportowanych w ciągu 7 dni od szczepienia.

Tabela 52. Ogólna częstość występowania podejrzewanych działań niepożądanych (ADRs) i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w ciągu 7 dni według szczepionki i grupy wiekowej; ocena rzeczywistej praktyki klinicznej; TIV vs QIV; badania *Gandhi-Banga 2019*, *Serradell 2021*.

Grupa wiekowa	Badanie (sezon grypowy)	TIV			QIV		
		N kart	n	% (95% CI)	N kart	n	% (95% CI)
Pacjenci zgłaszający ≥1 AR							
6 mies.- 5 lat^	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	7	0	0,0 (–)	0	0	0,0 (–)
	Serradell 2021 (2018/2019)	–	–	–	7	0	0,0 (–)
6-12 lat	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	13	0	0,0 (–)	4	0	0,0 (–)
	Serradell 2021 (2018/2019)	–	–	–	10	0	0,0 (–)
13-17 lat	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	6	0	0,0 (–)	6	0	0,0 (–)
	Serradell 2021 (2018/2019)	–	–	–	5	1	20,0 (0,5; 71,6)

Grupa wiekowa	Badanie (sezon grypowy)	N kart	TIV		N kart	QIV	
			n	% (95% CI)		n	% (95% CI)
18-65 lat	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	326	5	1,5 (0,5; 3,5)	276	5	1,8 (0,6; 4,2)
	Serradell 2021 (2018/2019)	205	2	1,0 (0,1; 3,5)	951	25	2,6 (1,6; 3,7)
>65 lat	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	653	8	1,2 (0,4; 2,1)	671	13	1,9 (0,9; 3,0)
	Serradell 2021 (2018/2019)	795	9	1,1 (0,4; 1,9)	23	0	0,0 (-)
Ogółem	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	1005	13	1,3 (0,6; 2,0)	957	18	1,9 (1,0; 2,7)
	Serradell 2021 (2018/2019)	1000	11	1,1 (0,5; 1,8)	996†	28	2,8 (1,8; 3,8)
ADRs							
6 mies.- 5 lat^	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	7	0	0,0 (-)	0	0	0,0 (-)
	Serradell 2021 (2018/2019)	–	–	–	7	0	0,0 (-)
6-12 lat	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	13	0	0,0 (-)	4	0	0,0 (-)
	Serradell 2021 (2018/2019)	–	–	–	10	0	0,0 (-)
13-17 lat	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	6	0	0,0 (-)	6	0	0,0 (-)
	Serradell 2021 (2018/2019)	–	–	–	5	2	40,0 (5,3; 85,3)
18-65 lat	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	326	9	2,8	276	12	4,3
	Serradell 2021 (2018/2019)	205	8	3,9 (1,7; 7,5)	951	66	6,9 (5,4; 8,8)
>65 lat	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	653	21	3,2	671	27	4,0
	Serradell 2021 (2018/2019)	795	19	2,4 (1,4; 3,7)	23	0	0,0 (-)
Ogółem	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	1005	30	3,0	957	39	4,1
	Serradell 2021 (2018/2019)	1000	27	2,7 (1,8; 3,9)	996 †	76	7,6 (6,1; 9,5)
Pacjenci zgłaszający ≥1 AESI							
6 mies.- 5 lat^	Gandhi-Banga 2019 (2017/2018)	7	0	0,0 (-)	0	0	0,0 (-)
	Serradell 2021 (2018/2019)	–	–	–	7	0	0,0 (-)

Grupa wie- kowa	Badanie (sezon grypowy)	N kart	TIV		N kart	QIV	
			n	% (95% CI)		n	% (95% CI)
6-12 lat	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	13	0	0,0 (-)	4	0	0,0 (-)
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	–	–	–	10	0	0,0 (-)
13-17 lat	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	6	0	0,0 (-)	6	0	0,0 (-)
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	–	–	–	5	1	20,0 (0,5; 71,6)
18-65 lat	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	326	4	1,2 (0,3; 3,1)	276	4	1,4 (0,4; 3,7)
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	205	2	1,0 (0,1; 3,5)	951	24	2,5 (1,5; 3,5)
>65 lat	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	653	5	0,8 (0,3; 1,8)	671	10	1,5 (0,6; 2,4)
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	795	5	0,6 (0,2; 1,5)	23	0	0,0 (-)
Ogółem	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	1005	9	0,9 (0,3; 1,5)	957	14	1,5 (0,7; 2,2)
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	1000	7	0,7 (0,2; 1,2)	996 †	27	2,7 (1,7; 3,7)
AESI							
6 mies.- 5 lat [^]	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	7	0	0,0 (-)	0	0	0,0 (-)
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	–	–	–	7	0	0,0 (-)
6-12 lat	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	13	0	0,0 (-)	4	0	0,0 (-)
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	–	–	–	10	0	0,0 (-)
13-17 lat	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	6	0	0,0 (-)	6	0	0,0 (-)
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	–	–	–	5	1	20,0 (0,5; 71,6)
18-65 lat	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	326	6	1,8	276	7	2,5
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	205	7	3,4 (1,4; 6,9)	951	42	4,4 (3,2; 5,9)
>65 lat	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	653	7	1,1	671	12	1,8
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	795	10	1,3 (0,6; 2,3)	23	0	0,0 (-)

Grupa wiekowa	Badanie (sezon grypowy)	TIV			QIV		
		N kart	n	% (95% CI)	N kart	n	% (95% CI)
Ogółem	<i>Gandhi-Banga 2019</i> (2017/2018)	1005	13	1,3	957	19	2,0
	<i>Serradell 2021</i> (2018/2019)	1000	17	1,7 (1,0; 2,7)	996 †	47	4,7 (3,5; 6,2)

[^] w badaniu *Gandhi-Banga 2019* w tej kategorii wiekowej szczepionkę QIV mogły otrzymać dzieci w wieku od 3 do 5 lat;

[†] całkowita liczba zdarzeń niepożądanych (AR) i specjalnego zainteresowania (AESI) po szczepieniu QIV obejmuje dodatkowe zdarzenia zgłoszone przez dwóch uczestników, dla których nie podano numerów kart oceny bezpieczeństwa i których grupa wiekowa jest nieznana
N kart – liczba rozdysponowanych kart oceny bezpieczeństwa; n – liczba pacjentów zgłaszających zdarzenie; ADRs – podejrzewane działania niepożądane; AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Populacja dzieci i młodzieży

W raporcie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) pośród 26 dzieci poddanych szczepieniu TIV i 10 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

W przypadku raportu bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2018/2019** (badanie *Serradell 2021*) u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat i 10 dzieci w wieku 6-12 lat poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania. Natomiast wśród 5 dzieci w wieku 13-17 lat u jednego dziecka (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]) raportowano 2 zdarzenia ADRs (40,0% [95% CI: 5,3; 85,3]). Jedno zdarzenie uznano za AEs specjalnego zainteresowania (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]). W całym okresie obserwacji ADRs raportowano u 2 uczestników spośród 10 dzieci w wieku od 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni w obu przypadkach), oraz u 1 uczestnika spośród 5 dzieci w wieku 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa); nie raportowano żadnych ADRs u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat. W raporcie tym żadne z dzieci nie otrzymało szczepionki Vaxigrip (TIV) w danym sezonie.

Populacja osób dorosłych

W przypadku osób dorosłych, w raporcie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) 13 osób spośród 979 poddanych szczepieniu TIV zgłosiło ADRs (1,3% [95% CI: 0,6; 2,0]) – raportowano 30 ADRs (3,0%), co stanowiło liczbowo nieco mniejszą częstość niż w przypadku szczepionki QIV, po której podaniu 18 spośród 947 zaszczepionych osób (1,9% [95% CI: 1,0; 2,7]) zgłosiło 39 ADRs (4,1%). Również w przypadku AEs specjalnego zainteresowania, zdarzenia takie zgłosiło mniej osób szczepionych TIV – 9 osób (0,9% [95% CI: 0,3; 1,5]), 13 zdarzeń AESI (1,3%), w porównaniu do szczepionki QIV – 14 osób (1,5% [95% CI: 0,7; 2,2]), 19 zdarzeń AESI (2,0%).

Również w przypadku raportu bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2018/2019** (badanie *Serradell 2021*) częstość zgłaszanych ADRs i AESI była większa w przypadku osób otrzymujących szczepionkę QIV w porównaniu do TIV: 28 spośród 974 poddanych szczepieniu QIV (2,8% [95% CI: 1,8; 3,8]) zgłosiło 76 ADRs (7,6% [95% CI: 6,1; 9,5]), a porównaniu do 11 spośród 1000 zaszczepionych TIV (1,1% [95% CI: 0,5; 1,8]) zgłaszających 27 ADRs (2,7% [95% CI: 1,8; 3,9]). Również częstość AESI była ponad dwukrotnie większa po szczepieniu QIV w porównaniu do TIV: 27 osób szczepionych QIV (2,7% [95% CI: 1,7; 3,7]) zgłosiło 47 AESI (4,7% [95% CI: 3,5; 6,2]), w porównaniu do 7 osób szczepionych TIV (0,7% [95% CI: 0,2; 1,2]), które zgłosiły 17 AESI (1,7% [95% CI: 1,0; 2,7]).

W obydwu badaniach uzyskane raporty bezpieczeństwa na dany sezon grypowy porównano z danymi dla poprzedniego sezonu grypowego – w przypadku badania *Gandhi-Banga 2019* dane dla sezonu 2017/2018 porównywano dla sezonu 2016/2017 dla szczepionki TIV, a dla badania *Serradell 2021* dane dla sezonu grypowego 2018/2019 porównywano z danymi dla sezonu 2017/2018 [wykorzystano dane z EPSS przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla TIV oraz w Wielkiej Brytanii dla QIV w latach 2017/2018]. Dane dotyczące takiej oceny zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 53. Częstość wszystkich działań niepożądanych (ADRs) dla TIV i QIV zgłoszonych podczas badania EPSS na sezon aktualny w badaniu i porównanie z częstościami zgłoszonymi podczas badania EPSS na sezon poprzedni; ocena rzeczywistej praktyki klinicznej; TIV vs QIV; badania *Gandhi-Banga 2019, Serradell 2021*.

ADRs	Badanie <i>Gandhi-Banga 2019</i>						Badanie <i>Serradell 2021</i>							
	TIV			TIV			TIV			QIV			QIV	
	Sezon 2017/2018, N=1005		Sezon 2016/2017, N=962		Sezon 2018/2019, N=1000		Sezon 2017/2018 *, N=1005		Wzrost częstości 2017/2018 ^	Sezon 2018/2019, N=996		Sezon 2017/2018 *, N=957		Wzrost częstości 2017/2018 ^
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
≥1 podejrzewane (suspected) ADRs	14	1,4 (0,7; 2,1)	17	1,8 (0,9; 2,6)	12	1,2 (0,5; 1,9)	14	1,4 (0,7; 2,1)	Nie	53	5,3 (3,9; 6,7)	20	2,1 (1,2; 3,0)	Tak
≥1 AESI	10	1,0 (0,4; 1,6)	12	1,2 (0,5; 1,9)	11	1,1 (0,5; 1,8)	10	1,0 (0,4; 1,6)	Nie	48	4,8 (3,5; 6,2)	16	1,7 (0,9; 2,5)	Tak
Podejrzewane ADRs^	40	4,0	59	6,1	55	5,5 (4,2; 7,1)	40	4,0 (2,9; 5,4)	Tak	162	16,3 (14,0; 18,7)	56	5,9 (4,5; 7,5)	Tak
AESI^†	17	1,7	28	2,9	26	2,6 (1,7; 3,8)	17	1,7 (1,0; 2,7)	Nie	96	9,6 (7,9; 11,6)	25	2,6 (1,7; 3,8)	Tak
Ból głowy	3	0,3 (0,1; 0,9)	4	0,4 (0,1; 1,0)	3	0,3 (0,1; 0,9)	3	0,3 (0,1; 0,9)	Nie	8	0,8 (0,3; 1,4)	7	0,7 (0,2; 1,3)	Nie
Gorączka	–	–	–	–	4	0,4 (0,1; 1,0)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	6	0,6 (0,1; 1,1)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie
Złe samopoczucie	2	0,2 (0,0; 0,7)	4	0,4 (0,1; 1,0)	2	0,2 (0,0; 0,7)	2	0,2 (0,0; 0,7)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie
Nudności	2	0,2 (0,0; 0,7)	0	0,0 (0,0; 0,4)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ból stawów	–	–	–	–	1	0,1 (0,0; 0,6)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie
Ból mięśni	–	–	–	–	2	0,2 (0,0; 0,7)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	10	1,0 (0,4; 1,6)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Tak
Rumień w miejscu szczepienia	–	–	–	–	1	0,1 (0,0; 0,6)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie
Zapalenie w miejscu szczepienia	6	0,6 (0,1; 1,1)	0	0,0 (0,0; 0,4)	0	0,0 (0,0; 0,4)	6	0,6 (0,1; 1,1)	Nie	11	1,1 (0,5; 1,8)	3	0,3 (0,1; 0,9)	Tak
Ból w miejscu szczepienia	–	–	–	–	4	0,4 (0,1; 1,0)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	18	1,8 (1,0; 2,6)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Tak

ADRs	Badanie Gandhi-Banga 2019						Badanie Serradell 2021							
	TIV						TIV				QIV			
	Sezon 2017/2018, N=1005		Sezon 2016/2017, N=962		Sezon 2018/2019, N=1000		Sezon 2017/2018 *, N=1005		Wzrost częstości 2017/2018 ^	Sezon 2018/2019, N=996		Sezon 2017/2018 *, N=957		Wzrost częstości 2017/2018 ^
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Reakcja w miejscu szczepienia	–	–	–	–	3	0,3 (0,1; 0,9)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie
Inne ADRs†														
Letarg	2	0,2 (0,0; 0,7)	1	0,1 (0,0; 0,6)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ból gardła	2	0,2 (0,0; 0,7)	1	0,1 (0,0; 0,6)	3	0,3 (0,1; 0,9)	2	0,2 (0,0; 0,7)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	3	0,3 (0,1; 0,9)	Nie
Nadpotliwość	2	0,2 (0,0; 0,7)	0	0,0 (0,0; 0,4)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Dreszcze	–	–	–	–	0	0,0 (0,0; 0,4)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie
Zmęczenie	–	–	–	–	2	0,2 (0,0; 0,7)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	5	0,5 (0,2; 1,2)	3	0,3 (0,1; 0,9)	Nie
Choroba grypopodobna	–	–	–	–	3	0,3 (0,1; 0,9)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie
Ból ‡	–	–	–	–	0	0,0 (0,0; 0,4)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	6	0,6 (0,1; 1,1)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie
Ból ramienia lub dłoni	–	–	–	–	0	0,0 (0,0; 0,4)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	5	0,5 (0,2; 1,2)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie
Zapalenie nosa i gardła	–	–	–	–	1	0,1 (0,0; 0,6)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie
Nieżyt nosa	–	–	–	–	0	0,0 (0,0; 0,4)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie
Zawroty głowy	–	–	–	–	1	0,1 (0,0; 0,6)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie
Zaburzenia snu	–	–	–	–	0	0,0 (0,0; 0,4)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie
Kaszel	–	–	–	–	5	0,5 (0,2; 1,2)	2	0,2 (0,0; 0,7)	Nie	1	0,1 (0,0; 0,6)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie

^ w badaniu *Gandhi-Banga 2019* ponieważ odsetek wszystkich zgłoszonych ADRs i AESI może teoretycznie wynosić >100%, nie obliczono 95% przedziałów ufności;

† w badaniu *Gandhi-Banga 2019* pokazano tylko zdarzenia niepożądane zgłoszone u ≥2 uczestników w sezonie NH 2017/18; w badaniu *Serradell 2021* ADRs i AESI są wyświetlane tylko wtedy, gdy zostały zgłoszone przez ≥3 uczestników zaszczepionych szczepionką TIV lub QIV w latach 2018/2019;

* EPSS przeprowadzono w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla TIV oraz w Wielkiej Brytanii dla QIV w latach 2017/2018;

^ jeśli odsetek w latach 2018/19 jest większy niż górna granica 95% CI w latach 2017/18;

‡ ból, którego nie można było zlokalizować w określonej części ciała.

Porównanie częstości i rodzaju zgłaszanych działań niepożądanych (ADRs) i AESI dla TIV i QIV w raportach bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w aktualnym sezonie grupowym (2017/2018 w badaniu *Gandhi-Banga 2019* i 2018/2019 w badaniu *Serradell 2021*) ze zdarzeniami zgłaszanymi w sezonie poprzednim wskazało na podobny profil bezpieczeństwa – nie stwierdzono nowych zdarzeń, które nie były wcześniej raportowane. W badaniu *Gandhi-Banga 2019* najczęstszymi ADRs dla szczepionki TIV w sezonie 2017/2018 były zapalenie w miejscu szczepienia (0,6% [95% CI: 0,1; 1,1]) i ból głowy (0,3% [95% CI: 0,1; 0,9]). Z kolei w badaniu *Serradell 2021* najczęstszymi ADRs dla szczepionki TIV w sezonie 2018/2019 były kaszel (0,5% [95% CI: 0,5; 1,2]), gorączka i ból w miejscu szczepienia (oba z częstością 0,4% [95% CI: 0,1; 1,0]), a dla szczepionki QIV ból w miejscu szczepienia (1,8% [95% CI: 1,0; 2,6]) i zapalenie w miejscu szczepienia (1,1% [95% CI: 0,5; 1,8]). Dla szczepionki TIV w przypadku większości zgłaszanych ADRs nie zaobserwowano zwiększenia częstości względem poprzedniego sezonu grypowego, a zdarzenia były porównywalne. Zwiększenie częstości w sezonie 2018/2019 w porównaniu do poprzedniego sezonu grypowego stwierdzono jedynie w przypadku szczepionki QIV, ogółem dla zgłaszanych kategorii podejrzewanych ADRs i AESI, a spośród poszczególnych zdarzeń zwiększenie częstości stwierdzono dla bólu mięśni, zapalenia w miejscu szczepienia i bólu w miejscu szczepienia. Jednak, jak stwierdzili autorzy badania *Serradell 2021*, kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych (częste, $\geq 1\%$ do 10%) nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) szczepionki VaxigripTetra. Częstości występowania innych AESI i ADRs nieuznawanych za AESI były porównywalne, choć często nieznacznie podwyższone do tych zgłoszonych w latach 2017/2018. Autorzy zaznaczyli, że w EPSS nie wykryto żadnego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa, nie przeprowadzono więc oszacowania częstości zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych na partię.

W badaniu *Gandhi-Banga 2019* częstość i profil bezpieczeństwa szczepionki QIV porównywano z częstością ADRs udokumentowaną w ChPL VaxigripTetra. Wyniki tego porównania, w podziale na grupy wiekowe osób dorosłych (18-65 lat i >65 lat) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Częstość wszystkich działań niepożądanych (ADRs) zgłoszonych dla szczepionki QIV w badaniu EPSS na sezon 2017/2018 i porównanie z kategoriami częstości wymienionymi w

charakterystyce produktu leczniczego (ChPL); ocena rzeczywistej praktyki klinicznej; QIV; badanie *Gandhi-Banga 2019*.

ADRs	QIV							
	18-65 lat, N=276				>65 lat, N=671			
	Sezon 2017/2018		Kategoria ChPL	n	Sezon 2017/2018		Kategoria ChPL	n
	% (95% CI)	kategoria			% (95% CI)	kategoria		
≥1 podejrzwane (suspected) ADRs	5	1,8 (0,6; 4,2)		15	2,2 (1,1; 3,4)			
≥1 AESI	4	1,4 (0,4; 3,7)		12	1,8 (0,8; 2,8)			
Podjejrzwane ADRs^a	13	4,7		43	6,4			
AESI^{a,b}	7	2,5		18	2,7			
Gorączka ^c	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	Częste	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Niezbyt częste
Ból głowy	2	0,7 (0,1; 2,6)	Niezbyt częste	Bardzo częste	5	0,7 (0,2; 1,7)	Niezbyt częste	Bardzo częste
Zapalenie w miejscu szczepienia	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	Mieszane ^e	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Mieszane ^e
Złe samopoczucie	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	Bardzo częste	1	0,1 (0,0; 0,8)	Niezbyt częste	Częste
Ból mięśni	0	0,0 (-)		Bardzo częste	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Bardzo częste
Inne ADRs^d								
Zmęczenie	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	Niezbyt częste	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Niezbyt częste
Uczucie gorąca	0	0,0 (-)	-	-	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	-
Ból	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	-	1	0,1 (0,0; 0,8)	Niezbyt częste	-
Zapalenie nosa i gardła	0	0,0 (-)	-	-	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	-
Ból kończyn	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	-	1	0,1 (0,0; 0,8)	Niezbyt częste	-
Zawroty głowy	0	0,0 (-)	-	Rzadkie	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Niezbyt częste
Letarg	0	0,0 (-)	-	Rzadkie	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Rzadkie
Ból gardła	0	0,0 (-)	-	-	3	0,4 (0,1; 1,3)	Niezbyt częste	-
Nieżyt nosa	0	0,0 (-)	-	-	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	-

^a Ponieważ teoretycznie odsetek wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych (ADRs) i działań niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) może być >100%, nie obliczono 95% CI;

^b Przedstawiono tylko działania niepożądane zgłoszone u ≥2 uczestników w trakcie sezonu grypowego dla półkuli północnej 2017/2018;

^c Obejmuje uczucie zmiany temperatury ciała lub gorączkę;

- d Częstotliwości: bardzo częste ($\geq 10\%$); częste ($\geq 1\%$ do $<10\%$); niezbyt częste ($\geq 0,1\%$ do $<1\%$); rzadkie ($\geq 0,01\%$ do $<0,1\%$); bardzo rzadkie ($<0,01\%$);
- e Ból (bardzo częste; $\geq 10\%$), rumień i obrzęk (częste; $\geq 1\%$ do $<10\%$), ciepło (niezbyt częste; $\geq 0,1\%$ do $<1\%$).

W badaniu *Gandhi-Banga 2019* kategorie częstości występowania określone na podstawie zgłoszonych ADRs nie różniły się od tych udokumentowanych w ChPL dla szczepionki VaxigripTetra, z wyjątkiem le-targu, który u uczestników w wieku ≥ 65 lat w sezonie 2017/2018 zgłaszany był częściej o jedną kategorię częstości występowania („niezbyt częste”) niż odpowiadająca mu częstość udokumentowana w ChPL („rzadkie”).

Dodatkowo, w badaniu *Serradell 2021* przedstawiono dane na temat nasilenia raportowanych AESI. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Nasilenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) dla szczepionek TIV i QIV w sezonie grypowym 2018/2019 na półkuli północnej; ocena rzeczywistej praktyki klinicznej; TIV vs QIV; badanie *Serradell 2021*.

Szczepionka	AESI ogółem	Nasilenie AESI, n (%)			
		Łagodne	Umiarkowane	Poważne (severe)	Nieznane
TIV	26	11 (42,3)	6 (23,1)	4 (15,4)	5 (19,2)
QIV	96	30 (31,3)	18 (18,8)	13 (13,5)	35 (36,5)

W badaniu *Serradell 2021* raportowano łącznie 26 zdarzeń AESI dla szczepionki TIV i 96 dla szczepionki QIV. Większość AESI miała łagodne (42,3% i 31,3%, odpowiednio dla TIV i QIV) lub umiarkowane nasilenie (odpowiednio 23,1% i 18,8%). Poważne AESI stanowiły kilkanaście procent spośród raportowanych zdarzeń.

Podsumowując, autorzy badań podają, że wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w okresie do 7 dni po szczepieniu TIV lub QIV, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki i wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły. Po szczepieniu QIV w obu badaniach nie zgłoszono żadnych ciężkich (serious) ADRs, natomiast w przypadku TIV zdarzeń takich nie zgłoszono w badaniu *Gandhi-Banga 2019*, natomiast w *Serradell 2021* u jednego 82-letniego pacjenta zgłoszono 8 podejrzewanych ciężkich ADRs, których związek ze szczepionką nie mógł być jednak potwierdzony (brak dostępu do profilu medycznego pacjenta). W raportach bezpieczeństwa dla szczepionki QIV *Gandhi-Banga 2019* oraz *Serradell 2021* podano, że kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Lekczniczego. Natomiast porównanie częstości i rodzaju zgłaszanych działań niepożądanych (ADRs) i AESI dla szczepionki TIV w raportach bezpieczeństwa w aktualnym sezonie grupowym ze zdarzeniami zgłaszanymi w sezonie poprzednim wskazało na podobny profil bezpieczeństwa i częstość zgłaszanych nowych zdarzeń.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vaxigrip z dnia 24.06.2025 r. (*ChPL Vaxigrip 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa szczepionki Vaxigrip opiera się na danych z 46 badań klinicznych, w których około 17900 uczestników w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia otrzymywało szczepionkę Vaxigrip lub VaxigripTetra, oraz na danych po wprowadzeniu do obrotu na całym świecie.

Większość działań niepożądanych występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od wystąpienia. Większość tych działań miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach łącznie z całą grupą dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, był ból w miejscu wstrzyknięcia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Dorośli i osoby starsze

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych:

- z badań klinicznych z udziałem ponad 8000 dorosłych (5064 otrzymujących szczepionkę Vaxigrip, 3040 otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra) i ponad 5800 osób starszych w wieku powyżej 60 lat (4468 otrzymujących szczepionkę Vaxigrip, 1392 otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra),
- zebranych na całym świecie w populacji ogólnej po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

U osób dorosłych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były ból w miejscu wstrzyknięcia (52,8%), ból głowy (27,8%), ból mięśni (23,0%), złe samopoczucie (19,2%). U osób starszych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były ból w miejscu wstrzyknięcia (25,8%), ból głowy (15,6%), ból mięśni (13,9%).

Tabela 56. Działania niepożądane u osób dorosłych i starszych (ChPL Vaxigrip 2025).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych (1)	Niezbyt często
	Przebiegiowa małopłytkowość	Częstość nieznana (*)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne, takie jak nadwrażliwość (2), atopowe zapalenie skóry (2), pokrzywka (2,3), ból w obrębie jamy ustno-gardłowej, astma (1), alergiczny nieżyt nosa (2), wyciek z nosa (1), alergiczne zapalenie spojówek (2), świąd (4), uderzenia gorąca (5)	Niezbyt często
	Reakcje alergiczne, takie jak obrzęk naczynioruchowy (2,3), obrzęk twarzy, rumień, wysypka, nagłe zaczerwienienie skóry (5), wykwity na błonówce jamy ustnej (5), parestezje w jamie ustnej (5), podrażnienie gardła, duszność (2,3), kichanie, niedrożność nosa (2), obrzęk błony śluzowej górnych dróg oddechowych (2), przekrwienie oczu (2), alergiczne zapalenie skóry (2), uogólniony świąd (2)	Rzadko
	Reakcje alergiczne, takie jak wysypka rumieniowa, reakcja anafilaktyczna, wstrząs	Częstość nieznana (*)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy (4), senność (4)	Niezbyt często
	Niedoczulica (2), parestezje	Rzadko
	Nerwoból, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu, zespół Guillaina-Barre'go	Częstość nieznana (*)
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie naczyń, takie jak plamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zajęciem nerek	Częstość nieznana (*)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Niezbyt często
	Ból brzucha (2), wymioty	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość (1)	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Bardzo często
	Ból stawów (1)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie (6)	Bardzo często
	Gorączka (7), dreszcze, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Oslabienie (1), zmęczenie, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia,	Niezbyt często
	Objawy grypopodobne, złuszczenie naskórka w miejscu wstrzyknięcia (5), nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia (2)	Rzadko

(1) Rzadko u osób starszych

(2) Zgłoszone podczas badań klinicznych z udziałem osób dorosłych

(3) Nie stwierdzano u osób starszych

(4) Rzadko u osób dorosłych

(5) Zgłoszone podczas badań klinicznych z udziałem osób starszych

(6) Często u osób starszych

(7) Niezbyt często u osób starszych

(*) działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Vaxigrip lub szczepionki VaxigripTetra

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych:

- z badań klinicznych z udziałem 1247 dzieci w wieku od 3 do 8 lat (363 otrzymujących szczepionkę Vaxigrip, 884 otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra) i 725 dzieci/młodzieży w wieku od 9 do 17 lat (296 otrzymujących szczepionkę Vaxigrip, 429 otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra),
- z jednego badania klinicznego z udziałem 1981 dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia (367 otrzymujących szczepionkę Vaxigrip, 1614 otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra),
- zebranych na całym świecie w populacji ogólnej po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

W zależności od historii szczepień, dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do 8 lat otrzymywały jedną lub dwie dawki szczepionki Vaxigrip lub VaxigripTetra. Dzieciom i młodzieży w wieku od 9 do 17 lat podawano jedną dawkę.

U dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do 8 lat profil bezpieczeństwa był podobny po pierwszym i drugim wstrzyknięciu, z tendencją do mniejszej częstości występowania działań niepożądanych

po drugim wstrzyknięciu w porównaniu z pierwszym wstrzyknięciem u dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia.

U dzieci/młodzieży w wieku od 9 do 17 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były ból w miejscu wstrzyknięcia (65,3%), ból mięśni (29,1%), ból głowy (28,6%), złe samopoczucie (20,3%), dreszcze (13,0%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (11,7%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (11,4%).

U dzieci w wieku od 3 do 8 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dowolnym szczepieniu były ból w miejscu wstrzyknięcia (59,1%), złe samopoczucie (30,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (30,3%), ból mięśni (28,5%), ból głowy (25,7%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (22,1%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (17,6%) i dreszcze (11,2%).

U dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dowolnym szczepieniu były: ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (29,4%), gorączka (20,4%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (17,2%).

- W podgrupie dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 23. miesiąca życia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dowolnym szczepieniu były drażliwość (34,9%), nietypowy płacz (31,9%), zanik łaknienia (28,9%), senność (19,2%) i wymioty (17,0%).
- W podgrupie dzieci w wieku od ukończenia 23. miesiąca życia do ukończenia 35. Miesiąca życia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dowolnym szczepieniu były złe samopoczucie (26,8%), ból mięśni (14,5%), ból głowy (11,9%).

Tabela 57. Działania niepożądane zgłaszane u dzieci i młodzieży od ukończenia 6 miesiąca życia do 17 lat (*ChPL Vaxigrip 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości			
		6-23 miesięcy życia	24-35 miesięcy życia	Dzieci od 3 do 8 lat	Dzieci i młodzież w wieku od 9 do 17 lat
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	Częstość nieznana (*)		Niezbyt często	Częstość nieznana (*)
	Małopłytkowość	Częstość nieznana (*)		Niezbyt często	Częstość nieznana (*)
Zaburzenia układu immunologicznego	Ból w obrębie jamy ustno-gardłowej	—		Niezbyt często	—
	Nadwrażliwość	Niezbyt często		—	—
	Wysypka	—		Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości			
		6-23 miesięcy życia	24-35 miesięcy życia	Dzieci od 3 do 8 lat	Dzieci i młodzież w wieku od 9 do 17 lat
	Pokrzywka	Częstość nieznana (*)		Niezbyt często	Niezbyt często
	Świąd	Częstość nieznana (*)		Niezbyt często	Częstość nieznana (*)
	Uogólniony świąd, wysypka grudkowa	Rzadko		–	–
	Wysypka rumieniowa, duszność, reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs	Częstość nieznana (*)		Częstość nieznana (*)	Częstość nieznana (*)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	Rzadko	–	–
Zaburzenia psychiczne	Nietypowy płacz	Bardzo często	–	–	–
	Drażliwość	Bardzo często	Rzadko	–	–
	Niepokój	–		Niezbyt często	–
	Marudzenie	–		Niezbyt często	–
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	–	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Senność	Bardzo często	–	–	–
	Zawroty głowy	–		Niezbyt często	Niezbyt często
	Nerwoból, zapalenie nerwu i zespół Guillaina-Barre'go	–		Częstość nieznana (*)	Częstość nieznana (*)
	Parestezje, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego	Częstość nieznana (*)		Częstość nieznana (*)	Częstość nieznana (*)
	Zapalenie naczyń, na przykład choroba plamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zajęciem nerek	Częstość nieznana (*)		Częstość nieznana (*)	Częstość nieznana (*)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często		Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból brzucha	–		Niezbyt często	–
	Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często	Niezbyt często	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Rzadko	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Ból stawów	–		Niezbyt często	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – reakcje w	Ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często		Bardzo często	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości			
		6-23 miesięcy życia	24-35 miesięcy życia	Dzieci od 3 do 8 lat	Dzieci i młodzież w wieku od 9 do 17 lat
miejsu wstrzyknięcia	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często		Bardzo często	Bardzo często
	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często		Bardzo często	Często
	Krwak w miejscu wstrzyknięcia	Często		Często	Często
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko		Niezbyt często	Niezbyt często
	Ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia	–		Niezbyt często	Niezbyt często
	Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia	–		–	Niezbyt często
	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko		–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – reakcje ogólne	Złe samopoczucie	Rzadko	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Dreszcze	–	Często	Bardzo często	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często		Często	Często
	Zmęczenie	–		Niezbyt często	Niezbyt często
	Oslabienie	–		–	Niezbyt często
	Płacz	–		Niezbyt często	–
	Objawy grypopodobne	Rzadko		–	–

(*) działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Vaxigrip lub szczepionki VaxigripTetra

Inne szczególne populacje

Badania przeprowadzone u pacjentów z chorobami współistniejącymi takimi jak przeszczep nerki lub astma, nie wykazały istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa szczepionki Vaxigrip i szczepionki VaxigripTetra w tych populacjach mimo, że w tych badaniach wzięła udział jedynie ograniczona liczba osób z chorobami współistniejącymi.

Kobiety w ciąży

W badaniach klinicznych, przeprowadzonych z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u kobiet w ciąży w Republice Południowej Afryki oraz w Mali, częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji zgłaszanych w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki była zgodna z częstością opisywaną u osób dorosłych podczas badań klinicznych. W badaniu przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki reakcje

miejscowe występowały częściej w grupie otrzymującej szczepionkę Vaxigrip niż w grupie otrzymującej placebo – zarówno w grupie osób HIV-negatywnych, jak i w grupie osób HIV-pozytywnych. W obu grupach nie odnotowano żadnych innych znaczących różnic w występowaniu działań niepożądanych między grupami otrzymującymi szczepionkę Vaxigrip i placebo.

W jednym badaniu klinicznym przeprowadzonym z zastosowaniem szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra u kobiet w ciąży w Finlandii częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji była zgodna z częstościami obserwowanymi u dorosłych kobiet niebędących w ciąży podczas badań klinicznych, w których podawano szczepionki Vaxigrip i VaxigripTetra, chociaż w przypadku niektórych działań niepożądanych (ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, dreszcze, ból głowy, ból mięśni) była większa.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

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

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2025).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) oraz *European Medicines Agency* (EMA) również nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC i nie znaleziono dodatkowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa (FDA 2025, EMA 2025).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, uwzględniono dane ogólnie dla aktywnego składnika „szczepionka przeciw grypie”, i nie wyróżniono danych dla konkretnej szczepionki przeciwko grypie. W bazie odnaleziono informacje na temat 34381 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (stan na 24.08.2025 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 20097$, 58,5%), zaburzenia układu nerwowego ($n = 10670$, 31,0%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ($n = 7653$, 22,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ($n = 6314$, 18,4%) oraz zakażenia i zarażenia ($n = 4747$, 13,8%) (*EudraVigilance* 2025).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). Ponadto, w bazie

uwzględniono dane ogólnie dla aktywnego składnika „szczepionka przeciw grypie”, i nie wyróżniono danych dla konkretnej szczepionki przeciwko grypie. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 738864 działaniach niepożądanych u 342980 otrzymujących szczepionkę przeciwko grypie (stan na 6 kwietnia 2025 roku). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 213002; 28,8% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (90825; 12,3%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (72269; 9,8%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (69160; 9,4%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (47151; 6,4%) (*VigiAccess 2025*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System (FAERS 2025)* (stan na 25.08.2025 r.) odnotowano łącznie 97 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 100% przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 4 (4,1%) zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu szczepionki Vaxigrip, należały [5 najczęstszych]: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 49; 50,5%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 35; 36,1%), zaburzenia układu nerwowego (n = 34; 35,1%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 29; 29,9%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 20; 20,6%).

Data ostatniego dostępu: 25 sierpnia 2025 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających trójwalentną szczepionkę Vaxigrip, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „vaxigrip AND (immunogenicity OR safety)”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 25 sierpnia 2025 roku r. i otrzymano 59 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 31 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). W celu identyfikacji badań prowadzonych dla szczepionki trójwalentnej w warunkach po pandemii COVID-19, gdzie zaobserwowano brak krążącego wirusa szczepu B Yamagata, uwzględniano jedynie badania rozpoczęte po 2021 roku.

Ostatecznie nie zidentyfikowano żadnych trwających obecnie badań, które oceniałyby immunogenność lub bezpieczeństwo trójwalentnej szczepionki Vaxigrip.

11 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 7 przeglądów systematycznych: w tym 6 z metaanalizą, *Huang 2020*, *Liang 2021*, *Minozzi 2022*, *Moa 2016*, *Veroniki 2024*, *Wei 2023*, oraz 1 bez metaanalizy *Carregaro 2023*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących oceny immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki inaktywowanej trzywalentnej przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki czterowalentnej inaktywowanej (QIV) w populacji docelowej.

Badania z randomizacją – populacja dzieci i młodzieży

W wyniki przeglądu systematycznego włączono 4 badania RCT oceniające stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w porównaniu do szczepionki trzywalentnej (Vaxigrip), produkowanych przez Sanofi Pasteur: *Cadorna-Carlos 2015* [NCT01481454] – prowadzone w populacji dzieci i młodzieży w wieku 9 do 17 lat oraz osób dorosłych (18-60 lat) w trakcie sezonu 2010/2011 na półkuli północnej, *Greenberg 2014* [NCT01240746] – prowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat w trakcie sezonu 2010/2011 na półkuli północnej, *Pepin 2016* [EudraCT: 2011-005374-33] – prowadzone w populacji dzieci w wieku 3 do 8 lat w trakcie sezonu 2013/2014 na półkuli północnej, i *Pepin 2019* [EudraCT: 2013-001231-51] – prowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy (0,5 do 3 lat) w trakcie sezonu 2014/2015 na półkuli północnej (oraz dla części włączonej populacji dodatkowo w trakcie sezonu 2015/2016). Uwzględnione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją III fazy finansowanymi przez Sanofi Pasteur.

W badaniach oceniano immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek przeciw grypie TIV i QIV w populacji dzieci i nastolatków. Celem analizowanych badań było wykazanie, że szczepionka czterowalentna jest nie gorsza (*non-inferiority*) od trójwalentnej w zakresie immunogenności dla poszczególnych szczepów nieróżniących.

W badaniach do grupy QIV przydzielono więcej osób (N=330 w *Cadorna-Carlos 2015*, N=2902 w *Greenberg 2014*, N=2721 w *Pepin 2019* i N=887 w *Pepin 2016*), niż do grupy TIV-Vic (odpowiednio N=56, N=736, N=183 i N=181). Iniekcję przydzielonej szczepionki otrzymali wszyscy lub prawie wszyscy (99% w *Cadorna-Carlos 2015*, 99,7% w *Greenberg 2014* i grupie QIV badania *Pepin 2016*) pacjenci. Ogółem w grupach QIV włączono N=6814 osób, a w grupach TIV-Vic N=1148. Badania różniły się pod względem wieku włączonej populacji, co wynikało z przyjętych kryteriów selekcji. Najmłodsze dzieci włączono do

badania *Pepin 2019*, o średniej wieku około półtora roku (19,7 miesięcy), średni wiek dzieci włączonych do badania *Greenberg 2014* wynosił około 4 lata, a w *Pepin 2016* trochę ponad 5 lat, natomiast najstarsze dzieci włączono do badania *Cadorna-Carlos 2015* – średnia wieku ok. 13 lat. Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji do poszczególnych badań były na ogół dobrze zbalansowane między grupami.

W analizowanych badaniach oceniano szczepionki przeciw grypie produkowane przez Sanofi Pasteur, inaktywowane szczepionki czterowalentne [QIV] (VaxigripTetra) oraz inaktywowane szczepionki trzywalentnej [TIV] (Vaxigrip, Fluzone). Szczepionki zawierały w swoim składzie szczepy rekomendowane przez WHO dla półkuli północnej na dany sezon grypowy. Szczepionki QIV zawierały cztery rekomendowane szczepy, dwa szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepy B (linii Victoria i linii Yamagata). Natomiast szczepionki TIV zawierały dwa rekomendowane szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata.

Immunogenność

W ramach oceny immunogenności uwzględniono ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także stosunku wartości GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*). Oceniono również odsetek serokonwersji (SCR, ang. *seroconversion rate*), oraz odsetek chorych uzyskujących seroprotekcję (SPR, ang. *seroprotection rate*). Miano przeciwciał mierzono przy użyciu metody HAI (ang. *hemagglutination inhibition assay*).

Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT). Miano przeciwciał po szczepieniu oceniano 21 dni po podaniu szczepionki w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, 28 dni po końcowym szczepieniu w *Greenberg 2014* (podawano 1 lub 2 dawki szczepionki, w zależności od statusu wcześniejszego szczepienia), po 28 dniach u dzieci szczepionych 1 dawką i 56 dni u dzieci szczepionych 2 dawkami w *Pepin 2016*, oraz po 56 dniach w *Pepin 2019* (dzieci szczepione 2 dawkami). W większości badań wyniki miana przeciwciał dla szczepionek TIV prezentowano łącznie dla obu grup TIV-Vic i TIV-Yam (TIV-pooled) dla wspólnych szczepów A (H1N1 i H3N2), a oddzielnie dla różniącego szczepu B Victoria. Tylko w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* wszystkie wyniki miana przeciwciał dotyczyły tylko szczepionki TIV-Vic (tylko taka szczepionka trzywalentna była obecna).

W każdym z badań, w których raportowano takie dane, obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV stwierdzano, gdy dolna granica przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosiła, w zależności od badania, więcej niż 0,66 lub $>2/3$ – spełnienie tego kryterium odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną. Autorzy badań *Greenberg 2014* i *Pepin 2016* potwierdzili wykazanie *non-inferiority* dla odpowiadających sobie szczepów. Autorzy badania *Greenberg 2014* podali, że kryteria *non-inferiority* zostały również spełnione w przypadku dwóch podgrup wiekowych, od 6 do <36 miesięcy i od 3 do <9 lat.

Ogółem, obserwowano istotne zwiększenie miana przeciwciał po zastosowaniu szczepionek trójwalentnych, jak i czterowalentnych. Oba typy szczepionek wykazywały podobnie silne działanie uodparniające w zakresie trzech testowanych antygenów wirusa grypy.

Serokonwersja (SCR). Ogółem SCR był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach i wynosił ponad 60% – od 65% do 93%. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *Pepin 2016*, dla obu antygenów typu A wirusa – odsetek serokonwersji względem antygeny A/H1N1 wyniósł 65,7% i 65,7% odpowiednio dla szczepionek TIV i QIV, natomiast względem antygeny A/H3N2 odpowiednio 67,7% i 64,8%. Z kolei najwyższe wartości SCR odnotowano dla antygeny A/H1N1 w badaniu *Greenberg 2014* – 91,4% w przypadku szczepionki TIV i 92,4% w przypadku szczepionki QIV.

Nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV względem szczepionki QIV, zdefiniowanej jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją $> -10\%$, uzyskano w badaniu *Pepin 2016* dla każdego ze szczepów, 0,00 (-5,94; 5,93) dla A/H1N1, 2,96 (-2,92; 8,84) dla A/H3N2 i 5,52 (0,54; 10,50) dla B/Victoria, oraz w badaniu *Greenberg 2014* dla obu szczepów A, -0,9 (-3,0; 0,9) i -3,8 (-6,3; -1,4) odpowiednio dla H1N1 i H3N2. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV.

Seroprotekcja (SPR). Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu szczepionką TIV i QIV był bardzo duży i wynosił około 99%-100%, z wyjątkiem nieco niższego wyniku SPR dla antygeny B/Victoria w badaniu *Greenberg 2014*, który wynosił 71,9% dla szczepionki TIV i 78,6% dla szczepionki QIV. W badaniu *Pepin 2016* podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one od około 61% do 79%, uległy więc zwiększeniu średnio o około 20-30 punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

Bezpieczeństwo

W każdym z włączonych badań RCT prezentowano ocenę bezpieczeństwa stosowanych szczepionek TIV i QIV. Analiza bezpieczeństwa wykonywana była w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, zgodnie z otrzymanym szczepieniem.

We wszystkich badaniach oceniano przewidywane zdarzenia niepożądane (*solicited reactions*), które stwierdzano u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach, od około 60% do 77%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia przewidywanych AEs pomiędzy szczepionką TIV a QIV. Również w przypadku porównania ryzyka wystąpienia miejscowych reakcji oraz ogólnoustrojowych reakcji nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy podaniem TIV a QIV, przy częstotliwości reakcji miejscowych rzędu powyżej 50% do 67%, oraz około 40% do 55% częstotliwości reakcji ogólnoustrojowych.

Najczęstszą reakcją miejscową był ból, raportowany u ponad połowy pacjentów (u około 55% do 65% w badaniach *Cadorna-Carlos 2015*, *Greenberg 2014*, *Pepin 2016*). Równie częstą reakcją miejscową była tkliwość, obecna u ponad 50% małych dzieci (6 miesięcy do 2 lat) w badaniu *Greenberg 2014*, ale nie zgłaszana w pozostałych badaniach. Natomiast w przypadku ogólnoustrojowych reakcji poszczepiennych, w poszczególnych badaniach najczęściej zgłaszano ból głowy (około 17% do 30%), złe samopoczucie (około 16% do 30%) i ból mięśni (około 13% do 30%) oraz drażliwość (u ponad 50%) i nietypowy płacz (ok. 40%) raportowane jedynie u najmłodszych dzieci (w wieku 0,5-2 lat) w badaniu *Greenberg 2014*. W przypadku **bólu głowy** w badaniu *Pepin 2016* częstość jego raportowania była **znamiennie mniejsza w grupie szczepionki TIV w porównaniu do QIV, 19,2% vs 25,7%**, a oszacowane ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie mniejsze w grupie TIV, **RR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 67), p = 0,0175**. W pozostałych badaniach nie wykazano istotnych różnic. Ogółem, reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i większość z nich ustąpiła w ciągu 3 dni.

W badaniach raportowano również nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (*unsolicited reactions*) – ich częstość różniła się między badaniami. Najwięcej **nieprzewidywanych reakcji** wystąpiło w badaniu *Pepin 2019*, w którym stwierdzono je u **71,1% dzieci po podaniu szczepionki TIV i 64,7% po podaniu QIV**. Ryzyko wystąpienia takich reakcji było istotnie statystycznie większe w grupie TIV względem QIV, **RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), NNH = 16 (95% CI: 9; 81), p = 0,0126**. W pozostałych badaniach częstość nieprzewidywanych reakcji nie różniła się znamiennie między szczepionką TIV a QIV, i wynosiła około 48% w *Greenberg 2014*, 35-41% w *Pepin 2016* oraz 29,1% vs 17,6% w *Cadorna-Carlos 2015*. Spośród

nieprzewidywanych reakcji, za **związane z podaną szczepionką** uznano poniżej 10%. W badaniu *Pepin 2019* obserwowana różnica między grupami TIV a QIV była istotna statystycznie, **1,9% vs 5,6%, RR = 0,34 (95% CI: 0,16; 0,72), NNT = 27 (95% CI: 19; 52), p = 0,0052**.

W kategorii nieprzewidywanych AEs oceniano również reakcje natychmiastowe (*immediate*), które występowały w czasie ≤ 20 -30 minut po szczepieniu. Reakcje takie występowały u znikomego odsetka osób podlegających szczepieniu (poniżej 0,5% i mniej) i nie różniły się znacząco częstością pomiędzy szczepionką trój- i czterowalentną.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowano z niewielką częstością (<5% w *Pepin 2019* w okresie ≤ 180 dni od szczepienia, a w pozostałych badaniach u <1,5%), w żadnym z badań nie wykazano istotnych różnic w częstości SAEs między grupami.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) raportowano bardzo rzadko – u jednego dziecka z grupy TIV (0,3%) i 29 (1,1%) z grupy QIV w badaniu *Pepin 2019*, i u <0,01% vs 0,1% dzieci z grup TIV i QIV w badaniu *Pepin 2016*. Natomiast w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* nie odnotowano żadnych AESI. Z kolei w badaniu *Greenberg 2014* podano informację, że 13 uczestników doświadczyło AESI, a 2 z nich uznano za związane ze szczepionką – nie podano jednak, w której z grup zdarzenia te wystąpiły.

AEs o nasileniu 3-4 stopnia raportowano u 3,6% i 8,1% dzieci odpowiednio w grupach TIV i QIV w badaniu *Greenberg 2014*, a w *Pepin 2016* odpowiednio u 2,5% i 2,0%. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs o nasileniu 3 stopnia.

W analizowanych badaniach żaden uczestnik z grupy TIV nie zakończył badania z powodu AEs, natomiast w grupie QIV AEs skutkujące zakończeniem badania raportowano u niewielkiego odsetka osób – 0,2% w *Greenberg 2014* i *Pepin 2019*, oraz 0,1% w *Pepin 2016*. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu. W badaniu *Pepin 2019* wystąpiły 4 zgony, wszystkie w grupie QIV (0,2%), a w *Greenberg 2014* 1 przypadek zgonu (0,14%) w grupie TIV – każdy nie związany ze szczepionką.

Badania z randomizacją – populacja osób dorosłych

Włączono 6 badań klinicznych z randomizacją: *Cadorna-Carlos 2015* (badanie to uwzględniono również w ocenie populacji dzieci), *Greenberg 2013*, *Greenberg 2017*, *Pépin 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020*. W badaniach oceniano dorosłych pacjentów, jednak dodatkowo można było wyróżnić wśród nich

pacjentów w wieku 18-60 lat, oraz populację osób starszych, w wieku powyżej 60 lat. Tylko w badaniu *Greenberg 2017* oceniono jedynie populację starszych osób – w wieku 65 lat lub więcej. W ramach badania *Vesikari 2020* oceniano skuteczność szczepienia u dorosłych kobiet w ciąży (20-32 tydzień). Wszystkie te próby były sponsorowane przez firmę Sanofi Pasteur.

W badaniach oceniano szczepionki przeciw grypie produkowane przez Sanofi Pasteur: inaktywowane szczepionki czterowalentne (QIV) oraz inaktywowane szczepionki trzywalentne (TIV). Szczepionki zawierały w swoim składzie szczepy rekomendowane przez WHO dla półkuli północnej na dany sezon grypowy. Szczepionki QIV zawierały cztery rekomendowane szczepy, dwa szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepy B (linii Victoria i linii Yamagata). Natomiast szczepionki TIV zawierały dwa rekomendowane szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierała szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata. Szczepionkę TIV-Vic jako produkt Vaxigrip wskazano w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, *Pépin 2013* oraz *Vesikari 2020*. Z kolei, w badaniu *Greenberg 2017* szczepionkę TIV-Vic stanowił produkt Fluzone. W przypadku próby *Sesay 2018* wskazano, że stosowano produkt Vaxigrip, ale dotyczyły to szczepionki zawierającej szczep Yamagata (TIV-Yam). W pozostałych badaniach nie podano bezpośrednio nazwy stosowanej szczepionki. W badaniach *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Sesay 2018* uwzględniono po 3 grupy osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną – wynikało to z oceny spójności poszczególnych partii produktu; oprócz tego uwzględniono grupy otrzymujące szczepienie trójwalentne – w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, jedną grupę otrzymującą szczepienie TIV-Vic, natomiast w badaniu *Sesay 2018* – dwie grupy, otrzymujące szczepienie TIV-Vic oraz TIV-Yam. W większości pozostałych badań uwzględniano 3 grupy szczepienia: TIV-Vic, TIV-Yam oraz QIV. W badaniu *Vesikari 2020*, uwzględniającym populację kobiet w ciąży, porównano ze sobą tylko 2 szczepionki: VaxigripTetra (QIV) oraz Vaxigrip (TIV-Vic).

Ocenę immunogenności w analizowanych badaniach prowadzono po 21 dniach od szczepienia (pomiar w 21 dniu traktowano jako miano przeciwciał po szczepieniu), do tego momentu prowadzono również monitoring bezpieczeństwa (z wyjątkiem badania *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia będące przedmiotem szczególnego zainteresowania monitorowano do 6 miesięcy od szczepienia).

Szczepione grupy w poszczególnych badaniach były stosunkowo liczne, obejmując w większości przypadków przynajmniej 100 osób – wyjątek stanowiła grupa otrzymująca szczepionkę TIV w ramach badania *Cadorna-Carlos 2015*, która liczyła jedynie 56 osób. Jednocześnie, w badaniu tym obserwowano największą dysproporcję w liczebności ocenianych grup – w przypadku szczepionki QIV, populacja liczyła

1649 osób, a więc była około 29 razy większa – wynikało to z faktu, że badanie miało na celu również ocenę spójności poszczególnych partii szczepionek (ang. *lot-to-lot equivalence*), i uwzględniało 3 różne grupy otrzymujące szczepienie QIV. Podobną, choć znacznie niższą dysproporcję obserwowano również w badaniu *Sesay 2018*, gdzie również oceniano spójność 3 partii szczepionki QIV, ale w badaniu tym uwzględniono bardziej liczne grupy szczepionek TIV, a także oceniano dwie szczepionki TIV (TIV-Vic oraz TIV-Yama), więc różnice pomiędzy grupami nie były aż tak znaczne – ogółem, w badaniu uwzględniono łącznie 1668 osób otrzymujących szczepienie QIV, oraz 486 osób otrzymujących szczepienie TIV (224 otrzymujących TIV-Vic oraz 262 otrzymujących szczepienie TIV-Yam) – w badaniu ogólnie oceniano więc około 3-krotnie więcej osób szczepionych QIV w porównaniu do TIV.

Immunogenność

Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT). W każdym z badań, w których raportowano takie dane, obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia. Najmniejszy przyrost obserwowano w stosunku do miana przeciwciał przeciwko antygenowi A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020*, które oceniało specyficzną populację ciężarnych kobiet – GMTR d21/d0 (stosunek średniego miana przeciwciał w 21 dniu po szczepieniu do wartości przed szczepieniem) w tym przypadku wyniosło 5,3 (95% CI: 3,7; 7,6) dla szczepionki TIV oraz 3,8 (95% CI: 3,1; 4,7) dla szczepionki QIV. Największe zmiany odnotowano w badaniu *Pepin 2013*, gdzie wartości GMTR d21/d0 mieściły się w zakresie od 12 do 19 dla szczepionki TIV, oraz 12-15 dla szczepionki QIV, a także w badaniu *Sesay 2018*, gdzie w przypadku szczepionki TIV wartości GMTR d21/d0 mieściły się w zakresie 10-15, a dla szczepionki QIV – 10 do 12.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (dolna granica dla stosunku średnich geometrycznych po szczepieniu TIV oraz QIV $>0,667$) odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną. Jedyny wyjątek stanowiła ocena immunogenności względem szczepu B/Victoria w badaniu *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie GMTR dla miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosił 0,81 (95% CI: 0,58; 1,15), co mogło wynikać z bardzo małej liczebności osób otrzymujących szczepienie TIV w tym badaniu i bardzo dużej dysproporcji względem osób otrzymujących szczepienie QIV (56 vs 1635 osób).

Wyższą skuteczność (dolna granica przedziału ufności dla ocenianego parametru $>1,0$) obserwowano dla oceny antygenu A/H3N2 w badaniu *Pépin 2013*, GMTR = 1,43 (95% CI: 1,08; 1,88), oraz w badaniu

Sesay 2018 również dla tego samego antygenu: GMTR = 1,26 (95% CI: 1,07; 1,49), nie była więc to powszechna obserwacja.

Ogółem, obserwowane zmiany miana przeciwciał po szczepieniu względem tego przed szczepieniem były wyraźnie niższe wśród starszych osób (>60 lat), niż w populacji 18-60 lat (obserwowane wartości GMTR d21/d0 nie przekraczały 9). Wartości GMTR d21/d0 wśród osób starszych szczepionych TIV wynosiły od 2 do 9, natomiast w grupach osób otrzymujących szczepionkę QIV mieściły się w przedziale od 3 do 8.

Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (dolna granica dla stosunku średnich geometrycznych po szczepieniu TIV oraz QIV >0,667) stwierdzono w większości prowadzonych porównań w populacji osób starszych – brak wymaganego progu stwierdzono jedynie w badaniu *Greenberg 2013* dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2, oraz w badaniu *Greenberg 2017* dla antygenów A/H3N2 oraz B/Victoria. Z kolei, wyższą skuteczność szczepionki TIV nad QIV (dolna granica przedziału ufności dla ocenianego parametru >1,0) odnotowano jedynie w badaniu *Sesay 2018*, dla antygenu A/H1N1: GMTR d21/d0 = 1,22 (95% CI: 1,02; 1,47).

Serokonwersja (SCR). Odsetek serokonwersji w analizowanych badaniach prowadzonych w populacji osób w wieku 18-60 lat był wysoki i wynosił od 41% do 79% u osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz od 38% do 75% wśród osób szczepionych QIV. Z kolei, w badaniach, prowadzonych w populacji osób w wieku >60 lat był nieco niższy i wynosił od 18% do 67% u osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz od 28% do 69% wśród osób szczepionych QIV

Nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (dolna granica 95% CI dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją >-10%), uzyskano w znacznej większości przeprowadzonych porównań w populacji 18-60 lat – jedynie w badaniach *Pépin 2013* oraz *Vesikari 2020* dla antygenu B/Victoria obserwowano niższe wartości dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku osób z serokonwersją, odpowiednio: -8,34 (95% CI: -18,23; 1,56) oraz -0,56 (95% CI: -11,81; 10,68). W populacji osób >60 lat nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV vs QIV (dolna granica 95% CI dla różnicy w odsetku serokonwersji >-10%) obserwowano jedynie w czterech przypadkach: analizy dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Greenberg 2017* [0,76 (95% CI: -8,09; 9,60)], analizy dla antygenu A/H3N2 w badaniu *Pépin 2013* [6,18 (95% CI: -3,64; 15,99)], oraz analiz dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2 w badaniu *Sesay 2018*, odpowiednio 4,63 (95% CI: -2,18; 11,44) oraz 1,01 (95% CI: -5,82; 7,83). Zarówno w populacji młodszych dorosłych, jak i osób starszych, nie obserwowano wyższości szczepionki TIV nad QIV.

Seroprotekcja (SPR). W populacji osób 18-60 lat odsetek pacjentów z wyjściowym poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję wynosił od 53% do około 78% w przypadku szczepionki TIV oraz 55% do 86%. Natomiast po podaniu szczepionki w każdym z analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 89% – w większość ocen wynosił ponad 98%. W populacji >60 lat, odsetek osób z wyjściowym poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję w grupie TIV wynosił od 35% do około 70%, natomiast po podaniu szczepionki w każdym z analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 70% – w większość ocen wynosił ponad 94%. Odsetek osób z wyjściowo obecną seroprotekcją w grupie otrzymującej szczepionkę QIV wynosił z kolei od 31% do około 66% i wzrastał do przynajmniej 77% po podaniu szczepionki, w większości badań wynosząc powyżej 90%.

Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA. W populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat, w znacznej większości wykonanych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki TIV, zarówno według kryteriów EMA, jak również kryteriów FDA. Jedynie w przypadku oceny dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020* nie odnotowano istotnego wzrostu immunogenności według kryteriów FDA odnośnie serokonwersji.

W populacji starszych osób (>60 lat) również w większości przeprowadzonych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną, zarówno według kryteriów EMA, jak i FDA. Obserwowano brak istotnej odpowiedzi w badaniu *Greenberg 2017* względem antygenu B/Victoria w ocenie serokonwersji, zarówno według kryteriów EMA, jak i według kryteriów FDA.

Bezpieczeństwo

Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe. W populacji osób 18-60 lat, miejscowe przewidywane zdarzenia niepożądane obserwowano ogółem od 42% do 92% osób otrzymujących szczepienie trójwalentne, oraz od 48% do 93% osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną. Wśród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból – występował on u około 46% do 55% osób otrzymujących TIV, oraz u 47% do 60% osób szczepionych QIV. Dość często obserwowano również zaczerwienienie, ale były to dużo mniejsze odsetki: od 1% do 12% w przypadku szczepionki TIV, oraz od 1% do 10% w przypadku szczepionki QIV. W dalszej kolejności obserwowano obrzęki oraz stwardnienie skóry (do 7% w przypadku obu szczepionek). Zdarzenia w stopniu nasilenia 3-4 były rzadkie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w ryzyku wystąpienia poszczególnych miejscowych przewidywanych zdarzeń niepożądanych.

Wśród osób starszych (>60 lat) reakcje miejscowe wystąpiły u około 38%-40% osób otrzymujących szczepienie TIV, oraz u około 39%-44% osób szczepionych QIV. Spośród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból, który odnotowano u 19%-29% osób otrzymujących szczepionkę TIV oraz 23%-33% osób szczepionych szczepionką czterowalentną. Drugim najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym pojawiającym się w miejscu podania szczepionki było zaczerwienienie, obserwowane u 1%-7% osób szczepionych TIV, oraz 2%-8% osób szczepionych QIV. Zdarzenia w stopniu nasilenia 3-4 były rzadkie. W żadnym z rozpatrywanych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych między grupami TIV oraz QIV.

Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe. W populacji osób 18-60 lat, ogólnoustrojowe spodziewane zdarzenia niepożądane wystąpiły u 34%-72% osób otrzymujących szczepionkę trójwalentną, oraz u 33%-67% osób otrzymujących szczepionkę czterowalentną. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w opisywanej kategorii był ból głowy – wystąpił u 18%-27% osób szczepionych TIV oraz u 15%-32% osób otrzymujących szczepionkę QIV. W dalszej kolejności obserwowano złe samopoczucie pacjentów (TIV: 12%-22%, QIV: 10%-21%) oraz ból mięśni (TIV: 7%-27%, QIV: 19%-31%). Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3-4 nie były częste (<2% pacjentów).

Ogółem, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych – odnotowano jednak istotne różnice w dwóch przypadkach. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia bólu mięśni po podaniu szczepionki TIV, RR = 0,37 (95% CI: 0,14; 0,96), p = 0,0416, NNT = 9 (95% CI: 6; 20). Z kolei, w badaniu *Greenberg 2013* obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia drżenia (*shivering*) u pacjentów otrzymujących szczepienie trójwalentne: RR = 5,60 (95% CI: 2,21; 14,19), p = 0,0003, NNH = 9 (95% CI: 6; 16).

W populacji osób starszych, przewidywane ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane występowały u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów – ogółem zdarzenia takie wystąpiły u około 24% osób otrzymujących szczepienie TIV oraz QIV. Spośród poszczególnych zdarzeń, najczęściej obserwowano bóle mięśni: 11%-18% w grupie TIV oraz 13%-18% w grupie QIV, a w dalszej kolejności ból głowy (12%-13% w grupie TIV, 13%-16% w grupie QIV) oraz złe samopoczucie (6%-11% TIV, 7%-11% QIV). Zdarzenia w 3-4 stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko (<1% szczepionych osób). W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*). W populacji osób 18-60 lat nieprzewidywane zdarzenia niepożądane odnotowano u 12%-53% osób szczepionych TIV, oraz u 17%-53% osób szczepionych QIV, przy czym obie maksymalne wartości obserwowano w badaniu *Vesikari 2020*, co wskazuje, że nieprzewidywane zdarzenia niepożądane występowały częściej u kobiet w ciąży, które stanowiły badaną populację w próbie *Vesikari 2020*. Nieprzewidywane zdarzenia uznane za związane ze szczepieniem odnotowano u 3%-15% w grupach szczepionych TIV oraz u 2% do 13% w grupach otrzymujących szczepienie QIV – podobnie jak w przypadku zdarzeń ogółem, maksymalne wartości obserwowano w badaniu *Vesikari 2020*. Zarówno nieprzewidywane zdarzenia ogółem, jak i te związane z leczeniem, występowały w przypadku obu szczepionek z podobną częstością i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi – wyjątek stanowiło badanie *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie w grupie otrzymującej szczepienie TIV odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia nieprzewidywanych AEs związanych z leczeniem w porównaniu do szczepienia QIV: 3,49 (95% CI: 1,67; 7,30), $p = 0,0009$, NNH = 12 (95% CI: 6; 468).

W badaniu *Greenberg 2017* (populacja >60 lat, w tym konkretnym badaniu 65 lat i więcej) nieprzewidywane zdarzenia niepożądane odnotowano u 10,7% osób otrzymujących szczepionkę TIV, oraz 12,4% osób otrzymujących szczepionkę QIV, przy czym żadne ze zdarzeń nie było klasyfikowane jako natychmiastowe. Za związane ze szczepieniem uznano zdarzenia u 2,7% pacjentów szczepionych TIV, oraz 2,7% pacjentów szczepionych QIV. W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Pozostałe kategorie zdarzeń niepożądanych oceniane w badaniach. W populacji osób 18-60 lat, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) występowały stosunkowo rzadko – w przypadku osób otrzymujących szczepienie TIV, odnotowano je w dwóch badaniach i ich częstość wynosiła od 1,8% do 2,7%. Wśród osób szczepionych szczepionką QIV SAEs odnotowano w każdym badaniu, a ich częstość wynosiła od 0,5% do 2,7%. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, które uznano by za związane ze stosowanym leczeniem. Podobnie, w analizowanych badaniach nie stwierdzono przypadku zakończenia badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgony obserwowano jedynie w badaniach *Pépin 2013* (QIV, 2/1116, 0,2%) oraz *Sesay 2018* (QIV, 3/1668, 0,2%) - w przypadku próby *Pépin 2013* podano, że były to przypadki wśród osób starszych i nie zostały uznane za związane ze szczepieniem (zawał serca oraz zgon z powodu raka piersi), natomiast w drugiej próbie nie skomentowano obserwowanych przypadków zgonu.

W populacji osób >60 lat odnotowano tylko 2 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych (0,9%), w grupie TIV. Nie uznano ich za związane ze szczepieniem. W badaniu *Greenberg 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Rzeczywista praktyka kliniczna – immunogenność

Odnaleziono publikację *Rasmussen 2023* prezentującą wyniki badania obserwacyjnego (*hospital-based study*) oceniającego odpowiedzi przeciwciał przeciw grypie u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi reumatoidalnymi (AIIRDs, z ang. *active autoimmune inflammatory rheumatoid diseases*), ze stratyfikacją według różnych typów szczepionek stosowanych w Danii na sezon 2018/2019: Vaxigrip, Influvac (szczepionki trójwalentne inaktywowane, TIV) i VaxigripTetra (szczepionka czterowalentna inaktywowana, QIV). Zgodnie z duńską ustawą o opiece zdrowotnej badanie to zostało zaklasyfikowane jako badanie klinicznej kontroli jakości (*quality assurance study*). Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.

Badanie *Rasmussen 2023* prowadzono w jednym ośrodku klinicznym w Północnej Danii, na Oddziale Reumatologii w Szpitalu Regionalnym. Do badania włączano dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), spondyloartropatia (SpA). Chorzy musieli być leczeni bDMARDs (z wyjątkiem rytuksymabu, dla którego w badaniach wykazano zmniejszoną odpowiedź przeciwciał po szczepieniu przeciw grypie), z lub bez konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs).

W badaniu oceniano efektywność szczepienia na podstawie oceny odpowiedzi przeciwciał po szczepieniu. 248 pacjentów z AIIRDs podlegało włączeniu do badania, spośród nich 120 (48%) otrzymało szczepionkę przeciw grypie na sezon 2018/2019, a 105 (51%) włączono do analizy miana przeciwciał przeciw grypie: N=54 otrzymało szczepionkę Vaxigrip, a N=23 szczepionkę VaxigripTetra. Szczepionki zawierały trzy powtarzające się szczepy: A/H1N1pdm09: A/Michigan/45/2015 pdm09-like, A/H3N2: A/Singapore//INFIMH-16-0019/2016, B/Victoria: B/Colorado/06/2017.

Średnia geometryczna miana przeciwciał ogółem u pacjentów po szczepieniu wyniosła 24,9 (95% CI: 21,7; 28,5) i była znacznie wyższa w porównaniu do GMT przed szczepieniem 10,5 (95% CI: 9,4; 11,7). W przypadku porównania GMT po podaniu szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra oszacowane wartości były podobne, wyniosły odpowiednio 21,7 (95% CI: 18,4; 25,5) i 20,5 (95% CI: 14,8; 28,3). Seroprotekcję (HAI GMT ≥ 40) uzyskała 1/4 zaszczepionej populacji. W przypadku porównania szczepionek, więcej osób

otrzymujących szczepienie szczepionką Vaxigrip uzyskało ochronne miano przeciwciał w porównaniu do pacjentów szczepionych produktem VaxigripTetra, odpowiednio 20% vs 13%.

Analizując miano przeciwciał przeciwko poszczególnym antygenom, najwyższe GMT stwierdzono dla szczepu A/H3N2, GMT = 41,4 (95% CI: 34,7; 49,4), w porównaniu do GMT = 20,5 (95% CI: 17,4; 24,2) w przypadku szczepu B/Victoria i GMT = 18,3 (95% CI: 15,5; 21,6) w przypadku szczepu A/H1N1pdm09. Porównując rodzaj szczepionki, w obu przypadkach największe miano przeciwciał uzyskano dla szczepu A/H3N2, przy czym GMT było większe dla szczepionki Vaxigrip, GMT = 37,3 (95% CI: 30,0; 46,8), niż VaxigripTetra, GMT = 27,5 (95% CI: 18,3; 41,3).

Najwyższy wskaźnik seroprotekcji (HAI GMT ≥ 40) uzyskano dla szczepu A/H3N2 – 70% ogółem w populacji szczepionej oraz 67% w przypadku szczepionki Vaxigrip i 52% dla szczepionki VaxigripTetra.

Autorzy badania podali, że zabieg szczepienia nie miał wpływu na przebieg leczenia reumatycznego u pacjentów, a pacjenci przyjmujący metotreksat byli leczeni przez kilka miesięcy przed i po szczepieniu przeciwko grypie.

Rzeczywista praktyka kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wykonano na podstawie 2 dużych badań obserwacyjnych przedstawiających wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grypę: *Gandhi-Banga 2019* i *Serradell 2021*. Rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*) jest wymagany przez EMA od 2014 roku dla każdego sezonu szczepienia przeciw grypie celem szybkiego wykrycia i oceny potencjalnych nowych zdarzeń niepożądanych przed szczytowym okresem szczepień. W badaniu *Gandhi-Banga 2019* przedstawiono ocenę rutynowego nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2017/2018 w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV), śródkórnej trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Infanza 15 µg (TIV-ID) oraz nowozarejestrowanej czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Z kolei w badaniu *Serradell 2021* przedstawiono wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2018-2019 w Danii i Finlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie Vaxigrip (TIV) i czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra (QIV). Głównym celem badań była ocena częstości niepożądanych reakcji (ADRs, z ang. *Adverse Drug Reactions*) poszczepiennych

występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki. Badania dotyczyły populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek. Badania były finansowane przez Sanofi Pasteur.

Spośród ocenianej populacji przeważającą większość (około 98%) stanowiły osoby dorosłe (>18 lat). W badaniu *Gandhi-Banga 2019* szczepionkę TIV otrzymało 979 (97,4%) osób dorosłych i 26 (2,6%) dzieci i młodzieży, a w *Serradell 2021* szczepionkę TIV otrzymali wyłącznie dorośli, 1000 (100%), zaś szczepionkę QIV – 947 (99,0%) dorosłych i 10 (1%) dzieci i młodzieży w *Gandhi-Banga 2019*, a w *Serradell 2021* 974 (97,8%) dorosłych i 22 (2,2%) dzieci i młodzieży. W badaniach, poza informacją o liczebnościach poszczególnych grup wiekowych, nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki populacji otrzymującej szczepionkę przeciwko grypie.

Populacja dzieci i młodzieży. W raporcie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) pośród 26 dzieci poddanych szczepieniu TIV i 10 dzieci poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

W przypadku raportu bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra na sezon **2018/2019** (badanie *Serradell 2021*) u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat i 10 dzieci w wieku 6-12 lat poddanych szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ADRs w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania. Natomiast wśród 5 dzieci w wieku 13-17 lat u jednego dziecka (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]) raportowano 2 zdarzenia ADRs (40,0% [95% CI: 5,3; 85,3]). Jedno zdarzenie uznano za AESI (20,0% [95% CI: 0,5; 71,6]). W całym okresie obserwacji ADRs raportowano u 2 uczestników spośród 10 dzieci w wieku od 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni w obu przypadkach), oraz u 1 uczestnika spośród 5 dzieci w wieku 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa); nie raportowano żadnych ADRs u 7 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat. W raporcie tym żadne z dzieci nie otrzymało szczepionki TIV (Vaxigrip) w danym sezonie.

Populacja osób dorosłych. W populacji osób dorosłych, w raporcie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2017/2018** (badanie *Gandhi-Banga 2019*) 13 osób spośród 979 poddanych szczepieniu TIV zgłosiło ADRs (1,3% [95% CI: 0,6; 2,0]) – raportowano 30 ADRs (3,0%), co stanowiło liczbowo nieco mniejszą częstość niż w przypadku szczepionki QIV, po której podaniu 18 spośród 947 zaszczepionych osób (1,9% [95% CI: 1,0; 2,7]) zgłosiło 39 ADRs (4,1%). Podobnie, AESI zgłosiło mniej osób

szczepionych TIV – 9 osób (0,9% [95% CI: 0,3; 1,5]), 13 zdarzeń AESI (1,3%), w porównaniu do szczepionki QIV – 14 osób (1,5% [95% CI: 0,7; 2,2]), 19 zdarzeń AESI (2,0%).

Również w przypadku raportu bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra na sezon **2018/2019** (badanie *Serradell 2021*) częstość zgłaszanych ADRs i AESI była większa u osób otrzymujących szczepionkę QIV w porównaniu do TIV: 28 spośród 974 poddanych szczepieniu QIV (2,8% [95% CI: 1,8; 3,8]) zgłosiło 76 ADRs (7,6% [95% CI: 6,1; 9,5]), a porównaniu do 11 spośród 1000 zaszczepionych TIV (1,1% [95% CI: 0,5; 1,8]) zgłaszających 27 ADRs (2,7% [95% CI: 1,8; 3,9]). Również częstość AESI była ponad dwukrotnie większa po szczepieniu QIV w porównaniu do TIV: 27 osób szczepionych QIV (2,7% [95% CI: 1,7; 3,7]) zgłosiło 47 AESI (4,7% [95% CI: 3,5; 6,2]), w porównaniu do 7 osób szczepionych TIV (0,7% [95% CI: 0,2; 1,2]), które zgłosiły 17 AESI (1,7% [95% CI: 1,0; 2,7]).

W badaniu *Serradell 2021* raportowano łącznie 26 zdarzeń AESI dla szczepionki TIV i 96 dla szczepionki QIV. Większość AESI miała łagodne (42,3% i 31,3%, odpowiednio dla TIV i QIV) lub umiarkowane nasilenie (odpowiednio 23,1% i 18,8%). Poważne AESI stanowiły kilkanaście procent spośród raportowanych zdarzeń.

Autorzy badań podają, że wszystkie ADRs o znanym początku wystąpiły w okresie do 7 dni po szczepieniu QIV, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki i wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły. Po szczepieniu QIV w obu badaniach nie zgłoszono żadnych ciężkich (*serious*) ADRs, natomiast w przypadku TIV zdarzeń takich nie zgłoszono w badaniu *Gandhi-Banga 2019*, natomiast w *Serradell 2021* u jednego 82-letniego pacjenta zgłoszono 8 podejrzewanych ciężkich ADRs, których związek ze szczepionką nie mógł być jednak potwierdzony (brak dostępu do profilu medycznego pacjenta). W raportach bezpieczeństwa dla szczepionki QIV *Gandhi-Banga 2019* oraz *Serradell 2021* podano, że kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Natomiast porównanie częstości i rodzaju zgłaszanych działań niepożądanych (ADRs) i AESI dla szczepionki TIV w raportach bezpieczeństwa w aktualnym sezonie grupowym ze zdarzeniami zgłaszanymi w sezonie poprzednim wskazało na podobny profil bezpieczeństwa i częstość zgłaszanych nowych zdarzeń.

12 Dyskusja

Grypa jest ostrą chorobą o etiologii wirusowej charakteryzującą się bardzo dużą zakaźnością. Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Za epidemiologiczne zachorowania na grypę sezonową u ludzi odpowiadają wirusy grypy A i B, w szczególności podtypy H1N1, H3N2 i H1N2 oraz linie Yamagata i Victoria wirusa B (*Kuchar 2024, KLR 2019*), jednak w ostatnich latach udokumentowano znaczące zmiany w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy. Na wczesnym etapie pandemii COVID-19 nastąpiło gwałtowne zmniejszenie krążenia sezonowych wirusów grypy, gdzie w niektórych krajach odnotowywano jedynie sporadyczne przypadki zachorowania na grypę. Dopiero pod koniec 2021 r., podczas regularnego sezonu grypowego na półkuli północnej, wirusy grypy stopniowo zaczęły ponownie krążyć, jednak zaobserwowano zmianę w zakresie częstości zachorowań wywołanych poszczególnymi typami. Przed pojawieniem się SARS-CoV-2 linie wirusa grypy B/Victoria i B/Yamagata zwykle krążyły jednocześnie, bez wyraźnego i spójnego wzorca ich naprzemiennego występowania w kolejnych sezonach grypowych. Przykładowo w latach 2012–2017 wirusy B/Yamagata odpowiadały za większą liczbę zakażeń niż B/Victoria, jednak w dwóch latach poprzedzających pandemię COVID-19 dominacja przesunęła się na korzyść B/Victoria, a stosunek liczby przypadków B/Yamagata do B/Victoria spadł do 1:4,5 w 2018 r. i 1:19,3 w 2019 r. Na początku pandemii COVID-19 (od marca 2020 r.), a nawet po ponownym wznowieniu krążenia wirusów grypy pod koniec 2021 r., wirusy z linii B/Yamagata wykrywano jedynie w kilku krajach na świecie i sytuacja ta utrzymuje się do chwili obecnej. W związku z globalnym zmniejszeniem liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez linię B/Yamagata (*Caini 2024*) konieczna była weryfikacja strategii opracowywania szczepionek przeciw grypie. Począwszy od sezonu grypowego 2024/2025 zaleca się, by wszystkie dostępne szczepionki przeciw grypie zawierały trzy szczepy wirusa, dwa dla podtypu A i jeden dla podtypu B (*EMA 2024, EMA 2024a, WHO 2024*), jednak z uwagi na konieczność zapewnienia nieprzerwanego łańcucha dostaw i dostępności szczepionek w sezonie 2024/2025 pełne zakończenie przejścia na szczepionki trójwalentne zaplanowano na kolejne sezony (*EMA 2024, EMA 2024a*).

Obecnie wytyczne praktyki klinicznej zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań, począwszy od 6 miesiąca życia. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2025 zaleca szczepienie na grypę w populacji ogólnej u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku do 5 roku życia) oraz u osób dorosłych powyżej 55 roku życia, a także określonym grupom osób w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi bądź epidemiologicznymi (*PSO 2025*). Wobec

powyższego, niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą w Polsce jest szeroka dostępność dofinansowanych szczepień przeciwko grypie. W chwili obecnej w ramach refundacji dla osób dorosłych w Polsce udostępniana jest szczepionka inaktywowana wysokodawkowa oraz dwie szczepionki o standardowej dawce, wszystkie będące preparatami czterowalentnymi (QIV). W ramach refundacji aptecznej dostępne są więc zarówno szczepionki QIV-SD (produkty lecznicze Influvac Tetra i VaxigripTetra) oraz QIV-HD (produkt leczniczy Efluelda Tetra) refundowany dla osób w wieku od 60. roku życia.

Celem dostosowania aktualnej praktyki refundacyjnej w Polsce do zaleceń dotyczących składu szczepionek oraz ich walentności oraz do aktualnych wytycznych praktyki klinicznej jest objęcie finansowaniem szczepionki inaktywowanej trójwalentnej (TIV) przeciwko grypie – Vaxigrip. Ogółem, w porównaniu do obecnie stosowanej i refundowanej szczepionki VaxigripTetra, preparat w zasadzie nie ulegnie większym zmianom – usunięty zostaje jedynie antygen wirusa B z linii Yamagata, który obecnie praktycznie nie krąży w środowisku. Nastąpi więc powrót do sytuacji sprzed 2012 roku, gdzie powszechnie stosowano szczepienie trójwalentne, ale z uwagi na pojawiające się w środowisku warianty wirusa B z linii Yamagata, wprowadzono szczepienie czterowalentne, by zwiększyć zakres ochrony jaką dają szczepionki przeciwko grypie. Szczepionki trójwalentne są równie skuteczne i bezpieczne, co szczepionki czterowalentne, o podobnej immunogenności w zakresie antygenów wirusa które zawierają, co było oceniane w wielu badaniach klinicznych, stanowiących podstawę wniosków o refundowanie szczepionek czterowalentnych, gdy te wchodziły do powszechnego użycia – przy czym w badaniach tych oceny prowadzono głównie w kontekście wykazania, że szczepienie czterowalentne jest nie mniej skuteczne i immunogenne, niż szczepienie trójwalentne.

Niemniej jednak, aby spełnić formalne wymagania stawiane nowym preparatom w ramach wniosków refundacyjnych, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie szczepionek trójwalentnych oraz czterowalentnych w szerokim zakresie populacji (dzieci oraz osoby dorosłe). W analizie postanowiono skupić się na najważniejszych parametrach, które mogą potencjalnie różnicować szczepionki TIV oraz QIV: ocenie immunogenności oraz bezpieczeństwa. Dodatkowo, uwzględniono jedynie badania, w których oceniano konkretnie preparat szczepionki produkowany przez firmę Sanofi Pasteur, co gwarantowało ocenę szczepionki będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego (nazwa handlowa Vaxigrip).

Ogółem, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 9 badań klinicznych z randomizacją, pozwalających porównać immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionek TIV względem szczepionek QIV: 3 z nich prowadzono w populacji dzieci od 6 miesiąca życia, 5 prowadzono

w populacji osób dorosłych (w badaniach tych wyróżniano osobno populacje dorosłych chorych w wieku 18-60 lat oraz >60 lat, natomiast w jednym badaniu, *Vesikari 2020*, uwzględniono specyficzną populację ciężarnych kobiet), natomiast 1 badanie prowadzono w szerokim zakresie wiekowym i obejmowało zarówno dzieci, jak i osoby dorosłe (badanie *Cadorna-Carlos 2015*). Dodatkowo, zidentyfikowano również 3 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których również podano wyniki oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki TIV.

W badaniach oceniających populację dzieci i młodzieży obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia, zarówno w przypadku szczepionek trójwalentnych, jak i czterowalentnych. Oba typy szczepionek wykazywały podobnie silne działanie uodparniające w zakresie trzech testowanych antygenów wirusa grypy. Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem szczepionki QIV stwierdzono w znacznej większości prowadzonych porównań szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną. W badaniach obserwowano wysoki odsetek serokonwersji oraz seroprotekcji po szczepieniu dzieci szczepionką TIV i QIV. Analiza bezpieczeństwa prowadzona w badaniach nie wykazała istotnych odstępstw od profilu bezpieczeństwa szczepionek TIV i QIV. Przewidywane reakcje niepożądane obserwowano u podobnego odsetka dzieci po szczepieniu TIV i QIV, przy czym częściej raportowano zdarzenia miejscowe niż ogólnoustrojowe. Najczęstszą reakcją miejscową był ból, obecny u ponad połowy szczepionych osób. Warto zaznaczyć, że reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i większość z nich ustąpiła w ciągu 3 dni. Częstość nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych nie różniła się pomiędzy podaniem szczepionki TIV a QIV, spośród nich za związane ze stosowaną szczepionką uznano poniżej 10%. Nieprzewidywane reakcje natychmiastowe (występujące w czasie 20-30 minut po podaniu szczepionki) były bardzo rzadkie, występowały u mniej niż 0,5% osób i nie różniły się znacząco częstością pomiędzy szczepionką trój- i czterowalentną. po podaniu szczepionek, zarówno TIV jak i QIV, nie wystąpiły AEs skutkujące zakończeniem badania, ani nie stwierdzono zgonów związanych z podanymi szczepionkami.

W przypadku badań prowadzonych w populacji osób dorosłych, zarówno wśród młodszych (18-60 lat), jak i starszych osób (>60 lat) obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną po zastosowaniu szczepionki trójwalentnej, zarówno według kryteriów EMA, jak również według kryteriów definiowanych przez FDA. W porównaniu ze szczepionką czterowalentną obserwowano nie mniejszą immunogenność w zakresie zgodnych antygenów (obecnych zarówno w szczepionce trójwalentnej, jak i czterowalentnej) szczepionki TIV, zarówno wśród młodszych, jak i starszych dorosłych. Wyższą skuteczność szczepionek TIV nad QIV obserwowano sporadycznie (jedynie w 2 badaniach, tylko dla antygenu A/H3N2). W ramach

oceny bezpieczeństwa nie obserwowano istotnych odstępstw od znanych profili bezpieczeństwa szczepionek na grypę – większość obserwowanych AEs stanowiły przewidywane (ang. *solicited*) zdarzenia, które występowały z podobną częstością u osób szczepionych TIV oraz QIV. Istotne różnice w ryzyku wystąpienia określonych zdarzeń obserwowano bardzo rzadko – w zasadzie, obserwowano je jedynie w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* dla oceny nieprzewidywanych AEs uznanych za związane ze szczepieniem, przy czym warto zauważyć, że badanie to (z uwagi na fakt, że badanie oceniało głównie zgodność pomiędzy różnymi partiami szczepionki QIV) cechowała bardzo duża dysproporcja osób otrzymujących szczepionkę TIV oraz QIV (56 vs 1649), co mogło wpływać na obserwowany wynik. W żadnym innym badaniu nie odnotowano wyników, które potwierdzałyby istotne różnice w profilu bezpieczeństwa obu szczepionek.

Podsumowując, odnalezione badania kliniczne wskazują na podobną immunogenność obu ocenianych rodzajów szczepionek – trójwalentnych oraz czterowalentnych, co wskazuje, że dodanie lub usunięcie antygenu dla wirusa typu B w linii Yamagata w szczepionce przeciw grypie nie wpływa istotnie na immunogenność pozostałych antygenów, nie zmienia również istotnie profilu bezpieczeństwa stosowanego preparatu. Usunięcie antygenu dla wirusa, który przestał krążyć w środowisku stanowi więc uzasadniony krok, pozwalający oszczędzić nakłady dotyczące wytworzenia szczepionki, bez negatywnego wpływu na jej skuteczność, ustaloną w wielu badaniach klinicznych i uznaną przez światowe agencje regulujące politykę lekową danego państwa. Warto zaznaczyć, że usunięcie dodatkowego antygenu nie zmienia metody wytwarzania ani składu substancji dodatkowych szczepionki, przez co nie obserwuje się różnic np. w profilu bezpieczeństwa preparatów trójwalentnych i czterowalentnych. Szczepionki TIV, zgodnie z rekomendacją światowych agencji, powinny zastąpić obecnie stosowane szczepionki czterowalentne, z uwagi na nową sytuację epidemiologiczną na świecie.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- 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*). W każdym przypadku istotna jest również ocena bezpieczeństwa. Jednak rozpatrywany obecnie problem decyzyjny dotyczy sytuacji szczególnej, w której przeprowadzenie klasycznej oceny skuteczności klinicznej nie byłoby właściwe. W ostatnim czasie odnotowano zmianę w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy, w czasie pandemii wywołanej wirusem SARS-CoV-2 oraz po niej stwierdzono globalne zmniejszenie liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez linię B/Yamagata, i wskutek tego, począwszy od sezonu grypowego 2024/2025 zaleca się, by wszystkie dostępne szczepionki przeciw grypie zawierały trzy szczepy wirusa (w tym tylko jeden szczep B – Victoria). Oceniana szczepionka Vaxigrip jest szczepionką trójwalentną, dostosowaną do najnowszych zaleceń, a więc nieuwzględniającą w swoim składzie linii B/Yamagata. Z tego względu porównywanie jej skuteczności z szczepionkami mogącymi zawierać w swym składzie szczepy z linii B/Yamagata, której obecnie nie stwierdza się jako przyczyny zachorowań na grypę, na podstawie wyników badań klinicznych prowadzonych w okresie, kiedy szczep B/Yamagata był jeszcze obecny (krążył), będzie niemiarodajne. Warto zaznaczyć, że w porównaniu do obecnie stosowanej i refundowanej szczepionki VaxigripTetra, która ma zostać zastąpiona przez oceniany preparat, usunięty zostaje jedynie antygen wirusa B, a metoda wytwarzania preparatu i skład substancji dodatkowych pozostaną niezmiennione. Co więcej, aktualna sytuacja dotyczy powrotu do stanu poprzedniego – przed wprowadzeniem szczepionek czterowalentnych, które miały zwiększyć zakres ochrony przed zachorowaniem o pojawiające się wówczas w środowisku warianty wirusa B z linii Yamagata. Celem raportu nie jest zatem wykazanie ogółem skuteczności szczepień przeciwko grypie, bo to już podlegało ocenie i preparaty są objęte refundacją, a jedynie analiza jak zmniejszenie walentności szczepionki wpłynie na immunogenność pozostałych antygenów oraz bezpieczeństwo.
- Specyfika szczepienia przeciwko grypie (choroba sezonowa) wpływa na możliwość odniesienia wyników poszczególnych badań – efektywność kliniczna szczepienia zależy od dopasowania do danego sezonu grypy (co jednak nie ma większego znaczenia przy ocenie immunogenności), z kolei ocena immunogenności zależy w dużej mierze od użytego antygeny (różnice mogą

występować nawet przy użyciu różnych szczepów w obrębie danego typu wirusa) – w związku z tym faktem, odstąpiono od wykonania metaanaliz łączących wyniki kilku badań.

- Odnalezione badania porównujące immunogenność oraz bezpieczeństwo analizowanych szczepionek dotyczyły porównania szczepionki czterowalentnej z trójwalentną i głównie miały na celu zbadanie hipotezy o nie mniejszej immunogenności szczepionek czterowalentnych w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi, standardowo stosowanymi przed wprowadzeniem szczepionek czterowalentnych; w ramach niniejszej analizy konieczne było wykonanie ponownych obliczeń analizowanych efektów, tak aby przedstawić relację TIV vs QIV – co prawda nie stanowi to istotnego ograniczenia, gdyż wykazanie w badaniu nie mniejszej immunogenności szczepionki QIV względem TIV implikuje również nie mniejszą immunogenność TIV vs QIV, jednak ponowne obliczenia mogą charakteryzować się np. mniejszą dokładnością, z uwagi na konieczność wykorzystania jedynie raportowanych wartości, często (z uwagi na duże liczby np. średniego miana przeciwciał) zaokrąglonych do liczb całkowitych.

Ograniczenia odnalezionych badań

- W badaniu *Greenberg 2017* uwzględniono pacjentów w wieku 65 lat lub więcej, co stanowi pewne zawężenie grupy osób starszych, raportowanych w pozostałych badaniach jako chorzy w wieku powyżej 60 lat.
- W próbie *Vesikari 2020* ocenę skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra prowadzono w populacji kobiet w ciąży, co skłoniło badaczy do zmiany protokołu badania i ocenie innych punktów końcowych niż pierwotnie zamierzano. Jednakże, włączenie do badania mniejszej liczby pacjentek niż pierwotnie zamierzano było spowodowane uruchomieniem programu bezpłatnych szczepień ochronnych szczepionką TIV i doprowadziło do konieczności zamknięcia rekrutacji przed osiągnięciem szacowanej wielkości próby. Autorzy raportowali także, że ograniczyli rekrutację do kobiet będących w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, podczas gdy w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia nie ma ograniczeń dotyczących zaawansowania ciąży. Warto jednak wspomnieć, że badanie *Vesikari 2020* jest pierwszym badaniem oceniającym immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra u ciężarnych kobiet.
- W przypadku badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Pépin 2013* oraz *Vesikari 2020* niektóre dane przedstawiono jedynie na wykresie w publikacji, co skutkowało koniecznością ekstrakcji danych z wykresu, co niesie ryzyko błędu i ogranicza np. dokładność raportowanych wartości.

- Z uwagi na fakt, że badania *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Sesay 2018* miały na celu ocenę zgodności różnych partii szczepionek czterowalentnych, uwzględniano w nich znacznie więcej osób ogólnie otrzymujących szczepienie QIV (w badaniach tych uwzględniano po 3 grupy otrzymujące szczepienie QIV z różnych partii szczepionki, w porównaniu do 1 lub 2 grup szczepionek TIV) – w szczególności, największe dysproporcje odnotowano w próbie *Cadorna-Carlos 2015*, gdzie ogólnie randomizacji poddano 56 osób do grupy TIV, oraz łącznie 1694 osób do grup otrzymujących QIV; obserwowana dysproporcja mogła wpływać na wielkość obserwowanych efektów.

14 Wnioski końcowe

W ostatnich latach udokumentowano znaczące zmiany w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy. Na początku pandemii COVID-19 (od marca 2020 r.), a nawet po ponownym wznowieniu krążenia wirusów grypy pod koniec 2021 r., wirusy z linii B/Yamagata wykrywano jedynie w kilku krajach na świecie i sytuacja ta utrzymuje się do chwili obecnej. W związku z globalnym zmniejszeniem liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez linię B/Yamagata konieczna była weryfikacja strategii opracowywania szczepionek przeciw grypie. Począwszy od sezonu grypowego 2024/2025 zaleca się, by wszystkie dostępne szczepionki przeciw grypie zawierały trzy szczepy wirusa, dwa dla podtypu A i jeden dla podtypu B.

Celem dostosowania aktualnej praktyki refundacyjnej w Polsce do zaleceń dotyczących składu szczepionek oraz ich walentności oraz do aktualnych wytycznych praktyki klinicznej jest objęcie finansowaniem szczepionki inaktywowanej trójwalentnej (TIV) przeciwko grypie – Vaxigrip, zawierającej tylko jeden szczep B/Victoria.

Ogółem, w odnalezionych badaniach obserwowano oba oceniane typy szczepionek wykazywały podobną istotną odpowiedź immunologiczną ocenianą przyrostem miana przeciwciał, serokonwersją i seroprotekcją w zakresie trzech nieróżniących antygenów wirusa grypy oraz podobne bezpieczeństwo. Obserwacje te wskazują, że dodanie lub usunięcie antygenu dla wirusa typu B w linii Yamagata w szczepionce przeciw grypie nie wpływa istotnie na immunogenność pozostałych antygenów, nie zmienia również profilu bezpieczeństwa stosowanego preparatu. Usunięcie antygenu dla wirusa, który przestał krążyć w środowisku stanowi więc uzasadniony krok, bez negatywnego wpływu na jej skuteczność, ustaloną w wielu badaniach klinicznych i uznaną przez światowe agencje regulujące politykę lekową danego państwa. Warto zaznaczyć, że usunięcie dodatkowego antygenu nie zmienia metody wytwarzania ani składu substancji dodatkowych szczepionki, przez co nie obserwuje się różnic np. w profilu bezpieczeństwa preparatów trójwalentnych i czterowalentnych. Szczepionki TIV, zgodnie z rekomendacją światowych agencji, powinny zastąpić obecnie stosowane szczepionki czterowalentne, z uwagi na nową sytuację epidemiologiczną na świecie.

15 Załączniki

15.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

15.1.1 Badanie Cadorna-Carlos 2015

Tabela 58. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Cadorna-Carlos 2015*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Cadorna-Carlos 2015	
Oceniane porównanie	QIV vs TIV-Vic	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja metodą permutacji blokowej, ze stratyfikacją według lokalizacji i grupy wiekowej, przydział do grup za pomocą IVRS/IWRS.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza wykonywana w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, zgodnie z otrzymanym szczepieniem
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Ocena immunogenności odbywała się na podstawie badań laboratoryjnych które są obiektywną oceną.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.2 Badanie Greenberg 2014

Tabela 59. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Greenberg 2014*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Greenberg 2014	
Oceniane porównanie	QIV vs TIV-Vic	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja metodą permutacji blokowej, z uwzględnieniem stratyfikacji według wieku, przydział do grup za pomocą IVRS/IWRS.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z pojedynczym zaślepieniem, opisane jako zaślepienie dla obserwatora (observer-blinded). Członkowie rodzin oraz cały personel ośrodka, z wyjątkiem pielęgniarki odpowiedzialnej za szczepienia (która nie zbierała danych dotyczących bezpieczeństwa) nie wiedzieli, jaka szczepionka jest podawana.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Pielęgniarka odpowiedzialna za szczepienia miała informację o podawanych szczepionkach, pozostali członkowie personelu medycznego nie mieli takich informacji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza immunogenności wykonywana w populacji per-protocol, czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę, mieli ważny wynik badania serologicznego po szczepieniu i ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Analiza bezpieczeństwa w populacji osób poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Członkowie rodzin oraz cały personel ośrodka, z wyjątkiem pielęgniarki odpowiedzialnej za szczepienia (która nie zbierała danych dotyczących bezpieczeństwa) nie wiedzieli, jaka szczepionka jest podawana.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.3 Badanie Pepin 2019

Tabela 60. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Pepin 2019*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Pepin 2019	
Oceniane porównanie	QIV vs TIV-Vic	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja metodą permutacji blokowej, przydział do grup za pomocą IVRS/IWRS.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza immunogenności w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, ukończyły harmonogram szczepień, mieli pobraną próbkę krwi 28-35 dni po ostatniej dawce szczepionki i ukończyli okres oceny skuteczności zgodnie z protokołem. Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepionkę.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Ocena immunogenności odbywała się na podstawie badań laboratoryjnych które są obiektywną oceną. Brak zaślepienia mógł potencjalnie wpływać na ocenę bezpieczeństwa, jednak jest to mało prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.4 Badanie Pepin 2016

Tabela 61. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Pepin 2016*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Pepin 2016	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie		QIV vs TIV-Vic
Oceniany punkt końcowy		Immunogenność, bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja metodą permutacji blokowej, ze stratyfikacją według miejsca szczepienia i statusu szczepienia przeciw grypie w momencie włączenia do badania, przydział do grup za pomocą IVRS/IWRS.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza immunogenności w populacji per-protocol, zdef. jako pacjenci poddani randomizacji, którzy ukończyli pełny schemat szczepienia, mieli pobraną próbkę krwi po ostatnim szczepieniu i ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Analiza bezpieczeństwa w populacji, która otrzymała szczepienie QIV lub TIV, zgodnie z otrzymanym szczepieniem.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie: badacze i uczestnicy nie mieli pojęcia o podawanej szczepionce.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.5 Badanie Greenberg 2013

Tabela 62. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Greenberg 2013*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Greenberg 2013</i>	
Oceniane porównanie	QIV vs TIV (TIV-Vic, TIV-Yam)	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane, zaznaczono że randomizacja była prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu głosowego, ale nie podano szczegółów
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały dostępne próbki surowicy przed i po szczepieniu, oraz miały poprawną ocenę miana przeciwciał po szczepieniu. Pacjenci tacy stanowili większość populacji poddanej randomizacji: 187/190 (98,4%) w TIV-Vic, 188/190 (98,9%) w Tiv-Yam oraz 189/190 (99,5%) w QIV Analiza bezpieczeństwa w populacji osób poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę (100% w każdej z grup)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Pomiar miana przeciwciał był obiektywnym punktem końcowym Ponieważ wszyscy pacjenci otrzymywali szczepienie przeciw grypie, jest mało prawdopodobne, by wiedza o rodzaju zastosowanej szczepionki przekładała się na subiektywne odczuwanie zdarzeń niepożądanych, oraz ich subiektywną ocenę
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.6 Badanie Greenberg 2017

Tabela 63. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Greenberg 2017*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Greenberg 2017</i>	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie	QIV vs TIV (TIV-Vic, TIV-Yam)	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane, zaznaczono że randomizacja była prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu głosowego, ale nie podano szczegółów
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja prowadzona przy pomocy interaktywnego systemu.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały poprawną ocenę miana przeciwciał po szczepieniu, oraz ukończyły badanie zgodnie z protokołem. Pacjenci tacy stanowili większość osób poddanych randomizacji: 219/225 (97,3%) dla TIV-Vic, 221/225 (98,2%) dla TIV-Yam, oraz 220/225 (97,8%) dla QIV Analiza w populacji osób, które otrzymały szczepionkę (100% osób poddanych randomizacji)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.7 Badanie Pépin 2013

Tabela 64. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Pépin 2013*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Pépin 2013</i>	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie	QIV vs TIV (TIV-Vic, TIV-Yam)	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego, blokowa, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz grupy wiekowe
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przy użyciu zewnętrznego interaktywnego systemu
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Vic, bez zaślepienia dla szczepionki TIV-Yam
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Vic, bez zaślepienia dla szczepionki TIV-Yam
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały poprawną ocenę miana przeciwciał po szczepieniu, oraz ukończyły badanie zgodnie z protokołem (ogółem 1557/1568 osób, 99,3%) Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji, która otrzymała szczepienie QIV lub TIV, zgodnie z otrzymanym szczepieniem (pacjenci tacy stanowili większość osób poddanych randomizacji, 1565/1568 [99,8%])

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.8 Badanie Sesay 2018

Tabela 65. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Sesay 2018*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Sesay 2018</i>	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie	QIV vs TIV (TIV-Vic, TIV-Yam)	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (lub internetowego), blokowa, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz grupy wiekowej
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (lub internetowego)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z pojedynczym zaślepieniem względem szczepionki TIV-Vic, podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Yam
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z pojedynczym zaślepieniem względem szczepionki TIV-Vic, podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Yam
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Immunogenność oceniano wśród osób, które otrzymały szczepienie, miały poprawną ocenę miana przeciwciał przed i po szczepieniu, oraz ukończyły badanie zgodnie z protokołem: osoby takie stanowiły większość populacji poddanej randomizacji (2218/2225 [99,7%]) Bezpieczeństwo oceniano w populacji osób, które otrzymały szczepienie (pacjenci tacy stanowili

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		większość osób poddanych randomizacji, 2223/2225 [99,9%]
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie w ocenie immunogenności
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.9 Badanie Vesikari 2020

Tabela 66. Podsumowanie oceny RoB2 badania *Vesikari 2020*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Vesikari 2020	
Oceniane porównanie	QIV vs TIV-Vic	
Oceniany punkt końcowy	Immunogenność, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Wykorzystano randomizację blokową; pacjentów przydzielano według list randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Kody randomizacji ukryte w postaci zdrapek
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie z pojedynczym zaślepieniem (jedynie badacze pozostawali zaślepieni)
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie z pojedynczym zaślepieniem (jedynie badacze pozostawali zaślepieni)
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Immunogenność analizowano wśród osób, które otrzymały szczepienie zgodnie z protokołem, i które miały poprawny wynik oceny serologicznej- osoby te stanowiły większość populacji poddanej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		randomizacji, 216/230 (93,9%) w grupie QIV oraz 109/116 (94,0%) w grupie TIV Bezpieczeństwo analizowano w populacji osób, które otrzymały szczepionkę (100% osób poddanych randomizacji)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z pojedynczym zaślepieniem (jedynie badacze pozostawali zaślepieni)
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 67. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 69. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.		
2.6a.	2.7a.	-
T/PT	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej	-
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 70. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 72. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 73. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

15.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania.

Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 75. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące

doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 76. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędów- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 77. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.2.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 78. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 79. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Carregaro 2023</i>	<i>Huang 2020</i>	<i>Liang 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>	<i>Moa 2016</i>	<i>Veroniki 2024</i>	<i>Wei 2023</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]						
SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD: 42,022,309,321)	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Podano informację o zarejestrowaniu pisemnego protokołu w bazie PROSPERO (CRD42018091895).	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42020177357).	SPEŁNIONO Podano informację o zarejestrowaniu pisemnego protokołu w bazie PROSPERO (CRD42023418547).
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]						
SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie przeglądy systematyczne. Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT. Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT. Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT. Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT. Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT. Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT. Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]						
SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Web of Science (1945–2022), EMBASE, MEDLINE via PubMed, CINAHL, LILACS, Cochrane Library, SCOPUS (do grudnia 2022). Podano słowa kluczowe, kwerendy i liczby trafień. Nie zastosowano restrykcji językowych i czasowych. Sprawdzono referencje włączonych PS i bazę danych rejestru PROSPERO.	SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase oraz Cochrane Library. Dodatkowo: istotne czasopisma, takie jak „Vaccine” oraz referencje do odnalezionych danych. Nie podano, aby zastosowano ograniczenia ze względu na język publikacji. Podano zastosowane kwerendy.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Cochrane Library, PubMed, ClinicalTrials.gov, EMBASE, China Biology Medicine disc (CBMdisc), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data (od 2011 do 2020). Podano słowa kluczowe, nie podano szczegółowych kwerend wyszukiwania.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library), Medline (PubMed), EMBASE od 1991 r. do 15.12.2020. Nie zastosowano restrykcji językowych. Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), Scopus Web of Science do 30.06.2015 r. włącznie. Zastosowano restrykcje językowe. Nie podano słów kluczowych. Nie podano zastosowanych kwerend.	SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Ovid MEDLINE, JBI (dawniej: the Joanna Briggs Institute) Evidence-Based Practice Database, Embase, PsycINFO, Cochrane Evidence-Based Medicine (do dnia 31 marca 2022, z aktualizacją wyszukiwania 20 czerwca 2022). Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, od stycznia 2013 do marca 2023. Przeszukano również odpowiednie czasopisma, np. Vaccine, i zweryfikowano odniesienia do uzyskanych informacji. Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.

<i>Carregaro 2023</i>	<i>Huang 2020</i>	<i>Liang 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>	<i>Moa 2016</i>	<i>Veroniki 2024</i>	<i>Wei 2023</i>
Wyniki strategii wyszukiwania zostały również zweryfikowane w bazie danych Epistemonikos.		Zastosowano restrykcje językowe.			Dodatkowo przeszukano tzw. „szarą literaturę”: przeszukano wybrane rejestry badań klinicznych, skonsultowano się z ekspertami Grupy Roboczej ds. Grypy Narodowego Komitetu ds. Szczepień (NACI), przejrano analizy dostępne na stronie NACI, przeszukano strony krajowych organów doradczych ds. szczepień, NI-TAG (SAGE, JCVI, ATAGI, STIKO), listy referencji włączonych artykułów i odpowiednich opracowań wtórnych i inne. Sprawdzone również odnalezione publikacje pod kątem poprawek i retrakcji.	Podano zastosowane kwerendy.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]						
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze dyskusji, w razie konieczności rozstrzygane przez trzecią osobę.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze dyskusji, w razie konieczności rozstrzygane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane w drodze konsensusu.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane w drodze konsensusu.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]						
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 niezależnych analityków. Kwestie sporne rozwiązywano drogą dyskusji, w razie	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane w drodze konsensusu.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	NIE SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.

Carregaro 2023	Huang 2020	Liang 2021	Minozzi 2022	Moa 2016	Veroniki 2024	Wei 2023
			konieczności rozstrzygane przez trzeciego analityka.			
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]						
SPEŁNIONO Przedstawiono listę wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	SPEŁNIONO Przedstawiono listę wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]						
SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych PS.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco, aby przyznać pełną ocenę.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco, aby przyznać pełną ocenę.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco, aby przyznać pełną ocenę.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco, aby przyznać pełną ocenę.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]						
SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych PS (AMSTAR 2, ROBIS, GRADE).	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]						
SPEŁNIONO Podano informację o źródłach finansowania badań włączonych PS.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	SPEŁNIONO Podano informację o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]						
SPEŁNIONO Autorzy przeanalizowali wpływ RoB na końcowe	NIE SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB włączonych badań. Autorzy przeanalizowali wpływ RoB na	SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o wykonaniu analizy potencjalnego wpływu RoB w	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o wykonaniu analizy potencjalnego wpływu RoB w	NIE SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB włączonych badań. Autorzy przeanalizowali wpływ RoB na	NIE SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB włączonych badań. Autorzy przeanalizowali wpływ RoB na	SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o wykonaniu analizy potencjalnego wpływu RoB w

<i>Carregaro 2023</i>	<i>Huang 2020</i>	<i>Liang 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>	<i>Moa 2016</i>	<i>Veroniki 2024</i>	<i>Wei 2023</i>
oszacowanie efektu	wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	badaniach pierwotnych na wynik, ale ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	badaniach pierwotnych na wynik.	wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	badaniach pierwotnych na wynik, ale ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]						
SPEŁNIONO Autorzy przeglądali wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	NIE SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB włączonych badań. Autorzy przeglądu nie uwzględnili potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników.	SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o uwzględnieniu potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników, ale ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o uwzględnieniu potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników.	SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o uwzględnieniu potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników, ale ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB włączonych badań. Autorzy przeglądu nie uwzględnili potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników.	SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o uwzględnieniu potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników, ale ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]						
SPEŁNIONO Autorzy zbadali źródła heterogeniczności PS i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy wykonali ocenę heterogeniczności, jednak nie zbadali źródeł obserwowanych różnic i nie przedyskutowali jej wpływu na wyniki i wnioski przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy ocenili heterogeniczność włączonych badań, nie przedyskutowali szczegółowo jej przyczyn i wpływu na wyniki.	NIE SPEŁNIONO Autorzy ocenili heterogeniczność włączonych badań, nie przedyskutowali szczegółowo ich możliwych przyczyn i wpływu na wyniki.	SPEŁNIONO Autorzy zbadali źródła heterogeniczności PS i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy wykonali ocenę heterogeniczności, jednak nie zbadali źródeł obserwowanych różnic i nie przedyskutowali jej wpływu na wyniki i wnioski przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie wykonali oceny heterogeniczności.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]						
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]						
SPEŁNIONO Podano informacje o potencjalnym konflikcie interesów jednego autora, reszta autorów zadeklarowała brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali możliwy konflikt interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Podano informacje o potencjalnym konflikcie interesów jednego autora, reszta autorów zadeklarowała brak konfliktu interesów, brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.
WYSOKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

15.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Cadorna-Carlos 2015** Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, Pépin S, Saville M. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.03.065
- Choi 2018** Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, Kim HS, Bang J, Lavis N, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18-60 years of age in the Republic of Korea. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):587-592. DOI:10.1080/21645515.2017.1381808
- Gandhi-Banga 2019** Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymin C, Caroe T, Butler K, Moureau A. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(9):2154-2158. DOI:10.1080/21645515.2019.1581538
- Greenberg 2014** Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(6):630-636. DOI:10.1097/INF.0000000000000254
- Greenberg 2013** Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine* 2013; 31(5):770-776. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.11.074
- Greenberg 2017** Greenberg DP, Robertson CA, Talbot HK, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 y of age and older. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(9):2058-2064. DOI:10.1080/21645515.2017.1344375
- Pépin 2013** Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31(47):5572-5578. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.08.069
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martínón-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoriadou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1876-1884. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.11.074
- Pepin 2016** Pepin S, Szymanski H, Rochin Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, Huang LM, Chiu CH, Chen PY, Ahonen A, Forstén A, Seppä I, Quiroz RF, Korhonen T, Rivas E, Monfredo C, Hutagalung Y, Menezes J, Vesikari T. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: A phase III randomized controlled study. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(12):3072-3078. DOI:10.1080/21645515.2016.1212143
- Rasmussen 2023** Rasmussen SL, Kumar P, Trebbien R, Leutscher P, Rasmussen C. Influenza Vaccine Type-Dependent Antibody Response in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Eur J Rheumatol* 2023; 10(4):122-129. DOI:10.5152/eurjrheum.2023.23053
- Serradell 2021** Serradell L, Wagué S, Moureau A, Nissilä M, Chabanon AL. Enhanced passive safety surveillance of a trivalent and a quadrivalent influenza vaccine in Denmark and Finland during the 2018/2019 season. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(4):1205-1210. DOI:10.1080/21645515.2020.1804247

Sesay 2018

Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Van Damme P, Salamand C, Pepin S. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: A phase III randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):596-608. DOI:10.1080/21645515.2017.1384106

Vesikari 2020

Vesikari T, Virta M, Heinonen S, Eymin C, Lavis N, Chabanon AL, Gresset-Bourgeois V. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(3):623-629. DOI:10.1080/21645515.2019.1667202

15.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hobzová L, Devaster JM. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis* 2013; 13:224. DOI:10.1186/1471-2334-13-224

Castillejos M, Cabello-Gutiérrez C, Alberto Choreño-Parra J, Hernández V, Romo J, Hernández-Sánchez F, Martínez D, Hernández A, Jiménez-Álvarez L, Hernández-Cardenas CM, Becerril-Vargas E, Martínez-Orozco JA, Luis Sandoval-Gutiérrez J, Guadarrama C, Olvera-Masetto E, Alfaro-Ramos L, Cruz-Lagunas A, Ramírez G, Márquez E, Pimentel L, Regino-Zamarrilla NE, Mendoza-Milla C, Goodina A, Hernández-Montiel E, Barquera R, Santibañez A, Domínguez-Cherit G, Pérez-Padilla R, Regalado J, Santillán-Doherty P, Salas-Hernández J, Zúñiga J. High performance of rapid influenza diagnostic test and variable effectiveness of influenza vaccines in Mexico. *Int J Infect Dis* 2019; 89:87-95. DOI:10.1016/j.ijid.2019.08.029

Chen J, Jiang F, Zhao C, Chai J, Li L, Guan Q, Li X, Wang F, Li A, Gao H, Wang M, Fu L, Nie F, Ling W, Deng H, Zhou L. Immunogenicity and safety of the quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccine in populations aged ≥ 3 years: A phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2023; 19(2):2245721. DOI:10.1080/21645515.2023.2245721

Choi UY, Kim KH, Lee KY, Kim JH, Kim CS, Eun BW, Kim HM, Kim DH, Song SE, Jo DS, Lee J, Ma SH, Kim KN, Kang JH. Active-controlled phase III study of an egg-cultivated quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccine (GC3110A) in healthy Korean children aged 6-35 months. *Vaccine* 2021; 39(15):2103-2109. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.03.005

Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, Kim HS, Bang J, Lavis N, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18-60 years of age in the Republic of Korea. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):587-592. DOI:10.1080/21645515.2017.1381808

Chu K, Xu K, Tang R, Tian X, Hu J, Yang T, Li C, Hu Y, Zeng G. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: A randomized, double-blind, controlled phase III study in healthy population aged ≥ 3 years. *Vaccine* 2020; 38(37):5940-5946. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.06.071

D'Angio CT, Wyman CP, Misra RS, Halliley JL, Wang H, Hunn JE, Fallone CM, Lee FE. Plasma cell and serum antibody responses to influenza vaccine in preterm and full-term infants. *Vaccine* 2017; 35(38):5163-5171. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.07.115

Danier J, Rivera L, Claeys C, Dbaibo G, Jain VK, Kosalaraksa P, Woo W, Yanni E, Zaman K, Acosta B, Amanullah A, Ariza M, Luisa Arroba Basanta M, Bavdekar A, Carmona A, Cousin L, Diaz A, Diez-Domingo J, Cagri

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano szczepionki produkowane przez GlaxoSmithKline: TIV, LD TIV-AS [low-dose adjuvanted] i QIV, LD QIV-AS [low-dose adjuvanted] [nr badania NCT00714285]

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano pacjentów otrzymujących szczepionkę TIV (Vaxigrip) oraz QIV (Fluzone), ale nie przedstawiono wyników porównania obu tych szczepionek (oceniano połączoną populację otrzymującą oba typy szczepionek)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano non-inefiority nowej chińskiej szczepionki QIV (Dalian Aleph Biomedical Co., Ltd, China) w porównaniu do szczepionki QIV od Hualan Biological Bacterin Inc. [nr badania CTR20200715]

Nieodpowiednia interwencja - kilkuczęściowe badanie kliniczne prowadzonej w populacji koreańskiej, w badaniu oceniano szczepionkę koreańską QIV wyprodukowaną przez GC Pharma (Yongin, Korea) w porównaniu do koreańskiej szczepionki TIV GC FLU® (GC Pharma) [nr badania NCT03285997]

Nieodpowiednia interwencja - badanie z randomizacją porównujące szczepionkę TIV Vaxigrip ze szczepionką QIV, ale w formule szczepionki trójwalentnej uwzględniono jedynie wirusa B z linii Yamagata - szczepionki z antygenem wirusa z tej linii nie były przedmiotem niniejszej analizy, gdyż obecnie przyjmuje się, że udział wirusów z linii Yamagata krążących w przyrodzie jest na tyle niski, że można zrezygnować ze szczepionek zawierających ten antygen

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano chińskie szczepionki QIV względem TIV wyprodukowane przez Sinovac Biotech Co., LTD [nr badania NCT03853993]

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające immunogenność szczepienia przeciwko grypie u noworodków urodzonych w terminie oraz wcześniaków - stosowano zarówno szczepionkę TIV (Fluzone), jak i szczepienie czterowalentne, ale nie oceniano tych szczepionek osobno, ani nie przeprowadzono porównania TIV vs QIV

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV produkowaną przez GlaxoSmithKline w porównaniu do szczepionek innych niż szczepionki przeciw grypie: szczepionka

- Dinleyici E, Faust SN, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Antionette Gonzales L, Hacimustafaoglu M, Hughes SM, Izu A, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Mares Bermudez J, Martín-Torres F, Montellano M, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Soni J, Szymanski H, Uljed A, Schuind A, Innis BL. Clinical Presentation of Influenza in Children 6 to 35 Months of Age: Findings From a Randomized Clinical Trial of Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(8):866-872. DOI:10.1097/INF.0000000000002387
- Dbaibo G, Amanullah A, Claeys C, Izu A, Jain VK, Kosalaraksa P, Rivera L, Soni J, Yanni E, Zaman K, Acosta B, Ariza M, Arroba Basanta ML, Bavdekar A, Carmona A, Cousin L, Danier J, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Gonzales MLA, Hacimustafaoglu M, Hughes SM, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Mares Bermudez J, Martín-Torres F, Montellano M, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Szymanski H, Uljed A, Woo W, Schuind A, Innis BL. Quadrivalent Influenza Vaccine Prevents Illness and Reduces Healthcare Utilization Across Diverse Geographic Regions During Five Influenza Seasons: A Randomized Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(1):e1-e10. DOI:10.1097/INF.0000000000002504
- Della Cioppa G, Vesikari T, Sokal E, Lindert K, Nicolay U. Trivalent and quadrivalent MF59®-adjuvanted influenza vaccine in young children: a dose- and schedule-finding study. *Vaccine* 2011; 29(47):8696-8704. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.08.111
- Deng P, Xue C, Yang T, Zheng B, Liu W, Yang L, Fei Y. Epidemiological analysis of influenza vaccination coverage in Pudong New Area, Shanghai (2013-2023): Implications for influenza vaccination strategies. *Hum Vaccin Immunother* 2024; 20(1):2412887. DOI:10.1080/21645515.2024.2412887
- Domachowski JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis* 2013; 207(12):1878-1887. DOI:10.1093/infdis/jit091
- Eun BW, Lee TJ, Lee J, Kim KH, Kim DH, Jo DS, Shin SH, Kim H, Kim KH, Kim YK. A Randomized, Double-blind, Active-controlled Phase III Trial of a Cell Culture-derived Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine in Healthy South Korean Children and Adolescents 6 Months to 18 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(9):e209-e215. DOI:10.1097/INF.0000000000002406
- Gagliani M, Pruszyński J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis* 2016; 213(10):1546-1556. DOI:10.1093/infdis/jiv577
- Gagliani M, Vasudevan A, Raiyani C, Murthy K, Chen W, Reis M, Belongia EA, McLean HQ, Jackson ML, Jackson LA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Monto AS, Martin ET, Chung JR, Spencer S, Fry AM, Flannery B. Effectiveness of Trivalent and Quadrivalent Inactivated Vaccines Against Influenza B in the United States, 2011-2012 to 2016-2017. *Clin Infect Dis* 2021; 72(7):1147-1157. DOI:10.1093/cid/ciaa102
- Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015. *Vaccine* 2016; 34(22):2507-2512. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.03.048
- Hu Y, Shao M, Hu Y, Liang Q, Jia N, Chu K, Xu L, Li J, Li C, Zhu F. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase III clinical trial in children aged 6-35 months in China. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(7):1691-1698. DOI:10.1080/21645515.2020.1721994
- przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, szczepionka przeciwko ospie wietrznej lub skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV) (w zależności od wieku i stanu przygotowania do szczepienia) [nr badania NCT01439360]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV produkowaną przez GlaxoSmithKline w porównaniu do szczepionek innych niż szczepionki przeciw grypie: szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, szczepionka przeciwko ospie wietrznej lub skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV) (w zależności od wieku i stanu przygotowania do szczepienia) [nr badania NCT01439360]
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano szczepionkę adjuwantową MF59 Flud@ produkowaną przez Novartis Vaccines and Diagnostics, którą porównywano różnymi szczepionkami TIV (16 różnych formułacji trójwalentnej szczepionki przeciw grypie i 1 zatwierdzona szczepionka TIV, nieadjuwantowa Vaxigrip®, Sanofi Pasteur) [nr badania NCT00848887]
- Nieodpowiednia interwencja - badanie retrospektywne, w badaniu oceniano chińskie szczepionki TIV, QIV, LAIV i podjednostkową; badanie miało na celu ocenę wskaźników wyszczepialności przeciw grypie w różnych grupach wiekowych w Pudong New Area w Szanghaju w Chinach w latach 2013–2023
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV produkowaną przez GlaxoSmithKline w porównaniu szczepionki TIV (Fluarix™, GlaxoSmithKline) [nr badania NCT01196988]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano koreańską szczepionkę NBP607-QIV produkowaną przez SK Bioscience (Seongnam, Republic of Korea), którą porównywano ze szczepionką TIV, podjednostkową (AgripalS1, Novartis Vaccine and Diagnostics Srl, Siena, Italy)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki TIV, QIV i LAIV4, ale nie podano producenta szczepionek, a badanie było finansowane przez CDC (Centers for Disease Control and Prevention), nie można więc ustalić jakie konkretnie szczepionki były oceniane
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki TIV, QIV, ale nie podano producenta szczepionek, a badanie było finansowane przez CDC (Centers for Disease Control and Prevention), nie można więc ustalić jakie konkretnie szczepionki były oceniane
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano VAERS szczepionek TIV i QIV dostępnych w sezonach 2013-2015: Fluarix Quadrivalent, FluLaval Quadrivalent i Fluzone Quadrivalent oraz Fluarix, FluLaval, Fluzone (z wykluczeniem Fluzone HighDose i Fluzone Intradermal); nie przedstawiono oddzielnie wyników dla poszczególnych szczepionek i nie porównano szczepienia TIV vs QIV
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano chińskie szczepionki QIV i TIV produkowane przez Sinovac (Beijing) Biotech Co., Ltd w populacji obywateli Chin

- Huang X, Fan T, Li L, Nian X, Zhang J, Gao X, Zhao W, Chen W, Zhang Z, Yao Z, Han X, Shi J, Wang Y, Bian H, Shi N, Li X, Duan K, Li G, Yang X. Safety and immunogenicity of a quadrivalent, inactivated, split-virion influenza vaccine (IIV4-W) in healthy people aged 3-60 years: a phase III randomized clinical noninferiority trial. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(5):2079924. DOI:10.1080/21645515.2022.2079924
- Jain VK, Chandrasekaran V, Wang L, Li P, Liu A, Innis BL. A historically-controlled Phase III study in adults to characterize the acceptability of a process change for manufacturing inactivated quadrivalent influenza vaccine. *BMC Infect Dis* 2014; 14:133. DOI:10.1186/1471-2334-14-133
- Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. *BMC Infect Dis* 2013; 13:343. DOI:10.1186/1471-2334-13-343
- Kittikraisak W, Chittaganpitch M, Gregory CJ, Laosiritaworn Y, Thanthaveewat T, Dawood FS, Lindblade KA. Assessment of potential public health impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in Thailand. *Influenza Other Respir Viruses* 2016; 10(3):211-219. DOI:10.1111/irv.12361
- Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, Halperin SA, McNeil S, Reisinger KS, Aggarwal N, Huang LM, Peng CT, Garcia-Sicilia J, Salamanca de la Cueva I, Cabañas F, Treviño-Garza C, Rodríguez-Weber MA, de la O M, Chandrasekaran V, Dewé W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis* 2013; 208(4):544-553. DOI:10.1093/infdis/jit263
- Langley JM, Wang L, Aggarwal N, Bueso A, Chandrasekaran V, Cousin L, Halperin SA, Li P, Liu A, McNeil S, Mendez LP, Rivera L, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Reactogenicity of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Administered Intramuscularly to Children 6 to 35 Months of Age in 2012-2013: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Multicenter, Multicountry, Clinical Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4(3):242-251. DOI:10.1093/jpids/piu098
- Lee J, Lee KY, Kim JH, Kim CS, Eun BW, Kim HM, Kim DH, Hong YJ, Choi YY, Jo DS, Ma SH, Kang JH. Safety and Immunogenicity of an Egg-Cultivated Quadrivalent Inactivated Split-virion Influenza Vaccine (GC3110A) in Healthy Korean Children: a Randomized, Double-blinded, Active-controlled Phase III Study. *J Korean Med Sci* 2018; 33(13):e100. DOI:10.3346/jkms.2018.33.e100
- Lee JH, Cho HK, Kim KH, Lee J, Kim YJ, Eun BW, Kim NH, Kim DH, Jo DS, Kim HM, Kim YK. Evaluation of Waning Immunity at 6 Months after Both Trivalent and Quadrivalent Influenza Vaccination in Korean Children Aged 6-35 Months. *J Korean Med Sci* 2019; 34(46):e279. DOI:10.3346/jkms.2019.34.e279
- Lei H, Niu B, Sun Z, Wang Y, Che X, Du S, Liu Y, Zhang K, Zhao S, Yang S, Wang Z, Zhao G. Influenza vaccine effectiveness against medically-attended influenza infection in 2023/24 season in Hangzhou, China. *Hum Vaccin Immunother* 2025; 21(1):2435156. DOI:10.1080/21645515.2024.2435156
- Liu X, Park J, Xia S, Liang B, Yang S, Wang Y, Syrkin O, Lavis N, Liu S, Zhao C, Ding J, Hu J, Samson SI, de Bruijn IA. Immunological non-inferiority and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine versus two trivalent inactivated influenza vaccines in China: Results from two studies. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(6):2132798. DOI:10.1080/21645515.2022.2132798
- Mullikin M, Tan L, Jansen JP, Van Ranst M, Farkas N, Petri E. A Novel Dynamic Model for Health Economic Analysis of Influenza Vaccination in the Elderly. *Infect Dis Ther* 2015; 4(4):459-487. DOI:10.1007/s40121-015-0076-8
- Nagy L, Heikkinen T, Sackeyfio A, Pitman R. The Clinical Impact and Cost Effectiveness of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccination in
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV, nie podano informacji o ich nazwie ani producencie, można założyć, że był to szczepionki chińskie, ponieważ badanie było finansowane przez Ministerstwo Nauki i Technologii Chińskiej Republiki Ludowej [nr badania CTR20160206]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniach oceniano szczepionki produkowane przez GlaxoSmithKline: TIV (Fluviral™) i QIV (FluLa-val™ Quadrivalent) [nr badań NCT01440387; NCT01153685]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki produkowane przez GlaxoSmithKline: TIV (Fluviral™) i QIV (nie podano nazwy) [nr badania NCT01204671]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i QIV, nie podano nazw szczepionek ani ich producentów; nie podano informacji o finansowaniu badania, ani jego numeru, nie można więc ustalić jakich konkretnie szczepionek dotyczy ocena
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki produkowane przez GlaxoSmithKline: TIV (Fluarix™ - informacje z clinicaltrials.gov) i QIV [nr badania NCT01198756]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki produkowane przez GlaxoSmithKline: TIV (Fluarix™ - informacje z clinicaltrials.gov) i QIV [nr badania NCT01711736]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV (GC3110A) w porównaniu do TIV (GC Flu) u koreańskich dzieci, szczepionki produkowane były przez Green Cross Corporation, koreańską firmę, można więc założyć, że nie był to szczepionki uwzględniane w niniejszym raporcie
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano koreańskie szczepionki QIV (SKYCellflu4®) vs TIV, podjednostkową, obie produkowane przez SK Chemicals
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki TIV, QIV, LAIV w chińskiej populacji, nie podano nazw szczepionek, ale można założyć, że nie są to szczepionki poszukiwane w raporcie
- Nieodpowiedni komparator - porównanie licencjonowanych szczepionek TIV (produkowane przez Sanofi Pasteur) z lokalnie produkowanymi QIV (Chiny) [nr badania NCT04210349, NCT03430089]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV, nie podano informacji o ich nazwie ani producencie, nie podano numeru badania, badanie finansowane przez Novartis, można więc założyć, że nie oceniano w nim szczepionek Vaxigrip
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV i Q-LAIV, nie podano informacji o ich nazwie ani producencie, nie podano numeru badania, badanie było finansowane

- Finland. *Pharmacoeconomics* 2016; 34(9):939-951. DOI:10.1007/s40273-016-0430-z
- Omer I, Rosenberg A, Seftly H, Pando R, Mandelboim M, Mendelson E, Keinan-Boker L, Glatman-Freedman A. Lineage-matched versus mismatched influenza B vaccine effectiveness following seasons of marginal influenza B circulation. *Vaccine* 2022; 40(6):880-885. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.12.056
- Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, Griffin MR, Irving SA, Kavathekar PK, McLean HQ, Naleway AL, Ryan K, Talbot HK, Ambrose CS. 2015-2016 Vaccine Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Children in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66(5):665-672. DOI:10.1093/cid/cix869
- Regan AK, Tracey L, Gibbs R. Post-marketing surveillance of adverse events following immunization with inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine in health care providers in Western Australia. *Vaccine* 2015; 33(46):6149-6151. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.10.005
- Rodriguez Weber MA, Claeys C, Aranza Doniz C, Feng Y, Innis BL, Jain VK, Peeters M. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccines in children 18-47 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(12):1262-1269. DOI:10.1097/INF.0000000000000463
- Sarkar S, Bokade C, Garg K, Kumar R, Sanmukhani J, Mittal R. Immunogenicity and safety of the first indigenously developed Indian tetravalent influenza vaccine (split virion) in healthy children (6 months to 17 years of age): a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(3):681-689. DOI:10.1080/21645515.2020.1794683
- Sharma S, Singh VB, Kumar S, Prajapati V, Patel J, Vukkala R, Jangid SK, Sanmukhani J, Gupta G, Patel P, Mittal R, Glueck R. Immunogenicity and safety of the first indigenously developed Indian tetravalent influenza vaccine (split virion) in healthy adults ≥ 18 years of age: A randomized, multicenter, phase II / III clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(6):1362-1369. DOI:10.1080/21645515.2018.1441654
- Shasha D, Valinsky L, Hershkovitz Sikron F, Glatman-Freedman A, Mandelboim M, Toledano A, Paran Y, Ben-Ami R, Goldman D. Quadrivalent versus trivalent influenza vaccine: clinical outcomes in two influenza seasons, historical cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(1):101-106. DOI:10.1016/j.cmi.2019.05.003
- Song JY, Lee J, Woo HJ, Wie SH, Lee JS, Kim SW, Kim TH, Jung SI, Noh JY, Choi WS, Cheong HJ, Kim WJ. Immunogenicity and safety of an egg-based inactivated quadrivalent influenza vaccine (GC3110A) versus two inactivated trivalent influenza vaccines with alternate B strains: A phase III randomized clinical trial in adults. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(3):710-716. DOI:10.1080/21645515.2018.1536589
- Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, Jakob K, Iqbal S, Fernandez N, Sharma D, Barrett A, LaRussa P. Assessing Fever Frequency After Pediatric Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccination. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(3):e7-e14. DOI:10.1093/jpids/piw028
- Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine* 2014; 32(13):1480-1487. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.01.022
- Tonto PB, Nagao M, Suga S, Taniguchi K, Hirayama M, Nakayama T, Kumagai T, Fujisawa T. High prevalence of IgE sensitization to inactivated influenza vaccines, yet robust IgG4 responses, in a healthy pediatric population. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17(1):e13053. DOI:10.1111/irv.13053
- Treanor JT, Albano FR, Sawlwin DC, Graves Jones A, Airey J, Formica N, Matassa V, Leong J. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. *Vaccine* 2017; 35(15):1856-1864. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.02.066
- przez AstraZeneca, można więc założyć, że nie oceniano w nim szczepionek Vaxigrip
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV, nie podano informacji o ich nazwie ani producencie, nie podano numeru badania, ani informacji o finansowaniu przez firmę farmaceutyczną, nie można więc ustalić nazw stosowanych szczepionek
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę Q/LAIV (FluMist® Quadrivalent) w porównaniu do szczepionki TIV/QIV, nie przedstawiono osobno wyników dla poszczególnych typów szczepionek inaktywowanych oraz nie przedstawiono porównania szczepionek TIV vs QIV [nr badania NCT01997450]
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano szczepionkę TIV (Vaxigrip®, Sanofi-aventis) w porównaniu do QIV (Fluarix®Tetra, GlaxoSmithKline)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu porównywano szczepionki TIV (Fluarix™) vs QIV (Fluarix™ Quadrivalent) produkowane przez GlaxoSmithKline [nr badania NCT00985790]
- Nieodpowiedni komparator - porównanie licencjonowanych szczepionek TIV (produkowane przez Sanofi Pasteur) z lokalnie produkowanymi QIV (Indie) [nr badania CTRI/2017/08/009204]
- Nieodpowiedni komparator - porównanie licencjonowanych szczepionek TIV (produkowane przez Sanofi Pasteur) z lokalnie produkowanymi QIV (Indie) [nr badania CTRI/2015/09/006209]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki TIV (Influvac®, Vaxigrip®, Agrippal®) i QIV (Fluarix tetra®), wyniki przedstawiono łącznie dla porównania TIV vs QIV bez podziału na poszczególne szczepionki
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie nielicencjonowanej, koreańskiej szczepionki przeciw grypie QIV (GC3110A) produkowanej przez Green Cross Corporation z licencjonowanymi szczepionkami koreańskimi TIV [nr badania NCT02352584]
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki LAIV4 ze szczepionkami TIV i QIV, nie podano nazw szczepionek, ani ich producenta [nr badania NCT01764269]
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki FLU Q-QIV (GSK2282512A) ze szczepionką TIV (FluLavalTM), produkowanymi przez GlaxoSmithKline [nr badania NCT01196975]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV, nie podano nazw szczepionek, ani producentów, ani informacji o numerze badania ani o sponsorze badania, nie jest więc możliwe określenie jakie szczepionki były stosowane
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV (Afluria Quadrivalent/Afluria Quad) i TIV produkowanych przez firmę Seqirus [nr badania NCT02214225]

- van de Witte S, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine* 2018; 36(40):6030-6038. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.04.043
- Vesikari T, Kirstein J, Devota Go G, Leav B, Ruzycky ME, Isakov L, de Bruijn M, Obery J, Heijnen E. Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multicentre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5):345-356. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30108-5
- Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, Li P, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6-35 Months of Age During 2013-2014: Results From A Phase II Randomized Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5(2):170-179. DOI:10.1093/jpids/piv041
- Wang SY, Liu SZ, Chu K, Zhao Y, Zhu FC, Hu YM, Meng FY, Li JX, Luo L, Yang JY, Liu P, Yu J. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccines in participants ≥ 3 years of age: a double-blind, randomized, parallel-controlled phase III clinical trial in China. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16(11):1155-1169. DOI:10.1080/14760584.2017.1374181
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV produkowane przez firmę Abbott Biologicals B.V [Eu-draCT number: 2014-001042-24]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę adjuwantową QIV (Seqirus, Rosia, Italy) w porównaniu do komparatora: TIV (w pierwszym sezonie) i QIV (w drugim sezonie) (obie Fluzone produkowane przez Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA, USA); nie przedstawiono porównania TIV vs QIV Fluzone
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano szczepionkę QIV (FluLaval® Quadrivalent, produkowaną przez GlaxoSmithKline) ze szczepionką TIV (Fluzone®, Sanofi Pasteur's) [nr badania NCT01974895]
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV (produkowaną przez Jiangsu GDK Biotechnology Co., Ltd.) w porównaniu do TIV (produkowanej przez Changsheng Biology Science & Technology Co. Ltd., Changchun, China) [nr badania NCT02710409]

15.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Carregaro 2023** Carregaro RL, Roscani ANCP, Raimundo ACS, Ferreira L, Vanni T, da Graça Salomão M, Probst LF, Viscondi JYK. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine compared with the trivalent vaccine for influenza infection: an overview of systematic reviews. *BMC Infect Dis* 2023; 23(1):563. DOI:10.1186/s12879-023-08541-0
- Huang 2020** Huang C, Fu X, Zhou Y, Mi F, Tian G, Liu X, Wu J, Ding C, Yan D, Li L, Yang S. Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents. *Vaccine* 2020; 38(6):1332-1344. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.11.071
- Liang 2021** Liang Y, Jing-Xia G, Ma L, Ni L, Chaolie R, Zhou J, Guo-Yang L. Immunogenicity and safety levels of inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults via meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(10):3652-3661. DOI:10.1080/21645515.2021.1932218
- Minozzi 2022** Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 46:101331. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101331
- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 2016; 34(35):4092-4102. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.06.064
- Veroniki 2024** Veroniki AA, Thirugnanasampanthar SS, Konstantinidis M, Dourka J, Ghassemi M, Neupane D, Khan P, Nincic V, Corry M, Robson R, Parker A, Soobiah C, Sinilaite A, Doyon-Plourde P, Gil A, Siu W, Moqueet N, Stevens A, English K, Florez ID, Yepes-Núñez JJ, Hutton B, Muller M, Moja L, Straus S, Tricco AC. Trivalent and quadrivalent seasonal influenza vaccine in adults aged 60 and older: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2024; 29(4):239-254. DOI:10.1136/bmjebm-2023-112767
- Wei 2023** Wei X, Tan X, Guan Q, Zhang R, Lei S, Wei S. Immunogenicity and safety of quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6 to 35 months: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2023; 19(2):2256510. DOI:10.1080/21645515.2023.2256510

15.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Aoun T, Borrow R, Arkwright PD. Immunogenicity and safety of seasonal influenza vaccines in children under 3 years of age. *Expert Rev Vaccines* 2023; 22(1):226-242. DOI:10.1080/14760584.2023.2181797

Garai R, János Á, Krivácsy P, Herczeg V, Kóti T, Nagy R, Imrei M, Párnitzky A, Garami M, Hegyi P, Szabó AJ. Head-to-head comparison of influenza vaccines in children: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* 2024; 22(1):903. DOI:10.1186/s12967-024-05676-9

Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, Samson SI. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra™). *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(1):1-11. DOI:10.1080/14760584.2018.1407650

Lunny C, Antony J, Rios P, Williams C, Ramkissoon N, Straus SE, Tricco AC. Safety and effectiveness of dose-sparing strategies for intramuscular seasonal influenza vaccine: A rapid scoping review. *BMJ Open* 2021; 11(9). DOI:10.1136/bmjopen-2021-050596

Meng Z, Zhang J, Shi J, Zhao W, Huang X, Cheng L, Yang X. Immunogenicity of influenza vaccine in elderly people: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, and its association with real-world effectiveness. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(11):2680-2689. DOI:10.1080/21645515.2020.1747375

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji podano, że wykonano przegląd systemowy ("systemic" - prawdopodobnie jest to błąd korektorski i chodzi o słowo "systematic", czyli systematyczny), jednak przeglądnięto tylko jedną bazę danych - PubMed – co jest według analityków AOTMiT niewystarczające do uznania opracowania za przegląd systematyczny (AWA 2025); opracowanie miało na celu ocenę immunogenności i bezpieczeństwa sezonowych szczepionek przeciw grypie u dzieci poniżej 3 roku życia

Brak poszukiwanych punktów końcowych – celem tego przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek żywych i inaktywowanych o tej samej walentności (3- i 4-walentnych) w populacji dzieci; nie wykonywano porównania TIV vs QIV

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny, opracowanie wtórne opisujące produkt leczniczy VaxigripTetra, w którym przedstawiono dane dotyczące jego immunogenności i bezpieczeństwa

Brak poszukiwanych punktów końcowych – celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności różnych strategii mających na celu oszczędzanie dawki szczepionek przeciw grypie stosowanych domięśniowo (TIV oraz QIV). Do ocenianych strategii należało podawanie dawki szczepionki niższej niż standardowa dawka równa 15 µg antygeny za pomocą specjalnych kilkudawkowych fiolek, stosowanie wstępnie przygotowanych produktów o zredukowanej ilości antygeny lub alternatywne schematy dawkowania. Do ocenianych w przeglądzie punktów końcowych należały częstość występowania grypy potwierdzonej laboratoryjnie, częstość występowania choroby grypopodobnej, częstość hospitalizacji i reaktogenność. Ocenianą populację stanowili zdrowi pacjenci we wszystkich grupach wiekowych. W przeglądzie uwzględniono 9 badań dotyczących dzieci, 1 badanie przeprowadzone u osób starszych (≥ 65 lat) oraz 3 badania obejmujące pacjentów w wieku 18-64 lat (Kramer 2006, Engler 2008, Belshe 2007). Interwencją ocenianą w badaniach w tej grupie wiekowej był produkt Fluzone QIV (jest to nazwa handlowa, pod którą zarejestrowany jest produkt VaxigripTetra w Stanach Zjednoczonych), a odpowiednie ramiona w badaniach stanowiły podgrupy pacjentów, którzy otrzymali produkt Fluzone w różnych dawkach (standardowej lub niższej). W badaniu Kramer 2006 porównującym stosowanie Fluzone w dwóch dawkach: 15 µg oraz 7,5 µg u osób dorosłych nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy lub choroby grypopodobnej. W badaniu Engler 2008, oceniającym skuteczność Fluzone (15µg vs 7,5µg) w populacji osób w wieku 18-64 lat, ból w miejscu podania szczepionki oraz bóle mięśni i stawów występowały istotnie częściej w grupie pacjentów, którzy otrzymali pełną dawkę szczepionki. Nie stwierdzono znaczących różnic w występowaniu większości pozostałych ocenianych punktów końcowych pomiędzy grupami (były to częstość wizyt u lekarza, hospitalizacji z powodu choroby grypopodobnej, występowanie istotnego klinicznie bólu oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych). W badaniu Belshe 2007 porównywano szczepionkę podawaną śródskórnie i domięśniowo w różnych dawkach u osób w wieku 18-49 lat. Wykazano, że droga śródskórna powodowała istotnie większy miejscowy stan zapalny, a odpowiedź immunologiczna była podobna, jak przy podaniu domięśniowym

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny porównujący immunogenność po szczepieniu przeciw grypie osób w podeszłym wieku (≥60 lat) z młodszymi dorosłymi (18-60 lat); do przeglądu włączano badania RCT oceniające szczepionki QIV i TIV w standardowej dawce, jednak nie przedstawiono porównania immunogenności dla tych szczepionek (TIV vs QIV), tylko SCR i SPR pokazywano łącznie dla danego szczepu szczepionki (A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria, B/Yamagata) i porównywano pomiędzy dwoma grupami wiekowymi osób dorosłych albo pomiędzy poszczególnymi szczepami

15.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 sierpnia 2025 roku.

Tabela 80. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	influenza vaccine[all]	46749
2	influenza vaccination[all]	12,044
3	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]	973
4	inactivated[all] OR split-virion[all]	262246
5	#1 OR #2 OR #3	48585
6	#4 AND #5	601
7	quadrivalent[all]	3904
8	#6 AND #7	491
9	vaxigriptetra[all] OR "vaxigrip tetra"[all] OR "vaxigrip"[all]	133
10	#8 OR #9	608

Tabela 81. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim	42375
2	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim	22466
3	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND vaccination AND [embase]/lim	585
4	(inactivated OR 'split virion') AND [embase]/lim	75328
5	#1 OR #2 OR #3	48666
6	#4 AND #5	5975
7	quadrivalent AND [embase]/lim	3944
8	#6 AND #7	541
9	(vaxigriptetra OR 'vaxigrip tetra' OR 'vaxigrip') AND [embase]/lim	627
10	#8 OR #9	1138

Tabela 82. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	influenza vaccine	4979
2	influenza vaccination	4086

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
3	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination	77
4	inactivated or split-virion	4373
5	#1 OR #2 OR #3	5642
6	#4 AND #5	1695
7	quadrivalent	1218
8	#6 AND #7	330
9	vaxigriptetra OR "vaxigrip tetra" OR "vaxigrip"	115
10	#8 OR #9	423

15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.9.1 Cadorna-Carlos 2015

Tabela 83. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cadorna-Carlos 2015*.

Badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i> [NCT01481454]			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z częściowym podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>) dla poszczególnych partii szczepionek; nie zastosowano zaślepienia dla porównania szczepionki czterowalentnej z trójwalentną		
Skala Jadad	3 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	10 (6 w Australii i 4 na Filipinach)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Badanie przeprowadzono w okresie od marca do grudnia 2012 r., okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni; okres obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa badanej interwencji trwał 6 miesięcy. Włączanie w okresie: od 19.03.2012 do 28.04.2012. Data ostatniej wizyty kontrolnej: 31.10.2012.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowana wielkość próby 1980 uczestników (330 dzieci i 1705 dorosłych) w grupie QIV zapewniała z 95% CI prawdopodobieństwem zaobserwowania AEs przy rzeczywistej częstotliwości występowania wynoszącej 0,15% ogółem i 0,90% u dzieci/nastolatków.		
Analiza statystyczna	Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, zgodnie z otrzymanym szczepieniem. Analiza immunogenności w populacji, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę badaną i u których uzyskano prawidłowy wynik oznaczenia miana przeciwciał po szczepieniu. Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.		
Kryteria <i>non-inferiority</i> QIV vs TIV	Było to duże badanie wystarczającej mocy statystycznej, aby zaobserwować rzadkie AE i potwierdzić równoważność partii do partii (<i>lot-to-lot equivalence</i>). W badaniu skupiono się na grupie osób dorosłych otrzymujących QIV, inne grupy były zbyt małe, aby umożliwić inne statystycznie wiarygodne porównania, zatem badanie nie umożliwiło oceny <i>non-inferiority</i> ani <i>superiority</i> dla porównania skuteczności klinicznej pomiędzy QIV a TIV, ani na porównanie między grupami wiekowymi.		
Punkty końcowe	Główne punkty końcowe: - ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek w podgrupach dorosłych i dzieci Dodatkowe punkty końcowe: - immunogenność ocenianych szczepionek - ocena miana seroneutralizacji po zaszczepieniu u dzieci		
Interwencja			
VaxigripTetra- czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy: sezon NH 2011/2012: - A/H1N1: A/California/07/2009, - A/H3N2: A/Victoria/210/2009 - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 - B/Yamagata: B/Florida/04/2006 Oceniano 3 partie szczepionki: 1 (batch S4361), 2 (batch S4362), 3 (batch S4363).			

Badanie Cadorna-Carlos 2015 [NCT01481454]

Vaxigrip - trójwalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczep:

sezon NH 2011/2012:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Victoria/210/2009 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)

Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.

Populacja									
Kryteria włączenia	- wiek 9-60 lat - brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formułacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2012 lub preparatem o formułacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania								
	- przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania - nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana (<i>serious adverse reaction</i>) - rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych - ciąża lub laktacja - kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży								
Charakterystyka populacji	Płeć, n (%)		Średni wiek (SD; zakres) [lata]				Rasa, n (%)		
QIV Dorośli (18-60 lat), N = 56	męska: 29 (51,8%)		36,3 (SD: 12,4; zakres: 18,2-59,5)				37 (66,1%)		
	żeńska: 27 (48,2%)						19 (33,9%)		
							0 (0,0%)		
QIV Dorośli (18-60 lat), N = 1645	męska: 635 (38,6%)		38,0 (SD: 12,4; zakres: 18,0-60,9)				azjatycka: 1105 (67,2%)		
	żeńska: 1010 (61,4%)						biała: 536 (32,6%)		
							inna: 4 (0,2%)		
TIV-Vic Dzieci (9-17 lat), N = 54	męska: 28 (51,9%)		13,7 (SD: 2,8; zakres: 9,1-17,9)				azjatycka: 41 (75,9%)		
	żeńska: 26 (48,1%)						biała: 12 (22,2%)		
							inna: 1 (1,9%)		
QIV Dzieci (9-17 lat), N = 328	męska: 171 (52,1%)		13,1 (SD: 2,6; zakres: 9,0-17,9)				azjatycka: 250 (76,2%)		
	żeńska: 157 (47,9%)						biała: 73 (22,3%)		
							inna: 5 (1,5%)		
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji były na ogół dobrze zbalansowane między grupami, proporcje płci były niemal takie same w obu grupach dzieci/młodzieży.								
Przeływ pacjentów	Randomizacja do badania, n (%)	Zaszczepieni, n (%)	Wycofanie z badania, n (%)					Ukończenie fazy aktywnej badania (dzień 21.), n (%)	Ukończenie całego badania, n (%)
			decyzja pacjenta	nieprzestrzeganie protokołu	brak compliance	Utraceni z badania	Naruszenie protokołu (<i>protocol violation</i>)		

Badanie *Cadorna-Carlos 2015* [NCT01481454]

Dorośli (18-60 lat)	TIV-Vic	56 (100%)	56 (100%)					56 (100%)	56 (100%)
	QIV	1649 (100%)	1648 (99,9%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)	10 (0,6%)	1645 (99,8%)	1635 (99,2%)
Dzieci (9-17 lat)	TIV-Vic	56 (100%)	55 (98,2%)		1 (1,8%)	1 (1,8%)			
	QIV	330 (100%)	329 (99,7%)	1 (0,3%)			2 (0,6%)	329 (99,7%)	327 (99,1%)

Wyniki

Ocena skuteczności

		TIV		QIV			
<u>Średnia geometryczna miana przeciwciał</u>		GMT (95% CI) d0 / d21		GMTR d21/d0 (95% CI)		GMTR TIV/QIV d21 (95% CI)	
<u>Dorośli (18-60 lat), TIV-Vic, N= 56; QIV N = 1635</u>							
A/H1N1	HAI	141,1 (91,2; 216,0)	bd.	97,5 (89,2; 106,1)	9,2 (8,5; 10,0)	1,05 (0,75; 1,47)	
		936,3 (669,2; 1295,6)		890,3 (841,8; 946,9)			
A/H3N2	HAI	114,7 (75,0; 177,5)	bd.	105,5 (98,6; 114,7)	7,3 (6,8; 7,9)	1,09 (0,77; 1,53)	
		846,6 (601,6; 1184,6)		778,4 (740,1; 832,5)			
B/Victoria	HAI	90,7 (62,3; 133,4)	bd.	104,9 (97,5; 112,8)	10,0 (9,2; 10,8)	0,81 (0,58; 1,15)	
		846,6 (605,0; 1197,9)		1041,4 (984,7; 1101,4)			
<u>Dzieci (9-17 lat), TIV-Vic, N= 55; QIV N = 327</u>							
A/H1N1	HAI	313,0 (208,0; 467,3)	bd.	134,2 (113,1; 159,2)	12,0 (10,2; 14,0)	1,26 (0,97; 1,64)	
		2012,6 (1586,5; 2531,8)		1593,4 (1417,7; 1805,9)			
A/H3N2	HAI	177,3 (107,4; 294,9)	bd.	207,8 (175,8; 246,5)	7,5 (6,3; 8,9)	1,11 (0,80; 1,54)	
		1715,5 (1259,7; 2345,9)		1545,8 (1404,3; 1708,6)			
B/Victoria	HAI	98,7 (65,6; 146,1)	bd.	75,3 (63,4; 88,6)	23,4 (19,6; 27,8)	0,95 (0,65; 1,39)	
		1643,5 (1143,1; 2353,1)		1735,4 (1537,6; 1975,1)			
<u>Odsetek serokonwersji miana przeciwciał</u>		Odsetek serokonwersji (95% CI)		Odsetek serokonwersji (95% CI)		Różnica (95% CI) TIV vs QIV	
<u>Dorośli (18-60 lat), TIV-Vic, N= 56; QIV N = 1635</u>							

Badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i> [NCT01481454]												
A/H1N1	SCR	bd.	63,6 (61,2; 65,9)						—			
A/H3N2	SCR	bd.	59,3 (56,8; 61,7)						—			
B/Victoria	SCR	bd.	66,5 (64,2; 68,8)						—			
<u>Dzieci (9-17 lat), TIV-Vic, N= 55; QIV N = 327</u>												
A/H1N1	SCR	bd.	77,7 (72,8; 82,1)						—			
A/H3N2	SCR	bd.	61,8 (56,3; 67,1)						—			
B/Victoria	SCR	bd.	83,8 (79,3; 87,6)						—			
<u>Odsetek chorych uzyskujących se- roprotekcje</u>			SPR d21 (95% CI)						SPR d21 (95% CI)			
<u>Dorośli (18-60 lat), TIV-Vic, N= 56; QIV N = 1635</u>												
A/H1N1	SPR	bd.	99,3 (98,7; 99,6)									
A/H3N2	SPR	bd.	99,0 (98,4; 99,4)									
B/Victoria	SPR	bd.	100,0 (99,8; 100,0)									
<u>Dzieci (9-17 lat), TIV-Vic, N= 55; QIV N = 327r</u>												
A/H1N1	SPR	bd.	98,8 (96,9; 99,7)									
A/H3N2	SPR	bd.	100,0 (98,9; 100,0)									
B/Victoria	SPR	bd.	99,4 (97,8; 99,9)									
Ocena bezpieczeństwa												
	<u>Dorośli (18-60 lat)</u>						<u>Dzieci (9-17 lat)</u>					
	TIV			QIV			TIV, N=55			QIV, N=329		
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)
Przewidywane AEs (solicited reactions)	32	56	57,1 (43,2; 70,3)	1009	1649	61,2 (58,8; 63,6)	37	55	67,3 (53,3; 79,3)	219	329	66,6 (61,2; 71,6)
Miejscowe AEs ogółem	26	56	46,65	856	1649	51,94	31	55	56,74	188	329	57,25
Ból	26	56	46,90	886	1649	53,75	30	55	54,86	179	329	54,41
Zaczerwienienie (<i>ery- thema</i>)	3	56	5,72	107	1649	6,50	3	55	5,82	37	329	11,18
Obrzęk (<i>swelling</i>)	1	56	2,09	107	1649	6,49	4	55	7,63	43	329	13,05
Stwardnienie (<i>indura- tion</i>)	2	56	3,83	88	1649	5,32	4	55	7,43	28	329	8,53
Wybroczyny (<i>ecchy- mosis</i>)	0	56	0,00	25	1649	1,49	1	55	2,13	7	329	2,07
Ogólnoustrojowe AEs ogółem	19	56	34,12	660	1649	40,00	23	55	41,94	144	329	43,75
Gorączka	1	56	2,05	28	1649	1,67	5	55	9,43	11	329	3,36

Badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i> [NCT01481454]												
Ból głowy	13	56	23,50	451	1649	27,38	13	55	23,97	99	329	30,05
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)	7	56	12,64	338	1649	20,52	9	55	16,61	73	329	22,23
Ból mięśni	4	56	7,20	316	1649	19,16	7	55	13,05	81	329	24,69
Drżenie (<i>shivering</i>)	1	56	2,02	63	1649	3,83	0	55	0,0	13	329	4,07
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>)	7	56	12,50 (5,20; 24,10)	297	1649	18,00 (16,10; 19,90)	16	55	29,1 (17,6; 42,9)	58	329	17,6 (13,7; 22,2)
Nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką	7	56	12,50	59	1649	3,58	5	55	9,09	6	329	1,82
Nieprzewidywane AEs natychmiastowe	1	56	1,79	1	1649	0,06						
SAEs, nie związane ze szczepionką	0	56	0,0	12	1649	0,73	0	55	0,0	1	329	0,3
AESI	0	56	0,0	0	1649	0,0	0	55	0,0	0	329	0,0
Zakończenie badania z powodu AEs	0	56	0,0	0	1649	0,0	0	55	0,0	0	329	0,0
Zgony nie związane ze szczepionką	0	56	0,0	0	1649	0,0	0	55	0,0	0	329	0,0
Uwagi												

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: trójwalentnej inaktywowanej (TIV, ang. *trivalent inactivated influenza vaccine* vs czterowalentnej inaktywowanej (QIV, ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*); na potrzeby niniejszego raportu w analizie wyników immunogenności i bezpieczeństwa przedstawiono porównanie w drugą stronę, TIV vs QIV
- było to duże badanie o wystarczającej mocy statystycznej, aby zaobserwować rzadkie AEs i potwierdzić równoważność partii do partii (*lot-to-lot equivalence*). W badaniu skupiono się na grupie osób dorosłych otrzymujących QIV, inne grupy były zbyt małe, aby umożliwić inne statystycznie wiarygodne porównania, zatem badanie nie umożliwiło oceny *non-inferiority* ani *superiority* dla porównania skuteczności klinicznej pomiędzy TIV a QIV, ani na porównanie między grupami wiekowymi
- badanie było podwójnie zaślepienie dla porównania partii (*lot*) szczepionki QIV; natomiast dla porównania szczepionek TIV vs QIV nie wprowadzono zaślepienia, a w niniejszym raporcie rozpatrujemy porównanie TIV vs QIV – z tego powodu badanie potraktowano jako niezaślepienie
- część danych była zaprezentowana w publikacji na wykresach słupkowych bez podanych wartości, konieczne więc było sczytanie ich z wykresów przez analityka

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

15.9.2 Greenberg 2014

Tabela 84. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Greenberg 2014*.

Greenberg 2014 (NCT01240746)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z pojedynczym zaślepieniem

Vaxigrip

trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie
do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

Greenberg 2014 (NCT01240746)

Zaślepienie	Badanie z pojedynczym zaślepieniem, opisane jako zaślepione dla obserwatora (<i>observer-blinded</i>)		
Skala Jadad	3 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOT-MiT	IIA
Liczba ośrodków	69 w USA	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Do 6 miesięcy po podaniu szczepionki. Włączanie w okresie: od 11.11.2010 do 20.06.2012.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowana wielkość próby wynosząca 3340 dzieci w grupie QIV i 800 w każdej z grup TIV zapewniała uzyskanie 95% mocy do wykazania <i>non-inferiority</i> dla porównania QIV vs TIV w zakresie oceny immunogenności dla wszystkich 4 szczepów i 90% moc dla każdej grupy wiekowej oddzielnie (6 mies. do <36 mies. i 3 lata do <9 lat), przy założeniu, że 90% osób włączonych będzie możliwych do oceny (<i>evaluable</i>) (około 3000 dla QIV i 720 dla każdej TIV).		
Analiza statystyczna	Analiza immunogenności w populacji <i>per-protocol</i> , czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę, mieli ważny wynik badania serologicznego po szczepieniu i ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Analiza bezpieczeństwa w populacji osób poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę.		
Kryteria <i>non-inferiority</i> QIV vs TIV	Dla każdego szczepu <i>non-inferiority</i> wykazano, jeśli dwustronny 95% CI stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał HAI (GMT) pomiędzy QIV i TIV zawierających ten sam szczep linii B, obliczony przy założeniu rozkładu normalnego dla logarytmu stosunku średnich geometrycznych QIV/TIV, wynosił >0,66, a <i>non-inferiority</i> dla serokonwersji (SCR) było stwierdzane, jeśli dolny przedział dwustronnego 95% CI różnicy dla różnicy $SCR_{QIV} - SCR_{TIV}$ był większy niż -10%.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - Ocena immunogenności, założenie <i>non-inferiority</i> QIV vs TIV Drugorzędowe punkty końcowe: - Ocena bezpieczeństwa		

Interwencja i komparatory		
QIV	TIV-Vic	TIV-Yam
Szczepionka czterowalentna (Sanofi Pasteur) QAzawierająca szczepy: sezon NH 2010/2011: - A/California/07/2009 (H1N1) - A/Victoria/210/2009 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata) Oceniano 3 partie szczepionki: 1 (batch S4361), 2 (batch S4362), 3 (batch S4363).		
	Szczepionka trójwalentna (Fluzone, Sanofi Pasteur) zawierająca szczepy: sezon NH 2011/2012: - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Victoria/210/2009 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)	Szczepionka trójwalentna (Sanofi Pasteur) zawierająca szczepy: sezon NH 2011/2012: - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Victoria/210/2009 (H3N2) - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)

Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 30 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu ma ml. Dawki były dostarczone we wstępnie napełnionych strzykawkach o pojemności 0,25 lub 0,5 ml lub w fiolkach jednodawkowych o pojemności 0,5 ml. Siłę działania szczepionki oceniano okresowo za pomocą rutynowego programu monitorowania stabilności.

Uczestnicy zostali zaszczepieni odpowiednią dawką szczepionki w zależności od wieku w momencie włączenia do badania: 0,25 ml dla dzieci w wieku 6 do <36 miesięcy i 0,5 ml dla dzieci w wieku od 3 do <9 lat. Uczestnicy otrzymali 1 lub 2 dawki szczepionki w odstępie 4 tygodni (okno: 28-35 dni) w zależności od historii szczepień przeciw grypie, zgodnie z zaleceniami *Advisory Committee on Immunization Practices* na sezon 2010/2011. Wszystkie szczepienia podawano domięśniowo w przednio-boczną część uda lub okolicę mięśnia naramiennego.

Populacja

Greenberg 2014 (NCT01240746)

Kryteria włączenia	- wiek 6 miesięcy do <9 lat - dobry stan ogólny - dzieci w wieku <24 mies. musiały być donoszone (urodzone w ≥37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała ≥2,5kg								
Kryteria wykluczenia	- alergia na białka jaja, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki - poważne reakcje niepożądane na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie - przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania (lub zaplanowane pomiędzy wizytami w badaniu) lub szczepionkę przeciw grypie po 1 sierpnia 2010 r. - zespół Guillaina-Barrégo - znany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub długotrwałej ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami w ciągu ostatnich 3 miesięcy - opóźnienie rozwojowe, zaburzenia neurologiczne lub zaburzenia padaczkowe - seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV - przetoczenie krwi lub otrzymanie produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy								
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [zakres]	Płeć	Rasa						
QIV, N=2902	13,1 (2,6) [9,0-17,9]	Męska: 1475 (50,8%) Żeńska: 1427 (49,2%)	Biała	1693 (58,3%)					
			Azjatycka	13 (0,4%)					
			Czarna lub Afroamerykanie	595 (20,5%)					
			Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	9 (0,3%)					
			Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp Pacyfiku	2 (0,1%)					
			Hiszpańska	415 (14,3%)					
			Inna	175 (6,0%)					
			TIV-Vic, N=736	13,7 (2,8) [9,1-17,9]	Męska: 369 (50,1%) Żeńska: 367 (49,9%)	Biała	433 (58,8%)		
Azjatycka	5 (0,7%)								
Czarna lub Afroamerykanie	147 (20,0%)								
Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (0,1%)								
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp Pacyfiku	0 (0,0%)								
Hiszpańska	97 (13,2%)								
Inna	53 (7,2%)								
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji były na ogół dobrze zbalansowane między grupami.								
Przepływ chorych	Rando- mizacja	Szczepie- nie^	Wycofanie z badania					Ukończe- nie bada- nia	Ukończe- nie bada- nia zgod- nie z pro- tokółem
			Ogółem	AEs niezwią- zane ze szczepie- niem	brak <i>com- pliance</i>	utrata z ob- serwacji	wycofanie się pacjenta z badania		
QIV	2902	2893 (99,7%)	243 (8,4%)	10 (0,3%)	72 (2,5%)	102 (3,5%)	59 (2,0%)	2650 (91,3%)	2339 (80,6%)
TIV-Vic	736	734 (99,7%)	69 (9,4%)	12 (1,6%)	24 (3,3%)	23 (3,1%)	10 (1,4%)	675 (91,7%)	582 (79,1%)

^ 1 iniekcje szczepionki QIV otrzymało 720 osób, a 2 iniekcje 2173; 1 iniekcje szczepionki TIV-Vic otrzymało 161 osób, a 2 iniekcje 573.

[^] 1 iniekcję szczepionki QIV otrzymało 720 osób, a 2 iniekcje 2173; 1 iniekcję szczepionki TIV-Vic otrzymało 161 osób, a 2 iniekcje 573.

Greenberg 2014 (NCT01240746)

Wyniki

Analiza skuteczności, TIV-Vic N=582 vs QIV N=2339

Średnia geometryczna miana przeciwciał	TIV			QIV			GMTR TIV/QIV d28 (95% CI)
	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d28 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d28 (95% CI)	
A/H1N1	1181	TIV-Vic: 40,3 (34,2; 47,4); N=581 TIV-Yam: 43,4 (36,8; 51,2); N=599	1096 (1008; 1192)	2339	40,4 (37,2; 43,9); N=2333	1124 (1060; 1192)	0,98 (0,88; 1,08)
A/H3N2	1181	TIV-Vic: 32,5 (27,5; 38,4); N=579 TIV-Yam: 30,1 (25,5; 35,5); N=598	828 (774; 887)	2339	29,1 (26,9; 31,6); N=2334	822 (783; 862)	1,01 (0,93; 1,09)
B/Victoria	582	TIV-Vic: 8,5 (7,9; 9,2); N=582 TIV-Yam: 8,8 (8,1; 9,5); N=599	64,3 (58,3; 70,9)	2339	8,2 (7,9; 8,5); N=2337	86,1 (81,8; 90,6)	0,75 (0,67; 0,83)

- w badaniu zaprezentowano również analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek: 0,5 do 36 miesięcy i 3 do 8 lat

Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)	TIV		QIV		Różnica (95% CI) TIV vs QIV
	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	
A/H1N1	1181	91,4 (89,7; 93,0)	2339	92,4 (91,2; 93,4)	-0,9 (-3,0; 0,9) [†]
A/H3N2	1181	84,2 (82,0; 86,3)	2339	88,0 (86,6; 89,3)	-3,8 (-6,3; -1,4) [†]
B/Victoria	582	61,1 (57,0; 65,1)	2339	71,8 (69,9; 73,6)	-10,7 (-15,1; -6,4) [†]

[†] dane przedstawione przez autorów badania z odwróconym kierunkiem porównania (w badaniu przedstawiono QIV vs TIV)

Odsetek osób szcze- pionych uzyskujących seroprotekcję (SPR)	TIV		QIV	
	N	SPR d28 (95% CI)	N	SPR d28 (95% CI)
A/H1N1	1181	98,6 (97,3; 99,4)	2339	98,6 (98,1; 99,1)
A/H3N2	1181	99,1 (98,0; 99,7)	2339	99,7 (99,3; 99,9)
B/Victoria	582	71,9 (68,1; 75,6)	2339	78,6 (76,9; 80,3)

Analiza bezpieczeństwa, TIV-Vic N=734 vs QIV N=2893

Bezpieczeństwo	TIV, N=734			QIV, N=2893		
	n	N	%	n	N	%
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>)	523	700	74,7	2107	2745	76,8

Greenberg 2014 (NCT01240746)							
Miejscowe AEs ogółem		459	699	65,7	1838	2742	67,0
Ból		358	567	63,2	1461	2220	65,8
Zaczerwienienie (<i>ery-thema</i>)	0,5-2 lata	51	167	30,4	258	672	38,4
	2-8 lata	213	567	37,5	781	2220	35,2
Obrzęk (<i>swelling</i>)	0,5-2 lata	39	167	23,6	148	672	22,0
	2-8 lata	133	567	23,4	544	2220	24,5
Tkliwość (<i>tenderness</i>)	0,5-2 lata	82	167	48,9	366	672	54,5
Ogólnoustrojowe AEs ogółem		376	700	53,7	1529	2745	55,7
Gorączka	0,5-2 lata	32	167	19,2	114	672	16,9
	2-8 lata	44	567	7,7	160	2220	7,2
Ból głowy	2-8 lata	100	567	17,6	417	2220	18,8
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)	2-8 lata	185	567	32,7	726	2220	32,7
Ból mięśni	2-8 lata	180	567	31,8	773	2220	34,8
Drażliwość (<i>irritability</i>)	0,5-2 lata	89	167	53,1	365	672	54,3
Nietypowy płacz (<i>abnormal crying</i>)	0,5-2 lata	61	167	36,6	278	672	41,3
Senność (<i>drowsiness</i>)	0,5-2 lata	56	167	33,4	259	672	38,5
Utrata apetytu	0,5-2 lata	56	167	33,6	221	672	32,9
Wymioty	0,5-2 lata	19	167	11,4	99	672	14,8
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>)		352	734	48,0	1371	2892	47,4
Nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką		50	734	6,8	177	2892	6,1
Nieprzewidywane, natychmiastowe AEs (<i>immediate unsolicited reactions</i>)		2	734	0,3	7	2892	0,4
SAEs, nie związane ze szczepionką		7	734	1,0	41	2892	1,4
SAEs, związane ze szczepionką		1	734	0,14	1	2892	0,03
AEs o nasileniu 3 stopnia		51	734	6,9	235	2893	8,1
AEs o nasileniu 3 stopnia związane ze szczepionką		3	734	0,4	16	2893	0,6
Zakończenie badania z powodu AEs		0	734	0,0	5	2892	0,2
Zgony nie związane ze szczepionką		1	734	0,14	0	2892	0,0
Uwagi							
▪ badanie z pojedynczym zaślepieniem, opisane jako zaślepienie dla obserwatora (<i>observer-blinded</i>). Członkowie rodzin oraz cały personel ośrodka, z wyjątkiem pielęgniarki odpowiedzialnej za szczepienia (która nie zbierała danych dotyczących bezpieczeństwa) nie wiedzieli, jaka szczepionka jest podawana							

Greenberg 2014 (NCT01240746)

- w badaniu oprócz wyników w całej włączonej populacji w wieku 6 miesięcy do <9 lat, zaprezentowano również analizę w podgrupach dzieci najmłodszych (6 mies. do 24 miesięcy) i nieco starszych (2 lata do <9 lat)
- część danych była zaprezentowana w publikacji na wykresach słupkowych bez podanych wartości, konieczne więc było czytanie ich z wykresów przez analityka

15.9.3 Pepin 2019Tabela 85. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pepin 2019*.

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)			
Metodyka			
Rodzaj badania	badanie kliniczne z randomizacją		
Zaślepienie	Zaślepienie obejmowało badacza oceniającego punkty końcowe oraz rodziców opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO (osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiona), a w grupach TIV-Vic i TIV-Yam nie zastosowano zaślepienia.		
Skala Jadad	3 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	49 ośrodków w 9 krajach w Ameryce Łacińskiej, Azji, Afryce i Europie	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Do końca października (Azja i Afryka) lub kwietnia (Europa i Ameryka Łacińska) następującego po zastrzeżeniu. Ramy czasowe: od 03.2014 do 07.2016.		
Oszacowanie wielkości próby	Do oceny immunogenności oszacowano wielkość włączonej populacji na 464 uczestników w grupie QIV i po 232 w każdej z grup TIV, w celu uzyskania 90% mocy statystycznej do stwierdzenia <i>non-inferiority</i> dla porównania QIV vs TIV w zakresie oceny HAI GMT, przy jednostronnym poziomie alfa wynoszącym 2,5%, progu <i>non-inferiority</i> wynoszącym 1,5, teoretycznym stosunku 1:1 między grupami, oraz przy założeniu odchylenia standardowego log ₁₀ przekształconych mian wynoszącego 0,6 dla szczepów A i 0,5 dla szczepów B, oraz ocenianych 80% uczestników.		
Analiza statystyczna	Ocena immunogenności zakładała wykazanie <i>non-inferiority</i> w ocenie HAI GMT dla szczepionki QIV względem TIV w populacji osób, które otrzymały szczepionkę, ukończyły harmonogram szczepień, mieli pobraną próbkę krwi 28-35 dni po ostatniej dawce szczepionki i ukończyli okres oceny skuteczności zgodnie z protokołem.		
Kryteria <i>non-inferiority</i> QIV vs TIV	Dla każdego szczepu <i>non-inferiority</i> wykazano, jeśli dwustronny 95% CI stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał HAI (GMT) pomiędzy QIV i TIV zawierającymi ten sam szczep linii B, obliczony przy założeniu rozkładu normalnego dla logarytmu stosunku średnich geometrycznych QIV/TIV, wynosił >2/3.		
Punkty końcowe	Główne punkty końcowe: • skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) – ocena nie uwzględniona w raporcie Drugorzędowe punkty końcowe • immunogenność szczepionki • bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
Rodzaj szczepionki			
QIV	PBO	TIV-Vic	TIV-Yam

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

Szczepionka czterowalentna zawierająca szczepcy:

sezony SH 2014 i NH 2014/2015:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)

sezony SH 2015 i NH 2015/2016:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/South Australia/55/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata)

Szczepionka trójwalentna zawierająca szczepcy:

Preparat sezon NH 2014/2015:

- solu fizjo-**
 - A/California/7/2009 (H1N1)
- logicznej**
 - A/Texas/50/2012 (H3N2)
 - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)

Szczepionka trójwalentna zawierająca szczepcy:

sezon NH 2014/2015:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Massachusetts/02/2012

Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.

Sposób stosowania

Pacjenci otrzymywali dwa wstrzyknięcia (domięśniowo lub głęboko podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego lub uda) 0,5 ml przydzielonej szczepionki w odstępie 28 dni.

Grupy QIV i PBO:

Losowo wybrana podgrupa pacjentów otrzymująca odpowiedni preparat w sezonie 2014/2015 została wybrana do powtórnego zastosowania szczepionki czterowalentnej w sezonie 2015/2016: 1 dawki 0,5 ml w przypadku grupy QIV i 2 dawek 0,5 ml w odstępie 28-dniowym w przypadku grupy PBO.

Populacja

Kryteria włączenia	▪ Zdrowe dzieci w wieku 6-35 miesięcy ▪ Dzieci w wieku < 24 miesiące musiały być donoszone (urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała ≥ 2,5kg ▪ Dzieci nieszczepione wcześniej na grype i nieprzechodzące wcześniej zakażenia wirusem grypy według rodziców lub opiekunów
Kryteria wykluczenia	▪ Umiarkowana lub ciężka ostra choroba lub zakażenie (w ocenie badacza) lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura ≥ 38,0°C) w dniu szczepienia ▪ Choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania ▪ Stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności w ciągu 3 miesięcy przed badaniem ▪ Seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV ▪ Stosowane lub planowane szczepienie od 2 tygodni przed pierwszą dawką szczepionki w badaniu do 2 tygodni po ostatniej dawce szczepionki w badaniu ▪ Stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem ▪ Stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem ▪ Długoterminowa terapia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (> 2 tygodnie bez przerwy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem) ▪ Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę zawierającą którykolwiek z tych składników ▪ Małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia lub stosowanie leków przeciwkrzepliwych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki
Grupa etniczna, n (%)	

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

Charakterystyka populacji [^]	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [miesiące]	Obecność czynników ryzyka powikłań związanych z grypą, n (%)	rasa biała	Azjatycka	rasa czarna lub Afroamerykanie	Indianie Amerykańscy ^{&} lub natywne ludy Alaski	natywne ludy Hawajów lub rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku
QIV N=2721	1388 (51,0%)	19,7 (8,4)	30 (1,1%)	505 (18,6%)	1504 (55,3%)	261 (9,6%)	207 (7,6%)	0 (0,0%)
TIV-Vic, N=183	94 (51,4%)	19,7 (8,4)	3 (1,6%)	76 (41,5%)	0 (0,0%)	3 (1,6%)	102 (55,7%)	0 (0,0%)

[^] za czynniki ryzyka uznawano występowanie przewlekłych schorzeń układu oddechowego, serca, nerek, metabolicznych lub hematologicznych;

[&] jako Indianie Amerykańscy byli kwalifikowani również pacjenci z Ameryki Łacińskiej.

Wyjściowe różnice między grupami

Według autorów grupy były dobrze zbalansowane względem wyróżnionych paramterów.

Przebieg pacjenta	Rekrutacja	Randomizacja [^]	Nie ukończyli głównego etapu badania					Ukończyli główny etap badania	Losowo wybrani do powtórnego szczepienia czterowalentną	Ukończyli etap powtórnego szczepienia czterowalentną ^{&}
			Łącznie	SAEs niezwiązane ze szczepieniem	AEs niezwiązane ze szczepieniem	nieprzestrzeganie protokołu badania	utrata z obserwacji	decyzja pacjenta		
QIV		2721	162	5	3	62	32	60	2559	213
PBO	5806	2715	145	1	-	63	28	53	2570	41
TIV-Vic		183	10	-	-	5	1	4	173	-
TIV-Yam		186	7	-	-	2	-	5	179	-

SAEs (z ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs (z ang. *adverse events*) – zdarzenia niepożądane;

[^] 1 pacjent otrzymał dawkę preparatu placebo przed procesem randomizacji i przez to nie został przydzielony do żadnej z badanych grup;

[&] etapu tego nie ukończyło 4 pacjentów z grup QIV, z których 2 zakończyło badanie przez nieprzestrzeganie protokołu badania, a 2 zakończyło udział w badaniu przez swoją decyzję.

Wyniki**Analiza skuteczności**

Średnia geometryczna miana przeciwciał	TIV		QIV		
	N	GMT d56 (95% CI)	N	GMT d56 (95% CI)	GMTR TIV/QIV d56 (95% CI)
per-protocol					
A/H1N1	320	629 (530; 746)	300	650 (549; 769)	0,97 (0,76; 1,23)
A/H3N2	320	989 (845; 1158)	300	1075 (917; 1261)	0,92 (0,74; 1,15)
B/Victoria	152	806 (657; 988)	300	593 (519; 678)	1,36 (1,07; 1,73)
Full analysis set					
A/H1N1	351	632 (537; 743)	341	641 (547; 752)	0,99 (0,79; 1,24)
A/H3N2	351	1006 (867; 1167)	341	1071 (925; 1241)	0,94 (0,76; 1,16)
B/Victoria	172	835 (691; 1008)	341	623 (550; 706)	1,34 (1,07; 1,68)

Analiza bezpieczeństwa

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

Bezpieczeństwo	TIV			QIV		
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)
Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>)	216	362	59,7 (54,4; 64,8)	1017	1592	63,9 (61,5; 66,2)
Miejscowe AEs ogółem	124	361	34,3 (29,5; 39,5)	635	1591	39,9 (37,5; 42,4)
Ogólnoustrojowe AEs ogółem	180	362	49,7 (44,5; 55,0)	772	1592	48,5 (46,0; 51,0)
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>)	261	367	71,1 (66,2; 75,7)	1044	1614	64,7 (62,3; 67,0)
Nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką	7	367	1,9 (0,8; 3,9)	91	1614	5,6 (4,6; 6,9)
Nieprzewidywane, natychmiastowe AEs (<i>immediate</i>)	1	367	0,3 (0,0; 1,5)	1	1614	0,06 (0,0; 0,3)
Nieprzewidywane, natychmiastowe AEs związane ze szczepionką	0	367	0,0 (0,0; 1,0)	1	1614	0,06 (0,0; 0,3)
SAEs, nie związane ze szczepionką	14	367	3,8 (2,1; 6,3)	68	1614	4,2 (3,3; 5,3)
SAEs, związane ze szczepionką	0	367	0,0	1	1614	0,06
AESI	1	367	0,3 (0,0; 1,5)	29	2718	1,1 (0,7; 1,5)
Zakończenie badania z powodu AEs	0	367	0,0 (0,0; 1,0)	3	1614	0,2 (0,0; 0,5)
Zgony nie związane ze szczepionką	0	367	0,0 (0,0; 1,0)	4	1614	0,2 (0,1; 0,6)

Uwagi

- w przypadku grup TIV-Vic i TIV-Yam nie zastosowano zaślepienia, a w niniejszym raporcie rozpatrujemy porównanie TIV vs QIV – z tego powodu badanie potraktowano jako niezaślepienie; badanie było zaślepienie dla badacza (*investigator-blinded*) (preparat podawała dziecku osoba inna niż badacz) oraz rodziców/opiekunów dziecka jedynie w grupach QIV i PBO, czyli dla porównania, które nie jest analizowane w niniejszym raporcie
- analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z grup QIV i PBO, którzy ukończyli odpowiedni etap badania – analiza nie uwzględniona w niniejszym raporcie
- ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo; przewidywanych i nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych nie oceniano w kohorcie pacjentów z Republiki Dominikany w sezonie grypowym 2014/2015 na półkuli północnej, z Filipin w sezonie grypowym 2015 na półkuli południowej oraz z Włoch, Hiszpanii i Rumunii w sezonie grypowym 2015/2016 na półkuli północnej

15.9.4 Pepin 2016

Tabela 86. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pepin 2016.

Badanie Pepin 2016 [EudraCT: 2011-005374-33]

Metodyka

Rodzaj badania Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem

Vaxigrip

trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie
do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

Badanie *Pepin 2016* [EudraCT: 2011-005374-33]

Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	22 (4 w Polsce, 11 w Finlandii, 4 w Meksyku, 3 w Tajwanie)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 28 dni. Włączanie w okresie: od 12.09.2013 do 13.11.2013.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowana wielkość próby 1225 uczestników (875 dla grupy QIV i po 175 do każdej grupy TIV), była wystarczająca do stwierdzenia <i>non-inferiority</i> dla porównania QIV vs TIV w zakresie oceny HAI GMT, przy jednostronnym poziomie istotności wynoszącym 2,5%, progu <i>non-inferiority</i> wynoszącym 1,5, przy założeniu odchylenia standardowego $\log_{10}$ przekształconych mian wynoszącego 0,6 dla szczepów A i 0,5 dla szczepów B, ocenianych 80% uczestników oraz mocy statystycznej analizy pierwotnej (<i>non-inferiority</i>) rzędu 98,6% dla każdego szczepu A i 96,7% dla każdego szczepu B. całkowita wielkość grupy QIV zapewniała około 95% prawdopodobieństwo zaobserwowania jakiegokolwiek AEs przy rzeczywistej częstotliwości występowania wynoszącej 0,34%.		
Analiza statystyczna	Główna analiza (<i>non-inferiority</i>) wykonywana w populacji <i>per-protocol</i>, zdef. jako pacjenci poddani randomizacji, którzy ukończyli pełny schemat szczepienia, mieli pobraną próbkę krwi po ostatnim szczepieniu i ukończyli badanie zgodnie z protokołem. Opisowa analiza immunogenności przeprowadzona w populacji zdef. jako pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali szczepienie i u których dostępne były miana HAI zarówno w dniu 0, jak i 28 dni po ostatnim szczepieniu, zgodnie z otrzymanym szczepieniem. Analiza bezpieczeństwa wykonywana w populacji uczestników, którzy otrzymali szczepienie QIV lub TIV (łącznie Vic i Yam), zgodnie z otrzymanym szczepieniem. Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.		
Kryteria <i>non-inferiority</i> QIV vs TIV	Dla każdego szczepu <i>non-inferiority</i> wykazano, jeśli dwustronny 95% CI stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał HAI (GMT) pomiędzy QIV i TIV zawierającymi ten sam szczep linii B, obliczony przy założeniu rozkładu normalnego dla logarytmu stosunku średnich geometrycznych QIV/TIV, wynosił $>2/3$.		
Punkty końcowe	Główny punkt końcowy: - równoważność swoistych odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez QIV w porównaniu z TIV-vic i TIV-Yam Dodatkowy punkt końcowy: - bezpieczeństwo		

Interwencja		
QIV	TIV-Vic	TIV-Yam
Szczepionka czterowalentna (VaxigripTe-tra) zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2013/2013:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) - B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)	Szczepionka trójwalentna (Vaxigrip, Sanofi Pasteur) zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2013/2013:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)	Szczepionka trójwalentna (Vaxigrip) zawierająca szczepy: <u>sezon NH 2013/2013:</u> - A/California/7/2009 (H1N1) - A/Texas/50/2012 (H3N2) - B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)

Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.

Uczestnicy, którzy wcześniej nie otrzymali pełnego cyklu szczepień przeciwko grypie, otrzymali 2 dawki szczepionki w odstępie 28 dni; wszyscy pozostali otrzymali pojedynczą dawkę.

Badanie *Pepin 2016* [EudraCT: 2011-005374-33]

Populacja											
Kryteria włączenia	- wiek 3-8 lat - brak wcześniejszego pełnego schematu szczepienia przeciwko grypie										
Kryteria wykluczenia	- przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed 1. podaniem szczepionki lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji - przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania - otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych - stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania - długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy - nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu - rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości - zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania - obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji - umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki										
Charakterystyka populacji	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]					Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)				
QIV, N = 863	męska: 426 (49,4%) żeńska: 437 (50,6%)	5,11 (1,67)					azjatycka: 141 (16,3%) mieszana: 411 (47,6%) biała/kaukaska: 311 (36,0%) rdzenni mieszkańcy danego regionu (<i>primed</i>): 388 (45,0%)				
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji były na ogół dobrze zbalansowane między grupami.										
Przebieg pacjentów w próbie	Randomizacja, n (%)	Zaszczepieni, n (%)	Wycofanie z badania po 1. podaniu		Ukończenie badania (1. podanie), n (%)	2. podanie szczepionki, n (%)	Wycofanie z badania po 2. podaniu		Ukończenie badania (2. podanie), n (%)	Ukończenie badania, n (%)	
			decyzja pacjenta	SAEs			nieprzestrzeganie protokołu	decyzja pacjenta			
QIV	887 (100%)	884 (99,7%)	7 (0,8%)	1 (0,1%)	386 (43,5%)	491 (55,4%)	2 (0,2%)	12 (1,4%)	1 (0,1%)	478 (53,9%)	864 (97,4%)
TIV-Vic	181 (100%)	181 (100%)	1 (0,6%)	–	81 (44,8%)	99 (54,7%)	–	4 (2,2%)	1 (0,6%)	94	175
TIV-Yam	174 (100%)	173 (99,4%)	2 (1,1%)	–	76 (43,7%)	96 (55,2%)	–	2 (1,1%)	1 (0,6%)	93	169
Wyniki											
Ocena skuteczności											

Badanie *Pepin 2016* [EudraCT: 2011-005374-33]

Średnia geometryczna przeciwciał	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d28-56 (95% CI)								
	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d28-56 (95% CI)	GMTR d28-56/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d28-56 (95% CI)	GMTR d28-56/d0 (95% CI)									
per-protocol																	
A/H1N1	327	bd.	1127 (989; 1285)	bd.	819	bd.	979 (902; 1064)	bd.	1,15 (0,99; 1,34)								
A/H3N2	327	bd.	1715 (1 518; 1937)	bd.	819	bd.	1559 (1440; 1688)	bd.	1,10 (0,95; 1,27)								
B/Victoria	168	bd.	1140 (933; 1394)	bd.	819	bd.	1044 (948; 1151)	bd.	1,09 (0,87; 1,36)								
Full analysis set																	
A/H1N1	344	149 (122; 183)	1141 (1006; 1295)	7,65 (6,54; 8,95)	863	142 (125; 161)	971 (896; 1052)	6,86 (6,24; 7,53)	1,18 (1,01; 1,36)								
A/H3N2	344	229 (185; 284)	1746 (1551; 1964)	7,61 (6,39; 9,05)	863	209 (182; 240)	1568 (1451; 1695)	7,49 (6,72; 8,35)	1,11 (0,97; 1,28)								
B/Victoria	176	62,8 (47,7; 82,7)	1120 (921; 1361)	17,8 (14,5; 22,0)	863	61,6 (54,3; 69,8)	1050 (956; 1154)	17,1 (15,5; 18,8)	1,07 (0,86; 1,32)								
Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)	TIV				QIV				Różnica (95% CI) TIV vs QIV								
	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)			N	Odsetek serokonwersji (95% CI)											
	A/H1N1	344	65,7 (60,4; 70,7)			863	65,7 (62,4; 68,9)			0,00 (-5,94; 5,93)							
	A/H3N2	344	67,7 (62,5; 72,6)			863	64,8 (61,5; 68,0)			2,96 (-2,92; 8,84)							
	B/Victoria	176	90,3 (85,0; 94,3)			863	84,8 (82,3; 87,2)			5,52 (0,54; 10,50)							
Odsetek osób szczególnie uzyskujących seroprotekcję (SPR)	TIV				QIV												
	N	SPR d0 (95% CI)	SPR d28-56 (95% CI)		N	SPR d0 (95% CI)	SPR d28-56 (95% CI)										
	A/H1N1	344	77,3 (72,5; 81,6)	98,8 (97,0; 99,7)		863	76,4 (73,4; 79,2)	98,7 (97,7; 99,4)									
	A/H3N2	344	79,4 (74,7; 83,5)	100,0 (98,9; 100,0)		863	78,1 (75,2; 80,8)	99,8 (99,2; 100,0)									
	B/Victoria	176	65,9 (58,4; 72,9)	99,4 (96,9; 100,0)		863	60,8 (57,5; 64,1)	98,7 (97,7; 99,4)									
Ocena bezpieczeństwa																	
Bezpieczeństwo	TIV				QIV												
	n	N	% (95% CI)		n	N	% (95% CI)										
Przewidywane AEs (solicited reactions)										254	354	71,8 (66,8; 76,4)		622	882	70,5 (67,4; 73,5)	
Miejscowe AEs ogółem										221	354	62,4 (57,2; 67,5)		550	882	62,4 (59,1; 65,6)	
Ból										196	354	55,4 (50,0; 60,6)		498	882	56,5 (53,1; 59,8)	
Zaczerwienienie (erythema)										79	354	22,3 (18,1; 27,0)		180	882	20,4 (17,8; 23,2)	
Obrzęk (swelling)										71	354	20,1 (16,0; 24,6)		181	882	20,5 (17,9; 23,3)	

Badanie <i>Pepin 2016</i> [EudraCT: 2011-005374-33]						
Stwardnienie (<i>induration</i>)	50	354	14,1 (10,7; 18,2)	145	882	16,4 (14,1; 19,1)
Wybroczyny (<i>ecchymosis</i>)	22	354	6,2 (3,9; 9,3)	51	882	5,8 (4,3; 7,5)
Miejscowe AEs o nasileniu 3 stopnia	15	354	4,2 (2,4; 6,9)	50	882	5,7 (4,2; 7,4)
Ogólnoustrojowe AEs ogółem	161	354	45,5 (40,2; 50,8)	431	882	48,9 (45,5; 52,2)
Gorączka	23	353	6,5 (4,2; 9,6)	74	879	8,4 (6,7; 10,5)
Ból głowy	68	354	19,2 (15,2; 23,7)	227	882	25,7 (22,9; 28,8)
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)	100	354	28,2 (23,6; 33,2)	271	882	30,7 (27,7; 33,9)
Ból mięśni	95	354	26,8 (22,3; 31,8)	251	882	28,5 (25,5; 31,6)
Drżenie (<i>shivering</i>)	32	354	9,0 (6,3; 12,5)	99	882	11,2 (9,2; 13,5)
Ogólnoustrojowe AEs o nasileniu 3 stopnia	12	354	3,4 (1,8; 5,8)	37	882	4,2 (3,0; 5,7)
Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>)	126	354	35,6 (30,6; 40,8)	367	884	41,5 (38,2; 44,8)
Nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką	7	354	2,0 (0,8; 4,0)	29	884	3,3 (2,2; 4,7)
Zapalenie nosa i gardła	21	354	6,2	61	884	7,1
Zapalenie górnych dróg oddechowych	14	354	4,2	33	884	3,8
Nieprzewidywane, natychmiastowe AEs (<i>immediate unsolicited reactions</i>)	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	1	884	0,1 (0,0; 0,6)
Nieprzewidywane, natychmiastowe AEs związane ze szczepionką	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	1	884	0,1 (0,0; 0,6)
SAEs, nie związane ze szczepionką	1	354	0,3 (0,0; 1,6)	4	884	0,5 (0,1; 1,2)
	1	354	0,3 (0,0; 1,6)	10	884	1,1 (0,5; 2,1)
AESI	1	354	0,003 (0,0; 1,0)	1	884	0,1 (0,0; 0,6)
AEs o nasileniu 3 stopnia	9	354	2,5 (1,2; 4,8)	18	884	2,0 (1,2; 3,2)
AEs o nasileniu 3 stopnia związane ze szczepionką	2	354	0,6 (0,1; 2,0)	2	884	0,2 (0,0; 0,8)
Zakończenie badania z powodu AEs	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	1	884	0,1 (0,0; 0,6)
Zgony nie związane ze szczepionką	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	0	884	0,0 (0,0; 0,4)
Uwagi						
▪ miano przeciwciał (HAI) oceniano wyjściowo i po 28 dniach od szczepienia w przypadku zastosowania pojedynczej dawki, i po 56 dniach od szczepienia w przypadku zastosowania podwójnej dawki szczepionki,						

15.9.5 Greenberg 2013

Tabela 87. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Greenberg 2013*.

Greenberg 2013			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją II fazy		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	3 (USA)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	21 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano uwzględnienie 570 uczestników (po 190 w każdej grupie szczepienia), co (przy założeniu utraty uczestników na poziomie 11%) pozwoliłoby na ocenę około 504 osób (168 na grupę) i liczba ta zapewniłaby moc statystyczną 80,2% do oceny hipotezy o nie mniejszej immunogenności (stosunek GMT po szczepieniu) ocenianych szczepionek		
Analiza statystyczna	- Testowano hipotezę non-inferiority w zakresie oceny immunogenności, w kontekście stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu (w 21 dniu) - Próg <i>non-inferiority</i>: wartość dolnej granicy 95% CI >0,66		
Punkty końcowe	- Immunogenność - Bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Vic (2009/2010) – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Yam (2008/2009) – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepionkę QIV – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur - Składy wirusowe szczepionek: - A/H1N1: A/Brisbane/59/2007 - A/H3N2: A/Uruguay/716/2007 [podobny do A/Brisbane/10/2007], - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 - B/Yamagata: B/Florida/04/2006			
Populacja			
Kryteria włączenia	- wiek ≥ 18 lat - osoby w dobrym stanie zdrowia		
Kryteria wykluczenia	- ciąża lub karmienie piersią - alergia na jajka, białko kurze i inne składniki szczepionki - ciężkie AEs po podaniu jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie - potwierdzona grypa lub szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania - schorzenie dotyczące układu immunologicznego lub terapia immunosupresyjna w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania - zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie - ostre schorzenie z lub bez gorączki w ciągu 72 godzin poprzedzających włączenie do badania - otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki w ciągu 14 dni przed włączeniem do próby		

Greenberg 2013

- transfuzja krwi lub otrzymanie produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączenie do badania

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
TIV-Vic	190	55,0 (18,4) (zakres: 20,0-88,1)	▪ Męska: 61 (32,0%) ▪ Żeńska: 129 (68,0%)	▪ Biała: 165 (87,0%) ▪ Czarna: 23 (12,0%) ▪ Latynoska: 1 (<1%) ▪ Azjatycka: 0 (0,0%) ▪ Inna: 1 (<1%)
TIV-Yam	190	54,9 (17,5) (zakres: 18,7-87,2)	▪ Męska: 66 (35,0%) ▪ Żeńska: 124 (65,0%)	▪ Biała: 166 (87,0%) ▪ Czarna: 19 (10,0%) ▪ Latynoska: 1 (<1%) ▪ Azjatycka: 2 (1,0%) ▪ Inna: 2 (1,0%)
QIV	190	56,7 (17,2) (zakres: 18,0-89,7)	▪ Męska: 60 (32,0%) ▪ Żeńska: 130 (68,0%)	▪ Biała: 173 (91,0%) ▪ Czarna: 13 (7,0%) ▪ Latynoska: 0 (0,0%) ▪ Azjatycka: 0 (0,0%) ▪ Inna: 4 (2,0%)

Wyjściowe różnice między grupami

Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami

Przeptyw pacjentów w próbie	Rekrutacja	Randomizacja	Podanie szczepionki	Ocena immunogenności	Ocena bezpieczeństwa
TIV-Vic	590	190	190 (100%)	187 (98,4%)	190 (100%)
TIV-Yam		190	190 (100%)	188 (98,9%)	190 (100%)
QIV		190	190 (100%)	189 (99,5%)	190 (100%)
Ogółem		570 (96,6%)	570 (100%)	564 (98,9%)	570 (100%)

Wyniki

Analiza skuteczności

Średnie geometryczne miana przeciwciał, populacja osób 18-60 lat

Szczep	TIV			QIV			TIV vs QIV
	N	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	N	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	GMTR TIV/QIV d21 (95% CI)
A/H1N1	93	250,0 (197,0; 318,0)	7,6 (5,6; 10,2)	94	221,0 (175,0; 277,0)	5,2 (4,0; 6,8)	1,13 (0,81; 1,58)
A/H3N2	93	431,0 (326,0; 570,0)	14,0 (10,0; 19,6)	94	289,0 (219,0; 383,0)	7,3 (5,5; 9,8)	1,49 (1,00; 2,21)
B/Victoria	93	159,0 (129,0; 196,0)	6,8 (5,3; 8,8)	94	132,0 (102,0; 170,0)	5,2 (4,1; 6,6)	1,20 (0,87; 1,68)

Średnie geometryczne miana przeciwciał, populacja osób >60 lat

Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV

Greenberg 2013

	N	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	N	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	GMTR TIV/QIV d21 (95% CI)
A/H1N1	94	84,5 (68,9; 104,0)	2,9 (2,3; 3,5)	96	118,0 (95,2; 147,0)	5,0 (4,0; 6,3)	0,72 (0,53; 0,97)
A/H3N2	94	213,0 (167,0; 271,0)	5,2 (4,0; 6,8)	96	305,0 (231,0; 404,0)	5,7 (4,3; 7,5)	0,70 (0,48; 1,01)
B/Victoria	94	82,4 (66,3; 102,0)	2,8 (2,3; 3,4)	96	78,3 (63,1; 97,2)	3,4 (2,8; 4,2)	1,05 (0,78; 1,43)

Odstek serokonwersji, populacja osób 18-60 lat

Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV
	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
A/H1N1	93	69 (bd.)	94	60 (bd.)	9,24 (-4,43; 22,92)
A/H3N2	93	79 (bd.)	94	67 (bd.)	11,47 (-1,18; 24,12)
B/Victoria	93	71 (bd.)	94	60 (bd.)	11,39 (-2,15; 24,94)

Odstek serokonwersji, populacja osób >60 lat

Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV
	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
A/H1N1	94	42 (bd.)	96	58 (bd.)	-16,84 (-30,86; -2,83)
A/H3N2	94	61 (bd.)	96	58 (bd.)	2,30 (-11,65; 16,26)
B/Victoria	94	41 (bd.)	96	47 (bd.)	-5,39 (-19,49; 8,72)

Odstek seroprotekcji (SPR), populacja osób 18-60 lat

Szczep	TIV		QIV	
	N	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d21 (95% CI)
A/H1N1	93	96,0 (bd.)	94	97,0 (bd.)
A/H3N2	93	97,0 (bd.)	94	96,0 (bd.)
B/Victoria	93	96,0 (bd.)	94	89,0 (bd.)

Odstek seroprotekcji (SPR), populacja osób >60 lat

Szczep	TIV		QIV	
	N	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d21 (95% CI)
A/H1N1	94	84,0 (bd.)	96	89,0 (bd.)
A/H3N2	94	96,0 (bd.)	96	94,0 (bd.)
B/Victoria	94	84,0 (bd.)	96	81,0 (bd.)

Analiza bezpieczeństwa, TIV-Vic vs QIV (N = 190 vs N = 190)

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe
 - Ból: 52,1% vs 47,4%
 - Zaczerwienienie (*erythema*): 1,6% vs 1,1%
 - Obrzęk (*swelling*): 3,2% vs 0,5%

Greenberg 2013

- Stwardnienie (*induration*): 1,6% vs 0,5%
- Wybroczyny (*ecchymosis*): 0,5% vs 0,5%
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe w 3 lub 4 stopniu nasilenia:
 - Ból: 0,53% vs 0,53%
 - Zaczerwienienie (*erythema*): 0% vs 0%
 - Obrzęk (*swelling*): 0% vs 0%
 - Stwardnienie (*induration*): 0% vs 0%
 - Wybroczyny (*ecchymosis*): 0% vs 0%
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogółem: 38,4% vs 33,7%
 - Gorączka: 0,5% vs 0%
 - Ból głowy: 18,4% vs 15,8%
 - Złe samopoczucie (*malaise*): 14,7% vs 10,5%
 - Ból mięśni: 25,3% vs 23,7%
 - Drżenie (*shivering*): 14,7% vs 2,6%
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia:
 - Gorączka: 0% vs 0%
 - Ból głowy: 0,53% vs 0,53%
 - Złe samopoczucie (*malaise*): 1,05% vs 1,05%
 - Ból mięśni: 0% vs 0%
 - Drżenie (*shivering*): 0% vs 0%
- Pozostałe raportowane AEs:
 - Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 23,7% vs 17,4%
 - SAEs: 0% vs 0,53%
 - AEs prowadzące do zakończenia badania: 0% vs 0%
 - Zgony: 0% vs 0%

Uwagi

- Brak uwag

15.9.6 Greenberg 2017Tabela 88. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Greenberg 2017.

Greenberg 2017			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją III fazy		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	12 (USA)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	21 dni		

Greenberg 2017

Oszacowanie wielkości próby	Przy założeniu utraty uczestników badania nie większej niż 5%, ustalono że 225 osób w każdej z grup pozwoli na ocenę nie mniejszej immunogenności (stosunek GMT po szczepieniu) pomiędzy szczepionkami 3 i 4 walentnymi, z mocą statystyczną 90,3%			
Analiza statystyczna	- Testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> oraz <i>superiority</i> w zakresie oceny immunogenności, w kontekście stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu (w 21 dniu) oraz w kontekście różnic w odsetku osób uzyskujących serokonwersję - Próg <i>non-inferiority</i>: - GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >0,66 - Serokonwersja: wartość dolnej granicy 95% CI dla różnicy w odsetku >-10% - Próg <i>superiority</i>: - GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >1,5 - Serokonwersja: wartość dolnej granicy 95% CI dla różnicy w odsetku > 10%			
Punkty końcowe	- Immunogenność - Bezpieczeństwo			
Interwencja i komparatory				
1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Vic – Fluzone, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Yam – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur 1 grupa otrzymująca szczepionkę QIV – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur - Składy wirusowe szczepionek: - A/H1N1: A/California/07/2009 - A/H3N2: A/Victoria/210/2009, - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 - B/Yamagata: B/Florida/04/2006				
Populacja				
Kryteria włączenia	- zdrowe osoby w wieku 18-64 kwalifikowani do próby otwartej bez randomizacji - zdrowe osoby ≥ 65 r.ż. kwalifikowani do zaślepionej próby z randomizacją			
Kryteria wykluczenia	- alergia na białko jaja kurzego, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki - poważne reakcje poszczepienne w wywiadzie - otrzymanie szczepienia do 4 tygodni przed szczepieniem lub szczepienie przeciwko grypie po 1.08.2010 - zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie - podejrzenie lub rozpoznanie niedoboru odporności - otrzymywanie immunosupresji w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem lub długotrwałej terapii kortykosteroidami przez ponad 2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania - opóźnienie rozwojowe - zaburzenia neurologiczne - zaburzenia napadowe (seizure disorders) - otrzymanie preparatów krwi, krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do próby			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
TIV-Vic	225	72,8 (5,3) (zakres: 65,0-94,6)	- Męska: 99 (44,0%) - Żeńska: 126 (56,0%)	- Biała: 202 (89,8%) - Czarna: 4 (1,8%) - Latynoska: 17 (7,6%)

Greenberg 2017

				▪ Inna: 2 (0,9%)
TIV-Yam	225	72,8 (5,6) (zakres: 65,1-92,3)	▪ Męska: 104 (46,2%) ▪ Żeńska: 121 (53,8%)	▪ Biała: 205 (61,1%) ▪ Czarna: 2 (0,9%) ▪ Latynoska: 14 (6,2%) ▪ Inna: 4 (1,8%)
QIV	225	72,4 (5,7) (zakres: 65,1-92,2)	▪ Męska: 96 (42,7%) ▪ Żeńska: 129 (57,3%)	▪ Biała: 197 (87,6%) ▪ Czarna: 9 (4,0%) ▪ Latynoska: 19 (8,4%) ▪ Inna: 0 (0,0%)

Wyjściowe różnice między grupami Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami

Przepływ pacjentów w próbie	Skryning	Randomizacja	Podanie szczepionki	Ocena immunogenności	Ocena bezpieczeństwa
TIV-Vic		225	225 (100%)	219 (97,3%)	225 (100%)
TIV-Yam		225	225 (100%)	221 (98,2%)	225 (100%)
QIV	675	225	225 (100%)	220 (97,8%)	225 (100%)
Ogółem		675 (100%)	675 (100%)	660 (97,8%)	675 (100%)

Wyniki

Analiza skuteczności

Średnie geometryczne miana przeciwciał

Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d21
	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	
A/H1N1	219	24,8 (20,4; 30,1)	269,0 (181,0; 332,5)	3,9 (2,8; 5,4)	220	21,7 (17,9; 26,3)	231,0 (184,7; 284,9)	4,1 (3,4; 4,9)	1,16 (0,80; 1,69)
A/H3N2	219	48,3 (40,0; 58,4)	291,0 (100,2; 171,4)	2,8 (2,3; 3,6)	220	52,3 (42,1; 65,0)	501,0 (325,7; 452,8)	3,3 (2,7; 4,0)	0,58 (0,42; 0,80)
B/Victoria	219	29,0 (25,0; 33,7)	57,9 (68,3; 101,1)	2,1 (1,7; 2,4)	220	27,1 (23,3; 31,5)	73,8 (103,1; 137,3)	3,0 (2,6; 3,4)	0,78 (0,62; 1,00)

Odstek serokonwersji

Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV
	N	Odstek serokonwersji (95% CI)	N	Odstek serokonwersji (95% CI)	Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
A/H1N1	219	66,7 (60,0; 72,9)	220	65,9 (59,2; 72,1)	0,76 (-8,09; 9,60)
A/H3N2	219	55,7 (48,9; 62,4)	220	69,1 (62,5; 75,1)	-13,38 (-22,36; -4,41)
B/Victoria	219	18,7 (13,8; 24,5)	220	28,6 (22,8; 35,1)	-9,91 (-17,81; -2,02)

Greenberg 2017

Odstek seroprotekcji (SPR)

Szczep	TIV			QIV		
	N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)
A/H1N1	219	45,8 (32,7; 59,2)	91,3 (86,8; 94,7)	220	31,7 (25,6; 38,2)	91,4 (56,8; 94,7)
A/H3N2	219	45,8 (32,7; 59,2)	95,4 (91,8; 97,8)	220	53,8 (47,0; 60,6)	100,0 (98,3; 100,0)
B/Victoria	219	35,6 (23,6; 49,1)	71,7 (65,2; 77,6)	220	48,9 (42,1; 55,7)	77,7 (71,6; 83,0)

Analiza bezpieczeństwa, TIV-Vic vs QIV (N = 225 vs N = 225), % (95% CI)

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe: 29,5 (23,6; 35,9) vs 33,5 (27,3; 40,1)
 - Ból: 28,60 (22,8; 35,0) vs 32,6 (26,5; 39,2)
 - Zaczzerwienienie (*erythema*): 1,3 (0,3; 3,9) vs 2,7 (1,0; 5,7)
 - Obrzęk (*swelling*): 1,3 (0,3; 3,9) vs 1,8 (0,5; 4,5)
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,9 (0,1; 3,2)
 - Ból: 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,9 (0,1; 3,2)
 - Zaczzerwienienie (*erythema*): 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,0 (0,0; 1,6)
 - Obrzęk (*swelling*): 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,0 (0,0; 1,6)
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogółem: 24,1 (18,7; 30,3) vs 24,6 (19,1; 30,7)
 - Gorączka: 0,0 (0,0; 1,6) vs 1,3 (0,3; 3,9)
 - Ból głowy: 11,6 (7,7; 16,5) vs 13,4 (9,2; 18,6)
 - Złe samopoczucie (*malaise*): 6,3 (3,5; 10,3) vs 10,7 (7,0; 15,5)
 - Ból mięśni: 18,3 (13,5; 24,0) vs 18,3 (13,5; 24,0)
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,4 (0,0; 2,5)
 - Gorączka: 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,4 (0,0; 2,5)
 - Ból głowy: 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,4 (0,0; 2,5)
 - Złe samopoczucie (*malaise*): 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,4 (0,0; 2,5)
 - Ból mięśni: 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,4 (0,0; 2,5)
- Pozostałe raportowane AEs:
 - Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 10,7% vs 12,4%
 - Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) natychmiastowe: 0% vs 0%
 - Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) związane ze szczepieniem: 2,7% vs 2,7%
 - SAEs: 0,9% vs 0%
 - SAEs związane z leczeniem: 0% vs 0%
 - Zgony: 0% vs 0%

Uwagi

- Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie (uczestnicy, badacze); nie podano żadnych szczegółów odnośnie metody utrzymania zaślepienia

15.9.7 Pépin 2013

Tabela 89. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pépin 2013*.

Badanie <i>Pepin 2013</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z częściowym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie dla grupy QIV; dla grupy TIV, nieuwzględnionej w niniejszym raporcie, ocenę prowadzono bez zaślepienia		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	18 (14 we Francji i 4 w Niemczech)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Próbę zaplanowano tak, by włączyć 1568 pacjentów (784 w wieku 18-60 lat i 784 w wieku > 60 lat), aby z mocą > 96% przeprowadzić ocenę zaplanowanych punktów końcowych, przy założeniu jednostronnego poziomu $\alpha = 2,5\%$. W grupie QIV szacowano, że włączenie 1120 pacjentów pozwoli na ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych z około 95% prawdopodobieństwem zaobserwowania jakiegokolwiek AEs z rzeczywistą częstością 0,27%		
Analiza statystyczna	▪ Testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> oraz <i>superiority</i> w zakresie oceny immunogenności, w kontekście stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu (w 21 dniu) ▪ Próg <i>non-inferiority</i>: GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >0,667 ▪ Próg <i>superiority</i>: GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >1		
Punkty końcowe	Główny punkt końcowy: ▪ wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez QIV w porównaniu z TIV Dodatkowe punkty końcowe: ▪ bezpieczeństwo		
Interwencja			
▪ 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Vic (2010/2011) – Vaxigrip, producent Sanofi Pasteur ▪ 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Yam – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur ▪ 1 grupa otrzymująca szczepionkę QIV – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur ▪ Składy wirusowe szczepionek: • A/H1N1: A/California/07/2009, • A/H3N2: A/Victoria/210/2009 • B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 • B/Yamagata: B/Florida/04/2006			
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ wiek ≥ 18 lat ▪ brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formułacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2011-2012		
Kryteria wykluczenia	▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki ▪ ciężkie reakcje niepożądane (<i>serious adverse reactions</i>) po otrzymaniu jakiegokolwiek szczepionki w wywiadzie		

Badanie Pepin 2013

- stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności
- przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania
- długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy
- otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych
- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu w ocenie badacza lub z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- ciąża lub laktacja
- kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)	
TIV-Vic	226	55,1 (16,9)	■ Męska: 108 (47,8%) ■ Żeńska: 118 (52,2%)	■ Biała: 224 (99,1%) ■ Czarna:2 (0,9%) ■ Azjatycka: 0 (0,0%) ■ Inna: 0 (0,0%) ■ bd.: 0 (0,0%)	
TIV-Yam	223	56,0 (16,3)	■ Męska: 84 (37,7%) ■ Żeńska: 139 (62,3%)	■ Biała: 219 (98,2%) ■ Czarna:2 (0,9%) ■ Azjatycka: 1 (0,4%) ■ Inna: 1 (0,4%) ■ bd.: 0 (0,0%)	
QIV	1112	55,1 (16,8)	■ Męska: 457 (41,1%) ■ Żeńska: 655 (58,9%)	■ Biała: 1097 (98,7%) ■ Czarna: 4 (0,4%) ■ Azjatycka: 7 (0,6%) ■ Inna: 3 (0,3%) ■ bd.: 1 (0,1%)	
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami				
Przeptyw pacjentów w próbie	Skryning	Randomizacja	Podanie szczepionki	Ocena immunogenności	Ocena bezpieczeństwa
TIV-Vic	1568	Bd.	226	226	226
TIV-Yam			223	223	223
QIV			1115	1115	1116
Ogółem		bd.	1564 (99,7%)	1564 (99,7%)	1565 (99,8%)

Wyniki

Ocena skuteczności

Badanie Pepin 2013

Średnie geometryczne miana przeciwciał, populacja osób 18-60 lat

Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d21
	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	
A/H1N1	113	39,0 (27,1; 53,5)	558,9 (429,4; 730,1)	14,7 (10,5; 20,5)	556	39,0 (33,0; 46,9)	550,4 (492,2; 613,1)	14,3 (12,3; 16,6)	1,02 (0,76; 1,35)
A/H3N2	113	31,5 (23,5; 42,0)	595,0 (461,6; 767,5)	19,4 (13,9; 27,2)	556	28,8 (24,2; 34,1)	417,3 (375,0; 466,2)	14,6 (12,7; 16,9)	1,43 (1,08; 1,88)
B/Victoria	113	69,6 (51,1; 95,3)	840,0 (664,2; 1 062,0)	12,1 (8,3; 17,6)	556	54,4 (47,8; 61,7)	655,6 (595,5; 718,4)	12,2 (10,6; 14,1)	1,28 (1,00; 1,65)

Średnie geometryczne miana przeciwciał, populacja osób >60 lat

Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d21
	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	
A/H1N1	113	30,7 (19,6; 41,8)	218,6 (160,6; 289,6)	6,8 (5,1; 9,1)	556	29,9 (26,5; 33,3)	233,9 (202,2; 256,7)	7,7 (6,8; 8,7)	0,93 (0,68; 1,28)
A/H3N2	113	34,7 (21,9; 47,5)	329,8 (254,3; 432,3)	9,0 (6,6; 12,3)	556	41,6 (34,7; 48,4)	294,2 (261,0; 330,0)	6,8 (6,0; 7,7)	1,12 (0,84; 1,50)
B/Victoria	113	50,6 (35,3; 66,0)	255,9 (201,5; 322,4)	5,0 (3,7; 6,7)	556	58,4 (52,4; 64,3)	281,5 (254,2; 306,1)	4,8 (4,3; 5,4)	0,91 (0,71; 1,17)

Odstek serokonwersji, populacja osób 18-60 lat

Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV
	N	Odstek serokonwersji (95% CI)	N	Odstek serokonwersji (95% CI)	Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
A/H1N1	113	71,7 (62,4; 79,8)	556	72,2 (68,3; 75,9)	-0,44 (-9,55; 8,66)
A/H3N2	113	77,0 (68,1; 84,4)	556	74,5 (70,6; 78,0)	2,53 (-6,03; 11,10)
B/Victoria	113	61,1 (51,4; 70,1)	556	69,2 (65,2; 73,1)	-8,18 (-17,96; 1,59)

Odstek serokonwersji, populacja osób >60 lat

Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV
	N	Odstek serokonwersji (95% CI)	N	Odstek serokonwersji (95% CI)	Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
A/H1N1	113	54,9 (45,2; 64,2)	556	59,2 (55,0; 63,3)	-4,31 (-14,35; 5,74)
A/H3N2	113	62,8 (53,2; 71,7)	556	56,6 (52,4; 60,8)	6,18 (-3,64; 15,99)

Badanie Pepin 2013

B/Victoria	113	42,5 (33,2; 52,1)	556	46,1 (41,9; 50,4)	-3,57 (-13,58; 6,45)

Odstek seroprotekcji (SPR), populacja osób 18-60 lat

Szczep	TIV		QIV	
	N	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d21 (95% CI)
A/H1N1	113	96,5 (91,2; 99,0)	556	96,4 (94,5; 97,8)
A/H3N2	113	97,3 (92,4; 99,4)	556	97,1 (95,4; 98,3)
B/Victoria	113	99,1 (95,2; 100,0)	556	99,5 (98,4; 99,9)

Odstek seroprotekcji (SPR), populacja osób >60 lat

Szczep	TIV		QIV	
	N	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d21 (95% CI)
A/H1N1	113	89,4 (82,2; 94,4)	556	90,1 (87,3; 92,4)
A/H3N2	113	95,6 (90,0; 98,5)	556	93,7 (91,3; 95,6)
B/Victoria	113	96,5 (91,2; 99,0)	556	97,5 (95,8; 98,6)

Analiza bezpieczeństwa

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe, osoby w wieku 18-60 lat, TIV vs QIV (N = 223 vs N = 557)
 - Ból: 51,80% vs 59,43%
 - Zaczerwienienie (*erythema*): 11,37% vs 9,87%
 - Obrzęk (*swelling*): 4,58% vs 5,39%
 - Stwardnienie (*induration*): 5,45% vs 6,10%
 - Wybroczyny (*ecchymosis*): 1,04 vs 0,72
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe: osoby w wieku >60 lat, TIV vs QIV (N = 226 vs N = 559)
 - Ból: 25,32% vs 29,87%
 - Zaczerwienienie (*erythema*): 6,42 vs 6,26%
 - Obrzęk (*swelling*): 2,81% vs 3,76%
 - Stwardnienie (*induration*): 1,92% vs 3,58%
 - Wybroczyny (*ecchymosis*): 0,00% vs 0,36%
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, TIV vs QIV (N = 223 vs N = 557):
 - Gorączka: 1,12% vs 1,97%
 - Ból głowy: 31,18% vs 31,78%
 - Złe samopoczucie (*malaise*): 15,55% vs 17,41%
 - Ból mięśni: 26,57% vs 30,34%
 - Drżenie (*shivering*): 7,87% vs 11,31%
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe: osoby w wieku >60 lat, TIV vs QIV (N = 226 vs N = 559)
 - Gorączka: 1,5% vs 0,7%
 - Ból głowy: 13,4% vs 16,1%
 - Złe samopoczucie (*malaise*): 7,8% vs 7,5%
 - Ból mięśni: 10,8% vs 15,4%
 - Drżenie (*shivering*): 6,4% vs 4,1%
- Pozostałe raportowane AEs:
 - Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 91/449, 20,3% (16,6%; 24,3%) vs 237/1116, 21,2% (18,9%; 23,8%)

Badanie Pepin 2013

- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) związane ze szczepieniem: 20/449, 4,5% (2,7%; 6,8%) vs 75/1116, 6,7% (5,3%; 8,4%)
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) natychmiastowe (ang. *immediate*): 0/449, 0,0% (0,0%; 0,8%) vs 1/1116, 0,1% (0,0%; 0,5%)
- SAEs: 8/449, 1,8% (0,8%; 3,5%) vs 26/1116, 2,3% (1,5%; 3,4%)
- SAEs związane ze szczepieniem: 0% vs 0%
- Zgon: 0/449, 0,0% (0,0%; 0,8%) vs 2/1116, 0,2% (0,0%; 0,6%)

Uwagi

- Badanie podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Vic, bez zaślepienia dla szczepionki TIV-Yam; nie podano szczegółów odnośnie metody utrzymania zaślepienia

15.9.8 Sesay 2018

Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Sesay 2018.

Badanie Sesay 2018			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z częściowym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie dla grupy IIV4 i IIV3-2 (stosowana na rynku, nie włączona do oceny); dla grupy IIV3-1 (eksperymentalnej), nieuwzględnionej w niniejszym raporcie, ocenę prowadzono z zaślepieniem pacjentów		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	15 (3 w Belgii, 3 we Francji, 4 w Niemczech, 5 w Polsce)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni w celu oceny skuteczności; okres obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa szczepionki wynosił 6 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Próbę zaplanowano tak, by włączyć 278 do grupy QIV oraz po 139 do pozostałych grup, w których zastosowano szczepionki TIV (łącznie 2224 osób), aby z mocą >90% dokonać oceny zaplanowanych punktów końcowych		
Analiza statystyczna	▪ Testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> oraz <i>superiority</i> w zakresie oceny immunogenności, w kontekście stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu (w 21 dniu) ▪ Próg <i>non-inferiority</i>: GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >0,667 ▪ Próg <i>superiority</i>: GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >1		
Punkty końcowe	Główne punkty końcowe: ▪ wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez IIV niezależnie od serii szczepionki ▪ wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez QIV w porównaniu z IIV3 Dodatkowe punkty końcowe: ▪ potwierdzenie wyższości odpowiedzi szczepu B/Victoria w szczepionce QIV w porównaniu do IIV3-2 po 21 dni od zaszczepienia w całej populacji ▪ potwierdzenie wyższości odpowiedzi szczepu B/Yamagata w szczepionce QIV w porównaniu do IIV3-1 ▪ bezpieczeństwo		

Badanie Sesay 2018

Interwencja

- 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV (szczep B/Victoria) – nie podano nazwy, producent Sanofi Pasteur
- 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Yam – szczepionka Vaxigrip produkowana przez Sanofi Pasteur
- 3 grupy otrzymujące szczepienie QIV (różne partie produktu) – VaxigripTetra, producent Sanofi Pasteur
- Składy wirusowe szczepionek:
 - A/H1N1: A/California/7/2009,
 - A/H3N2 A/Texas/50/2012
 - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008
 - B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012

Populacja

Kryteria włączenia	wiek ≥ 18 lat			
Kryteria wykluczenia	- przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu badania - zaszczepienie sezonowe przeciw grypie preparatem o formułacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) 2014 lub dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2014-2015 - otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych - stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania - długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy - nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu - małopłytkowość - zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania - obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji - umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki - ciąża lub laktacja - kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
TIV-Vic	279	55,6 (16,9)	- Męska: 126 (45,3%) - Żeńska: 152 (54,7%)	- Biała: 275 (98,9%) - Inna: 3 (1,1%)
TIV-Yam	276	53,7 (18,6)	- Męska: 124 (45,1%) - Żeńska: 151 (54,9%)	- Biała: 271 (98,5%) - Inna: 4 (1,5%)
QIV	1670	54,7 (18,1)	- Męska: 771 (46,2%) - Żeńska: 895 (53,6%)	- Biała: 1654 (99,0%) - Inna: 12 (0,7%)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami			

Badanie Sesay 2018

Przepływ pacjentów w próbie	Skryning	Randomizacja	Podanie szczepionki	Ocena immunogenności	Ocena bezpieczeństwa
TIV-Vic	2225	279	279 (100%)	278 (99,6%)	279 (100%)
TIV-Yam		276	276 (100%)	275 (99,6%)	276 (100%)
QIV		1670	1668 (99,9%)	1665 (99,7%)	1668 (99,9%)
Ogółem		2225 (100%)	2223 (99,9%)	2218 (99,7%)	2223 (99,9%)

Wyniki

Ocena skuteczności

Średnie geometryczne miana przeciwciał, populacja osób 18-60 lat

Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d21
	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	
A/H1N1	278	66,7 (54,9; 80,9)	685,0 (587,0; 800,0)	10,3 (9,2; 11,5)	833	62,2 (55,6; 69,7)	608,0 (563,0; 657,0)	9,8 (8,7; 11,0)	1,13 (0,95; 1,34)
A/H3N2	278	42,2 (34,8; 51,0)	629,0 (543,0; 728,0)	14,9 (12,1; 18,4)	832	48,6 (43,3; 54,4)	498,0 (459,0; 541,0)	10,3 (9,2; 11,5)	1,26 (1,07; 1,49)
B/Victoria	140	64,5 (50,1; 83,0)	735,0 (615,0; 879,0)	11,4 (8,7; 15,0)	832	61,3 (55,3; 67,8)	708,0 (661,0; 760,0)	11,6 (10,4; 12,9)	1,04 (0,86; 1,26)

Średnie geometryczne miana przeciwciał, populacja osób >60 lat

Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d21
	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	
A/H1N1	275	44,4 (36,7; 53,6)	268,0 (228,0; 314,0)	6,0 (4,9; 7,4)	832	44,3 (39,9; 49,2)	219,0 (199,0; 241,0)	4,9 (4,5; 5,5)	1,22 (1,02; 1,47)
A/H3N2	274	70,8 (57,8; 86,7)	410,0 (352,0; 476,0)	5,8 (4,7; 7,1)	831	64,1 (57,3; 71,7)	359,0 (329,0; 391,0)	5,6 (5,0; 6,2)	1,14 (0,96; 1,36)
B/Victoria	138	65,4 (51,1; 83,7)	301,0 (244,0; 372,0)	4,6 (3,5; 6,1)	831	62,2 (56,2; 68,9)	287,0 (265,0; 311,0)	4,6 (4,2; 5,1)	1,05 (0,84; 1,31)

Odsetek serokonwersji, populacja osób 18-60 lat

Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV
	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
A/H1N1	278	65,1 (59,2; 70,7)	833	64,1 (60,7; 67,4)	1,00 (-5,48; 7,48)

Badanie Sesay 2018					
A/H3N2	278	73,4 (67,8; 78,5)	832	66,2 (62,9; 69,4)	7,16 (1,05; 13,26)
B/Victoria	140	70,0 (61,7; 77,4)	832	70,9 (67,7; 74,0)	-0,91 (-9,11; 7,28)
Odstek serokonwersji, populacja osób >60 lat					
Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV
	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	Różnica (95% CI)* TIV vs QIV
A/H1N1	275	50,2 (44,1; 56,2)	832	45,6 (42,1; 49,0)	4,63 (-2,18; 11,44)
A/H3N2	274	48,5 (42,5; 54,6)	831	47,5 (44,1; 51,0)	1,01 (-5,82; 7,83)
B/Victoria	138	43,5 (35,1; 52,2)	831	45,2 (41,8; 48,7)	-1,77 (-10,70; 7,17)
Odstek seroprotekcji (SPR), populacja osób 18-60 lat					
Szczep	TIV			QIV	
	N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d0 (95% CI) SPR d21 (95% CI)
A/H1N1	278	68,3 (62,5; 73,8)	97,1 (94,4; 98,7)	833	64,6 (61,2; 67,8) 98,2 (97,0; 99,0)
A/H3N2	278	55,8 (49,7; 61,7)	98,6 (96,4; 99,6)	832	58,5 (55,1; 61,9) 98,0 (96,7; 98,8)
B/Victoria	140	67,9 (59,4; 75,5)	100,0 (97,4; 100,0)	832	61,9 (58,5; 65,2) 99,8 (99,1; 100,0)
Odstek seroprotekcji (SPR), populacja osób >60 lat					
Szczep	TIV			QIV	
	N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d0 (95% CI) SPR d21 (95% CI)
A/H1N1	275	59,3 (53,2; 65,1)	94,5 (91,2; 96,9)	832	57,7 (54,3; 61,1) 90,6 (88,4; 92,5)
A/H3N2	274	67,9 (62,0; 73,4)	97,8 (95,3; 99,2)	831	65,8 (62,5; 69,0) 96,1 (94,6; 97,4)
B/Victoria	138	70,3 (61,9; 77,8)	95,7 (90,8; 98,4)	831	65,9 (62,6; 69,2) 96,5 (95,0; 97,7)
Analiza bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane ogółem					
- Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) miejscowe, osoby w wieku 18-60 lat, TIV vs QIV (N = 223 vs N = 557) - Ból: 190/278, 68,3% (62,5%; 73,8%) vs 578/833, 69,4% (66,1%; 72,5%) - Zaczerwienienie (erythema): 16/278, 5,8% (3,3%; 9,2%) vs 77/833, 9,2% (7,4%; 11,4%) - Obrzęk (swelling): 10/278, 3,6% (1,7%; 6,5%) vs 52/833, 6,2% (4,7%; 8,1%) - Stwardnienie (induration): 15/278, 5,4% (3,1%; 8,7%) vs 54/833, 6,5% (4,9%; 8,4%) - Wybroczyny (ecchymosis): 2/278, 0,7% (0,1%; 2,6%) vs 6/833, 0,7% (0,3%; 1,6%) - Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) miejscowe: osoby w wieku >60 lat, TIV vs QIV (N = 226 vs N = 559) - Ból: 55/276, 19,9% (15,4%; 25,1%) vs 191/832, 23,0% (20,1%; 26,0%) - Zaczerwienienie (erythema): 19/276, 6,9% (4,2%; 10,5%) vs 63/833, 7,6% (5,9%; 9,6%) - Obrzęk (swelling): 9/276, 3,3% (1,5%; 6,1%) vs 27/833, 3,2% (2,1%; 4,7%) - Stwardnienie (induration): 9/276, 3,3% (1,5%; 6,1%) vs 22/833, 2,6% (1,7%; 4,0%) - Wybroczyny (ecchymosis): 1/276, 0,4% (0,0%; 2,0%) vs 4/833, 0,5% (0,1%; 1,2%) - Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, TIV vs QIV (N = 223 vs N = 557): - Gorączka: 1/278, 0,4% (0,0%; 2,0%) vs 6/832, 0,7% (0,3%; 1,6%) - Ból głowy: 75/278, 27,0% (21,9%; 32,6%) vs 222/833, 26,7% (23,7%; 29,8%)					

Badanie Sesay 2018

- Złe samopoczucie (malaise): 60/278, 21,6% (16,9%; 26,9%) vs 154/833, 18,5% (15,9%; 21,3%)
- Ból mięśni: 58/278, 20,9% (16,2%; 26,1%) vs 219/833, 26,3% (23,3%; 29,4%)
- Drżenie (shivering): 17/278, 6,1% (3,6%; 9,6%) vs 63/833, 7,6% (5,9%; 9,6%)
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe: osoby w wieku >60 lat, TIV vs QIV (N = 226 vs N = 559)
 - Gorączka: 1/276, 0,4% (0,0%; 2,0%) vs 9/827, 1,1% (0,5%; 2,1%)
 - Ból głowy: 33/276, 12,0% (8,4%; 16,4%) vs 127/833, 15,2% (12,9%; 17,9%)
 - Złe samopoczucie (malaise): 31/276, 11,2% (7,8%; 15,6%) vs 87/833, 10,4% (8,5%; 12,7%)
 - Ból mięśni: 32/276, 11,6% (8,1%; 16,0%) vs 107/833, 12,8% (10,6%; 15,3%)
 - Drżenie (shivering): 11/276, 4,0% (2,0%; 7,0%) vs 37/833, 4,4% (3,1%; 6,1%)

Analiza bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe, osoby w wieku 18-60 lat, TIV vs QIV (N = 223 vs N = 557)
 - Ból: 1/278, 0,4% (0,0%; 2,0%) vs 3/833, 0,4% (0,1%; 1,0%)
 - Zaczerwienienie (erythema): 1/278, 0,4% (0,0%; 2,0%) vs 0/833, 0,0% (0,0%; 0,4%)
 - Obrzęk (swelling): 0/278, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 0/833, 0,0% (0,0%; 0,4%)
 - Stwardnienie (induration): 0/278, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 0/833, 0,0% (0,0%; 0,4%)
 - Wybroczyny (ecchymosis): 0/278, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 0/833, 0,0% (0,0%; 0,4%)
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe: osoby w wieku >60 lat, TIV vs QIV (N = 226 vs N = 559)
 - Ból: 0/276, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 1/832, 0,1% (0,0%; 0,7%)
 - Zaczerwienienie (erythema): 2/276, 0,7% (0,1%; 2,6%) vs 0/833, 0,0% (0,0%; 0,4%)
 - Obrzęk (swelling): 0/276, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 0/833, 0,0% (0,0%; 0,4%)
 - Stwardnienie (induration): 0/276, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 0/833, 0,0% (0,0%; 0,4%)
 - Wybroczyny (ecchymosis): 0/276, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 0/833, 0,0% (0,0%; 0,4%)
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, TIV vs QIV (N = 223 vs N = 557):
 - Gorączka: 0/278, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 0/832, 0,0% (0,0%; 0,4%)
 - Ból głowy: 3/278, 1,1% (0,2%; 3,1%) vs 14/833, 1,7% (0,9%; 2,8%)
 - Złe samopoczucie (malaise): 2/278, 0,7% (0,1%; 2,6%) vs 12/833, 1,4% (0,7%; 2,5%)
 - Ból mięśni: 2/278, 0,7% (0,1%; 2,6%) vs 4/833, 0,5% (0,1%; 1,2%)
 - Drżenie (shivering): 0/278, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 5/833, 0,6% (0,2%; 1,4%)
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogólnoustrojowe: osoby w wieku >60 lat, TIV vs QIV (N = 226 vs N = 559)
 - Gorączka: 0/276, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 2/827, 0,2% (0,0%; 0,9%)
 - Ból głowy: 1/276, 0,4% (0,0%; 2,0%) vs 4/833, 0,5% (0,1%; 1,2%)
 - Złe samopoczucie (malaise): 2/276, 0,7% (0,1%; 2,6%) vs 5/833, 0,6% (0,2%; 1,4%)
 - Ból mięśni: 0/276, 0,0% (0,0%; 1,3%) vs 5/833, 0,6% (0,2%; 1,4%)
 - Drżenie (shivering): 1/276, 0,4% (0,0%; 2,0%) vs 3/833, 0,4% (0,1%; 1,0%)

Pozostałe raportowane AEs

- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 99/554, 17,9% (14,8%; 21,3%) vs 303/1668, 18,2% (16,3%; 20,1%)
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) związane ze szczepieniem: 20/554, 3,6% (2,2%; 5,5%) vs 78/1668, 4,7% (3,7%; 5,8%)
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) natychmiastowe (ang. immediate): 2/554, 0,4% (0,0%; 1,3%) vs 1/1668, 0,1% (0,0%; 0,3%)
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) natychmiastowe (ang. immediate) związane ze szczepieniem: 1/554, 0,2% (0,0%; 1,0%) vs 0/1668, 0,0% (0,0%; 0,2%)
- SAEs: 15/554, 2,7% (1,5%; 4,4%) vs 45/1668, 2,7% (2,0%; 3,6%)
- SAEs związane ze szczepieniem: 0/554, 0,2% (0,0%; 1,0%) vs 0/1668, 0,0% (0,0%; 0,2%)

Badanie Sesay 2018

- Zgon: 0/554, 0,0% (0,0%; 0,7%) vs 3/1668, 0,2% (0,0%; 0,5%)

Uwagi

- Badanie z pojedynczym zaślepieniem względem szczepionki TIV-Vic, podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Yam; nie przedstawiono informacji o metodzie utrzymania zaślepienia

15.9.9 Vesikari 2020

Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Vesikari 2020.

Badanie Vesikari 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie IV fazy, z zaślepieniem		
Zaślepienie	Blind observer (pacjenci oraz badacze odpowiedzialni za ocenę bezpieczeństwa nie byli świadomi przypisanych interwencji)		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Badanie przeprowadzono w okresie od września 2017 r. do czerwca 2018 r.; okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni w celu oceny skuteczności		
Oszacowanie wielkości próby	Nie osiągnięto szacowanej liczebności próby, w związku z czym zmieniono protokół i nie szacowano wielkości próby; ostatecznie, do badania włączono 346 pacjentek		
Analiza statystyczna	początkowo zakładano ocenę <i>non-inferiority</i> oraz <i>superiority</i> , jednak ostatecznie zaprezentowano jedynie wyniki opisowo, z uwagi na niższe niż zakładane tempo rekrutacji, co przekładało się na brak wystarczającej mocy badania do oceny tych efektów		
Punkty końcowe	Główne punkty końcowe: ▪ ocena immunogenności w momencie włączenia do badania oraz po 21 dniach ▪ bezpieczeństwo Dodatkowe punkty końcowe: ▪ ocena transferu przeciwciał poprzez łożysko z ciała matki do ciała dziecka ▪ ocena profilu bezpieczeństwa szczepionki z uwzględnieniem ciąży i porodu		
Interwencja			
▪ 1 grupa otrzymująca szczepienie TIV-Vic – Vaxigrip, producent Sanofi Pasteur ▪ 1 grupa otrzymująca szczepionkę QIV – VaxigripTetra, producent Sanofi Pasteur ▪ Składy wirusowe szczepionek: • A/H1N1: A/Michigan/45/2015, • A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 • B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 • B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013			
Populacja			

Badanie Vesikari 2020

Kryteria włączenia	- wiek ≥ 18 lat - kobiety w 20-32 tygodniu ciąży
Kryteria wykluczenia	- przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub planowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie po przyjęciu badanej interwencji - zaszczepienie przeciw grypie preparatem o formułacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2017-2018 - otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy (lub planowanie przyjęcia) immunoglobulin (z wyjątkiem immunoglobuliny anty-Rh0 (D), krwi lub produktów krwiopochodnych) - terapia immunosupresyjna w ciągu ostatnich 6 miesięcy - długoterminowe leczenie kortykosteroidami (prednizonem lub jego odpowiednikiem w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy - przyjmowanie kortykosteroidów z powodu przedwczesnego porodu na ≤ 14 dni przed włączeniem do badania - powikłania trwającej ciąży - nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub reakcje zagrażające życiu raportowane po zaszczepieniu w wywiadzie - rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - małopłytkowość, zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania - obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji - umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)
TIV-Vic	116	mediana: 30,7 (zakres: 20,5-42,5)	Żeńska: 116 (100%)
QIV	230	mediana: 32,1 (zakres: 20,3-44,3)	Żeńska: 230 (100%)

Wyjściowe różnice między grupami Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami

Przeptyw pacjentów w próbie	Skryning	Randomizacja	Podanie szczepionki	Ocena immunogenności	Ocena bezpieczeństwa
TIV-Vic		116	116 (100%)	109 (94,0%)	116 (100%)
QIV	346	230	230 (100%)	216 (93,9%)	230 (100%)
Ogółem		346 (100%)	346 (100%)	325 (93,9%)	346 (100%)

Wyniki

Ocena skuteczności

Badanie Vesikari 2020

Średnie geometryczne miana przeciwciał

Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d21
	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT d21 (95% CI)	GMTR d21/d0 (95% CI)	
A/H1N1	109	121,0 (88,4; 166,0)	638,0 (529,0; 769,0)	5,3 (3,7; 7,6)	216	138,0 (114,0; 166,0)	525,0 (466,0; 592,0)	3,8 (3,1; 4,7)	1,22 (0,97; 1,52)
A/H3N2	109	40,0 (29,4; 54,5)	369,0 (283,0; 483,0)	9,2 (6,6; 13,0)	216	39,6 (32,2; 48,6)	341,0 (286,0; 407,0)	8,6 (6,9; 10,9)	1,08 (0,79; 1,49)
B/Victoria	109	72,5 (54,7; 96,1)	697,0 (569,0; 855,0)	9,6 (6,9; 13,4)	216	67,1 (55,2; 81,4)	568,0 (496,0; 651,0)	8,5 (6,8; 10,6)	1,23 (0,96; 1,57)

Odsetek serokonwersji

Szczep	TIV		QIV		TIV vs QIV
	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	Różnica (95% CI) TIV vs QIV
A/H1N1	109	41,3 (31,9; 51,1)	216	38,0 (31,5; 44,8)	3,32 (-7,96; 14,60)
A/H3N2	109	62,4 (52,6; 71,5)	216	59,3 (52,4; 65,9)	3,13 (-8,08; 14,33)
B/Victoria	109	60,6 (50,7; 69,8)	216	61,1 (54,3; 67,7)	-0,56 (-11,81; 10,68)

Odstek seroprotekcji (SPR)

Szczep	TIV			QIV		
	N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)	N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)
A/H1N1	109	78,0 (69,0; 85,4)	100,0 (96,7; 100,0)	216	86,1 (80,8; 90,4)	99,5 (97,4; 100,0)
A/H3N2	109	53,2 (43,4; 62,8)	94,5 (88,4; 98,0)	216	55,1 (48,2; 61,8)	95,8 (92,2; 98,1)
B/Victoria	109	69,4 (62,8; 75,5)	100,0 (98,3; 100,0)	216	69,4 (62,8; 75,5)	100,0 (98,3; 100,0)

Ocena bezpieczeństwa, TIV-Vic vs QIV, N = 116 vs N = 230

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) miejscowe: 92,2% (85,7%; 96,4%) vs 93,0% (88,9%; 96,0%)
- Przewidywane AEs (*solicited reactions*) ogółem: 72,2% (63,0%; 80,1%) vs 67,4% (60,9%; 73,4%)
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 52,6% (43,1%; 61,9%) vs 55,2% (48,5%; 61,8%)
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*) związane ze szczepieniem: 14,7% (8,8%; 22,4%) vs 12,6% (8,6%; 17,6%)
- SAEs: 0,0% (0,0%; 3,1%) vs 0,9% (0,1%; 3,1%)
- SAEs związane ze szczepieniem: 0,0% (0,0%; 3,1%) vs 0,0% (0,1%; 1,6%)
- Zgon: 0,0% (0,0%; 3,1%) vs 0,0% (0,1%; 1,6%)

Uwagi

- Badanie z pojedynczym zaślepieniem (jedynie badacze pozostawali zaślepieni), nie podano informacji odnośnie metody utrzymania zaślepienia

15.9.10 Badania na podstawie których oceniano bezpieczeństwo w rzeczywistej praktyce klinicznej

15.9.10.1 Gandhi-Banga 2019

Tabela 92. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Gandhi-Banga 2019*.

Badanie <i>Gandhi-Banga 2019</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) na sezon 2017/2018		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 [brak pkt. za 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (12 w Wielkiej Brytanii i 1 w Irlandii)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 7 dni. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.		
Oszacowanie wielkości próby	Obecne tymczasowe wytyczne dotyczące EPSS dla sezonowych szczepionek przeciw grypie w UE wymagają, aby system był w stanie wykryć ADRs zwykle spodziewane (tj. z częstością $\geq 1\%$). Aby zapewnić $>99\%$ prawdopodobieństwo uzyskania ≥ 1 raportu o danym typowym AR, do dystrybucji przeznaczono 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę.		
Punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe bezpieczeństwo		
Interwencja			
Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: - A/H1N1: A/Michigan/45/2015, - A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	Infanza 15 µg - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV-ID), śródskórna, zawierająca szczepy: - A/H1N1: A/Michigan/45/2015, - A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 Szczepionka nie uwzględniana w raporcie.	VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy: - A/H1N1: A/Michigan/45/2015, - A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 - B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 - B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	
Populacja			
Kryteria włączenia	Nie sprecyzowano – w badaniu opisano wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) szczepionki na grypę na sezon 2017/2018. Osobom szczepionym na grypę przysyłano karty raportu bezpieczeństwa. Do udziału w badaniu pracownicy służby zdrowia zostali wybrani na podstawie ich zdolności do szczepienia przeciw grypie różnych grup wiekowych, ich doświadczenia w wykonywaniu EPSS oraz ich chęci do udziału i zaszczepienia badanymi szczepionkami. Pracownicy służby zdrowia rozprowadzali papierowe karty raportu bezpieczeństwa osobom (lub uczestnikom w wieku <18 lat, ich rodzicom lub opiekunom prawnym) zaszczepionym		

Badanie Gandhi-Banga 2019

TIV, TIV-ID lub QIV i codziennie zapisywali informacje o szczepieniach każdego uczestnika za pomocą elektronicznego systemu przechwytywania danych.

Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano
Charakterystyka populacji	- Rozdysponowano 957 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV, 1005 osobom otrzymującym TIV i 979 osobom otrzymującym TIV-ID (dane dla tej szczepionki nie uwzględniane w raporcie) - Prawie wszyscy uczestnicy (98,2%) zaszczepieni TIV lub QIV byli w wieku ≥ 18 lat, a wszyscy uczestnicy zaszczepieni TIV-ID byli w wieku ≥ 60 lat (zgodnie ze wskazaniem)
Przebieg pacjentów w próbie	Osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 20 września a 3 listopada 2017 r. szczepionką TIV-ID dystrybuowano 979 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>), 1005 osobom otrzymującym TIV i 957 osobom otrzymującym QIV; ze względu na błędy podczas dystrybucji, nie uzyskano planowanych 1000 kart raportów bezpieczeństwa dla szczepionki TIV-ID i QIV

Wyniki

Ocena bezpieczeństwa szczepionki trójwalentnej Vaxigrip (TIV) czterowalentnej VaxigripTetra (QIV)

- Wszystkie AR o znanym początku wystąpiły w ciągu 7 dni po szczepieniu
- Po szczepieniu QIV nie zgłoszono żadnych ciężkich (*serious*) ADRs
- Kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w ChPL
- Ogólna częstość występowania podejrzewanych działań niepożądanych (ADRs) i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w ciągu 7 dni według szczepionki i grupy wiekowej.

Szczepionka	Rozdysponowane karty oceny bezpieczeństwa	Pacj. zgłaszający ≥1 AR			ADRs		Pacj. zgłaszający ≥1 AESI			AESI	
		n	% (95% CI)	n	%	n	% (95% CI)	n	%		
TIV											
6 mies. – 5 lat	7	0	0,0 (–)	0	0,0	0	0,0 (–)	0	0,0		
6-12 lat	13	0	0,0 (–)	0	0,0	0	0,0 (–)	0	0,0		
13-17 lat	6	0	0,0 (–)	0	0,0	0	0,0 (–)	0	0,0		
18-65 lat	326	5	1,5 (0,5; 3,5)	9	2,8	4	1,2 (0,3; 3,1)	6	1,8		
>65 lat	653	8	1,2 (0,4; 2,1)	21	3,2	5	0,8 (0,3; 1,8)	7	1,1		
Ogółem	1005	13	1,3 (0,6; 2,0)	30	3,0	9	0,9 (0,3; 1,5)	13	1,3		
QIV											
3-5 lat	0	0	0,0 (–)	0	0,0	0	0,0 (–)	0	0,0		
6-12 lat	4	0	0,0 (–)	0	0,0	0	0,0 (–)	0	0,0		
13-17 lat	6	0	0,0 (–)	0	0,0	0	0,0 (–)	0	0,0		
18-65 lat	276	5	1,8 (0,6; 4,2)	12	4,3	4	1,4 (0,4; 3,7)	7	2,5		
>65 lat	671	13	1,9 (0,9; 3,0)	27	4,0	10	1,5 (0,6; 2,4)	12	1,8		
Ogółem	957	18	1,9 (1,0; 2,7)	39	4,1	14	1,5 (0,7; 2,2)	19	2,0		

ADRs – podejrzewane działania niepożądane; AESIs – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Badanie Gandhi-Banga 2019

- Częstość wszystkich działań niepożądanych (ADRs) dla TIV zgłoszonych podczas badania EPSS na sezon 2017/2018 i porównanie z częstościami zgłoszonymi podczas badania EPSS na sezon 2016/2017.

ADRs	2017/2018, N=1005		2016/2017, N=962	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
≥1 podejrzwane (<i>suspected</i>) ADRs	14	1,4 (0,7; 2,1)	17	1,8 (0,9; 2,6)
≥1 AESI	10	1,0 (0,4; 1,6)	12	1,2 (0,5; 1,9)
Podejrzwane ADRs [^]	40	4,0	59	6,1
AESI ^{^†}	17	1,7	28	2,9
Ból głowy	3	0,3 (0,1; 0,9)	4	0,4 (0,1; 1,0)
Uczucie zmiany temperatury ciała	–	–	–	–
Złe samopoczucie	2	0,2 (0,0; 0,7)	4	0,4 (0,1; 1,0)
Nudności	2	0,2 (0,0; 0,7)	0	0,0 (0,0; 0,4)
Rumień w miejscu szczepienia	–	–	–	–
Zapalenie w miejscu szczepienia	6	0,6 (0,1; 1,1)	0	0,0 (0,0; 0,4)
Świąd w miejscu szczepienia	–	–	–	–
Reakcja w miejscu szczepienia	–	–	–	–
Inne ADRs [†]				
Astenopia	–	–	–	–
Zapalenie	–	–	–	–
Letarg	2	0,2 (0,0; 0,7)	1	0,1 (0,0; 0,6)
Zapalenie nosa i gardła	–	–	–	–
Ból gardła	2	0,2 (0,0; 0,7)	1	0,1 (0,0; 0,6)
Nieżyt nosa	–	–	–	–
Nadpotliwość	2	0,2 (0,0; 0,7)	0	0,0 (0,0; 0,4)

[^] Ponieważ odsetek wszystkich zgłoszonych ADRs i AESIs może teoretycznie wynosić >100%, nie obliczono 95% przedziałów ufności;

[†] Pokazano tylko zdarzenia niepożądane zgłoszone u ≥2 uczestników w sezonie NH 2017/18.

- Częstość wszystkich działań niepożądanych (ADRs) zgłoszonych dla szczepionki QIV w badaniu EPSS na sezon 2017/2018 i porównanie z kategoriami częstości wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

	18-65 lat, N=276				>65 lat, N=671			
	2017/2018		Kategoria ChPL	kategoria	2017/2018		Kategoria ChPL	kategoria
	n	% (95% CI)			n	% (95% CI)		
≥1 podejrzwane (<i>suspected</i>) ADRs	5	1,8 (0,6; 4,2)			15	2,2 (1,1; 3,4)		
≥1 AESI	4	1,4 (0,4; 3,7)			12	1,8 (0,8; 2,8)		
Podejrzwane ADRs ^a	13	4,7			43	6,4		
AESI ^{a,b}	7	2,5			18	2,7		

Badanie Gandhi-Banga 2019

Gorączka ^c	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	Częste	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Niezbyt częste
Ból głowy	2	0,7 (0,1; 2,6)	Niezbyt częste	Bardzo częste	5	0,7 (0,2; 1,7)	Niezbyt częste	Bardzo częste
Zapalenie w miejscu szczepienia	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	Mie-szane ^e	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Mie-szane ^e
Złe samopoczucie	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	Bardzo częste	1	0,1 (0,0; 0,8)	Niezbyt częste	Częste
Ból mięśni	0	0,0 (-)		Bardzo częste	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Bardzo częste
Inne ADRs ^d								
Zmęczenie	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	Niezbyt częste	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Niezbyt częste
Uczucie gorąca	0	0,0 (-)	-	-	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	-
Ból	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	-	1	0,1 (0,0; 0,8)	Niezbyt częste	-
Zapalenie nosa i gardła	0	0,0 (-)	-	-	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	-
Ból kończyn	1	0,4 (0,0; 2,0)	Niezbyt częste	-	1	0,1 (0,0; 0,8)	Niezbyt częste	-
Zawroty głowy	0	0,0 (-)	-	Rzadkie	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Niezbyt częste
Letarg	0	0,0 (-)	-	Rzadkie	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	Rzadkie
Ból gardła	0	0,0 (-)	-	-	3	0,4 (0,1; 1,3)	Niezbyt częste	-
Nieżyt nosa	0	0,0 (-)	-	-	2	0,3 (0,0; 1,1)	Niezbyt częste	-

a Ponieważ teoretycznie odsetek wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych (ADRs) i działań niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) może być >100%, nie obliczono 95% CI;

b Przedstawiono tylko działania niepożądane zgłoszone u ≥2 uczestników sezonu NH 2017/18;

c Obejmuje uczucie zmiany temperatury ciała lub gorączkę;

d Częstość: bardzo częste (≥10%); częste (≥1% do <10%); niezbyt częste (≥0,1% do <1%); rzadkie (≥0,01% do <0,1%); bardzo rzadkie (<0,01%);

e Ból (bardzo częste; ≥10%), rumień i obrzęk (częste; ≥1% do <10%), ciepło (niezbyt częste; ≥0,1% do <1%).

Uwagi

- Badanie oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. *Enhanced Passive Safety Surveillance*)
- Ocena bezpieczeństwa obejmowała jedną partię TIV-ID, dziewięć partii TIV i osiem partii QIV
- Badanie dotyczyło populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki oceny bezpieczeństwa szczepionki trzywartemnej Vaxigrip (TIV) czterowalentnej VaxigripTetra (QIV)
- Uczestnicy zostali poinstruowani, aby zgłaszać wszelkie podejrzone ADRs, zwłaszcza te, które wystąpiły w ciągu pierwszych 7 dni po podaniu szczepionki, dzwoniąc na specjalny, bezpłatny numer telefonu podany na karcie zgłoszenia bezpieczeństwa. Raporty zgłoszone przez każdego uczestnika zostały zebrane za pomocą systemu elektronicznego Information Request Management System i zostały potwierdzone przez ustrukturyzowany wywiad telefoniczny. Wszystkie zdarzenia

Badanie Gandhi-Banga 2019

zgłaszane spontanicznie przez uczestników lub personel medyczny uznawano za podejrzone (*suspected*) ADRs (tj. związane ze szczepieniem), chyba że uczestnicy konkretnie oświadczyli, że uważają, iż zdarzenia nie były ze sobą powiązane lub że można wykluczyć związek przyczynowy. Od uczestników ani pracowników służby zdrowia nie wymagano oceny związku przyczynowego.

- Rozpoczęcie EPSS zaczęło się w momencie rozpoczęcia rutynowych szczepień przeciwko grypie w sezonie epidemicznym grypy 2017/2018 w wybranych ośrodkach badawczych. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

15.9.10.2 Serradell 2021

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Serradell 2021.

Badanie <i>Serradell 2021</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne oceniające rozszerzony nadzór bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) na sezon 2018/2019		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 [brak pkt. za 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (10 w Danii i 8 w Finlandii)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 7 dni. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.		
Oszacowanie wielkości próby	Obecne tymczasowe wytyczne dotyczące EPSS dla sezonowych szczepionek przeciw grypie w UE wymagają, aby system był w stanie wykryć ADRs zwykle spodziewane (tj. z częstością $\geq 1\%$). Aby zapewnić $>99\%$ prawdopodobieństwo uzyskania ≥ 1 raportu o danym typowym AR, do dystrybucji przeznaczono 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę.		
Punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe ▪ bezpieczeństwo		
Interwencja			
Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017		VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), zawierająca rozszczepiony wirion, domięśniowa, zawierająca szczepy: ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 ▪ B/Victoria: B/Colorado/06/2017 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	
Populacja			

Badanie Serradell 2021

Kryteria włączenia	Nie sprecyzowano – w badaniu opisano wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa (EPSS, z ang. <i>Enhanced Passive Safety Surveillance</i>) szczepionki na grypę na sezon 2018/2019. Osobom szczepionym na grypę przysyłano karty raportu bezpieczeństwa. Do udziału w badaniu pracownicy służby zdrowia zostali wybrani na podstawie ich zdolności do szczepienia przeciw grypie różnych grup wiekowych, ich doświadczenia w wykonywaniu EPSS oraz ich chęci do udziału i zaszczepienia badanymi szczepionkami. Pracownicy służby zdrowia rozprawdzali papierowe karty raportu bezpieczeństwa osobom (lub uczestnikom w wieku <18 lat, ich rodzicom lub opiekunom prawnym) zaszczepionym TIV lub QIV i codziennie zapisywali informacje o szczepieniach każdego uczestnika za pomocą elektronicznego systemu przechwytywania danych.
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano
Charakterystyka populacji	- Rozdysponowano 996 kart oceny bezpieczeństwa osobom otrzymującym QIV, oraz 1000 osobom otrzymującym TIV - Wszyscy uczestnicy zaszczepieni TIV byli w wieku ≥18 lat, większość uczestników zaszczepionych QIV (95,5%, n = 951) było w wieku 18-65 lat, 2,2% (n = 22) była w wieku 6 miesięcy do 17 lat, 2,3% (n = 23) była w wieku >65 lat
Przebieg pacjentów w próbie	Osobom zaszczepionym przeciw grypie pomiędzy 1 a 30 października 2018 r. szczepionką TIV w Danii dystrybuowano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie (<i>safety report cards</i>) i a osobom zaszczepionym pomiędzy 3 października a 14 listopada 2018 r. szczepionką QIV w Finlandii dystrybuowano 996 kart raportu o bezpieczeństwie

Wyniki

Ocena bezpieczeństwa u dzieci w wieku 6 miesięcy do 17 lat

- Większość ADRs o znanym początku wystąpiły w ciągu 7 dni po szczepieniu, zwykle tego samego dnia lub następnego dnia po podaniu szczepionki; wszystkie ADRs o znanym czasie trwania ustąpiły, większość w nich w czasie 3 dni od momentu wystąpienia
- Większość AEs specjalnego zainteresowania o znanym nasileniu było łagodnych
- Kategorie częstości określone na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych nie różniły się od tych udokumentowanych w ChPL
- Ogólna częstość występowania podejrzewanych działań niepożądanych (ADRs) i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w ciągu 7 dni według szczepionki i grupy wiekowej.

Szczepionka	Rozdy- spono- wane karty oceny bezpie- czeń- stwa	Pacj. zgłaszający ≥1 AR			ADRs		Pacj. zgłaszający ≥1 AESI			AESIs	
		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
TIV											
18-65 lat	205	2	1,0 (0,1; 3,5)	8	3,9 (1,7; 7,5)	2	1,0 (0,1; 3,5)	7	3,4 (1,4; 6,9)		
>65 lat	795	9	1,1 (0,4; 1,9)	19	2,4 (1,4; 3,7)	5	0,6 (0,2; 1,5)	10	1,3 (0,6; 2,3)		
Ogółem	1000	11	1,1 (0,5; 1,8)	27	2,7 (1,8; 3,9)	7	0,7 (0,2; 1,2)	17	1,7 (1,0; 2,7)		
QIV											
6 mies. – 5 lat	7	0	0,0 (–)	0	0,0 (–)	0	0,0 (–)	0	0,0 (–)		
6-12 lat	10	0	0,0 (–)	0	0,0 (–)	0	0,0 (–)	0	0,0 (–)		

Badanie Serradell 2021

13-17 lat	5	1	20,0 (0,5; 71,6)	2	40,0 (5,3; 85,3)	1	20,0 (0,5; 71,6)	1	20,0 (0,5; 71,6)
18-65 lat	951	25	2,6 (1,6; 3,7)	66	6,9 (5,4; 8,8)	24	2,5 (1,5; 3,5)	42	4,4 (3,2; 5,9)
>65 lat	23	0	0,0 (-)	0	0,0 (-)	0	0,0 (-)	0	0,0 (-)
Ogółem ^a	996	28	2,8 (1,8; 3,8)	76	7,6 (6,1; 9,5)	27	2,7 (1,7; 3,7)	47	4,7 (3,5; 6,2)

^a Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych (ADR) i specjalnego zainteresowania (AESI) po szczepieniu QIV obejmuje dodatkowe zdarzenia zgłoszone przez dwóch uczestników, dla których nie podano numerów kart oceny bezpieczeństwa i których grupa wiekowa jest nieznaną.

- Częstość wszystkich działań niepożądanych (ADR) i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) dla TIV i QIV zgłoszonych podczas badania EPSS na sezon 2018/2019 i porównanie z częstościami zgłoszonymi podczas badania EPSS na sezon 2017/2018

	TIV						QIV					
	2018/2019, N=1000		2017/2018 ^a , N=1005		> czę- stości 2017/ 2018 ^b	n	2018/2019, N=996		2017/2018 ^a , N=957		> czę- stości 2017/ 2018 ^b	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)			n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
≥1 podejrzewane (<i>suspected</i>) ADRs	12	1,2 (0,5; 1,9)	14	1,4 (0,7; 2,1)	Nie	53	5,3 (3,9; 6,7)	20	2,1 (1,2; 3,0)	Tak		
≥1 AESI ^c	11	1,1 (0,5; 1,8)	10	1,0 (0,4; 1,6)	Nie	48	4,8 (3,5; 6,2)	16	1,7 (0,9; 2,5)	Tak		
Podejrzewane ADRs	55	5,5 (4,2; 7,1)	40	4,0 (2,9; 5,4)	Tak	162	16,3 (14,0; 18,7)	56	5,9 (4,5; 7,5)	Tak		
AESI ^c	26	2,6 (1,7; 3,8)	17	1,7 (1,0; 2,7)	Nie	96	9,6 (7,9; 11,6)	25	2,6 (1,7; 3,8)	Tak		
Gorączka	4	0,4 (0,1; 1,0)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	6	0,6 (0,1; 1,1)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie		
Ból głowy	3	0,3 (0,1; 0,9)	3	0,3 (0,1; 0,9)	Nie	8	0,8 (0,3; 1,4)	7	0,7 (0,2; 1,3)	Nie		
Złe samopoczucie	2	0,2 (0,0; 0,7)	2	0,2 (0,0; 0,7)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie		
Ból stawów	1	0,1 (0,0; 0,6)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie		
Ból mięśni	2	0,2 (0,0; 0,7)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	10	1,0 (0,4; 1,6)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Tak		
Rumień w miejscu szczepienia	1	0,1 (0,0; 0,6)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie		
Zapalenie w miejscu szczepienia	0	0,0 (0,0; 0,4)	6	0,6 (0,1; 1,1)	Nie	11	1,1 (0,5; 1,8)	3	0,3 (0,1; 0,9)	Tak		
Ból w miejscu szczepienia	4	0,4 (0,1; 1,0)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	18	1,8 (1,0; 2,6)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Tak		
Reakcja w miejscu szczepienia	3	0,3 (0,1; 0,9)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie		
Inne ADRs ^c												
Dreszcze	0	0,0 (0,0; 0,4)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie		
Zmęczenie	2	0,2 (0,0; 0,7)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	5	0,5 (0,2; 1,2)	3	0,3 (0,1; 0,9)	Nie		
Choroba grypopodobna	3	0,3 (0,1; 0,9)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie		
Ból ^d	0	0,0 (0,0; 0,4)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	6	0,6 (0,1; 1,1)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie		
Ból ramienia lub dłoni	0	0,0 (0,0; 0,4)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	5	0,5 (0,2; 1,2)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie		
Zapalenie nosa i gardła	1	0,1 (0,0; 0,6)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie		

Badanie Serradell 2021

Nieżyt nosa	0	0,0 (0,0; 0,4)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie
Zawroty głowy	1	0,1 (0,0; 0,6)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie
Zaburzenia snu	0	0,0 (0,0; 0,4)	1	0,1 (0,0; 0,6)	Nie	4	0,4 (0,1; 1,0)	0	0,0 (0,0; 0,4)	Nie
Kaszel	5	0,5 (0,2; 1,2)	2	0,2 (0,0; 0,7)	Nie	1	0,1 (0,0; 0,6)	2	0,2 (0,0; 0,8)	Nie
Ból gardła	3	0,3 (0,1; 0,9)	2	0,2 (0,0; 0,7)	Nie	3	0,3 (0,1; 0,9)	3	0,3 (0,1; 0,9)	Nie

a EPSS przeprowadzono w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla TIV oraz w Wielkiej Brytanii dla QIV w latach 2017/2018;

b Jeśli odsetek w latach 2018/19 jest większy niż górna granica 95% CI w latach 2017/18;

c ADRs i AESI są wyświetlane tylko wtedy, gdy zostały zgłoszone przez ≥3 uczestników zaszczepionych szczepionką TIV lub QIV w latach 2018/2019;

d Ból, którego nie można było zlokalizować w określonej części ciała.

- Nasilenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) dla szczepionek TIV i QIV w sezonie grypowym 2018/2019 na półkuli północnej.

Szczepionka	AESI ogółem	Nasilenie AESI, n (%)			
		Łagodne	Umiarkowane	Poważne (severe)	Nieznane
TIV	26	11 (42,3)	6 (23,1)	4 (15,4)	5 (19,2)
QIV	96	30 (31,3)	18 (18,8)	13 (13,5)	35 (36,5)

Uwagi

- Uczestnicy zostali poinstruowani, aby zgłaszać wszelkie podejrane ADRs, zwłaszcza te, które wystąpiły w ciągu pierwszych 7 dni po podaniu szczepionki, dzwoniąc na specjalny, bezpłatny numer telefonu podany na karcie zgłoszenia bezpieczeństwa. Raporty zgłoszone przez każdego uczestnika zostały zebrane za pomocą systemu elektronicznego Information Request Management System i zostały potwierdzone przez ustrukturyzowany wywiad telefoniczny. Wszystkie zdarzenia zgłaszane spontanicznie przez uczestników lub personel medyczny uznawano za podejrane (*suspected*) ADRs (tj. związane ze szczepieniem), chyba że uczestnicy konkretnie oświadczyli, że uważają, iż zdarzenia nie były ze sobą powiązane lub że można wykluczyć związek przyczynowy. Od uczestników ani pracowników służby zdrowia nie wymagano oceny związku przyczynowego
- Rozpoczęcie EPSS zaczęło się w momencie rozpoczęcia rutynowych szczepień przeciwko grypie w sezonie epidemicznym grypy 2018/2019 w wybranych ośrodkach badawczych. EPSS zakończył się, gdy rozdano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie na daną szczepionkę (+ 2 tygodnie na zgłoszenie przez pacjenta) lub 2 miesiące po pierwszych szczepieniach (w tym 6 tygodni na dystrybucję karty raportu o bezpieczeństwie + 2 tygodnie na zgłoszenie pacjenta), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

15.9.10.3 Rasmussen 2023

Tabela 94. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Rasmussen 2023.

Badanie Rasmussen 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne (<i>hospital-based study</i>) oceniające odpowiedzi przeciwciał przeciw grypie u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi reumatoidalnymi (AIIRDs, z ang. <i>active autoimmune inflammatory rheumatoid diseases</i>), podzielonych według różnych typów szczepionek stosowanych w Danii na sezon 2018/2019		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8 [brak pkt. za 1, 6]	Klasyfikacja AOTMiT	IVC

Badanie *Rasmussen 2023*

Liczba ośrodków	1 (ośrodek w Danii)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Okres obserwacji	Próbki krwi pobierano ≥ 14 dni po podaniu szczepionki. Próbki zostały pobrane w okresie od 1 listopada 2018 r. do 1 marca 2019 r.		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.		
Oszacowanie wielkości próby	Celem badania była analiza odpowiedzi przeciwciał przeciw grypie pomiędzy różnymi typami szczepionek stosowanych w Danii w sezonie grypowym 2018/2019, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z aktywną chorobą reumatyczną (AIIRD) otrzymujących biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs, z ang. <i>biological disease-modifying antirheumatic drugs</i>).		
Punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe Immunogenność – średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT), odsetek seroprotekcji (HA GMT ≥ 40)		

Interwencja		
Vaxigrip - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: - A/H1N1pdm09: A/Michigan/45/2015 pdm09-like - A/H3N2: A/Singapore//INFIMH-16-0019/2016 - B/Victoria: B/Colorado/06/2017	Influvac - trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV), podjednostkowa, zawierająca szczepy: - A/H1N1pdm09: A/Michigan/45/2015 pdm09-like - A/H3N2: A/Singapore//INFIMH-16-0019/2016 - B/Victoria: B/Colorado/06/2017 Szczepionka nie uwzględniana w raporcie.	VaxigripTetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV), domięśniowa, zawierająca rozszczepiony wirion, zawierająca szczepy: - A/H1N1pdm09: A/Michigan/45/2015 pdm09-like virus - A/H3N2: A/Singapore//INFIMH-16-0019/2016 - B/Victoria: B/Colorado/06/2017 - B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013

Zabieg szczepienia nie miał wpływu na przebieg leczenia reumatycznego u pacjentów, a pacjenci przyjmujący MTX (metotreksat) byli leczeni przez kilka miesięcy przed i po szczepieniu przeciwko grypie.

Populacja	
Kryteria włączenia	- Dorośli pacjenci Oddziału Reumatologii w Szpitalu Regionalnym Północnej Danii - Wiek ≥ 18 lat - Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), spondyloartralia (SpA) - Leczeni bDMARDs, z wyjątkiem rytuksymabu, z lub bez konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs, z ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>) - Pacjenci zostali zarejestrowani w duńskiej reumatologicznej bazie danych (DANBIO), w której systematycznie rejestrowani są wszyscy pacjenci z AIIRD

Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano

Charakterystyka populacji	Nieszczepieni, N=100	Szczepieni, N=105	p	Influvac, N=25	Vaxigrip, N=54	VaxigripTetra, N=23
Wiek, mediana (IQR) [lata]	56 (49-64)	67 (58-72)	p<0,001	68 (60-72)	68 (61-74)	58 (51-68)
Liczba mężczyzn (%)	50 (50)	35 (33)	p=0,016	6 (24)	21 (39)	6 (26)

Badanie Rasmussen 2023

Liczba kobiet (%)	50 (50)	70 (67)	p=0,002		
Diagnoza choroby reumatycznej, n (%)					
RZS	57 (57)	79 (75)			
ŁZS	15 (15)	15 (14)			
SpA	28 (28)	11 (11)			
Czas trwania, mediana (IQR) [lata]	13,6 (8,8-19,9)	17,4 (9,8-26,5)	p=0,02		
Stos. leczenie w momencie szczepienia, n (%)					
Metotreksat	–	67 (64)		18 (72)	35 (65) 13 (57)
Prednizolon	–	7 (7)		2 (8)	4 (8) 1 (3)
bDMARDs					
• Inhibitory TNF-alfa	–	87 (83)			
• Inne bDMARDs	–	14 (13)			
• Brak bDMARDs	–	4 (4)			
Czas trwania leczenia bDMARDs, mediana (IQR) [lata]	–	9,3 (3,6-12,6)			
Liczba dni od szczepienia do pobrania próbki krwi, mediana (IQR) [dni]	–	62 (44-68)	–	63 (56-69)	59 (43-65) 62 (49-69)
Wcześniejsze szczepienie przeciw grypie w sezonie 2016/2017, n (%)	–			21 (84)	48 (89) 20 (87)

Przeptyw pacjentów w próbie

- Mediana wieku i czasu trwania choroby w podgrupie uczestników zaszczepionych przeciwko grypie była istotnie wyższa niż w podgrupie niezaszczepionej ($p<0,0001$ i $p=0,02$). Stwierdzono również związek pomiędzy szczepieniem a płcią – więcej szczepi się kobiet ($p=0,016$). W odniesieniu do diagnozy AIIRD, wskaźnik przyjmowania szczepionki przeciw grypie był istotnie wyższy wśród uczestników z RZS w porównaniu z osobami bez RZS i niższy wśród uczestników z SpA w porównaniu z osobami bez SpA ($p=0,002$). W podgrupie zaszczepionej przeciw grypie 67 pacjentów (64%) otrzymywało metotreksat, 87 (83%) pacjentów otrzymywało inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), a 14 (13%) pacjentów otrzymywało inne bDMARD. Czterech pacjentów było tymczasowo bez leczenia bDMARD w momencie szczepienia z powodu nowych schorzeń.
- 248 pacjentów z AIIRDs podlegało włączeniu do badania, spośród nich 120 (48%) otrzymało szczepionkę przeciw grypie na sezon 2018/2019, a 128 (52%) nie zostało zaszczepionych. 26 pacjentów wykluczono z powodu pobrania krwi przed określonym odstępem ≥ 14 dni po szczepieniu lub z powodu braku próbek krwi. Ponadto 17 osób bez szczepienia w latach 2018/2019, wykluczono, ponieważ zostały zaszczepione przeciwko grypie w sezonach 2016/2017 lub 2017/2018. Ostatecznie 205 uczestników włączono do analizy miana przeciwciał przeciw grypie: 105 (51%) zaszczepionych i 100 (49%) niezaszczepionych. U 3 spośród 105 zaszczepionych pacjentów nie był znany rodzaj podanej szczepionki w sezonie 2018/2019. Tych pacjentów pominięto w porównaniach odpowiedzi przeciwciał, w których rodzaj szczepionki stanowił zmienną w analizach.
- Wszyscy zaszczepieni uczestnicy otrzymali szczepionkę pomiędzy 1 października 2018 a 23 listopada 2018, a próbka krwi od nich została pobrana w okresie 14 do 113 dni po podaniu szczepionki.

Badanie *Rasmussen 2023*

Spośród 105 osób zaszczepionych w sezonie 2018/2019, 87 (73%) było także szczepionych w obu sezonach 2016/2017 i 2017/2018.

Wyniki

Ocena immunogenności

- Średnia geometryczna miana (GMT) u pacjentów zaszczepionych przeciw grypie (n = 105) w porównaniu z pacjentami niezaszczepionymi (n = 100) i zgodnie z typem szczepionki

	Szczepieni, N=105	Rodzaj szczepionki, n (%)				Nieszczepieni, N=100	p
		Influvac, N=25 (24%)	Vaxigrip, N=54 (51%)	VaxigripTetra, N=23 (22%)	Nieznana, N=3 (3%)		
Ogólne miano przeciwciał, GMT (95% CI)	24,9 (21,7-28,5)	40,2 (30,3-53,3)	21,7 (18,4-25,5)	20,5 (14,8-28,3)	14,6 (3,1-70,0)	11,9 (10,5-13,4)	
Miano ≥ 40 , n (%)	26 (25)	12 (48)	11 (20)	3 (13)	0	8 (8)	p=0,0013
Miano < 40 , n (%)	79 (75)	13 (52)	43 (80)	20 (87)	3	92 (92)	
Miano przeciwciał przeciwko B/Victoria, GMT (95% CI)	20,5 (17,4-24,2)	25,1 (16,5-38,1)	17,0 (14,2-20,2)	25,6 (16,6-39,3)	12,6 (2,1-75,1)	9,5 (8,4-10,6)	
Miano ≥ 40 , n (%)	36 (34)	9 (36)	16 (30)	10 (44)	1	7 (7)	p<0,001
Miano < 40 , n (%)	69 (66)	16 (64)	38 (70)	13 (56)	2	93 (93)	
Miano przeciwciał przeciwko A/H1N1pdm09, GMT (95% CI)	18,3 (15,5-21,6)	34,4 (23,5-50,5)	16,2 (13,3-19,8)	12,2 (8,9-16,6)	10,0 (3,1-32,2)	10,9 (9,6-12,5)	
Miano ≥ 40 , n (%)	34 (32)	14 (56)	15 (28)	5 (22)	0	11 (11)	p<0,001
Miano < 40 , n (%)	71 (68)	11 (44)	39 (72)	18 (78)	3	89 (89)	
Miano przeciwciał przeciwko A/H3N2, GMT (95% CI)	41,4 (34,7-49,4)	75,7 (55,0-104,3)	37,3 (30,0-46,8)	27,5 (18,3-41,3)	25,2 (2,2-286,9)	16,5 (13,7-19,9)	
Miano ≥ 40 , n (%)	73 (70)	23 (92)	36 (67)	12 (52)	2	29 (29)	p<0,001
Miano < 40 , n (%)	32 (30)	2 (8)	18 (33)	11 (48)	1	71 (71)	

- Średnia geometryczna miana (GMT) przed szczepieniem u pacjentów zaszczepionych przeciw grypie (n = 105) w porównaniu z pacjentami niezaszczepionymi (n = 100) i zgodnie z typem szczepionki

	Szczepieni, N=105	Rodzaj szczepionki, n (%)				Nieszczepieni, N=100	p
		Influvac, N=25 (24%)	Vaxigrip, N=54 (51%)	VaxigripTetra, N=23 (22%)	Nieznana, N=3 (3%)		
Miano przeciwciał ogółem, GMT (95% CI)	10,5 (9,4; 11,7)	11,8 (9,2; 15,0)	10,4 (9,0; 12,0)	9,3 (7,5; 11,4)	12,7 (3,3; 49,0)	6,9 (6,4; 7,4)	Szczepieni vs nie-szczepieni p=0,005
Miano ≥ 40 , n (%)	3 (3)	2 (8)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Miano < 40 , n (%)	102 (97)	23 (92)	53 (98)	23 (100)	3 (100)	100 (100)	

Badanie *Rasmussen 2023*

Miano przeciwciał przeciwko B/Victoria, GMT (95% CI)	9,1 (7,9; 10,5)	8,7 (6,7; 11,3)	8,3 (6,9; 9,9)	11,6 (8,0; 16,9)	12,6 (2,1; 75,1)	6,2 (5,7; 6; 8)
Miano ≥ 40 , n (%)	14 (13)	2 (8)	6 (11)	5 (22)	1 (33)	3 (3)
Miano < 40 , n (%)	91 (87)	23 (92)	48 (89)	18 (78)	2 (67)	97 (97)
Miano przeciwciał przeciwko A/H1N1pdm09, GMT (95% CI)	8,4 (7,4; 9,4)	9,7 (7,4; 12,7)	8,7 (7,0; 10,0)	7,3 (5,7; 9,4)	6,3 (3,2; 12,4)	6,6 (6,1; 7,3)
Miano ≥ 40 , n (%)	11 (10)	3 (12)	6 (11)	2 (9)	0 (0)	4 (4)
Miano < 40 , n (%)	94 (90)	22 (88)	48 (89)	21 (91)	3 (100)	96 (96)
Miano przeciwciał przeciwko A/H3N2, GMT (95% CI)	15,3 (12,8; 18,2)	19,2 (12,5; 29,6)	16,3 (12,7; 20,8)	9,6 (7,6; 12; 0)	25,2 (1,7; 374,4)	8,0 (7,0; 9,1)
Miano ≥ 40 , n (%)	32 (30)	10 (40)	20 (37)	1 (4)	1 (33)	10 (10)
Miano < 40 , n (%)	73 (70)	15 (60)	34 (63)	22 (96)	2 (100)	90 (90)

Influvac vs VaxigripTetra:
p=0,003,
Vaxigrip vs VaxigripTetra:
p=0,002,
szczepieni vs nie-szczepieni:
p=0,0003

Uwagi

- Badanie dotyczyło populacji otrzymującej szczepienie przeciw grypie, bez względu na wiek, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono tylko wyniki oceny szczepionki trzywartentnej Vaxigrip (TIV) czterowalentnej VaxigripTetra (QIV) [nie uwzględniono szczepionki Influvac oraz danych o braku szczepienia]
- Zgodnie z duńską ustawą o opiece zdrowotnej badanie zostało zaklasyfikowane jako badanie zapewnienia jakości (*quality assurance study*), w którym nie jest wymagana żadna dodatkowa ocena etyczna ani świadoma zgoda.
- Autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów.
- Pacjenci zostali zarejestrowani w duńskiej reumatologicznej bazie danych (DANBIO), w której systematycznie rejestrowani są wszyscy pacjenci z AIIRD.
- W związku z rozpoczęciem corocznej kampanii szczepień przeciwko grypie w październiku 2018 r. pacjentom zalecono przyjęcie sezonowej szczepionki przeciwko grypie. Dla każdego pacjenta status szczepień na sezon 2018/2019 w okresie od 1 września 2018 r. do 1 stycznia 2019 r. oraz dla 2 poprzednich sezonów odpowiednio 2016/2017 i 2017/2018 został sprawdzony w Duńskim Rejestrze Szczepień. Dane kliniczne pacjentów zebrano z dokumentacji medycznej pacjentów, bazy danych DANBIO i Duńskiego Modułu Medycyny Elektronicznej (*Danish Electronic Medicine Module*).
- Próbkę krwi po szczepieniu od pacjentów zaszczepionych, jak również próbki krwi od pacjentów niezaszczepionych zostały pobrane w okresie od 1 listopada 2018 r. do 1 marca 2019 r. w celu wykrycia przeciwciał przeciwko antygenom szczepionki przeciw grypie. Ponieważ szczepienie przeciw grypie nie zostało przeprowadzone w Katedrze Reumatologii, nie było możliwe pobranie próbek krwi przed szczepieniem przeciw grypie. Analiza przeciwciał przed szczepieniem była możliwa z wcześniejszych pobranych próbek krwi, pobranych w okresie od 1 czerwca 2017 r. do 31 maja 2018 r. w ramach badania zapewnienia jakości odpowiedzi (*quality assurance study*) przeciwciał pneumokokowych po szczepieniu.
- Ocena miana przeciwciał w surowicy krwi wykonywana ≥ 14 dni po szczepieniu.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT w populacji dzieci i młodzieży (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), opis badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, opis badań wtórnych, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badań RCT w populacji dorosłych (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
	dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	27
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	27
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	28
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	28
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe^).	34
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	38
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań RCT prowadzonych w populacji dzieci i młodzieży; TIV (Vaxigrip) vs QIV.....	54
Tabela 8. Założenia mocy statystycznej w analizowanych badaniach (oszacowanie wielkości próby, definicje analizowanych populacji oraz kryteria <i>non-inferiority</i>) w populacji dzieci i młodzieży.....	56
Tabela 9. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach w populacji dzieci i młodzieży.....	58
Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do oceny w populacji dzieci i młodzieży.....	62
Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach <i>Cadorna-Carlos 2015, Greenberg 2014, Pepin 2019, Pepin 2016</i> według narzędzia RoB2.....	63
Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań w populacji dzieci i młodzieży.....	65
Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań w populacji dzieci i młodzieży.....	68
Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniach RCT; populacja dzieci.....	71
Tabela 15. Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w ocenie immunogenności oraz dostępność danych dla określonego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.....	74
Tabela 16. Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja dzieci i młodzieży.....	77
Tabela 17. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja osób dorosłych w wieku 18-60 lat.....	80
Tabela 18. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych 18-60 lat.....	81
Tabela 19. AEs w populacji dzieci i młodzieży; TIV vs QIV.....	82
Tabela 20. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa, szczepionki TIV vs QIV.....	94
Tabela 21. Założenia mocy statystycznej w analizowanych badaniach (oszacowanie wielkości próby, definicje analizowanych populacji oraz kryteria <i>non-inferiority</i>) w populacji osób dorosłych.....	96
Tabela 22. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach w populacji osób dorosłych.....	99
Tabela 23. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do oceny populacji dorosłych osób.....	101

Tabela 24. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla oceny immunogenności i bezpieczeństwa w badaniach oceniających populację dorosłych, według narzędzia RoB2.....	103
Tabela 25. Kryteria selekcji w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionek TIV vs QIV...	106
Tabela 26. Wybrane charakterystyki osób biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki TIV vs QIV.....	109
Tabela 27. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionek TIV vs QIV.	112
Tabela 28. Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w ocenie immunogenności oraz dostępność danych dla określonego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.	114
Tabela 29. Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja osób dorosłych w wieku 18-60 lat.....	116
Tabela 30. Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja osób dorosłych w wieku >60 lat.	119
Tabela 31. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana (GMTR) przeciwciał we krwi pępowinowej do średniego miana we krwi matki.	120
Tabela 32. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja osób dorosłych w wieku 18-60 lat.	121
Tabela 33. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja osób dorosłych w wieku >60 lat.	122
Tabela 34. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych 18-60 lat.	123
Tabela 35. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych >60 lat....	124
Tabela 36. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA.	125
Tabela 37. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki TIV.	126
Tabela 38. Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) ogółem, szczepienie TIV vs QIV.	128
Tabela 39. Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) miejscowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV.	130
Tabela 40. Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) miejscowe, osoby w wieku >60 lat, szczepienie TIV vs QIV.	132
Tabela 41. Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV.....	135
Tabela 42. Przewidywane AEs (<i>solicited reactions</i>) ogólnoustrojowe, osoby w wieku >60 lat, szczepienie TIV vs QIV.....	137
Tabela 43. Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV.	140
Tabela 44. Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>) związane ze szczepieniem:	141
Tabela 45. Nieprzewidywane AEs (<i>unsolicited reactions</i>) ogólnoustrojowe, osoby w wieku <60 lat, szczepienie TIV vs QIV, badanie <i>Greenberg 2017</i>	143
Tabela 46. Pozostałe kategorie AEs oceniane w badaniach, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV....	145
Tabela 47. Pozostałe kategorie AEs oceniane w badaniach, osoby w wieku >60 lat, szczepienie TIV vs QIV, badanie <i>Greenberg 2017</i>	146

Tabela 48. Podsumowanie metodyki odnalezionych badania <i>Rasmussen 2023</i> , wykorzystanego w ocenie immunogenności szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	148
Tabela 49. Wyjściowa charakterystyka populacji osób szczepionych włączonych do badania <i>Rasmussen 2023</i> , wykorzystanego w ocenie immunogenności szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	150
Tabela 50. Średnia geometryczna miana (GMT) u pacjentów zaszczepionych przeciw grypie (po i przed szczepieniem); ocena immunogenności szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; badanie <i>Rasmussen 2023</i>	152
Tabela 51. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań <i>Gandhi-Banga 2019</i> i <i>Serradell 2021</i> , wykorzystanych w ocenie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.	155
Tabela 52. Ogólna częstość występowania podejrzewanych działań niepożądanych (ADRs) i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w ciągu 7 dni według szczepionki i grupy wiekowej; ocena rzeczywistej praktyki klinicznej; TIV vs QIV; badania <i>Gandhi-Banga 2019</i> , <i>Serradell 2021</i>	157
Tabela 53. Częstość wszystkich działań niepożądanych (ADRs) dla TIV i QIV zgłoszonych podczas badania EPSS na sezon aktualny w badaniu i porównanie z częstościami zgłoszonymi podczas badania EPSS na sezon poprzedni; ocena rzeczywistej praktyki klinicznej; TIV vs QIV; badania <i>Gandhi-Banga 2019</i> , <i>Serradell 2021</i>	162
Tabela 54. Częstość wszystkich działań niepożądanych (ADRs) zgłoszonych dla szczepionki QIV w badaniu EPSS na sezon 2017/2018 i porównanie z kategoriami częstości wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL); ocena rzeczywistej praktyki klinicznej; QIV; badanie <i>Gandhi-Banga 2019</i>	164
Tabela 55. Nasilenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) dla szczepionek TIV i QIV w sezonie grypowym 2018/2019 na półkuli północnej; ocena rzeczywistej praktyki klinicznej; TIV vs QIV; badanie <i>Serradell 2021</i>	166
Tabela 56. Działania niepożądane u osób dorosłych i starszych (<i>ChPL Vaxigrip 2025</i>).	168
Tabela 57. Działania niepożądane zgłaszane u dzieci i młodzieży od ukończenia 6 miesiąca życia do 17 lat (<i>ChPL Vaxigrip 2025</i>).	170
Tabela 58. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Cadorna-Carlos 2015</i>	200
Tabela 59. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Greenberg 2014</i>	202
Tabela 60. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Pepin 2019</i>	204
Tabela 61. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Pepin 2016</i>	205
Tabela 62. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Greenberg 2013</i>	207
Tabela 63. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Greenberg 2017</i>	209
Tabela 64. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Pépin 2013</i>	211
Tabela 65. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Sesay 2018</i>	213
Tabela 66. Podsumowanie oceny RoB2 badania <i>Vesikari 2020</i>	216
Tabela 67. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	218

Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	220
Tabela 69. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	220
Tabela 70. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	221
Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	221
Tabela 72. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	222
Tabela 73. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	222
Tabela 74. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	223
Tabela 75. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	223
Tabela 76. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	225
Tabela 77. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	226
Tabela 78. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	229
Tabela 79. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	234
Tabela 80. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	247
Tabela 81. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	247
Tabela 82. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ..	247
Tabela 83. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Cadorna-Carlos 2015</i>	249
Tabela 84. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Greenberg 2014</i>	253
Tabela 85. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Pepin 2019</i>	258
Tabela 86. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Pepin 2016</i>	261
Tabela 87. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Greenberg 2013</i>	266
Tabela 88. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Greenberg 2017</i>	269
Tabela 89. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Pepin 2013</i>	273
Tabela 90. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Sesay 2018</i>	277
Tabela 91. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Vesikari 2020</i>	282
Tabela 92. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Gandhi-Banga 2019</i>	285
Tabela 93. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Serradell 2021</i>	289
Tabela 94. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Rasmussen 2023</i>	292

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	52
Wykres 2. Kohorty pacjentów włączone do badania <i>Pepin 2019</i>	60
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>Cadorna-Carlos 2015</i> , <i>Greenberg 2014</i> , <i>Pepin 2019</i> , <i>Pepin 2016</i>	64
Wykres 4. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla oceny immunogenności i bezpieczeństwa w badaniach oceniających populację dorosłych, według narzędzia RoB2.	105

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Vaxigrip 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Vaxigrip: trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie. Kraków 2025
- AWA 2025** Padcev (enfortumab wedotyny) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, Analiza weryfikacyjna.
Dostęp on-line: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2025/075/AWA/2025%2007%2009%20OT%20AWA%20Padcev%20BIP_RE-OPTR.pdf
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Cadorna-Carlos 2015** Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, Pépin S, Saville M. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.03.065
- Caini 2024** Caini S, Meijer A, Nunes MC, Henaff L, Zounon M, Boudewijns B, Del Riccio M, Paget J. Probable extinction of influenza B/Yamagata and its public health implications: a systematic literature review and assessment of global surveillance databases. *Lancet Microbe.* 2024 Aug;5(8):100851. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00066-1.
- Caini 2024** Caini S, Meijer A, Nunes MC, Henaff L, Zounon M, Boudewijns B, Del Riccio M, Paget J. Probable extinction of influenza B/Yamagata and its public health implications: a systematic literature review and assessment of global surveillance databases. *Lancet Microbe.* 2024 Aug;5(8):100851. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00066-1.
- Carregaro 2023** Carregaro RL, Roscani ANCP, Raimundo ACS, Ferreira L, Vanni T, da Graça Salomão M, Probst LF, Viscondi JYK. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine compared with the trivalent vaccine for influenza infection: an overview of systematic reviews. *BMC Infect Dis* 2023; 23(1):563. DOI:10.1186/s12879-023-08541-0
- Choi 2018** Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, Kim HS, Bang J, Lavis N, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18-60 years of age in the Republic of Korea. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):587-592. DOI:10.1080/21645515.2017.1381808
- ChPL Vaxigrip 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxigrip. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 21.08.2025 r.
- ChPL VaxigripTetra 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 21.08.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- 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
- Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 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
- Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- EMA 2024** EMA. Emergency Task Force. Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU. EMA/123036/2024. 18 March 2024.
- Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/replacement-quadrivalent-seasonal-influenza-vaccines-trivalent-vaccines-eu_en.pdf
- Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- EMA 2024a** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Amended1 BWP Ad hoc Influenza Working Group. EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2024/2025. EMA/60123/2024. 30 May 2024.
- Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/amended-eu-recommendations-seasonal-influenza-vaccine-composition-season-2024-2025_en.pdf
- Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- EMA 2025** European Medicines Agency
- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- EudraVigilance 2025** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
- Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- FAERS 2025** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
- Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- FDA 2007** Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.
- Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf>
- Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- FDA 2025** Drugs @FDA.
- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- Gandhi-Banga 2019** Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymin C, Caroe T, Butler K, Moureau A. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season. Hum Vaccin Immunother 2019; 15(9):2154-2158. DOI:10.1080/21645515.2019.1581538
- Greenberg 2013** Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed

- trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine* 2013; 31(5):770-776. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.11.074
- Greenberg 2014** Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(6):630-636. DOI:10.1097/INF.0000000000000254
- Greenberg 2017** Greenberg DP, Robertson CA, Talbot HK, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 y of age and older. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(9):2058-2064. DOI:10.1080/21645515.2017.1344375
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Huang 2020** Huang C, Fu X, Zhou Y, Mi F, Tian G, Liu X, Wu J, Ding C, Yan D, Li L, Yang S. Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents. *Vaccine* 2020; 38(6):1332-1344. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.11.071
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- KLR 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasik 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 Rodzinnych w Polsce (2019).
- Kuchar 2024** Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. B01.XI.C.1. Choroby zakaźne. Choroby wirusowe. Grypa. W: *Interna Szczeklika – duży podręcznik*. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 r.
- Liang 2021** Liang Y, Jing-Xia G, Ma L, Ni L, Chaolie R, Zhou J, Guo-Yang L. Immunogenicity and safety levels of inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults via meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(10):3652-3661. DOI:10.1080/21645515.2021.1932218
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Meng 2018** Meng ZY, Zhang JY, Zhang ZG, Luo D, Yang XM. [Immunogenicity of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults aged 18-64 years: A systematic review and Meta-analysis]. *Zhonghua Liu Xing Bing xue za zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2018 Dec;39(12):1636-1641. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.12.019. PMID: 30572392.
- Minozzi 2022** Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 46:101331. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101331
- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 2016; 34(35):4092-4102. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.06.064
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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.

- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Pépin 2013** Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31(47):5572-5578. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.08.069
- Pepin 2016** Pepin S, Szymanski H, Rochín Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, Huang LM, Chiu CH, Chen PY, Ahonen A, Forstén A, Seppä I, Quiroz RF, Korhonen T, Rivas E, Monfredo C, Hutagalung Y, Menezes J, Vesikari T. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: A phase III randomized controlled study. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(12):3072-3078. DOI:10.1080/21645515.2016.1212143
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martínón-Torres F, Papadopoulos-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1876-1884. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.11.074
- Rasmussen 2023** Rasmussen SL, Kumar P, Trebbien R, Leutscher P, Rasmussen C. Influenza Vaccine Type-Dependent Antibody Response in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Eur J Rheumatol* 2023; 10(4):122-129. DOI:10.5152/eurjrheum.2023.23053
- Serradell 2021** Serradell L, Wagué S, Moureau A, Nissilä M, Chabanon AL. Enhanced passive safety surveillance of a trivalent and a quadrivalent influenza vaccine in Denmark and Finland during the 2018/2019 season. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(4):1205-1210. DOI:10.1080/21645515.2020.1804247
- Sesay 2018** Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Van Damme P, Salamand C, Pepin S. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: A phase III randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):596-608. DOI:10.1080/21645515.2017.1384106
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2025** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych>

Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.

- Veroniki 2024** Veroniki AA, Thirugnanasampanthar SS, Konstantinidis M, Dourka J, Ghassemi M, Neupane D, Khan P, Nincic V, Corry M, Robson R, Parker A, Soobiah C, Sinilaite A, Doyon-Plourde P, Gil A, Siu W, Moqueet N, Stevens A, English K, Florez ID, Yepes-Nuñez JJ, Hutton B, Muller M, Moja L, Straus S, Tricco AC. Trivalent and quadrivalent seasonal influenza vaccine in adults aged 60 and older: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2024; 29(4):239-254. DOI:10.1136/bmjebm-2023-112767
- Vesikari 2020** Vesikari T, Virta M, Heinonen S, Eymin C, Lavis N, Chabanon AL, Gresset-Bourgeois V. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(3):623-629. DOI:10.1080/21645515.2019.1667202
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- Wei 2023** Wei X, Tan X, Guan Q, Zhang R, Lei S, Wei S. Immunogenicity and safety of quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6 to 35 months: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2023; 19(2):2256510. DOI:10.1080/21645515.2023.2256510
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- WHO 2024** Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. Meeting report. 23 February 2024.
Dostępne online pod adresem: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.