



Wniosek o objęcie refundacją szczepionki

Vaxigrip

we wskazaniu:

zapobieganie grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz typ wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:

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

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4130.3.2026

Data ukończenia: 10 kwietnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902, z 2025 r. poz. 1844.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902, z 2025 r. poz. 1844.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902, z 2025 r. poz. 1844.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902, z 2025 r. poz. 1844.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253)

Wykaz wybranych skrótów

AAFP	<i>The American Academy of Family Physicians</i>
AAP	Amerykańska Akademia Pediatrii (ang. <i>American Academy of Pediatrics</i>)
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACIP	<i>the Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ACOG	<i>the American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AEV	<i>Asociacion Espanola de Vacunologia</i>
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIOM	<i>the Italian Association of Medical Oncology</i>
aIV	adjuwantowa szczepionka przeciw grypie (ang. <i>adjuvant influenza vaccine</i>)
AKL	analiza kliniczna
AMD	<i>Association of Medical Diabetologists</i>
ASC	<i>an Advisory Committee Statement</i>
ATAGI	<i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation</i>
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BMI	stosunek masy ciała do wzrostu (ang. <i>body mass index</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CAV-AEP	del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría
CD	cena detaliczna
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CVD	choroby układu krążenia (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
CZN	cena zbytu netto
DPS	Dom Pomocy Społecznej
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. <i>geometric mean titer</i>)
GMTR	Stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał (ang. <i>Geometric Mean Titer</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	Test zahamowania aglutynacji (ang. <i>Hemagglutination Inhibition Assay</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HD-IV	szczepionka przeciw grypie inaktywowana o wysokiej dawce (ang. <i>high-dose inactivated influenza vaccine</i>)

HIV	wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IDSA	<i>The Infectious Diseases Society of America</i>
IS	istotność statystyczna
IVc	szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej
IVe	szczepionka przeciw grypie z hodowli jaj
IV-HD	wysokodawkowa inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. <i>Influenza Vaccine – High Dose</i>)
KLR	Kolegium Lekarzy Rodzinnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
JCVI	<i>The Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
LAIV	żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	<i>National Advisory Committee on Immunization</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	<i>The National Health and Medical Research Council</i>
NIPH	<i>Norwegian Institute of Public Health</i>
NIZP PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QIV	czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. <i>Quadrivalent Influenza Vaccine</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
rIV	rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. <i>recombinant Influenza Vaccine</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSGG	<i>the Romanian Society of Gerontology and Geriatrics</i>
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RSV	<i>Respiratory Syncytial Virus</i>
SCR	Wskaźnik serokonwersji (ang. <i>Seroconversion Rate</i>)
SD-IV	szczepionka przeciw grypie o standardowej dawce (ang. <i>standard-dose inactivated influenza vaccine</i>)

SEGO	<i>Sociedad Espanola de Ginecologia y Obstetricia</i>
SEIP	<i>Sociedad Espanola de Infectologia Pediatrica</i>
SEPAR	<i>the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery</i>
SID	<i>Italian Society of Diabetology</i>
SIE	<i>Italian Society of Endocrinology</i>
SIF	<i>Italian Society of Pharmacology</i>
SPR	Wskaźnik seroprotekcji (ang. <i>Seroprotection Rate</i>)
szczepionka Tdap	szczepionka przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi acelularna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIV	trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. <i>Trivalent Influenza Vaccine</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZOL	Zakład Opiekuńczo -Leczniczy

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny.....	19
3.1. Technologia wnioskowana	19
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	35
4. Ocena analizy klinicznej.....	36
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	36
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.1.2. Ocena badań	44
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności.....	47
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	55
4.2.3. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – badania obserwacyjne	64
4.2.4. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – badania wtórne	66
4.2.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	68
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	69
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	69
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	69
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	70
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	70
5.2.2. Wyniki analizy progowej	71
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	73
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	73
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	75
6. Ocena analizy wpływu na budżet	76
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	76
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	76
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	76
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	78
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	78
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	79

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	81
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	83
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	84
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	85
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
10.	Źródła	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.01.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2285.2025.6.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Vaxigrip, trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp-strzyk., GTIN: 05909991561505;
- Wnioskowane wskazanie:
 - zapobieganie grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz typ wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:
 - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,
 - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej 6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa „247.0, Szczepionki przeciw grypie”

Proponowana cena zbytu netto:

– XXXXXXXXXX

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza wpływu na budżet płatnika i analiza ekonomiczna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wnioskodawca
Sanofi Sp. z o.o.
ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją szczepionki Vaxigrip (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp-strzyk., GTIN: 05909991561505, we wskazaniu:

- zapobieganie grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz typ wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:
 - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,
 - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej 6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.

Wnioskowane wskazanie dla szczepionki Vaxigrip jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Szczepionka Vaxigrip zawiera 3 inaktywowane szczepy wirusa grypy:

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-podobny szczep (A/Victoria/4897/2022, IVR-238);
- A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-podobny szczep (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A);
- B/Austria/1359417/2021-podobny szczep (B/Michigan/01/2021, typ dziki).

Obecnie szczepionka trójwalentna Vaxigrip nie podlega finansowaniu ze środków publicznych, natomiast refundowana jest m.in. szczepionka VaxigripTetra, czterowalentna¹ we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z faktem, iż nastąpiło globalne zmniejszenie liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez linię B/Yamagata, konieczne było zaktualizowanie składu szczepionki VaxigripTetra, z tego względu od sezonu grypowego 2024/2025 Unia Europejska oraz Światowa Organizacja Zdrowia dla półkuli północnej zaleca, aby wszystkie szczepionki zawierały 3 szczepy wirusa grypy i nie zawierały już wirusa grypy B/Yamagata.

Zgodnie z informacjami podanymi w ChPL Vaxigrip, szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia – WHO (dla półkuli północnej) oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2025/2026.

Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności i grupa limitowa w ocenie analityków AOTMiT nie budzą zastrzeżeń. Zaproponowana cena zbytu netto trójwalentnej szczepionki Vaxigrip

Tabela 1 Wnioskowana cena szczepionki Vaxigrip

Prezentacja	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Vaxigrip trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana						50%	

CD – cena detaliczna, CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

W przypadku objęcia refundacją szczepionki Vaxigrip we wnioskowanym wskazaniu, będzie ona dostępna dla pacjentów w aptece na receptę. Warto zaznaczyć, że refundowane szczepionki przeciw grypie są uwzględnione poza katalogiem A1 również w wykazie D1 (leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia), w katalogu D2 (leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia) oraz katalogu E (leki przysługujące bezpłatnie kobietom w ciąży) aktualnego obwieszczenia MZ. Aktualnie (na dzień: 7 kwietnia 2026 r.) w ramach grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie” refundowane są następujące szczepionki

¹ Oprócz szczepionki VaxigripTetra obecnie (na dzień 7.04.2026 r.) przeciw grypie refundowane są również dwie inne szczepionki tj. szczepionka w standardowej dawce: Influvac Tetra (we wskazaniu: profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat.) oraz szczepionka w wysokiej dawce: Efluelda Tetra (we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie.).

² [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl](#) (data dostępu: 7 kwietnia 2026 r.)

przeciw grypie: Influvac Tetra we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, Vaxigrip Tetra we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, oraz w ramach grupy limitowej „247.2, Szczepionki przeciw grypie – wysokodawkowe” szczepionka w wysokiej dawce: Efluelda Tetra we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Należy wskazać, iż jednocześnie w Agencji trwa ocena dwóch innych trójwalentnych szczepionek przeciw grypie tj. Influvac (zlecenie w BIP AOTMiT 20/2026³) oraz Efluelda (zlecenie w BIP AOTMiT 8/2026⁴).

Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

J09 Grypa wywołana przez zidentyfikowany wirus grypy ptasiej

J10 Grypa wywołana zidentyfikowanym wirusem:

J10.0 Grypa z zapaleniem płuc wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy:

- Grypowe (odoskrzelowe) zapalenie płuc wywołane zidentyfikowanym wirusem grypy;

J10.1 Grypa z innymi objawami ze strony układu oddechowego wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy:

- Grypa;
- Grypowe: ostre zakażenie górnych dróg oddechowych zidentyfikowany wirus grypy, zapalenie krtani, zapalenie gardła, wysięk opłucnowy (null);

J10.8 Grypa z innymi objawami wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy:

- Encefalopatia wywołana gripą;
- Grypowe: zapalenie (błony śluzowej) zidentyfikowany żołądka i jelit wirus grypy, zapalenie mięśnia sercowego (ostre).

J11 Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

J11.0 Grypa z zapaleniem płuc wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

- Grypowe (odoskrzelowe) zapalenie płuc wywołane nieokreślonym lub określonym niezidentyfikowanym wirusem;

J11.1 Grypa z innymi objawami z dróg oddechowych wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

- Grypa BNO;
- Grypowe: ostre zakażenie górnych dróg oddechowych wirus nieokreślony, zapalenie krtani lub określony, zapalenie gardła niezidentyfikowany, wysięk opłucnowy;

J11.8 Grypa z innymi objawami wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

- Encefalopatia spowodowana gripą;
- Grypowe: wirus nieokreślony, zapalenie (błony śluzowej) lub określony żołądka i jelit niezidentyfikowany, zapalenie mięśnia sercowego.

Etiopatogeneza

Grypa sezonowa – zachorowania corocznie w okresie epidemicznym, spowodowane przez typowe wirusy grypy typów A i B krążące wśród u ludzi. Na półkuli północnej sezon grypowy zwykle trwa 3 mies. i przypada na okres od października do kwietnia, natomiast na półkuli południowej – od maja do września.

Grypa pandemiczna – groźniejszy rodzaj grypy, który występuje co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii (pandemii) wywoływanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa typu A, np. tzw. hiszpanka (w latach 20. XX w.). Zakażenie szerzy się bardzo szybko – podczas pandemii liczba zachorowań jest kilkakrotnie większa niż podczas corocznych epidemii grypy sezonowej. O ogłoszeniu pandemii decyduje WHO na podstawie zasięgu geograficznego zakażeń nowym rodzajem wirusa, a nie ciężkości przebiegu grypy.

Czynnik etiologiczny: wirus grypy typu A, B lub C. Epidemiczne zachorowania u ludzi wywołują typy A i B. Typ A dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej 2 białek powierzchniowych – hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N). Gripę sezonową najczęściej wywołują wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B (śr. 20% zachorowań). Wirusy grypy A charakteryzuje

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9464-20-2026-zlc> (data dostępu 7.04.2026 r.)

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9425-8-2026-zlc?highlight=WyJlZmx1ZWxkYSJd> (data dostępu 7.04.2026 r.)

krótki okres wylęgania i duża zmienność antygenowa, która wiąże się z ryzykiem zachorowania każdego roku i koniecznością corocznego przyjmowania zaktualizowanych szczepionek. W ostatnich latach zarejestrowano u ludzi sporadyczne zachorowania wywołane przez wirusy grypy ptaków (potencjalne typy pandemiczne), obciążone dużym ryzykiem powikłań i dużą śmiertelnością (głównie w Azji i Egipcie [H5N1], ostatnio w Chinach [H7N9]). W czerwcu 2009 r. WHO ogłosiła pandemię wywołaną przez nowy wariant wirusa grypy H1N1pdm09 (poprzednio A/H1N1v, tzw. świńska grypa), który zdominował sezon 2009/2010, niemal całkowicie wypierając dotychczasowe podtypy grypy sezonowej. W kolejnych sezonach popandemicznych ten wariant wirusa występuje nadal, choć w mniejszym odsetku. Sezony grypowe są bardzo zmienne.

Patomechanizm: wirusy grypy wiążą się za pośrednictwem hemaglutyniny z komórkami nabłonkowymi górnych i dolnych dróg oddechowych, a następnie namnażają się w nich, co powoduje obrzęk i martwicę nabłonka tchawicy, oskrzeli i oskrzelików.

Rezerwuuar i droga przenoszenia: wirusy grypy A – ludzie, także niektóre zwierzęta (np. świnie, ssaki morskie, konie, kotowate, psy, ptaki domowe i dzikie); zakażenie przenoszone drogą kropelkową (możliwe także zakażenie przez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub poprzez ręce). Wirusy grypy ptaków – rezerwuuar: chory ptak; możliwe przeniesienie zakażenia na ludzi przez bezpośredni, bliski kontakt z chorym lub martwym ptakiem (dotykanie), spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa lub surowych jaj chorych ptaków.

Czynniki ryzyka zakażenia:

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

Okres wylęgania i zakaźności: okres wylęgania wynosi 1–4 dni (śr. 2 dni). Okres zakaźności u dorosłych to 1 dzień przed i do 5 dni po wystąpieniu objawów (czasem nawet do 10 dni), a u małych dzieci kilka dni przed i ≥ 10 dni po wystąpieniu objawów. Chorzy z ciężkim upośledzeniem odporności mogą wydalać wirusa grypy nawet przez kilka miesięcy. Krótki okres wylęgania i zmienność antygenowa wirusów (przede wszystkim wirusa grypy A) sprawiają, że odporność nabyta jest przejściowa.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Nagłe wystąpienie objawów:

- 1) ogólnych (początkowo dominują) – gorączka, uczucie zimna, dreszcze, znaczne osłabienie, ból mięśni, ból głowy (najczęściej okolicy czołowej i załuskowy), uczucie rozbicia i złe ogólne samopoczucie;
- 2) ze strony układu oddechowego (ujawniają się zwykle po ~3 dniach choroby, gdy nasilenie objawów ogólnych jest mniejsze) – ból gardła, objawy nieżytu nosa (zwykle niezbyt nasilone), suchy i męczący kaszel;
- 3) innych (czasami) – objawy zapalenia krtani lub ucha środkowego, nudności, wymioty, łagodna biegunka.

U osób starszych głównymi objawami mogą być znaczne osłabienie lub zaburzenia świadomości. Choroba zwykle ustępuje samoistnie po 3–7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia mogą się utrzymywać ≥ 2 tyg. Do 50% zakażeń przebiega bezobjawowo.

Epidemiologia

Zgodnie z biuletynem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP), w którym przedstawiono informacje dot. chorób zakaźnych i zatruc w Polsce: liczba zachorowań na gripę potwierdzona wynikiem szybkiego testu antygenowego⁵ wyniosła w 2023 r. 58 455 osób (zapadalność 155,1/ 100 tys. osób), a w 2024 r. 254 629 osób (zapadalność: 677,9/ 100 tys. osób). Natomiast liczba zachorowań na gripę potwierdzona laboratoryjnie zgodnie z definicją UE w 2023 r. wyniosła 10 937 zachorowań (29,01 / 100 tys. osób), a w 2024 r. wyniosła 5 905 (15,72 / 100 tys. osób).

Źródło: Raport AOTMiT nr OT.423.0.15.2023., raport NIZP-PZH, nt. chorób zakaźnych i zatruc w Polsce w 2024 roku: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2024 roku (data dostępu: 16.03.2026 r.)

⁵ od 5 stycznia 2023 r. testy COMBO są finansowane przez NFZ i istnieje możliwość ich wykonania w placówce POZ (źródło: [Centrala NFZ - Aktualności / Aktualności / Narodowy Fundusz Zdrowia \(NFZ\) – finansujemy zdrowie Polaków](#) (data dostępu: 16.03.2026 r.)

Liczebność populacji wnioskowanej**Dane NFZ – liczba pacjentów i zrealizowanych recept**

W poniższych tabelach przedstawiono dane z lat 2023 – 2026 (dane za okres do 30 marca) dotyczące liczby osób (indywidualne nr PESEL, bez podziału na grupy wiekowe), u których zrealizowano recepty na szczepionki przeciw grypie tj.: Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra oraz Efluelda Tetra oraz liczbę zrefundowanych recept na powyższe szczepionki. Zgodnie z otrzymanymi danymi w latach 2023-2026 (dane za okres do 30 marca) najczęściej stosowaną szczepionką czterowalentną była VaxigripTetra (niezależnie od rodzaju odpłatności).

Liczba pacjentów, u których zrealizowano recepty na VaxigripTetra w 2025 r. wyniosła 1 415 726, Influvac Tetra 659 660, a szczepionką Efluelda Tetra 17 980.

Należy podkreślić, że zgodnie z zapisami ChPL⁶ jeden pacjent może przyjąć jedną dawkę szczepionki w ciągu sezonu (z wyjątkiem dzieci w wieku poniżej 9 lat, wcześniej nieszczepionych, którym należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach) a także maksymalnie dwukrotnie w ciągu roku (dwa sezony grypowe).

Otrzymane dane NFZ przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2 Dane dot. refundacji szczepionek czterowalentnych – bez względu na poziom odpłatności (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)

Szczepionka (GTIN) / lata	Liczba pacjentów				Liczba zrealizowanych recept			
	2023	2024	2025	2026	2023	2024	2025	2026*
VaxigripTetra (5909991302108)	1 382 362	1 130 868	1 415 726	73 609	1 499 618	1 185 599	1 532 600	77 694
Influvac Tetra (5909991347352)	155 449	347 382	659 660	25 683	161 844	359 110	703 573	27 080
Efluelda Tetra (05909991435875)	-	7 567	17 980	1 121	-	7 794	18 794	1 159

* dane za okres do 30.03.2026 r.

Tabela 3 Dane dot. refundacji szczepionek czterowalentnych – z podziałem na poziom odpłatności (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)

Szczepionka (GTIN)/ lata	Liczba pacjentów				Liczba zrealizowanych recept			
	2023	2024	2025	2026	2023	2024	2025	2026*
Odpłatność: 50%								
VaxigripTetra (5909991302108)	1 130 250	1 064 379	1 367 211	70 946	1 217 360	1 111 453	1 473 695	74 602
Influvac Tetra (5909991347352)	143 615	332 194	642 162	24 757	148 525	342 376	683 105	26 010
Efluelda Tetra (05909991435875)	-	7 118	17 136	1 040	-	7281	17797	1 066
Odpłatność: bezpłatny								
VaxigripTetra (5909991302108)	11 759	14 699	15 687	578	13 474	15 874	17 108	616
Influvac Tetra (5909991347352)	2 207	4 992	7 678	268	2 461	5 372	8 308	293
Efluelda Tetra (05909991435875)	-	76	156	18	-	85	183	19
Odpłatność: pełnopłatny								
VaxigripTetra (5909991302108)	251 980	54 452	37 733	2 233	268 774	58 271	41 795	2 476
Influvac Tetra (5909991347352)	10 113	10 603	11 182	719	10 857	11 360	12 160	777
Efluelda Tetra (05909991435875)	-	390	742	70	-	428	814	74

⁶ Dawkowanie: Dorośli: jedna dawka 0,5 ml. Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach.

Szczepionka (GTIN)/ lata	Liczba pacjentów				Liczba zrealizowanych recept			
	2023	2024	2025	2026	2023	2024	2025	2026*
Odpłatność: ryczałt								
VaxigripTetra (5909991302108)	9	1	1	-	10	1	2	-
Influvac Tetra (5909991347352)	1	-	-	-	1	-	-	-
Efluelda Tetra (05909991435875)	-	-	-	-	-	-	-	-

* dane za okres do 30.03.2026 r.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla trójwalentnej szczepionki Vaxigrip wnioskodawca obrał obecnie refundowaną czterowalentną szczepionkę VaxigripTetra. Zdaniem wnioskodawcy szczepionka VaxigripTetra w praktyce będzie zastąpiona przez technologię wnioskowaną i należy zakładać, że dotychczasowe udziały czterowalentnych szczepionek utrzymają się po przejściu na ich trójwalentne odpowiedniki.

Zdaniem analityków Agencji dla prawidłowości przeprowadzonego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Z tego względu dla wnioskowanej technologii komparatorem powinny być wszystkie aktualnie refundowane szczepionki przeciw grypie tj. VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz Efluelda Tetra. Co więcej obecnie ocenie w Agencji podlegają dwie inne trójwalentne szczepionki Influvac oraz Efluelda. Zdaniem analityków Agencji ww. szczepionki również mogłyby stanowić komparator dodatkowy dla wnioskowanej technologii.

Co więcej za uwzględnieniem pozostałych szczepionek jako co najmniej komparatorów dodatkowych przemawia także fakt, że wnioskodawca w swoich analizach wskazał, że: „umiarkowanej zmianie uległa również struktura rynku QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra: 68%/32% w sezonie 2025/2026 vs 76%/24% w 2024/2205)”.

Analitycy Agencji uznają wybór wnioskodawcy za niekompletny: jest zgodny z wytycznymi klinicznymi, ale nie uwzględnia wszystkich opcji szczepień przeciwko grypie dostępnych w Polsce.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

Nie otrzymano opinii eksperckich.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 9 badań RCT:

- 3 badania RCT przeprowadzone w populacji dzieci, oceniające stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (Vaxigrip Tetra) w porównaniu do szczepionki trzywalentnej (Vaxigrip): Greenberg 2014, Pepin 2019, Pepin 2016;
- 5 badań RCT przeprowadzonych w populacji osób dorosłych: Greenberg 2013, Greenberg 2017, Pépin 2013, Sesay 2018, w tym jedno przeprowadzone w populacji dorosłych kobiet w ciąży (Vesikari 2020);
- 1 badanie RCT przeprowadzone w populacji pediatrycznej i dorosłej, oceniające stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (VaxigripTetra) w porównaniu do szczepionki trzywalentnej (Vaxigrip): Cadorna-Carlos 2015;

oraz 3 badania RWE (Gandhi-Banga 2019, Rasmussen 2023, Serradell 2021) i 7 przeglądów systematycznych: 6 z metaanalizą (Huang 2020, Liang 2021, Minozzi 2022, Moa 2016, Veroniki 2024, Wei 2023), oraz 1 bez metaanalizy (Carregaro 2023).

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono wyniki dot. oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania Vaxigrip w podziale na populację pediatryczną, populację dorosłych (18-60 lat) oraz osób starszych (>60 lat) a także oceniających bierne uodpornienie noworodków matek otrzymujących szczepionkę przeciw grypie.

Populacja pediatryczna

Spełnienie kryterium non-inferiority dla oceny immunogenności odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań: względem szczepu H1N1, H3N2 (Cadorna-Carlos 2015 w populacji 9-17 lat (PP), Greenberg 2014 w populacji 0,5-8 lat/0,5-3 lat/3-8 lat (PP), Pepin 2016 w populacji 3-8 lat (PP i ITT tylko dla A/H3N2) i Pepin 2019 w populacji 0,5-3 lat (PP i ITT)) oraz szczepu Victoria (Greenberg 2014 w populacji 0,5-8 lat (PP), Pepin 2016 w populacji 3-8 lat (PP i ITT)). Nie potwierdzono nie mniejszej immunogenności szczepionki

trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną względem szczepu B/Victoria w badaniu Cadorna-Carlos 2015 (w populacji 9-17 lat (PP), wynik zbliżony do granicy non-inferiority) oraz w Greenberg 2014 (wyniki dla podgrup w wieku 0,5-3 lat (PP) i 3-8 lat (PP)). Z kolei wyższą skuteczność obserwowano dla oceny szczepu B/Victoria w badaniu Pepin 2019 w populacji 0,5-3 lat (ITT)) oraz dla oceny antygenu A/H1N1 w badaniu Pepin 2016 w populacji 3-8 lat (ITT).

Odsetek serokonwersji (SCR) w populacji dzieci w analizowanych badaniach zarówno dla TIV jak i QIV wynosił od 61% do 93%. Nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (zdefiniowaną jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją > -10%), uzyskano w badaniu Pepin 2016 dla każdego ze szczepów, oraz w badaniu Greenberg 2014 dla obu szczepów A. Nie potwierdzono non-inferiority w badaniu Greenberg 2014 u dzieci w wieku 0,5-8 lat oraz w wieku 3-8 lat dla szczepu B/Victoria. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV.

Odsetek dzieci z seroprotekcją (SPR) po szczepieniu szczepionką TIV lub QIV wynosił od 98% do 100% dla wszystkich trzech szczepów we wszystkich trzech badaniach, z wyjątkiem odsetka SPR dla antygenu B/Victoria w badaniu Greenberg 2014, który wynosił 71,9% dla szczepionki TIV i 78,6% dla szczepionki QIV.

Populacja osób dorosłych 18-60 lat

Spełnienie kryterium non-inferiority dla oceny immunogenności odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań (względem szczepu H1N1, H3N2 (Cadorna-Carlos 2015, Greenberg 2013 i Vesikari 2020), H1N1 i Victoria (Pepin 2013, Sesay 2018) oraz Victoria (Greenberg 2013). Nie potwierdzono nie mniejszej immunogenności szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną względem szczepu B/Victoria w badaniu Cadorna-Carlos 2015. Z kolei wyższą skuteczność obserwowano dla oceny szczepu A/H3N2 w badaniach Pepin 2013 i Sesay 2018.

SCR w populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat w analizowanych badaniach 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 uzyskano w badaniach Greenberg 2013 i Sesay 2018 dla każdego ze szczepów oraz w badaniach Pépin 2013 i Vesikari 2013 dla obu szczepów A. Nie potwierdzono non-inferiority w badaniach Pépin 2013 i Vesikari 2020 dla szczepu B/Victoria. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV.

Odsetek osób dorosłych 18-60 lat z seroprotekcją po szczepieniu szczepionką TIV lub QIV wynosił od 89% do 100% dla wszystkich trzech szczepów we wszystkich 5 badaniach. 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% - 100%.

Populacja osób dorosłych >60 lat

Spełnienie kryterium non-inferiority dla oceny immunogenności odnotowano w większości prowadzonych porównań (względem szczepu H1N1 (Greenberg 2017), H1N1, H3N2 i Victoria (Pepin 2013), H3N2 i Victoria (Sesay 2018) oraz Victoria (Greenberg 2013). Nie potwierdzono nie mniejszej immunogenności szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną w badaniu Greenberg 2013 dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2, oraz w badaniu Greenberg 2017 dla antygenów A/H3N2 oraz B/Victoria. Wyższą skuteczność szczepionki TIV nad QIV odnotowano jedynie w badaniu Sesay 2018 dla antygenu A/H1N1: GMTR = 1,22 (95% CI: 1,02; 1,47).

SCR w populacji osób dorosłych w wieku >60 lat w analizowanych badaniach 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 uzyskano dla antygenu A/H1N1 w badaniu Greenberg 2017, antygenu A/H3N2 w badaniu Pépin 2013 oraz dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2 w badaniu Sesay 2018. Nie potwierdzono non-inferiority w badaniach Greenberg 2013 (wszystkie antygeny), Greenberg 201 (A/H3N2 i B/Victoria), Pépin 2013 (A/H1N1 i B/Victoria) oraz Sesay 2018 dla szczepu B/Victoria. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV.

Odsetek osób dorosłych >60 lat z seroprotekcją po szczepieniu szczepionką TIV lub QIV wynosił od 72% do 100% dla wszystkich trzech szczepów (Greenberg 2013, Greenberg 2017, Pépin 2013, Sesay 2018).

Ocena biernego uodpornienia noworodków matek otrzymujących szczepionkę przeciw grypie

W badaniu Vesikari 2020 odnotowano, że miano przeciwciał po szczepieniu dla antygenów wirusa typu A było niemal dwukrotnie wyższe we krwi pępowinowej niż u matki, a dla antygenu wirusa B około 1,5 razy wyższe.

Istotna odpowiedź immunologiczna

W populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat, w znacznej większości wykonanych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki TIV (wobec wszystkich trzech szczepów wirusa grypy

zawartych w szczepionce TIV w oparciu o wyniki oceny trzech parametrów: stosunku GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem (GMTR d21/d0), SPR oraz SCR), 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 badaniu Cadorna-Carlos 2015, z uwagi na brak odpowiednich danych, nie udało się ocenić istotności odpowiedzi immunologicznej zarówno według kryteriów EMA, jak i FDA, podobnie z uwagi na brak danych, nie udało się wykonać oceny według kryteriów FDA w badaniu Greenberg 2013. W populacji 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. Z uwagi na brak danych, nie wykonano oceny według kryteriów FDA w badaniu Greenberg 2013.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja dzieci i młodzieży

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia przewidywanych AEs pomiędzy szczepionką TIV a QIV, które stwierdzano u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach, od około 60% do 77%. Różnice znamienne statystycznie (na korzyść TIV) odnotowano w pojedynczych badaniach:

- w ocenie ryzyka wystąpienia miejscowych AEs ogółem w badaniu Pepin 2019 oraz bólu mięśni i drżenia w badaniu Cadorna-Carlos 2015 (tylko dla parametru RD, wyniki dla RR nieistotne statystycznie⁹);
- w ocenie ryzyka wystąpienia bólu głowy w badaniu Pepin 2016, nieprzewidywanych AEs związanych ze szczepionką w badaniu Pepin 2019 (wyniki dla RR i RD istotne statystycznie);

Różnice znamienne statystycznie (na niekorzyść TIV) odnotowano:

- dla parametru RR w ocenie ryzyka wystąpienia nieprzewidywanych AEs oraz nieprzewidywanych AEs związanych ze szczepionką w badaniu Cadorna-Carlos 2015 (wynik dla RD nieistotny statystycznie⁷).
- w ocenie ryzyka wystąpienia nieprzewidywanych AEs w badaniu Pepin 2019 (wyniki dla RR i RD istotne statystycznie).

Ogółem w badaniach odnotowano 5 zgonów niezwiązanych ze szczepionką, jeden w grupie TIV (Greenberg 2014) i 4 w grupie QIV (Pepin 2019). Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Populacja osób dorosłych w wieku 18-60 lat

Przewidywane AE w badaniach z udziałem osób dorosłych w wieku 18-60 lat występowały z podobną częstością w grupach TIV i QIV. Największy odsetek spodziewanych AE obserwowano w badaniu Vesikari 2020, w którym oceniano kobiety w ciąży (po ok. 93% w obu grupach). W pozostałych badaniach zdarzenia te występowały u ok. 55%-69% pacjentów (Cadorna-Carlos 2015, Pepin 2013, Sesay 2018).

W przypadku miejscowych zdarzeń niepożądanych, kwalifikowanych jako przewidywane, nie odnotowano różnic w odniesieniu do częstości ich występowania w ocenie parametru RR (dla RD odnotowano różnice znamienne statystycznie na korzyść TIV jedynie w Pepin 2013), natomiast ponownie największy odsetek miejscowych zdarzeń niepożądanych obserwowano w badaniu Vesikari 2020, w którym oceniano kobiety w ciąży (po ok. 93% w obu grupach). Wśród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból – występował on u około 47% do 55% osób otrzymujących szczepienie trójwalentne, oraz u 47% do 59% osób szczepionych szczepionką czterowalentną (Cadorna-Carlos 2015, Greenberg 2013, Pépin 2013, Sesay 2018).

W przypadku ogólnoustrojowych AE, znamienne częściej w grupie TIV vs. QIV występowało drżenie (tylko w Greenberg 2013), a znamienne statystycznie rzadziej ból mięśni (jedynie w badaniu Cadorna-Carlos 2015), zarówno w przypadku parametru RR jak i RD. Pozostałe oceniane ogólnoustrojowe AE (ogółem, ból głowy, złe samopoczucie) występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Największe odsetki osób z ogólnoustrojowymi spodziewanymi zdarzeniami odnotowano w badaniu Vesikari 2020, które uwzględniało jedynie kobiety w ciąży (72% w grupie TIV vs. 67% w grupie QIV, w pozostałych badaniach było to maksymalnie 41% w grupie TIV i 43% w grupie QIV).

⁷ parametr RR/RD istotny statystycznie, parametr RD/RR nieistotny statystycznie; zgodnie z metodyką raportu wynik całościowy uznano za nieistotny statystycznie (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)

Nieprzewidywane ogólnoustrojowe AE ogółem występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach u 12%-53% osób szczepionych TIV oraz u 17%-53% osób szczepionych QIV (najczęściej w badaniu Vesikari 2020 u kobiet w ciąży). Z kolei w przypadku wystąpienia nieprzewidywanych AE związanych ze szczepieniem odnotowano różnice znamienne statystycznie na niekorzyść TIV vs. QIV w badaniu Cadorna-Carlos 2015, natomiast w Pépin 2013 i Vesikari 2020 nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy obiema grupami pacjentów w odniesieniu do częstości wystąpienia tych AE.

W badaniach z udziałem osób w wieku 18-60 lat odnotowano w sumie 5 zgonów, wszystkie u stosujących QIV (w Pépin 2013 oraz Sesay 2018). W Pépin 2013 nie zostały one uznane za związane ze szczepieniem (zawał serca oraz zgon z powodu raka piersi), w Sesay 2018 nie podano przyczyny.

Populacja osób dorosłych >60 lat

Przewidywane AE w badaniach z udziałem osób dorosłych występowały z podobną częstością w grupach TIV i QIV (Greenberg 2017, Sesay 2018). Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy pacjentami w wieku >60 lat szczepionymi TIV i QIV w ocenie częstości występowania przewidywanych miejscowych AE. Spośród poszczególnych miejscowych AE, najczęściej obserwowano ból, który odnotowano u 20%-29% osób otrzymujących szczepionkę TIV oraz 23%-33% osób szczepionych szczepionką czterowalentną.

Nie odnotowano też różnic znamiennych statystycznie w częstości występowania przewidywanych ogólnoustrojowych AE u osób szczepionych TIV i QIV we wszystkich uwzględnionych badaniach. Nie stwierdzono też istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie częstości występowania nieprzewidywanych, ogólnoustrojowych AEs w badaniu Greenberg 2007 u osób w wieku >60 lat. Informacje dotyczące ewentualnych zgonów u osób w wieku >60 lat podano jedynie w badaniu Greenberg 2017, w którym nie odnotowano żadnych zgonów.

Wnioski płynące z włączonych do AKL przeglądów systematycznych i badań obserwacyjnych są spójne z wynikami i wnioskami płynącymi z analizy klinicznej (uwzględniają te same badania RCT).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak uwzględnienia jako komparatorów pozostałych dostępnych szczepionek, ponadto w AKL Wnioskodawcy nie wyszukiwano i nie przedstawiono wyników dot. skuteczności (w ocenie Wnioskodawcy celem raportu nie jest wykazanie ogółem skuteczności szczepień przeciwko grypie, bo ten aspekt podlegał już ocenie i preparaty są objęte refundacją, a jedynie analiza jak zmniejszenie walentności szczepionki wpłynie na immunogenność pozostałych antygenów oraz bezpieczeństwo). Niemniej jednak zdaniem analityków AOTMiT brak danych dot. oceny skuteczności uniemożliwia rzetelną ocenę wartości klinicznej wnioskowanej technologii i ogranicza wiarygodność wniosków analizy.

Analiza ekonomiczna

Jako komparator dla ocenianej interwencji przyjęto czterowalentną szczepionkę Vaxigrip Tetra.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Wariant podstawowy uwzględnia częściowe finansowanie szczepionki Vaxigrip w ramach wykazów dodatkowych D1, D2 i E. Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym (podanie szczepionki w jednym sezonie grypowym dla 1 pacjenta).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z przeprowadzoną przez Wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów z perspektywy:

- *NFZ*, koszty szczepionki Vaxigrip na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym wyniosły [redacted];
- *pacjenta*, koszty szczepionki Vaxigrip na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym wyniosły [redacted];
- *wspólnej (NFZ+pacjent)*, koszty szczepionki Vaxigrip na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym wyniosły [redacted].

Wobec powyższego koszty inkrementalne wynosiły [redacted] niezależnie od perspektywy.

Wyniki analizy progowej

Cena progowa szczepionki Vaxigrip zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (NFZ+pacjent) względem komparatora (tj. szczepionki Vaxigrip Tetra) wynosi 38,00 PLN [redacted].

Cena wynikająca z art. 13 ustawy o refundacji

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera badania randomizowanego dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zgodna z art. 13 jest [redacted].

Ograniczenia analizy ekonomicznej

Wątpliwości może budzić fakt, że wnioskodawca jako komparator przyjął szczepionkę Vaxigrip Tetra, uzasadniając swój wybór m. in. założeniem, że czterowalentna szczepionka Vaxigrip Tetra zostanie zastąpiona w całości jej trójwalentnym odpowiednikiem, który stanowi oceniana technologia. Natomiast dla prawidłowości przeprowadzonego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Zatem w analizie ekonomicznej wnioskodawca powinien uwzględnić również inne szczepionki przeciw grypie aktualnie objęte refundacją, tj. Influvac Tetra oraz Efluelda Tetra. Zasadnym wydaje się również rozważenie uwzględnienia jako co najmniej komparatora dodatkowego także innych szczepionek trójwalentnych będących obecnie przedmiotem oceny Agencji, tj. Eflueldy oraz Influvacu. Co więcej za uwzględnieniem trójwalentnych szczepionek jako co najmniej komparatorów dodatkowych przemawia fakt, że wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że „umiarkowanej zmianie uległa również struktura rynku QIV-SD (Vaxigrip Tetra/Influvac Tetra: 68%/32% w sezonie 2025/2026 vs 76%/24% w 2024/2205)”.

Ograniczeniem analizy jest również przyjęcie przez wnioskodawcę jako techniki analitycznej analizy minimalizacji kosztów (CMA). Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa zasadne byłoby rozważenie przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Należy również wskazać, że w ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, że szczepionka Vaxigrip jednocześnie z objęciem refundacją apteczną zostanie umieszczona w wykazach leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 lat (wykaz D1), powyżej 65 roku życia (wykaz D2) i kobietom w ciąży (wykaz E). Należy zaznaczyć, iż zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, wnioskowany poziom odpłatności dla szczepionki Vaxigrip to odpłatność 50%, a przyjęte założenie uwzględniające jednocześnie bezpłatny dostęp poszczególnych grup pacjentów do szczepionki Vaxigrip powinien stanowić wariant analizy wrażliwości, a nie być założeniem analizy podstawowej.

Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń przedłożonej analizy ekonomicznej, a także nie przeprowadził krytycznej oceny uzyskanych wyników i wniosków w kontekście ocenianego wniosku refundacyjnego.

Obliczenia własne AOTMiT

Z uwagi na wnioskowany poziom odpłatności dla szczepionki Vaxigrip wynoszący 50% przedstawiono kalkulacje własne zakładające brak uwzględnienia ocenianej technologii w wykazach dodatkowych (D1, D2 i E).

Dodatkowo, na podstawie modelu wnioskodawcy oraz przy założeniu, że oceniana technologia nie będzie uwzględniona na wykazach dodatkowych (D1, D2 i E) ustalono, że

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta) pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym sezony: 2026/2027 (07.2026-06.2027; Rok 1) 2027/2028 (07.2027-06.2028; Rok 2).

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący (brak refundacji szczepionki Vaxigrip we wnioskowanym wskazaniu – stosowane są szczepionki czterowalentne przeciw grypie (w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę: produkty lecznicze Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra i Efluelda Tetra) ze scenariuszem nowym (założono refundację szczepionki Vaxigrip w ocenianym wskazaniu, która zastąpi szczepionkę czterowalentną wytwarzaną przez Wnioskodawcę (Vaxigrip Tetra); *uwzględniono również – bez wpływu na wyniki analizy – że analogiczne przejście na szczepionki trójwalentne nastąpi dla pozostałych produktów leczniczych obecnych na wykazie aptecznym (zastąpienie produktów Influvac Tetra i Efluelda Tetra odpowiednio przez Influvac i Efluelda).*

Prognozowana łączna liczba pacjentów zaszczepionych przeciw grypie wnioskowaną szczepionką Vaxigrip, z czego ok. 64% szczepionych stanowią seniorzy powyżej 65 r.ż., ok. 11% – dzieci

od 6 mies. do 18 r.ż., a ok. 25% – osoby w wieku 18-64 lat. W ramach analizy podstawowej założono, że trójwalentna szczepionka Vaxigrip zostanie jednocześnie objęta refundacją apteczną i umieszczona w wykazach leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 lat (wykaz D1), powyżej 65 roku życia (wykaz D2) i kobietom w ciąży (wykaz E).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, objęcie refundacją szczepionki Vaxigrip

Dodatkowo, zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy refundacja szczepionki Vaxigrip (<18 r.ż., 18-64 r.ż. i >65 r.ż.).

Należy wskazać na pewne ograniczenia przeprowadzonej analizy: Jako komparator dla trójwalentnej szczepionki Vaxigrip obrano aktualnie refundowaną czterowalentną szczepionkę Vaxigrip Tetra. Wnioskodawca założył, że wnioskowana technologia zastąpi wyłącznie szczepionkę Vaxigrip Tetra bez wpływu na udziały innych szczepionek, neutralny wpływ na budżet będzie zachowany niezależnie od przyjętego poziomu wyszczepialności oraz podziału rynku między Vaxigrip a Influvac. Tym samym nie uwzględniono natomiast jako komparatorów szczepionek aktualnie objętych refundacją tj. Influvac Tetra oraz Efluelda Tetra. Ponadto, biorąc również pod uwagę fakt, iż inne trójwalentne szczepionki na grypę podlegają obecnie ocenie w Agencji tj. Efluelda oraz Influvac, należałoby uwzględnić je w zakresie podziału udziałów w rynku szczepionek w scenariuszu nowym. W związku z powyższym istnieje niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy postanowią się zaszczepić w scenariuszu nowym oraz w jaki sposób udziały w rynku rozłożą się pomiędzy trzy szczepionki: Vaxigrip, Influvac i Efluelda. Niepewności w zakresie oszacowanych wydatków budżetowych stanowi również fakt, iż nie są jeszcze znane warunki refundacji i ceny ewentualnych szczepionek, które będą dostępne w kolejnym sezonie szczepień.

Obliczenia własne AOTMiT

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację dot. Vaxigrip we wnioskowanym wskazaniu oraz 1 program szczepień na terenie Australii.

Francuski komitet HAS w 2025 r. zaopiniował pozytywnie zasadność zmiany szczepionki czterowalentnej (Vaxigrip Tetra) na trójwalentną (Vaxigrip) w populacji pacjentów dzieci od 6 mies. życia i dorosłych. Komisja podkreśla, że szczepienia są najskuteczniejszym narzędziem zapobiegania grypie i jej powikłaniom, szczególnie w grupach ryzyka. Zgodnie z opinią komitetu HAS szczepionka Vaxigrip nie zapewnia żadnej poprawy w zakresie korzyści medycznych (ASMR V) u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia, którym zaleca się szczepienie, w porównaniu z innymi szczepionkami zalecanymi w celu zapobiegania grypie sezonowej. Przejście z terapii czterowartościowej na trójwartościową prawdopodobnie nie zmieni populacji docelowej oszacowanej przez Komisję HAS w poprzednich latach (tj.: 2023 i 2017).

W australijskim programie szczepień szczepionka Vaxigrip jest rekomendowana do zastosowania w populacji pacjentów od 6 miesięcy do <5 lat oraz 5 do <65 lat.

Uwagi dodatkowe

Brak.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vaxigrip, trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp-strzyk., GTIN: 05909991561505
Substancja czynna	Wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów*: A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-podobny szczep (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) 15 mikrogramów HA** A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-podobny szczep (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A) 15 mikrogramów HA** B/Austria/1359417/2021-podobny szczep (B/Michigan/01/2021, typ dziki) 15 mikrogramów HA** w dawce 0,5 ml * hemaglutynina ** namnożony w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad Szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia – WHO (dla półkuli północnej) oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2025/2026. Szczepionka Vaxigrip może zawierać pozostałości jaj, takie jak albumina jaja kurzego oraz pozostałości neomycyny, formaldehydu i octoxynolu-9, które są stosowane podczas procesu wytwarzania.
Kod ATC	J07BB02, szczepionka przeciw grypie
Droga podania	Preferowaną drogą podania szczepionki jest droga domięśniowa, chociaż można ją też podać podskórnie. Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Szczepionka Vaxigrip zapewnia czynne uodpornienie przeciw trzem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i jeden typ B) zawartym w szczepionce. Szczepionka Vaxigrip powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w ciągu 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. U niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy urodzonych przez kobiety, które zostały zaszczepione z użyciem szczepionki Vaxigrip w trakcie ciąży, ochrona wynika z transportu tych przeciwciał neutralizujących przez łożysko. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition, HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi miana przeciwciał anty-HA $\geq 1:40$, uznawane za miana przeciwciał chroniące przed grypą, stwierdzano do 50% osób badanych. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 28778 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.12.2024
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Szczepionka Vaxigrip jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz typ wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce: - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej 6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży. Zastosowanie szczepionki Vaxigrip powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.
Status leku sierociego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Vaxigrip

Zgodnie z ChPL Vaxigrip szczepionka jest dostępna także w opakowaniach:

- po 1 lub 10 ampułko-strzykawek bez igły (igieł), w tekturowym pudełku.
- po 10 ampułko-strzykawek z osobną igłą (igłami) (stal nierdzewna), w tekturowym pudełku.
- po 1 lub 10 ampułko-strzykawek z osobną igłą (igłami) (stal nierdzewna) z osłoną zabezpieczającą (poliwęglan), w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 31.03-02.04.2026 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia dorosłych pacjentów we wnioskowanych wskazaniach:

- Advisory Committee on Immunization Practices — United States, <https://www.cdc.gov/>;
- American Academy of Emergency Medicine, <https://www.aaem.org/>;
- American Academy of Pediatrics, <https://www.aap.org/en/>,
- Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association), <https://www.heart.org/>
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence), <https://www.nice.org.uk/> \
- Guidelines International Network (G-I-N), <https://g-i-n.net/>
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI), <https://www.health.gov.au/committees-and-groups/atagi>,
- Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.cdc.gov/>
- European Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.ecdc.europa.eu/en/>;
- Government departments UK, <https://www.gov.uk/>;
- Infectious Diseases Society of America, <https://www.idsociety.org/>;
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation, <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>;
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, <https://klrwp.pl/>;
- National Advisory Committee on Immunization, <https://www.canada.ca/en/publichealth/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci.html>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy, <https://opzg.pl/>;
- WHO, <https://www.who.int/>.

Korzystano również z wyszukiwarki google.

Do niniejszego raportu włączano wytyczne polskie (bez ograniczeń czasowych) oraz zagraniczne wytyczne opublikowane od 2024 r. w języku angielskim. Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano 10 dokumentów polskich oraz 19 zagranicznych.

Wszystkie dokumenty włączone do raportu są relatywnie spójne w zakresie zaleceń szczepienia przeciw grypie w poszczególnych populacji pacjentów.

W zagranicznych wytycznych takich jak AEV/CAP/AEP/SEIP 2025, NIPH 2025, NACI 2025 AFP 2025 oraz CDC/ACP 2025 wskazano, że skład szczepionek powinien być zaktualizowany i zalecono, aby w sezonie 2025/2026 szczepionki czterowalentne zostały zastąpione szczepionkami trójwalentnymi, a wytyczne WHO na sezon 2026/2027 rekomendują zastosowanie szczepionek trójwalentnych obejmujących dwa wirusy grypy typu A oraz jeden typ wirusa grypy typu B.

W polskich wytycznych nie odnaleziono informacji odnoszących się do zastępowania szczepionki czterowalentnej trójwalentną, niemniej w wytycznych Sybilski 2023 wskazano, że *skuteczność szczepień zależy od dopasowania składu szczepionki do szczepów krążących w populacji w danym sezonie zachorowań*.

Ponadto w dokumencie PSO na rok 2026 r. wskazano, że *szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na zmiany ich składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia.*

Wszystkie odnalezione wytyczne odnoszące się do szczepień osób bez ograniczenia wiekowego zalecają szczepienie przeciw grypie u wszystkich osób po skończeniu 6 m.ż. szczepionką dopuszczoną do zastosowania w odpowiedniej grupie wiekowej. Dodatkowo również wszystkie wytyczne szczególnie rekomendują zastosowanie szczepionek przeciw grypie u osób z grup ryzyka.

Należy podkreślić, iż w wytycznych nie preferuje się żadnej ze szczepionek u osób bez przeciwwskazań (tj. spośród szczepionek wysokodawkowych, rekombinowanych, adiuwantowych czy też atenuowanych), a co więcej wskazuje, iż nie powinno się opóźniać szczepienia z uwagi na preferencje konkretnego produktu leczniczego.

Wyjątek stanowi grupa osób starszych (tj. powyżej 60 r.ż.), gdzie w wytycznych wskazano, iż preferowaną szczepionką jest szczepionka wysokodawkowa lub szczepionka rekombinowana/adjuwantowa, choć zaznaczono, iż w przypadku braku dostępności ww. szczepionki, należy przeprowadzić szczepienie możliwie najszybciej dostępną szczepionką odpowiednią dla danej grupy wiekowej (PTMR 2019, JCVI 2025, CDCI/ACP 2025, ATAGI/NHMRC 2026, RSGG 2024, AAFP 2025, AAAAI 2026, IDSA 2025). Wyjątek stanowią również osoby z grup ryzyka, gdzie wszystkie wytyczne spójnie wskazują, iż nie zaleca się podawania szczepionek atenuowanych. W wytycznych podkreślono, iż szczepienie w najlepszym wypadku powinno odbyć się przed rozpoczęciem sezonu grypowego, aby uzyskać maksymalną ochronę, niemniej, jeśli szczepienie nie odbyło się przed rozpoczęciem sezonu, zaleca się podanie szczepionki przez cały okres sezonu grypowego.

Ponadto, warto nadmienić, iż wytyczne zalecają również szczepienie kobiet w ciąży, które może odbyć się na każdym jej etapie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne	
Program Szczepień Ochronnych na rok 2026 r. (Polska) <i>Konflikt interesów : nie dotyczy</i> <i>Źródło finansowania : nie dotyczy</i>	KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 31 października 2025 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026. W związku z przesłankami epidemiologicznymi – szczepienie zalecane wszystkim osobom od ukończenia 6. miesiąca życia, w szczególności: • zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6. do ukończenia 60. miesiąca życia); • osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6. miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); • pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym. W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi szczepienie zalecane: • osobom po transplantacji narządów; • przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6. miesiąca życia), szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne; • osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; • dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia, szczególnie zakażonym ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, splenitą wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle salicylanami; • dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym. Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na zmiany ich składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji : brak danych</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTMR 2019 (Polska) <i>Konflikt interesów : autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów.</i> <i>Źródło finansowania : dokument został sfinansowany z własnych środków autorów</i>	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej dotyczące zapobiegania grypie u pacjentów wieku ≥ 60 lat - Szczepionka przeciw grypie o zwiększonej dawce antygenów (HD-IV, 60 mg hemaglutyniny na szczep) jest rekomendowana jako szczepionka pierwszego wyboru dla osób w wieku 60 lat i starszych. - Jeśli szczepionka przeciw grypie o zwiększonej dawce antygenów (HD-IV, 60 mg hemaglutyniny na szczep) jest niedostępna lub nieakceptowana, osoby w wieku 60 lat i starsze mogą otrzymać szczepionkę o standardowej dawce (SD-IV, 15 mg hemaglutyniny na szczep). Szczepionkę przeciw grypie sezonowej należy oferować tak szybko, jak to możliwe, gdy tylko stanie się dostępna jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia, a aktywność grypy sezonowej na półkuli północnej może się rozpoczynać już w listopadzie. Mimo że zdecydowanie zaleca się szczepienie przed rozpoczęciem sezonu grypowego, szczepionkę można podawać do końca trwania sezonu. Efektywność szczepionki może być mniejsza, jeśli nastąpiła już ekspozycja na grypę, jednak należy wykorzystywać każdą okazję do podania szczepionki osobom z grup ryzyka, które nie zostały jeszcze poddane immunizacji w bieżącym. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji : brak danych</i>
PTMR/PTW/OPZG 2020 (Polska) <i>Konflikt interesów : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i> <i>Źródło finansowania : dokument został sfinansowany z własnych środków autorów</i>	Rekomendacje dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie prewencji, diagnozy i leczenia grypy u dorosłych (opis wytycznych ograniczono do zaleceń dot. prewencji zachorowań na grypę w postaci szczepień) - Coroczne szczepienie przeciw grypie powinno być zalecane każdemu powyżej 6. miesiąca życia, kto nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia. - Szczególnie aktywnie należy zachęcać do wykonania szczepienia pacjentów z grup ryzyka oraz osoby, które mogą przenieść wirusa grypy na pacjentów należących do grup ryzyka. - Personel medyczny powinien szczepić się corocznie przeciw grypie celem ochrony siebie, swoich rodzin oraz pacjentów - Należy oferować pacjentom szczepionki przeciw grypie sezonowej jak najszybciej jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia. Szczepionka może być podawana do końca sezonu. - W przypadku pacjentów, którzy nie mogą być zaszczepieni, lub występuje ryzyko braku odpowiedzi na szczepienie, a są w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy należy stosować strategię kokonową (szczepienie osób z bliskiego otoczenia). <u>W wytycznych dodatkowo wymieniono grupy osób, którym szczepienia przeciwko grypie są szczególnie zalecane:</u> - Osoby o wysokim ryzyku powikłań związanych z grypą lub hospitalizacji - Kobiety ciężarne, - Dorośli i dzieci z poniższymi chorobami przewlekłymi: - choroby serca lub płuc (obejmuje dysplazję oskrzelowo-płucną, mukowiscydozę, POChP i astmę); - cukrzyca i inne choroby metaboliczne; - nowotwory, stany niedoboru odporności (z powodu choroby podstawowej, terapii lub obu); - choroby nerek; - niedokrwistość lub hemoglobinopatie; - schorzenia neurologiczne lub neurorozwojowe (obejmuje choroby nerwowo-mięśniowe, naczyniowo-nerwowe, neurodegeneracyjne oraz zaburzenia napadowe [a u dzieci obejmuje napady gorączkowe i izolowane opóźnienia rozwojowe], ale wyklucza migreny i zaburzenia psychiatryczne bez schorzeń neurologicznych); - otyłość patologiczna (wskaźnik masy ciała [BMI] > 40); - dzieci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat poddawane długotrwałemu leczeniu kwasem acetylosalicylowym, z powodu potencjalnego zwiększenia ryzyka zespołu Reye'a związanego z grypą. - Osoby w każdym wieku, które są mieszkańcami domów opieki i innych placówek opieki przewlekłej; - Dorośli w wieku 65 lat i starsi, - Wszystkie dzieci w wieku 6–59 miesięcy. ➤ Osoby mogące transmitować grypę na osoby z grupy wysokiego ryzyka - pracownicy służby zdrowia i inni pracownicy w placówkach opiekuńczych i środowisku społecznym, którzy poprzez swoje działania mogą przenosić grypę na osoby z grupy wysokiego ryzyka - osoby w domu, zarówno dorośli, jak i dzieci, osób z grupy wysokiego ryzyka, (niezależnie od tego czy została zaszczepiona): - osoby mieszkające z niemowlętami poniżej 6 miesiąca życia, ponieważ te niemowlęta są w grupie wysokiego ryzyka, ale nie mogą otrzymać szczepionki przeciw grypie; - członkowie gospodarstwa domowego oczekujący noworodka w sezonie grypowym; - osoby regularnie opiekujące się dziećmi w wieku 6–59 miesięcy, zarówno w domu, jak i poza nim.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Osoby świadczące usługi w zamkniętych lub stosunkowo zamkniętych środowiskach dla osób z grupy wysokiego ryzyka (np. załoga na statku, czy samolotu) ➤ Inni: - Osoby świadczące niezbędne usługi społeczne (strażacy, policja, służby porządkowe, pracownicy transportu publicznego, nauczyciele, pracownicy sklepów); - Osoby mające bezpośredni kontakt z drobiem <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji : brak danych</i>
KLR 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów</u> : brak informacji. <u>Źródło finansowania</u> : brak informacji	Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce w zakresie zapobiegania, rozpoznawania i leczenia grypy (opis wytycznych ograniczono do zaleceń dot. prewencji zachorowań na grypę w postaci szczepień) - W praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6 miesiąca życia [I, A]; - Szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych [I, A]; Szczepienie przeciwko grypie zaleca się przed każdym sezonem epidemicznym wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia, o ile nie występują u nich przeciwwskazania. Szczególne wskazania do szczepienia istnieją u osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy. Ponadto szczepienia przeciwko grypie powinny być zalecane nie tylko pacjentom, u których istnieją wskazania medyczne do ich przeprowadzenia, ale również osobom, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą przyczynić się do transmisji wirusa grypy (względy epidemiologiczne). Do osób, które powinny być szczepione ze względów medycznych, należą pacjenci z chorobami przewlekłymi oraz osoby, które ze względu na wiek bądź przeszłość zdrowotną narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych, bądź ciężkiego przebiegu grypy. Należą do nich: - dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat) - dorośli >55. roku życia - pensionariusze ośrodków opieki długoterminowej – bez względu na wiek - kobiety w ciąży lub planujące ciążę - chorujące dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia (długotrwale leczone salicylanami, dzieci z wrodzonymi wadami serca, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym) - osoby z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (w tym z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, niewydolnością układu oddechowego) - osoby z przewlekłymi chorobami układu krążenia (w tym z chorobą niedokrwinną serca, po przebytych zawałach serca, niewydolnością krążenia, wadami zastawkowymi serca) - osoby z chorobami nerek (w tym z niewydolnością nerek, nawracającym zespołem nerczycowym) - osoby z chorobami wątroby - osoby z chorobami układu nerwowego - osoby z chorobami metabolicznymi (w tym z cukrzycą) - osoby z obniżoną odpornością (z pierwotnymi niedoborami odporności, z asplenią wrodzoną lub nabytą, dysfunkcją śledziony, po leczeniu immunosupresyjnym, przed przeszczepami tkanek i narządów wewnętrznych i po przeszczepach, z chorobami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną) - zakażeni HIV. Szczepionka przeciwko grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciwko grypie, szczepionkę na leży podawać w okresie od września do listopada. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie (styczeń-kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane. <u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności:</u> I: istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, skuteczna i przydatna. Poziom wiarygodności danych naukowych: A: Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz.
PTP 2023 (Polska) <u>Konflikt interesów</u> : brak informacji. <u>Źródło finansowania</u> : brak informacji	Zalecenia dotyczące szczepienia przeciwko grypie dzieci i młodzieży w sezonie 2023/2024 Szczepienie przeciwko grypie należy do najskuteczniejszych interwencji mających na celu zmniejszenie powikłań spowodowanych grypą i obciążenia opieki zdrowotnej. - Rekomendujemy szczepienia przeciwko grypie szczególnie w grupach ryzyka klinicznego ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań grypy i zgonu. - Rekomendujemy szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży jako skuteczną metodę zmniejszenia śmiertelności okołoporodowej, zapobiegania przedwczesnym porodom, urodzeniu noworodka z małą masą urodzeniową oraz za pobjęcia powikłań u matki, a także u nowonarodzonych dzieci. - Rekomendujemy szczepienia przeciwko grypie u pracowników ochrony zdrowia, także w celu zmniejszenia ryzyka rozprzestrzeniania się grypy wśród pacjentów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Rekomendujemy organizowanie szczepień pracowników podmiotów leczniczych w tych podmiotach i finansowanie tych szczepień ze środków publicznych. - Rekomendujemy szczepienia przeciwko grypie w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju wtórnych infekcji bakteryjnych, np. zapalenia płuc, a w konsekwencji w celu zmniejszenia zapotrzebowania na antybiotyki i ograniczania antybiotykooporności. - Rekomendujemy szczepienia przeciwko grypie u dzieci w celu ograniczenia przenoszenia wirusa grypy w społeczności. Skuteczna komunikacja na temat szczepień przeciwko grypie z pacjentami i ich rodzinami jest kluczowa w realizacji programu szczepień przeciwko grypie. - Rekomendujemy akcje informacyjne, nie tylko w placówkach opieki zdrowotnej, szczególnie w okresie szczepień przeciwko grypie, co pozwoli na lepszą realizację szczepień. - Rekomendujemy u dzieci do 9. roku życia podanie 2 dawek szczepionki w pierwszym sezonie szczepień. W kolejnych sezonach grypowych dzieci te wymagają tylko 1 dawki szczepionki. - Polskie Towarzystwo Pediatryczne wybór szczepionki pozostawia do decyzji lekarza, rodziców/opiekunów i dziecka. - Rekomendujemy, aby u dzieci hospitalizowanych, a także u dzieci objętych opieką poradni specjalistycznych zalecać szczepienia przeciwko grypie w karcie wypisowej ze szpitala lub karcie zaleceń ambulatoryjnych, co ułatwi ich realizację w podstawowej opiece zdrowotnej - Rekomendujemy, aby dzieci, zwłaszcza te, które potrzebują 2 dawek szczepionki, zostały zaszczepione, gdy tylko szczepionka jest dostępna i zakończyły szczepienie przeciwko grypie do końca października. - Rekomendujemy, aby dzieci po ukończeniu 7. roku życia mogły być także szczepione w szkole lub w aptece. - Rekomendujemy, aby przez Internetowe Konto Pacjenta (moje iKP) został wysłany komunikat o szczepieniu przeciwko grypie. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji : brak danych</i>
Sybilski 2023 (Polska) <i>Konflikt interesów :</i> Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji <i>Źródło finansowania :</i> brak informacji	Zalecenia dotyczące postępowania w czasie zachorowania na grypę u dzieci – aktualizacja na sezon 2023/2024 (opis wytycznych ograniczono do zaleceń dot. prewencji zachorowań na grypę w postaci szczepień) - Szczepienia są najskuteczniejszą formą zapobiegania grypie oraz ochrony przed ciężkim przebiegiem i powikłaniami choroby - Skuteczność szczepień zależy od dopasowania składu szczepionki do szczepów krążących w populacji w danym sezonie zachorowań. - U dzieci po ukończeniu 6. miesiąca życia do ukończenia 2 lat rekomenduje się szczepionkę inaktywowaną podawaną domięśniowo (QIV4 0,5 ml). - U dzieci od 3. roku życia do ukończenia 9. roku życia rekomenduje się obie szczepionki (żywa atenuowana szczepionka LAIV4 0,2 ml lub QIV4 0,5 ml). Dzieciom, które należą do grupy ryzyka klinicznego lub mają kontakt domowy z osobą z obniżoną odpornością, rekomenduje się QIV4 0,5 ml. - U dzieci do 9. roku życia w pierwszym sezonie szczepień zaleca się podanie 2 dawek szczepionki w odstępie co najmniej 4 tygodni. - U dzieci i młodzieży od 10. roku życia rekomenduje się obie szczepionki (LAIV4 0,2 ml lub QIV4 0,5 ml). - Polskie Towarzystwo Pediatryczne wybór szczepionki pozostawia do decyzji lekarza, rodziców/opiekunów i dziecka. - Szczepieniom powinny być poddane szczególnie te dzieci, które są w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju powikłań grypy, tj.: - Dzieci <5. roku życia, szczególnie <2. roku życia - Osoby ≥50. roku życia - Osoby z przewlekłymi chorobami: - dróg oddechowych (w tym astma) - układu sercowo-naczyniowego (z wyłączeniem izolowanego nadciśnienia tętniczego) - nerek, wątroby - hematologicznymi (w tym anemia sierpowata) - metabolicznymi (w tym cukrzyca) - neurologicznymi (w tym zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, choroby rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych, mięśni, padaczka, udary, upośledzenie umysłowe, umiarkowane i ciężkie opóźnienia rozwoju, urazy mózgu i rdzenia kręgowego) - immunosupresji (w tym z powodu leczenia lub infekcji HIV) - Wszystkie kobiety w ciąży, planujące ciążę lub po porodzie w okresie sezonu grypowego - Osoby ekstremalnie otyłe – BMI >40 kg/m² - Osoby <19. roku życia leczone przewlekłe kwasem acetylosalicylowym

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ Osoby przebywające w domach opieki ○ Osoby hospitalizowane z wysokim ryzykiem powikłań pogrypowych • Rekomenduje się, aby u dzieci hospitalizowanych, a tak że u dzieci objętych opieką poradni specjalistycznych zalecać szczepienia przeciwko grypie w karcie wypisowej ze szpitala lub w karcie zaleceń ambulatoryjnych, co ułatwi ich realizację w podstawowej opiece zdrowotnej. • Zgodnie z zaleceniami światowymi oraz badaniami klinicznymi potwierdzającymi skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia kobiet w ciąży Polskie Towarzystwo Pediatryczne rekomenduje pojedynczą dawkę QIV4 wszystkim kobietom w ciąży lub planującym ciążę oraz pracownikom ochrony zdrowia. Szczepienie matek stanowi dla niemowląt ochronę przed zachorowaniem w pierwszych 6 miesiącach życia, ponieważ otrzymują one przeciwciała przechodzące przez łożysko, a same są zbyt małe, aby otrzymać szczepionkę. Kobiety w ciąży mogą przyjąć szczepionkę w dowolnym momencie ciąży, szczepienie jest bezpieczne dla matek i ich dzieci również podczas karmienia piersią. Także kobiety po porodzie, które nie otrzymały szczepienia w czasie ciąży, powinny być zachęcane do szczepienia jak najszybciej po porodzie. • Należy dążyć do tego, by dzieci zostały zaszczepione jak najwcześniej, najlepiej do końca października. • Możliwe jest jednoczesne podanie szczepionki przeciw grypie z innymi szczepionkami (w odległe anatomiczne miejsca), zgodnie z ogólnymi zasadami koadministracji szczepionek. W przypadku gdy dane z wywiadu wskazują na występowanie drgawek gorączkowych, można rozważyć oddzielne podanie szczepionek i/lub profilaktyczne zastosowanie leków przeciwgorączkowych • Zgodnie z zaleceniem AAP, jeśli szczepionka LAIV4 nie jest podawana jednocześnie z innymi szczepionkami żywymi (przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej), należy zastosować 4-tygodniową przerwę między szczepieniami z użyciem szczepionek żywych • Jedna dawka szczepionki powinna zapewnić ochronę przed zachorowaniem na grypę już po 2 tygodniach od podania szczepionki. Ochrona ta utrzymuje się przez jeden sezon. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji</u> : brak danych
Flu Forum 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów</u> : brak informacji. <u>Źródło finansowania</u> : brak informacji	Rekomendacje Polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2020/2021 Szczepienie przeciw grypie zalecane jest: ➤ W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi: 1. osobom po transplantacji narządów; 2. przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytym zawałe serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3. osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; 4. dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologicznohematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle salicylanami; 5. dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; 6. kobietom w ciąży lub planującym ciążę. ➤ W związku z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności: 1. zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia); 2. osobom w wieku powyżej 55 lat; 3. osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); 4. pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna; 5. pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji</u> : brak danych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Antczak 2024 (Polska) <u>Konflikt interesów</u> : brak informacji. <u>Źródło</u> <u>finansowania</u> : brak informacji	Zalecenia polskich ekspertów na 2024 rok dotyczące koadministracji szczepionek osobom dorosłym w profilaktyce zakażeń układu oddechowego. W ramach opisu wytycznych ograniczono się do informacji obejmujących zalecenia dot. szczepień przeciw grypie. <i>Szczepienie powinno zostać poprzedzone badaniem kwalifikacyjnym i uzyskaniem zgody pacjenta. Warunkiem bezpiecznego szczepienia jest zapewnienie odpowiedniego sprzętu i zachowanie procedur. Wszystkie podane szczepionki powinny zostać zgłoszone do Elektronicznego Rejestru Szczepień</i> - Wykorzystanie, w miarę możliwości, każdej porady lekarskiej do przeanalizowania historii szczepień dorosłego pacjenta, ustalenia, które szczepionki są mu potrzebne i wydania pacjentowi silnego zalecenia szczepienia, zwłaszcza w profilaktyce zakażeń układu oddechowego. - Podawanie szczepionek przeciwko grypie, COVID-19, pneumokokom, RSV oraz krztuścowi (szczepionka przeciwko tężcowi, błonicy i krztuścowi o zmniejszonych dawkach antygenów błonicy i krztuśca Tdap lub szczepionka przeciwko tężcowi, błonicy, krztuścowi i poliomyelitis inaktywowana o zmniejszonych dawkach antygenów błonicy i krztuśca Tdap-IPV) na jednej wizycie, o ile jest to uzasadnione wskazaniami. - Szczepienie ciężarnych w III trymestrze ciąży przeciwko tężcowi, błonicy i krztuścowi (Tdap), które można przeprowadzić równocześnie z innymi szczepieniami, w tym przeciwko COVID-19 i grypie. - Podawanie szczepionek preferencyjnie w różne kończyny lub z zachowaniem odstępu minimum 3 cm między miejscami iniekcji. - Edukację pacjentów i opiekunów w zakresie zagrożeń zdrowotnych związanych z zakażeniami układu oddechowego, a także bezpieczeństwa i korzyści wynikających z podawania szczepionek na jednej wizycie. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji</u> : brak danych
PTK 2026 (Polska) <u>Konflikt interesów</u> : brak konfliktu interesów. <u>Źródło</u> <u>finansowania</u> : brak	Opinia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w zakresie szczepień przeciw grypie jako część prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. <u>Rekomendacje</u>: - Grypa zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (CV), hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Coroczne szczepienie przeciw grypie jest uznaną, bezpieczną i skuteczną metodą zmniejszania ogólnego ryzyka infekcji, a przede wszystkim ograniczania ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. - Profilaktyczne działanie corocznych szczepień jest szczególnie istotne w grupach narażonych na ciężki przebieg zakażenia i wystąpienie powikłań – należą do nich pacjenci kardiologiczni. W tej grupie szczególnie ważne są również dodatkowe korzyści płynące ze szczepień – redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu. - Szczepienia przeciw grypie u pacjentów z chorobami układu krążenia (CVD) są zalecane przez organy ds. zdrowia, ciała doradcze i towarzystwa medyczne, m.in. WHO, European Society of Cardiology, American College of Cardiologists, American Heart Association, Heart Failure Society of America oraz Centers for Disease Control. - Istnieje kilka rodzajów szczepionek przeciw grypie. Inaktywowane szczepionki podjednostkowe (subunit) zawierają wyłącznie białka powierzchniowe: hemaglutyninę i neuraminidazę. Innym rodzajem są szczepionki typu split (z rozszczepionym wirionem), w których oprócz białek powierzchniowych zawarty jest cały rozszczepiony wirus, co zapewnia większą ilość materiału antygenowego. Ze względu na niższą skuteczność standardowych szczepionek u osób starszych, opracowano szczepionkę o wysokiej dawce antygeny. Jest to szczepionka inaktywowana z rozszczepionym wirusem, zawierająca 4-krotnie większą ilość hemaglutyniny w porównaniu do szczepionek o standardowej dawce. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji</u> : brak danych
PTW/PTMR/PTG 2024 (Polska) <u>Konflikt interesów</u> : brak informacji. <u>Źródło</u> <u>finansowania</u> : brak informacji	Wspólne Stanowisko Towarzystw Naukowych: Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego w zakresie profilaktyki grypy wśród osób starszych w sezonie 2024/2025. - Zwiększenie poziomu akceptacji dla szczepień przeciwko grypie w populacji osób starszych jest kluczowym zadaniem i wyzwaniem dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w ciągu najbliższych kilku lat. - Niezbędna jest efektywna dobrze zaplanowana edukacja całego społeczeństwa na temat korzyści płynących ze szczepień przeciwko grypie w szerokim kontekście w konwencji „healthy ageing”. - Konieczne jest zaplanowanie działań w placówkach sektora opieki długoterminowej (zarówno opieki instytucjonalnej – ZOL, DPS itp. i domowej) celem zwiększenia wyszczepialności osób starszych z użyciem wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie. W działania te zaangażowana powinna być kadra zarządzająca placówkami tego sektora, personel medyczny uprawniony do kwalifikacji i wykonywania szczepień przeciwko grypie oraz rodzina/opiekunowie pensjonariuszy. - Zwiększenie poziomu wyszczepialności populacji osób starszych w Polsce wymaga wdrożenia wielu działań czy rozwiązań systemowych, które przyczynią się do zniesienia zdefiniowanych barier – systemowych, finansowych. - Zniesienie bariery finansowej poprzez wpisanie szczepionki wysokodawkowej na listę bezpłatnych leków dla seniorów (lista „S”) to zapewnienie równego dostępu do szczepień przeciwko grypie, z uwzględnieniem szczepionki HD jako szczepionki o potwierdzonej w licznych badaniach wyższej skuteczności wobec wielu punktów końcowych i jako preferowanej w grupie osób starszych w rekomendacjach i zaleceniach grup doradczych czy towarzystw naukowych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Kluczowe jest także wsparcie pracowników medycznych w procesie edukacji pacjentów poprzez dedykowane dla starszych pacjentów kampanie edukacyjne czy wprowadzenie systemowych rozwiązań przeciwdziałających dezinformacji. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji : brak danych</i>
PTMR 2019 (Polska) <i>Konflikt interesów : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i> <i>Źródło finansowania : brak zewnętrznego źródła finansowania</i>	Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie leczenia grypy u dzieci (opis wytycznych ograniczono do zaleceń dot. prewencji zachorowań na grypę w postaci szczepień) Podsumowanie rekomendacji: - Najskuteczniejszą metodą zapobiegania grypie są coroczne szczepienia. Zaleca się szczepienie wszystkich dzieci powyżej 6 miesiąca życia. - Szczepienie przeciw grypie jest najbardziej skuteczne, gdy odbędzie się przed sezonem grypowym, zwykle do końca października, niemniej szczepienie można wykonać w trakcie trwania całego sezonu grypy. - Szczepienie przeciw grypie powinno obejmować również opiekunów medycznych, a także opiekunów dzieci z grupy ryzyka. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji : brak danych</i>
Zagraniczne wytyczne	
WHO 2026 (Świat) <i>Konflikt interesów : brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania : brak informacji</i>	Wytyczne składu szczepionek Światowej Organizacji Zdrowia na sezon 2026/2027 Dla półkuli północnej na sezon 2026/2027 WHO zaleca szczepionki z następującym składem: Szczepionki na bazie hodowli jaj: - A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-podobny szczep; - A/Darwin/1454/2025 (H3N2)-podobny szczep; - B/Tokyo/EIS 13-175/2025 (B/Victoria linia)-podobny wirus Szczepionki na bazie hodowli komórek, rekombinowanego białka lub kwasów nukleinowych: - A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-podobny szczep; - A/Darwin/1415/2025 (H3N2)-podobny szczep; - B/Pennsylvania/14/2025 (B/Victoria linia)-podobny szczep. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji : brak danych</i>
ESC 2025 (Europa) <i>Konflikt interesów : autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów.</i> <i>Źródło finansowania : brak</i>	Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w zakresie szczepień jako forma prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. - W Stanach Zjednoczonych i Chinach organy ds. zdrowia zalecają rutynowe, coroczne szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom powyżej 6. miesiąca życia, u których nie występują przeciwwskazania. W Europie zalecenia dotyczące szczepień różnią się w zależności od kraju, lecz zazwyczaj ograniczają się do osób w wieku 65 lat i starszych lub osób o zwiększonym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych. - Szczepienie jest szczególnie istotne dla osób z grup wysokiego ryzyka wystąpienia poważnych powikłań, m.in. osób z określonymi przewlekłymi schorzeniami, kobiet w ciąży, osób starszych oraz pracowników służby zdrowia. Szereg krajów europejskich wdrożyło programy szczepień dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy. Zalecenia dla personelu medycznego wykazują znaczące różnice. - Wytyczne ESC zalecają coroczne szczepienie przeciwko grypie pacjentom z rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD). Zostało to szczególnie podkreślone w ostatnich wytycznych dotyczących niewydolności serca oraz choroby wieńcowej (CAD), ponieważ szczepienia te uznano za wyjątkowo bezpieczne. W przypadku choroby wieńcowej, wytyczne ESC zalecają coroczne szczepienia pacjentom ze stabilną miażdżycową chorobą układu krążenia. Ponadto wytyczne American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) (amerykańskich towarzystw kardiologicznych) zalecają coroczne szczepienie pacjentom z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) bez przeciwwskazań, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. - Należy proponować szczepienie przeciwko grypie wszystkim pacjentom przyjmowanym do szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS), najlepiej jeszcze podczas pierwszej hospitalizacji (indeksowej). - Należy stosować szczepionkę posiadającą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i dobraną odpowiednio do wieku pacjenta, zgodnie z krajowymi lub lokalnymi wytycznymi. Zaprojektowano badania mające na celu porównanie wysokich i niskich dawek szczepionek przeciwko grypie, jednak do chwili obecnej nie sformułowano w tym zakresie konkretnych zaleceń. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji : brak danych</i>
JCVI 2025 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów : brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania : brak informacji</i>	Zalecenia JCVI dotyczące szczepienia na grypę w sezonie 2026-2027. Wytyczne stanowią aktualizację dokumentu z 2024 r. ➤ W przypadku szczepienia osób w wieku 65 lat i starszych zaleca się stosowanie następujących szczepionek: - inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z adiuwantem (aIV); - wysokodawkowych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (IV-HD); - rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (rIV); - szczepionek przeciwko grypie z hodowli komórkowej (IVc), które można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	JCVI stoi na stanowisku, że istnieją wystarczające dowody, aby uznać szczepionkę IVc za równoważną szczepionkom aIV, IV-HD oraz rIV u osób w wieku 65 lat i starszych. Dostępne dowody wskazują na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania szczepionek aIV, IIVc, IIV-HD i IIVr u osób w wieku 65 lat i starszych w porównaniu ze standardową szczepionką IIVe. Jednak dostępnych jest niewiele danych pozwalających na wskazanie preferencji pomiędzy tymi czterema szczepionkami. Poziom niepewności wynikający z obecnych dowodów oraz brak badań bezpośrednich (head-to-head) jest zbyt wysoki, aby w tej chwili wydać zalecenie preferujące którąkolwiek z tych szczepionek. JCVI zdecydowanie odradza stosowanie szczepionki przeciw grypie z hodowli jaj (IVe) u dorosłych powyżej 65. roku życia. ➤ W przypadku szczepienia osób dorosłych w wieku od 18 do mniej niż 65 lat z grupy ryzyka (w tym kobiet w ciąży) JCVI zaleca stosowanie poniższych szczepionek przeciw grypie: - inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie z hodowli komórkowej (IVc); - inaktywowanych rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (rIV); Z uwagi na fakt, że inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (aIV) jest zatwierdzona do stosowania u osób w wieku ≥50 lat, można ją również rozważyć w grupie wiekowej 50-64 lat; Wysokodawkowa inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IV-HD) zatwierdzona jest do stosowania u osób w wieku ≥60 lat, niemniej zgodnie z zaleceniami JCVI z października 2025 r. dot. ujednolicenia zakresów wiekowych dla obu szczepionek, można rozważyć jej zastosowanie grupie wiekowej 50-64 lat; Szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (IVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne. Co więcej istnieją ograniczone, ale wiarygodne dowody, iż szczepionka IVr, jest skuteczniejsza od szczepionki IIVe u osób dorosłych powyżej 65 r.ż., z tego względu szczepionka IIVe jest preferowana w tej grupie wiekowej. ➤ W przypadku szczepienia dzieci w wieku od 2 do 18 lat JCVI zaleca stosowanie poniższych szczepionek przeciw grypie: - żywych atenuowanych (LAIV) - z hodowli komórkowej (IVc) (w przypadku, gdy szczepionka LAIV jest medycznie przeciwwskazana lub w inny sposób niewłaściwa) - szczepionki z hodowli jaj (IVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne; Chociaż JCVI odnotowało w ostatnich sezonach zmniejszoną skuteczność szczepionki LAIV przeciwko grypie A(H1N1) w porównaniu ze szczepionką IIVc, szczepionka ta nadal jest skuteczna w zapobieganiu hospitalizacji u dzieci. ➤ W przypadku szczepienia dzieci w wieku poniżej 2 lat z grup ryzyka JCVI zaleca stosowanie poniższych szczepionek przeciw grypie: - inaktywowanych szczepionek z hodowli komórkowej (IVc) - szczepionki z hodowli jaj (IVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne JCVI jest świadome, że oprócz czysto naukowych i klinicznych zaleceń należy wziąć pod uwagę również inne czynniki z perspektywy operacyjnej, takie jak dostępność i przystępność cenowa szczepionek, które będą miały wpływ na decyzje dotyczące tego, jakie szczepionki zostaną za kupione na sezon 2026–2027. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak danych</u>
CDC/ACIP 2025 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów</u> : wszyscy autorzy wypełnili i przesłali formularz Międzynarodowego Komitetu Redaktorów Czasopism Medycznych w celu ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów. <u>Źródło finansowania</u> : brak informacji	Zalecenia w zakresie prewencji i kontroli grypy z zastosowaniem szczepionki na sezon 2025/2026. Wytyczne stanowią aktualizację dokumentu z 2024 r. W wytycznych wskazano, że w sezonie 2025/2026 wszystkie dostępne szczepionki będą to szczepionki trójwalentne i jest to zmiana w odpowiedzi na aktualizację zaleceń w stosunku do sezonu 2024-2025. Wszystkie osoby w wieku ≥6 miesięcy, które nie mają przeciwwskazań, powinny być szczepione corocznie. Oprócz przeciwwskazań i środków ostrożności przy wyborze szczepionki należy wziąć pod uwagę następujące zalecenia ACIP: • dzieci poniżej 18 r.ż., kobiety w ciąży oraz wszyscy dorośli powinni otrzymać szczepionki jednodawkowe wolne od triomersalu. • wszystkie osoby powinny otrzymać szczepionkę przeciw grypie odpowiednią do wieku (tj. zatwierdzoną dla ich wieku), z wyjątkiem biorców przeszczepów narządów mięsnych w wieku od 18 do 64 lat, którzy otrzymują schematy leczenia immunosupresyjnego. W tym przypadku zaleca się trójwalentną inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie o wysokiej dawce (HD-IIV3) lub trójwalentną inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie z adiuwantem (aIV3) (bez preferencji w stosunku do innych odpowiednich dla wieku szczepionek IIV3 lub trójwalentnej rekombinowanej szczepionki przeciw grypie [RIV3]). • ACIP nie zaleca preferencyjnie konkretnej szczepionki, jeśli dostępna jest więcej niż jedna licencjonowana i zalecana szczepionka (z wyjątkiem szczepień dla osób dorosłych w wieku ≥65 lat). Wśród osób dorosłych w wieku ≥65 lat preferencyjnie zaleca się jedną z następujących szczepionek przeciw grypie o wyższej dawce lub z adiuwantem: HD-IIV3, RIV3 lub aIV3. Jeśli żadna z tych trzech szczepionek nie jest dostępna w momencie podania szczepionki, należy zastosować dowolną inną dostępną szczepionkę przeciw grypie odpowiednią dla danego wieku. • nie zaleca się stosowania szczepionki LAIV3 w okresie ciąży, u osób z obniżoną odpornością, u osób z niektórymi schorzeniami ani u osób przyjmujących, niedawno przyjmujących lub mających zamiar przyjmować leki przeciwwirusowe na grypę. Nie należy podawać szczepionki LAIV3 osobom w wieku <2 lat lub >49 lat.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAP 2025 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów</u> : Wszyscy autorzy wypełnili i przestali formularz w celu ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów. <u>Źródło finansowania</u> : brak zewnętrznego źródła finansowania	<i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak danych</i> Rekomendacje w zakresie prewencji i kontroli grypy u dzieci na sezon 2025/2026. Wytyczne stanowią aktualizację dokumentu z 2024 r. - AAP rekomenduje szczepienie przeciwko grypie każdemu powyżej 6 m. ż. w czasie sezonu grypowego. - AAP zaleca każdy licencjonowany produkt szczepionki przeciw grypie odpowiedni do wieku i stanu zdrowia, i nie preferuje żadnego produktu, w tym inaktywowane (nieaktywne) szczepionki przeciw grypie (IIV) lub rekombinowane szczepionki przeciw grypie (RIV) oraz żywe, atenuowane szczepionki przeciw grypie (LAIV). RIV jest obecnie opcją dla osób w wieku ≥9 lat. Szczepienie przeciw grypie nie powinno być opóźniane w celu uzyskania konkretnego produktu, w tym produktu wolnego od tiomersalu. - LAIV nie powinna być stosowana u osób z osłabionym układem odpornościowym oraz u osób z niektórymi przewlekłymi schorzeniami medycznymi. - Liczba dawek szczepionki przeciw grypie zalecana dla dzieci pozostaje bez zmian w sezonie grypowym 2025–2026. - W przypadku dzieci, którym zaleca się przyjęcie 2 dawek szczepionki w danym sezonie, nie ma wymogu, aby dawki te były takie same. Można podać kombinację różnych szczepionek IV, IVr, LAIV, jeśli stan zdrowia dziecka na to pozwala. - Szczepionki powinny zostać zaoferowane jak najszybciej, szczególnie dzieciom, u których wymagane jest podanie 2 dawek szczepienia. W celu zapewnienia optymalnej ochrony w sezonie grypowym szczepienie powinno być przyjęte najpóźniej do końca października. - Dzieciom otrzymującym chemioterapię, szczepionkę, jeśli to możliwe, powinno się podać co najmniej 2 tygodnie przed leczeniem. - U dzieci rozpoczynających leczenie anty-B komórkowe szczepienie należy podać na 2-4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku dzieci, które już otrzymały leczenie, szczepienie powinno zostać odroczone o 6 miesięcy od zakończenia leczenia. - U pacjentów po leczeniu CAR-T będących w remisji (niewymagających CHT lub przeszczepienia komórek) można rozważyć podanie szczepionki inaktywowanej co najmniej 6 miesięcy po infuzji. - U pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych można podać szczepienie od 4 do 6 miesięcy po procedurze (IV lub IVr). - Pomimo iż wysokodawkowa szczepionka nie jest zatwierdzona do stosowania u dzieci, lekarze mogą rozważyć podanie 2 dawek trójwalentnej szczepionki inaktywowanej w odstępie 28-42 dni u dzieci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w wieku 3-17 lat. - U biorców narządów można zastosować szczepionki IV lub IVr od 3 miesięcy po procedurze przeszczepienia, a w sezonie grypowym już od 1 miesiąca po przeszczepieniu. - Osoby z jednego gospodarstwa domowego, które mają kontakt z osobami o obniżonej odporności powinny otrzymywać szczepienie co roku. - Kobiety w ciąży mogą przyjąć szczepionkę IV lub IVr na każdym etapie ciąży, a kobiety, które nie otrzymały szczepienia w czasie ciąży, powinny je otrzymać przed wypisem ze szpitala. - Szczepienie kobiet karmiących piersią jest zalecane i bezpieczne, zapewnia ochronę przeciwko grypie zarówno kobiecie jak i dziecku. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak danych</i>
AAFP 2025 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów</u> : brak informacji <u>Źródło finansowania</u> : brak informacji	Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Lekarzy Rodzinnych (AAFP) w zakresie prewencji i kontroli sezonu grypy z zastosowaniem szczepień – sezon 2025/2026. AAFP zaleca coroczne szczepienie przeciw grypie wszystkich osób w wieku 6 miesięcy i starszych, którzy nie mają przeciwwskazań do szczepień. Z uwagi na zmieniające się co roku zalecenia, zainteresowani powinni otrzymać szczepionkę odpowiednią dla swojego wieku. Wszystkie szczepionki wprowadzone na rynek Stanów Zjednoczonych na sezon grypowy 2025/2026 będą trójwalentne. Przy wyborze szczepionki należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania, środki ostrożności oraz następujące zalecenia: - Każda osoba powinna otrzymać szczepionkę przeciw grypie zatwierdzoną w swojej grupie wiekowej. - Osoby w wieku 65 lat i starsi powinny w pierwszej kolejności otrzymać szczepionkę inaktywowaną o wysokiej dawce adjuwantową lub rekombinowaną. Jeśli ww. szczepionki nie są dostępne należy podać dowolną dostępną szczepionkę przeciw grypie odpowiednią dla wieku. - Osoby po przeszczepieniu narządów w wieku 18-64, którzy przyjmują leki immunosupresyjne mogą otrzymać szczepionkę przeciw grypie inaktywowaną w wysokiej dawce lub inaktywowaną szczepionkę adjuwantową, bez preferencji nad innymi szczepionkami przeciw grypie odpowiednimi do wieku. - Dorośli z umiarkowanym lub ciężkim niedoborem odporności powinni otrzymywać szczepienie każdej jesieni odpowiednią do wieku. - Szczepionka atenuowana nie powinna być podawana dzieciom poniżej 2 roku życia, ani dorosłym powyżej 49 lat, ponadto nie zaleca się jej również: kobietom w ciąży, pacjentom z niedoborem odporności, pacjentom z określonymi schorzeniami oraz pacjentom, którzy otrzymują lub niedawno otrzymywali leki przeciwwirusowe na grype. AAFP zaleca zgodnie z AAP, aby każde dziecko powyżej 6 miesięcy życia bez medycznych przeciwwskazań otrzymało co roku szczepienie przeciw grypie odpowiednie do wieku. AAFP zaleca zgodnie z ACOG, aby każda kobieta, która jest lub planuje zająć się ciążą zaszczepiła się przeciw grypie szczepionką inaktywowaną lub rekombinowaną, tak szybko jak to możliwe, w każdym momencie ciąży. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak danych</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAAAI 2026 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u> : brak informacji	Zalecenia Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii w zakresie szczepień immunokompetentnych dorosłych w wieku 65 lat i powyżej. Opis wytycznych ograniczono do zaleceń w zakresie szczepień na grypę. Zalecenia CDC i ACIP: CDC preferencyjnie zaleca osobom powyżej 65. roku życia stosowanie szczepionek przeciwko grypie o wysokiej dawce (inaktywowanych lub rekombinowanych) lub szczepionek inaktywowanych z adiuwantem, aby wywołać silniejszą odpowiedź immunologiczną. ACIP zaleca, aby dorośli w wieku 65 lat i starsi co roku otrzymywali jedną dawkę szczepionki wysokodawkowej lub z adiuwantem. W przypadku braku dostępności szczepionek wysokodawkowych lub z adiuwantem, klinicyści mogą rozważyć podanie innej szczepionki odpowiedniej dla danej grupy wiekowej. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> brak danych
IDSA 2025 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u> : praca została sfinansowana przez IDSA	Zalecenia IDSA w zakresie szczepień przeciw chorobom sezonowym tj. COVID-19, grypie oraz RSV u pacjentów z obniżoną odpornością. Opis wytycznych ograniczono do zaleceń w zakresie szczepień na grypę. • U dorosłych i dzieci z obniżoną odpornością zespół ds. wytycznych IDSA zaleca podawanie odpowiednich do wieku szczepionek przeciwko grypie na sezon 2025-2026 [silne zalecenie, umiarkowana pewność dowodów]. Szczepienie musi być powtarzane corocznie, aby zapewnić optymalną ochronę. • Szczepionki wysokodawkowe lub z adiuwantem zapewniają silniejszą odpowiedź immunologiczną, co może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z obniżoną odpornością. • Członkowie gospodarstwa domowego oraz osoby z bliskiego kontaktu pacjentów z obniżoną odpornością powinni posiadać aktualne szczepienia przeciwko grypie. • Żywe, atenuowane szczepionki przeciwko grypie są przeciwwskazane dla osób z obniżoną odpornością i należy ich unikać u osób z bliskiego kontaktu z pacjentami z ciężką immunosupresją (np. niedawni biorcy HCT, pacjenci z GVHD lub ciężkim złożonym niedoborem odporności). • Dopuszczalne jest jednoczesne przyjmowanie przez pacjentów szczepionek przeciwko COVID-19, grypie oraz RSV (koadministracja). <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> wytyczne te zostały opracowane w ramach „szybkiego” procesu tworzenia (z ang. rapid development process), co oznacza: wyłonienie członków panelu ekspertów, zastosowanie uproszczonych procesów metodologicznych, podejmowanie decyzji w oparciu o konsensus, przyjęcie zasady, że jedynym organem recenzującym i zatwierdzającym jest Zarząd. Baza dowodowa (tj. przegląd systematyczny) została przygotowana przez zespół VIP - Vaccine Integrity Project, a następnie dostosowana i uzupełniona przez członków panelu IDSA pod kątem specyficznych potrzeb pacjentów z obniżoną odpornością.
NACI 2025 (Kanada) <u>Konflikt interesów</u> : członkowie NACI przestrzegają polityki dot. konfliktu interesów, w tym zgłaszania konfliktu interesów w każdym roku. <u>Źródło finansowania</u> : brak informacji	Zalecenia ASC oraz NACI w zakresie szczepień w sezonie grypowym 2025/2026 Wirusy linii B/Yamagata nie były wykrywane na całym świecie od marca 2020 r. W związku ze zmianą sytuacji epidemiologicznej NACI popiera wyłączenie komponentu B/Yamagata ze składu szczepionek przeciw grypie, zgodnie z zaleceniami WHO od sezonu 2024-2025 na półkuli północnej. NACI rekomenduje, aby sezonowa szczepionka na grypę była proponowana corocznie wszystkim osobom w wieku 6 miesięcy i starszym, u których nie występują przeciwwskazania do szczepionki. <u>Szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie ważne dla następujących grup pacjentów:</u> ➤ osób z grupy podwyższonego ryzyka powikłań lub hospitalizacji związanych z gripą: • wszystkie dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy • dorosłych i dzieci z następującymi przewlekłymi schorzeniami: ○ choroby serca lub płuc (w tym dysplazja oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza i astma); ○ cukrzyca i inne choroby metaboliczne; ○ nowotwory, stany upośledzające odporność (wynikające z choroby podstawowej, terapii lub obu, np. biorcy przeszczepów narządów litych lub komórek macierzystych szpiku); ○ choroby nerek; ○ niedokrwistość lub hemoglobinopatie; ○ choroby neurologiczne lub neurorozwojowe (obejmują schorzenia nerwowo-mięśniowe, naczyniowo-mózgowe, neurodegeneracyjne i padaczkę [a u dzieci także drgawki gorączkowe i izolowane opóźnienie rozwoju]; wykluczają natomiast migreny i choroby psychiatryczne bez współistniejących zaburzeń neurologicznych); ○ otyłość III stopnia (BMI ≥ 40 kg/m²); ○ dzieci w wieku 6 miesięcy-18 lat poddawane długotrwałemu leczeniu kwasem acetylosalicylowym z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu Rey'a w przebiegu grypy. • wszystkich kobiet w ciąży; • wszystkich osób w dowolnym wieku mieszkających w domach opieki i innych placówkach długoterminowej opieki; • dorosłych w wieku 65 lat i starsi; • osób należących lub wywodzących się ze społeczności Indian Kanadyjskich, Inuitów lub Metysów, ze względu na nakładające się determinanty zdrowotne wynikające z historycznej i trwającej kolonizacji oraz systemowego rasizmu; ➤ osób mogących przenosić grypę na osoby z grupy wysokiego ryzyka: • pracowników opieki zdrowotnej i innych opiekunów w placówkach i środowiskach lokalnych, którzy poprzez swoje działania mogą przenosić grypę na osoby z grupy ryzyka; • domowników (dorośli i dzieci) osób z grupy ryzyka, niezależnie od tego, czy sama osoba z grupy ryzyka została zaszczepiona: ○ domowników osób z grupy ryzyka;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ domowników niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, które są w grupie wysokiego ryzyka, ale nie mogą otrzymać szczepionki przeciw grypie; ○ członków gospodarstwa domowego, w którym oczekuje się narodzin dziecka w sezonie grypowym; • osób sprawujących regularną opiekę nad dziećmi w wieku 0-59 miesięcy, zarówno w domu, jak i poza nim; • osób świadczących usługi w zamkniętych lub względnie zamkniętych środowiskach dla osób z grupy ryzyka (np. załoga statków wycieczkowych); ➤ innych grup: • osób świadczących kluczowe usługi społeczne; • osób, których aktywność zawodowa lub rekreacyjna zwiększa ryzyko narażenia na wirusy ptasiej grypy A(H5N1). <u>Zgodnie z zakresem rejestracji zaleca się zastosowanie:</u> • u dzieci w wieku 6-23 miesiąca życia: IV SD, IVc • u dzieci w wieku 2-17 lat: IV-SD, IVc lub LAIV • u osób w wieku 18-59 lat: IV-SD, IVc, rIV lub LAIV • u osób w wieku 60-64 lat: IV-SD, IVc • u osób w wieku ≥65 lat: IV-HD, IV-SD, IVc, lub aIV. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> brak danych
NIPH 2025 (Norwegia) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Zalecenia Norweskigo Instytutu Zdrowia Publicznego (NIPH) w zakresie szczepień przeciwko grypie na sezon 2025/2026 NIPH wskazuje, że szczepionka na gripę powinna być aktualizowana w każdym roku. W sezonie 2025/2026 szczepionka przeciwko grypie powinna zawierać 3 szczepy wirusa: dwa podtypu A oraz jeden podtypu B – zgodnie z rekomendacją WHO dla szczepionek z hodowli jaj: • A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-podobny wirus • A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)- podobny wirus • B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria linia)- podobny wirus Szczepionka przeciw grypie jest szczególnie zalecana dla: • mieszkańców domów opieki i domów spokojnej starości; • wszystkich osób powyżej 65 roku życia; • kobiet w ciąży w II i III trymestrze oraz kobiet w ciąży w I trymestrze z innymi dodatkowymi czynnikami ryzyka • wcześniaków, zwłaszcza dzieci urodzone przed 32 tygodniem ciąży, od 6 miesięcy (wiek chronologiczny) do 5 lat • dzieci i dorosłych z: przewlekłą chorobą płuc (w tym astmą), chorobami sercowo-naczyniowymi (inne niż dobrze uregulowane wysokie ciśnienie krwi), cukrzycą typu 1 lub typu 2, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek, przewlekłą chorobą neurologiczną lub urazem, upośledzoną funkcją immunologiczną spowodowaną chorobą lub leczeniem (np. przeszczep narządu, rak, HIV, reumatoidalne zapalenie stawów i inne choroby), chorobliwą otyłością (BMI powyżej 40); innymi poważnymi lub przewlekłymi chorobami, w przypadku których grypa stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia, po indywidualnej ocenie przez lekarza (np. osoby z wrodzonymi wadami chromosomowymi, zespołami genetycznymi i złożonymi aberracjami chromosomowymi niesklasyfikowanymi gdzie indziej). Ponadto szczepionka przeciw grypie jest zalecana dla: • personelu medycznego i innych pracowników służby zdrowia i opieki, którzy mają bliski kontakt z pacjentami podczas leczenia lub opieki • osób, które mieszkają z (lub są równoważnie blisko) osobami z obniżoną odpornością • hodowców trzody chlewnej i innych osób mających regularny kontakt z żywymi świniami • pracowników sanitarnych i innego personelu, który w ramach swojej pracy ma do czynienia z ptakami udomowionymi z podejrzeniem lub potwierdzoną ptasią gripą. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> brak danych
AEV /CAV AEP SEIP 2025 (Hiszpania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania poza wsparciem logistycznym zapewnionym przez AEP	Konsensus Hiszpańskiego Towarzystwa Wakcynologicznego, Hiszpańskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Doradczej Komisji ws. Szczepień i Immunizacji oraz Hiszpańskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Chorób Zakaźnych Od sezonu 2024–2025, WHO zaleca stosowanie szczepionek trójwalentnych (trójskładnikowych), z wyłączeniem linii B/Yamagata, ze względu na brak wykrywania wirusów tej linii od 2020 roku. Na nadchodzący sezon 2025–2026 wprowadzono zmiany w zalecanych szczepach H3N2 w porównaniu z poprzednim sezonem. <u>Szczepienie rekomenduje się:</u> • Wszystkim dzieciom i młodzieży w wieku od 6. miesiąca do 17. roku życia (szczepienia powszechne). • Grupom ryzyka: osoby w wieku 6 miesięcy lub starsze znajdujące się w szczególnych sytuacjach lub z chorobami współistniejącymi, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań pogrypowych. • Osobom mieszkającym wspólnie (kontakty domowe) w wieku 6 miesięcy lub starsze z osobami z grup ryzyka. • Osobom mieszkającym wspólnie w wieku 6 miesięcy lub starsze z niemowlętami poniżej 6. miesiąca życia. • Wszystkim pracownikom ochrony zdrowia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Kobietom w ciąży, w celu ochrony własnej oraz ochrony ich przyszłych dzieci, na każdym etapie ciąży. U dzieci powyżej 2. roku życia oraz u młodzieży do 17. roku życia preferowane jest stosowanie donosowej szczepionki atenuowanej (żywej). <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak danych</i>
CAV AEP 2025 / CAV AEP 2024 (Hiszpania) <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania poza wsparciem logistycznym zapewnionym przez AEP</i>	Wytyczne doradczej komisji ds. szczepień i immunizacji Hiszpańskiego Towarzystwa Pediatricznego (CAV-AEP) na sezon 2024-2025 dla populacji pediatrycznej W wytycznych wskazuje się, że w każdym roku WHO wydaje rekomendacje dot. składu szczepionek przeciw grypie. Szczepionka atenuowana, zgodnie z zaleceniem WHO, będzie miała skład trójwalentny, wykluczający linię Yamagata. Szczepionki inaktywowane będą nadal mieć skład czterowalentny. CAV-AEP zaleca szczepienie przeciwko grypie w następujących grupach: - wszystkie dzieci w wieku 6–59 miesięcy (zalecenie uniwersalne) - dzieci i młodzież w wieku 5–18 lat (zalecenie indywidualne) - dzieci z grupy ryzyka: osoby w wieku 6 miesięcy lub starsze w specyficznych sytuacjach lub z chorobami podstawowymi, które zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań grypy - osoby, które mają kontakt w jednym gospodarstwie domowym z osobami w wieku 6 miesięcy lub starszymi, z osobami mającymi kontakt z dziećmi w wieku poniżej 6. miesiąca życia - wszyscy pracownicy służby zdrowia U kobiet w ciąży zaleca się szczepienie w czasie sezonu grypy w dowolnym momencie ciąży. U dzieci poniżej 2. roku życia preferowane jest stosowanie szczepionki żywej osłabionej drogą donosową. (Źródło: CAV AEP 2024) Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane dla wszystkich dzieci w wieku 6–59 miesięcy, przy podaniu inaktywowanej szczepionki drogą domięśniową (niektóre mogą być podawane drogą głębokiego wstrzyknięcia podskórnego) lub od 2. roku życia, preferencyjnie szczepionką żywą atenuowaną drogą donosową Dzieci i młodzież w wieku 5–18 lat mogą być również szczepione indywidualnie, w zależności od wskazań Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u kobiet w ciąży w każdym momencie ciąży oraz w okresie poporodowym, w ciągu 6 miesięcy po porodzie, jeśli nie zostały zaszczepione w czasie ciąży (Źródło: CAV AEP 2025) <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: wytyczne opracowano o przeprowadzony przegląd literatury (TripDatabases, Cochrane Library, MEDLINE/PubMed, EMBASE), dokumenty opublikowane na oficjalnych stronach MZ, AEMPS, EMA, ACIP, STIKO, JCVI, kanadyjskiego Public Health Agency of Canada, Australian Department of Health, ChPL, doniesienia konferencyjne, literaturę szarą.</i>
CAV-AEP/SEGO 2024 (Hiszpania) <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</i> <i>Źródło finansowania: tylko wsparcie logistyczne zapewnione przez AEP i SEGO</i>	Zalecenia Hiszpańskiego Towarzystwa Pediatricznego oraz Hiszpańskiego Towarzystwa Ginekologii i Położnictwa (SEGO) w zakresie szczepień w ciąży. Opis wytycznych ograniczono jedynie do wytycznych odnoszących się do szczepień przeciw grypie. Szczepienia przeciw grupie oraz SARS-CoV 2 zaleca się w każdym momencie ciąży, pojedynczą dawką inaktywowanej szczepionki podczas sezonu grypowego. Jeśli matka nie została zaszczepiona w czasie ciąży, należy rozważyć szczepienie matki w ciągu 6 miesięcy po porodzie. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i>
SEPAR 2025 (Hiszpania) <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</i>	Zalecenia Hiszpańskiego Towarzystwa Pulmonologicznego i Chirurgii Klatki Piersiowej w zakresie szczepień u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego. W ramach opisu ograniczono się do zaleceń w zakresie szczepień przeciw grypie. <i>Podsumowanie rekomendacji:</i> - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z POChP [Zalecenie klasy A]. Infekcja grypowa jest głównym czynnikiem wyzwalającym zaostrzenia POChP. Ryzyko zgonu jest zwiększone u pacjentów powyżej 75. roku życia, pensjonariuszy placówek długoterminowej opieki, osób ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów wymagających domowej tlenoterapii. W efekcie wirus grypy odpowiada za nawet 28% zaostrzeń POChP, odgrywając kluczową rolę w zachorowalności i śmiertelności w tej grupie chorych. - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z astmą [Zalecenie klasy A]. U osób chorych na astmę odporność przeciwwirusowa w drogach oddechowych jest upośledzona przez przewlekły stan zapalny oraz odpowiedź immunologiczną typu 2, co zwiększa ich podatność na ciężki przebieg grypy i towarzyszące jej infekcje bakteryjne. - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z nowotworem płuc [Zalecenie klasy B]. Pacjenci z chorobami nowotworowymi, a w szczególności z rakiem płuca, są obarczeni zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności związanej z grypą. - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów po przeszczepieniu płuca [Zalecenie klasy B]. U pacjentów po przeszczepieniu płuca istotnie wzrasta ryzyko zachorowania i śmiertelności z powodu wirusów układu oddechowego w tym również grypy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z innymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego [Zalecenie klasy B]. Szczepienie to ma kluczowe znaczenie dla osób o wyższym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych, a także w zapobieganiu wizytom ambulatoryjnym, interwencjom na oddziałach ratunkowych oraz hospitalizacjom. <i>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</i> Przy tworzeniu niniejszego dokumentu dotyczącego szczepionek przyjęto system poziomów wiarygodności danych stosowany w wytycznych GOLD. System poziomów wiarygodności: - Poziom A: Oparty na wysokiej jakości randomizowanych badaniach klinicznych lub solidnych metaanalizach. - Poziom B: Oparty na mniejszych badaniach z grupą kontrolną lub silnych badaniach obserwacyjnych. - Poziom C: Oparty na badaniach bez grupy kontrolnej lub seriach przypadków. - Poziom D: Oparty głównie na opiniach ekspertów lub konsensusie klinicznym.
AIOM / AMD / SID / SIE/ SIF 2024 (Włochy) <i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> brak zewnętrznego źródła finansowania	Stanowisko Włoskiego Towarzystwa Medycyny Onkologicznej, Medycyny Diabetologicznej, Włoskiego Stowarzyszenia Diabetologii, Włoskiego Stowarzyszenia Endokrynologii oraz Włoskiego Stowarzyszenia Farmakologii w zakresie szczepienia osób z nowotworami litymi i cukrzycą. W zakresie opisu wytycznych ograniczono się jedynie do zaleceń szczepień przeciw grypie. W zaleceniach wskazano, że: - Szczepienia powinny stanowić standardowy element opieki nad pacjentami z nowotworami, cukrzycą oraz obiema tymi chorobami jednocześnie – włączając w to osoby w trakcie leczenia onkologicznego lub w fazie remisji. - Szczepienia przeciwko grypie u pacjentów onkologicznych: zgodnie z wytycznymi klinicznymi szczepienie jest zalecane we wszystkich grupach wiekowych, corocznie (preferowana wysoka dawka) inaktywowana szczepionka czterowalentna. Żywe szczepionki atenuowane są przeciwwskazane. - Pacjenci onkologiczni powinni co roku otrzymywać jedną z preferowanych szczepionek o wysokiej dawce lub z adiuwantem (czterowalentna szczepionka wysokodawkowa lub czterowalentna szczepionka z adiuwantem), w zależności od ich dostępności. - U pacjentów z chorobami układu krążenia szczepienie przeciwko grypie może zmniejszyć śmiertelność i zachorowalność sercowo-naczyniową. - Ponadto infekcje, takie jak grypa, mogą powodować wzrost poziomu glukozy we krwi, gwałtownie pogarszając stan pacjenta z cukrzycą oraz zaostrzając towarzyszące jej powikłania. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i> brak informacji
RSGG 2024 (Rumunia) <i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji	Zalecenia Rumuńskiego Towarzystwa Gerontologii i Geriatrii w zakresie ochrony pacjentów w wieku 65 lat i powyżej przed zachorowaniami na grypę. - Szczepienie przeciw grypie powinno być traktowane jako interwencja pierwszego rzutu w ramach strategii profilaktyki chorób układu krążenia, oddechowego i cukrzycy, zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych. - Odpowiedź immunologiczna na tradycyjną szczepionkę przeciw grypie została udokumentowana jako słabsza u osób starszych, co podkreśla potrzebę stosowania bardziej immunogennych szczepionek specjalnie dostosowanych do tej grupy wiekowej. - Szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (HD) wykazała lepszą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do szczepionki standardowej (SD) i powinna być priorytetowo stosowana u osób powyżej 65. roku życia. - Szczepionka HD (60 µg hemaglutyny na szczep) jest preferowaną opcją dla wszystkich osób w wieku ≥ 65 lat. W przypadku braku dostępności HD, można zastosować szczepionkę SD. - Szczepionka przeznaczona dla osób starszych powinna być łatwo dostępna dla całej populacji ≥65 r.ż., która w większości przypadków ma liczne choroby współistniejące. Jest to szczególnie istotne w kontekście wpływu immunosenescencji (przyp. analit.: proces stopniowego osłabienia układu odpornościowego, który zachodzi w wyniku strzenia się organizmu) na odpowiedź immunologiczną. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i> brak informacji
Froes 2024 (Portugalia) <i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów <i>Źródło finansowania:</i> brak źródła finansowania	Zalecenia Portugalskiego Towarzystwa Pulmonologicznego, Kardiologicznego, Diabetologicznego, Chorób Zakaźnych i Makrobiologii Klinicznej, Geriatrii i Gerontologii oraz Grupy Badawczej w zakresie Geriatrii Portugalskiego Towarzystwa Medycyny Wewnętrznej w zakresie szczepień przeciw grypie u starszych dorosłych oraz u pacjentów z chorobami przewlekłymi. - Szczepienie przeciwko grypie jest fundamentem działań mających na celu zmniejszenie obciążenia grypą i jej powikłaniami, zwłaszcza w grupach wysokiego ryzyka, takich jak osoby starsze, małe dzieci, kobiety w ciąży oraz pacjenci z przewlekłymi chorobami. - Inaktywowane szczepionki (IIV) są bezpieczne i skuteczne, a szczepionki o wysokiej dawce powinny być priorytetem dla wszystkich dorosłych w wieku 65 lat i starszych. - Badania opisowe wykazały, że szczepienie przeciwko grypie znacznie zmniejsza liczbę hospitalizacji i umieralność u pacjentów z obniżoną odpornością oraz pacjentów z chorobami układu oddechowego (zwłaszcza POChP), chorobami układu krążenia (CVD) oraz cukrzycą. - Grupy wysokiego ryzyka powinny być szczepione corocznie, a profesjonaliści medyczni powinni zapewnić terminowe przepisywanie szczepionek, w tym w momencie wypisu ze szpitala. - Szczepienie pracowników służby zdrowia przeciwko grypie jest niezwykle ważne, biorąc pod uwagę ich wyższe narażenie na wirus (ryzyko zakażenia) oraz na pacjentów z grup wysokiego ryzyka (ryzyko transmisji). Przynosi to wiele korzyści, w tym kontrolę zakażeń w środowiskach opieki zdrowotnej, mniejsze absencje, zmniejszenie transmisji wirusa wśród pacjentów, obniżenie zachorowalności i

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	umieralności, a także promowanie szerszego szczepienia poprzez przykład. • Cel Rady UE, jakim jest osiągnięcie wskaźnika pokrycia szczepieniami na poziomie 75% wśród osób powyżej 65. roku życia, został osiągnięty w Portugalii dzięki bezpłatnym, łatwo dostępnym szczepieniom, rekomendacjom lekarzy, nadzorowi epidemiologicznemu oraz krajowym kampaniom informacyjnym. • Aby dalej zwiększać wyszczepialność, należy wdrożyć strategie takie jak interwencje z zakresu zdrowia publicznego, poprawa dostępności i szczepienia bezpłatne. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i>
ATAGI/ NHMRC 2026 (Australia) <i>Konflikt interesów : brak informacji</i> <i>Źródło finansowania : brak informacji</i>	Wytyczne Departamentu Zdrowia, Niepełnosprawności oraz Starzenia się Australijskiego Rządu (ang. Department of Health, Disability and Ageing) w zakresie szczepień przeciw grypie Coroczne szczepienie przeciwko grypie jest zalecane dla: • wszystkich osób w wieku ≥6 miesięcy. U osób w wieku co najmniej 6 miesięcy można zastosować szczepionkę z hodowli komórkowej albo z hodowli jaj. U osób w wieku od 2 lat do 18 lat można podać szczepionkę domięśniową inaktywowaną, lub donosową atenuowaną (z wyjątkiem osób, które mają przeciwwskazania do zastosowania szczepionki atenuowanej). • dzieci do 5 r.ż. – mają wyższe ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu grypy w porównaniu ze starszymi dziećmi. • osób w wieku 65 lat i powyżej – zaleca się albo szczepionkę adiuwantową albo wysokodawkową szczepionkę przeciw grypie (zarówno z hodowli komórkowej, jak i z hodowli jaj). • Aborygenów i mieszkańców wysp w Cieśninie Torresa • osób cierpiących na schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia ciężkiej grypy U dzieci w wieku od 2 lat do 18 lat z grupy ryzyka nie zaleca się szczepionki atenuowanej, w zamian zaleca się inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie. Ponadto dzieci w wieku od 6 miesięcy do 9 lat z grup ryzyka przy pierwszym szczepieniu powinny otrzymać dwie dawki szczepionki. Do osób z grypy ryzyka należą osoby: po procedurze przeszczepienia, z chorobami serca, z przewlekłymi chorobami dróg oddechowych, z obniżoną odpornością, z chorobami hematologicznymi, z przewlekłymi chorobami metabolicznymi, z przewlekłymi chorobami nerek, z przewlekłymi stanami neurologicznymi, z długotrwałą terapią aspiryną (u dzieci od 5 do 10 lat), z przewlekłymi chorobami wątroby, z chorobą otyłościową, z nieprawidłowościami chromosomalnymi, z zaburzeniami wynikającymi ze spożycia alkoholu. • bezdomnych • kobiet w ciąży – wszystkie inaktywowane szczepionki mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Kobiety w ciąży powinny otrzymać szczepionkę inaktywowaną, niż atenuowaną, jednakże nie ma dowodów na ryzyko związane z podaniem szczepionki atenuowanej kobietom w ciąży. Kobiety w ciąży mogą być zaszczepione na każdym jej etapie. • pracowników służby zdrowia, opiekunów i osób w kontakcie domowym z osobami z grup wysokiego ryzyka • pensjonariuszy, personel, wolontariuszy i osób odwiedzających placówki opieki nad osobami starszymi i ośrodki stałego pobytu • pracowników komercyjnego przemysłu drobiarskiego i wieprzowego • osób, które świadczą podstawowe usługi społeczne <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i>

Skróty: AAFP - The American Academy of Family Physicians, AAP – Amerykańska Akademia Pediatrii (ang. *American Academy of Pediatrics*), ACC - American College of Cardiology, ACIP - the Advisory Committee on Immunization Practices, ACOG - the American College of Obstetricians and Gynecologists, ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*), AEV – Asociación Española de Vacunología, AHA - American Heart Association, AIOM - the Italian Association of Medical Oncology, aIV – adjuwantowa szczepionka przeciw grypie (ang. *adjuvant influenza vaccine*), AMD - Association of Medical Diabetologists, ASC – an Advisory Committee Statement, ATAGI - Australian Technical Advisory Group on Immunisation, BMI – stosunek masy ciała do wzrostu (ang. *body mass index*), CAD – choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*), CAV-AEP – del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, CDC - Centers for Disease Control and Prevention, CVD – choroby układu krążenia (ang. *cardiovascular disease*), DPS – Dom Pomocy Społecznej, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*), HD-IV – szczepionka przeciw grypie inaktywowana o wysokiej dawce (ang. *high-dose inactivated influenza vaccine*), HIV – wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*), IDSA - The Infectious Diseases Society of America, IVc – szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej, IVe – szczepionka przeciw grypie z hodowli jaj, IV-HD wysokodawkowa inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. *Influenza Vaccine – High Dose*), JCVI - The Joint Committee on Vaccination and Immunisation, KLR – Kolegium Lekarzy Rodzinnych, LAIV – żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (ang. *Live Attenuated Influenza Vaccine*), NACI - National Advisory Committee on Immunization, NHMRC - The National Health and Medical Research Council, NIPH - Norwegian Institute of Public Health, OPZG – Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, PTP – Polskie Towarzystwo Pediatryczne, PTW – Polskie Towarzystwo Wakcynologii, QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. *Quadrivalent Influenza Vaccine*), rIV- rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. *recombinant Influenza Vaccine*), RSGG - the Romanian Society of Gerontology and Geriatrics, RSV – Respiratory Syncytial Virus, SD-IV – szczepionka przeciw grypie o standardowej dawce (ang. *standard-dose inactivated influenza vaccine*), SEGO – Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, SEIP – Sociedad Española de Infectología Pediátrica, SEPAR – the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery, SID - Italian Society of Diabetology, SIE - Italian Society of Endocrinology, SIF - Italian Society of Pharmacology, szczepionka Tdap – szczepionka przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi acelularna, UE – Unia Europejska, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), ZOL – Zakład Opiekuńczo -Lecznicy

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Vaxigrip Tetra	TAK	Podstawowym komparatorem dla szczepionki Vaxigrip jest szczepionka Vaxigrip Tetra, ponieważ w praktyce to ona będzie zastąpiona przez technologię wnioskowaną, gdyż należy zakładać, że dotychczasowe udziały obu szczepionek QIV utrzymają się po przejściu na ich trójwalentne odpowiedniki tj. szczepionka Vaxigrip Tetra będzie zastępowana szczepionką Vaxigrip. Z uwagi na sytuację refundacyjną tj. udostępnienie w ramach listy aptecznej szczepionki trójwalentnej Vaxigrip we wnioskowanej populacji tożsamej z obecnie objętą refundacją jako komparator należy zatem przyjąć obecnie refundowaną i naktwowaną szczepionkę czterowalentną (produkt leczniczy Vaxigrip Tetra). (...) W opinii Wnioskodawcy, uwzględnienie w analizie pozostałych szczepionek przeciw grypie (...) (Influvac Tetra, Efluelda Tetra) jest nieuzasadnione merytorycznie i mogłoby prowadzić do błędnych wniosków z następujących przyczyn: • Zgodnie z wytycznymi HTA oraz Rozporządzenia, komparatorem powinna być technologia, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez oceniany produkt. Vaxigrip (TIV) jest bezpośrednim następcą szczepionki Vaxigrip Tetra (QIV). W praktyce klinicznej szczepionka trójwalentna Vaxigrip nie będzie konkurować z preparatami innych producentów w większym stopniu niż robiła to dotychczas wersja czterowalentna. Porównanie z Vaxigrip Tetra pozwala na najdokładniejszą ocenę efektu usunięcia antygenu B/Yamagata przy zachowaniu stałości pozostałych parametrów technologii. • Zgodnie z oficjalnym stanowiskiem WHO oraz EMA (marzec 2024 r.), szczepy linii B/Yamagata nie krążą już w populacji i nie powinny być składnikiem szczepionek. Jak słusznie zauważa AOTMiT pozostałe wskazane preparaty (Influvac Tetra, Efluelda Tetra) złożyły podobne wnioski i nie będą w kolejnych sezonach dostępne w formie czterowalentnej, a zatem nie będą zastępowane. • Wnioskodawca wskazuje, że zgodnie z § 5 ust. 3 Rozporządzenia MZ, komparatorem przede wszystkim jest technologia finansowana ze środków publicznych w dniu złożenia wniosku. Szczepionki trójwalentne innych producentów nie spełniają tego kryterium. Co więcej, ich uwzględnienie jako „potencjalnych komparatorów” byłoby czysto spekulatywne, gdyż nie są znane ich ostateczne ceny ani warunki refundacyjne, które pozwolą na rzetelną analizę ekonomiczną. Rozszerzenie listy komparatorów o technologie oparte na nieaktualnym standardzie walentności (QIV) lub o technologie niebędące jeszcze w refundacji (inne TIV) doprowadziłoby do obniżenia wiarygodności wniosków analizy i wprowadzenia nieuzasadnionej niepewności co do wyników analizy ekonomicznej.	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi, ale nie uwzględnia wszystkich opcji szczepień przeciwko grypie dostępnych w Polsce. Szczegółowe stanowisko Agencji w zakresie komparatorów znajduje się pod tabelą.

Komparatorem dla trójwalentnej szczepionki Vaxigrip we wnioskowanym wskazaniu wybranym przez Wnioskodawcę jest Vaxigrip Tetra (szczepionka czterowalentna). Zdaniem analityków AOTMiT wybór komparatora jest prawidłowy, aczkolwiek nie uwzględnia wszystkich dostępnych opcji, czyli pozostałych szczepionek na grype aktualnie objętych refundacją tj. Influvac Tetra oraz Efluelda Tetra. Ponadto biorąc również pod uwagę fakt, iż inne trójwalentne szczepionki na grype podlegają obecnie ocenie w Agencji tj. Efluelda oraz Influvac, należy również uwzględnić je jako potencjalne komparatory. Co więcej za uwzględnieniem pozostałych szczepionek jako co najmniej komparatorów dodatkowych przemawia także fakt, że wnioskodawca w swoich analizach wskazał, że: „umiarkowanej zmianie uległa również struktura rynku QIV-SD (Vaxigrip Tetra/Influvac Tetra: 68%/32% w sezonie 2025/2026 vs 76%/24% w 2024/2205)”.

Analitycy Agencji uznają wybór wnioskodawcy za niekompletny: jest zgodny z wytycznymi klinicznymi, ale nie uwzględnia wszystkich opcji szczepień przeciwko grypie dostępnych w Polsce.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była 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.

Szczegółowy opis zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- 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	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 trójwalentne atenuowane, szczepionki trójwalentne wysokodawkowe, szczepionki trójwalentne rekombinowane	-
Komparatory	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	Wnioskodawca nie uwzględnił innych aktualnie dostępnych szczepionek na grypę. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.3 oraz 4.1.1.2.
Punkty końcowe	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)	Nie wyszukiwano i nie przedstawiono wyników dot. skuteczności. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 4.1.1.2.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	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 Vaxigrip/Tetra, opublikowane w formie pełnotekstowej	- Badania wczesnej, I/II fazy - Badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - Opisy przypadków, serie przypadków - Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej	–
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim	-	–

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (PubMed), EMBASE i The Cochrane Library, a także w rejestrach badań klinicznych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 22.08.2025 r.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 3 badania RCT przeprowadzone w populacji dzieci, oceniające stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (Vaxigrip/Tetra) w porównaniu do szczepionki trzywalentnej (Vaxigrip): Greenberg 2014, Pepin 2019, Pepin 2016;
 - 5 badań RCT przeprowadzonych w populacji osób dorosłych: Greenberg 2013, Greenberg 2017, Pépin 2013, Sesay 2018, w tym jedno przeprowadzone w populacji dorosłych kobiet w ciąży (Vesikari 2020);
 - 1 badanie RCT przeprowadzone w populacji pediatrycznej i dorosłej, oceniające stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (Vaxigrip/Tetra) w porównaniu do szczepionki trzywalentnej (Vaxigrip): Cadorna-Carlos 2015;
1. 3 badania RWE: Gandhi-Banga 2019, Rasmussen 2023, Serradell 2021;
2. 7 przeglądów systematycznych: 6 z metaanalizą (Huang 2020, Liang 2021, Minozzi 2022, Moa 2016, Veroniki 2024, Wei 2023), oraz 1 bez metaanalizy (Carregaro 2023).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 25.03.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego nie zidentyfikowano dodatkowych doniesień:

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań RCT włączonych do przeglądu.

Tabela 8 Skrótowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Cadorna-Carlos 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur.	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (10 ośrodków), randomizowane, badanie III fazy, z częściowym podwójnym zaślepieniem (nie zastosowano zaślepienia dla porównania szczepionki czterowalentnej z trójwalentną**) <u>Okres obserwacji:</u> 21 dni; bezp. do 6 miesięcy po podaniu szczepionki. Włączanie w okresie: od 19.03.2012 do 28.04.2012. Data ostatniej wizyty kontrolnej: 31.10.2012. <u>Typ badanej hipotezy:</u> non-inferiority dla analizy immunogenności* Populacja: dzieci i młodzieży w wieku 9 do 17 lat oraz	1980 uczestników (330 dzieci i 1705 dorosłych) Inaktywowana szczepionka czterowalentna (QIV): N=328 (dzieci), N = 1645 dorośli (18-60 lat) Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane szczepy, dwa szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepy B (linii Victoria i linii Yamagata) Inaktywowana szczepionka trzywalentna (TIV)-Vic: N=54 (dzieci, N=56 (dorośli) Szczepionka TIV zawierała dwa rekomendowane szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany	<u>Kryteria włączenia</u> (wybrane): - wiek 9-60 lat - brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie na sezon 2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania <u>Kryteria wykluczenia</u> (wybrane): - przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania - nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana - rozpoznany lub podejrzan wrodzony lub nabyty niedobór odporności - umiarkowana lub ciężka (severe) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub	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

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	osób dorosłych (18-60 lat) w trakcie sezonu 2010/2011 na półkuli północnej. 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	szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria	otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych - ciąża lub laktacja - kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży	
Greenberg 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (69 ośrodków), randomizowane, badanie III fazy, pojedynczo zaślepione*** <u>Okres obserwacji:</u> do 6 miesięcy po podaniu szczepionki. Włączenie w okresie: od 11.11.2010 do 20.06.2012. <u>Typ badanej hipotezy:</u> non-inferiority dla analizy immunogenności ^{^^} Populacja: dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat w trakcie sezonu 2010/2011 na półkuli północnej; Analiza immunogenności 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.	QIV, N=2902 TIV-Vic, N=736 TIV-Yam, N=725 Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane szczepionki, dwa szczepionki A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepionki B (linii Victoria i linii Yamagata) Szczepionka TIV zawierała dwa rekomendowane szczepionki A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczepionki B – TIV-Vic zawierał szczepionki B linii Victoria, a TIV-Yam szczepionki B linii Yamagata (eksperymentalna, investigationali, ze względu na obecność szczepionki A linii Yamagata, nie znajdującego się w rekomendacji WHO na dany sezon) <i>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.</i>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - 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 <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - 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	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - ocena immunogenności, założenie non-inferiority QIV vs TIV Drugorzędowe punkty końcowe: - ocena bezpieczeństwa
Pepin 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (49 ośrodków), randomizowane, badanie III fazy, w grupach TIV-Vic i TIV-Yam nie zastosowano zaślepienia <u>Okres obserwacji:</u> do końca października (Azja i Afryka) lub kwietnia (Europa i Ameryka Łacińska) następującego po	QIV, N=2721 TIV-Vic, N=183 TIV-Yam, N=186 PBO, preparat soli fizjologicznej (wyniki nie przedstawione w AKL Wnioskodawcy) Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - 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 ≥2,5kg - dzieci nieszczepione wcześniej na grype i nieprzechodzące	Główne punkty końcowe: - skuteczność szczepionki w zapobieganiu na grype (potwierdzoną laboratoryjnie) – ocena nie

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	zaszczepieniu (koniec sezonu grypowego) Ramy czasowe: od 03.2014 do 07.2016. <u>Typ badanej hipotezy:</u> superiority dla skuteczności klinicznej, non-inferiority dla analizy immunogenności^{^^} Populacja 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). <u>Ocena immunogenności zakładała wykazanie non-inferiority 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.</u>	szczep, dwa szczep A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczep B (linii Victoria i linii Yamagata) Szczepionka TIV zawierała dwa rekomendowane szczep A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata (eksperymentalna, investigationali, ze względu na obecność szczepu A linii Yamagata, nie znajdującego się w rekomendacji WHO na dany sezon) Losowo wybrani pacjenci z grup QIV i PBO zostali włączeni do drugiego etapu badania, gdzie wszyscy otrzymywali badaną szczepionkę czterowalentną w następnym sezonie grypowym.	wcześniej zakażenia wirusem grypy według rodziców lub opiekunów <u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u> - stosowane lub planowane szczepienie od 2 tygodni przed pierwszą dawką szczepionki w badaniu do 2 tyg. po ostatniej dawce szczepionki w badaniu - stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwipochodnych / leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem - długoterminowa terapia ogólnoustrojowymi GKS (> 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 mies. 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	uwzględniona w raporcie Drugorzędowe punkty końcowe - immunogenność szczepionki - bezpieczeństwo
Pepin 2016	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (22 ośrodki), randomizowane, badanie III fazy, podwójnie zaślepienie <u>Okres obserwacji:</u> 28 dni po każdym szczepieniu. Włączanie w okresie: od 12.09.2013 do 13.11.2013 <u>Typ badanej hipotezy:</u> non-inferiority dla analizy immunogenności Populacja dzieci w wieku 3 do 8 lat w trakcie sezonu 2013/2014 na półkuli północnej. <u>Główna analiza (non-inferiority) wykonywana w populacji per-protocol, zdef. jako pacjenci poddani randomizacji, którzy ukończyli pełny schemat</u>	QIV, N=863 TIV-Vic, N=181 TIV-Yam, N=173 Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane szczep, dwa szczep A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczep B (linii Victoria i linii Yamagata) Szczepionka TIV zawierała dwa rekomendowane szczep A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata (eksperymentalna, investigationali, ze względu na obecność szczepu A linii Yamagata, nie znajdującego	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - wiek 3-8 lat - brak wcześniejszego pełnego schematu szczepienia przeciwko grypie <u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u> - przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed 1. podaniem szczepionki lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tyg. po ostatnim podaniu ocenianej interwencji - przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania - otrzymanie w ciągu ostatnich 3 mies. immunoglobulin, krwi lub produktów krwipochodnych	Główny punkt końcowy: - równoważność swoistych odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez QIV w porównaniu z TIV-vic i TIV-Yam Dodatkowy punkt końcowy: - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	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.	się w rekomendacji WHO na dany sezon) Uczestnicy, którzy wcześniej nie otrzymali pełnego cyklu szczepień przeciwko grypie, otrzymali 2 dawki szczepionki w odstępie 28 dni; wszyscy pozostali otrzymali pojedynczą dawkę.	- stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania - długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 mies. - nadwrażliwość na 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 tyg. przed włączeniem do badania - obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji - umiarkowana lub ciężka (severe) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) w dniu podania szczepionki	
Greenberg 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur.	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (3 ośrodki), randomizowane, badanie III fazy, bez zaślepienia <u>Okres obserwacji:</u> 21 dni <u>Typ badanej hipotezy:</u> non-inferiority (GMTR miana przeciwciał po szczepieniu: wartość dolnej granicy 95% CI >0,66) Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepienie.	QIV: 190 TIV-Vic: 190 TIV-Yam: 190 Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane szczepy, dwa szczepy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepy B (linii Victoria i linii Yamagata) Szczepionka TIV zawierała 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	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat - osoby w dobrym stanie zdrowia <u>Kryteria wykluczenia:</u> - 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 mies. poprzedzających włączenie do badania - schorzenie dotyczące układu immunologicznego lub terapia immunosupresyjna w ciągu 6 mies. 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	- immunogenność - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- transfuzja krwi lub otrzymanie produktów krwiopochodnych w ciągu 3 mies. przed włączenie do badania	
Greenberg 2017 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Sanofi Pasteur.	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (12 ośrodków), randomizowane, badanie III fazy, podwójnie zaślepione <u>Okres obserwacji:</u> 21 dni <u>Typ badanej hipotezy:</u> 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%). Populacja starszych osób – w wieku 65 lat lub więcej. Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepienie.	QIV: 225 TIV-Vic: 225 TIV-Yam: 225 Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane szczepcy, dwa szczepcy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepcy B (linii Victoria i linii Yamagata) Szczepionka TIV zawierała dwa rekomendowane szczepcy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata	<u>Kryteria włączenia</u> - zdrowe osoby w wieku 18-64 kwalifikowani do próby otwartej bez randomizacji - zdrowe osoby ≥ 65 r.ż. kwalifikowani do zaślepionej próby z randomizacją <u>Kryteria wykluczenia:</u> - alergia na białko jaja kurzego, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki - poważne reakcje poszczepienne w wywiadzie - otrzymanie szczepienia do 4 tyg. 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 mies. przed włączeniem lub długotrwałej terapii kortykosteroidami przez ponad 2 tyg. w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania - opóźnienie rozwojowe - zaburzenia neurologiczne - zaburzenia napadowe (seizure disorders) - otrzymanie preparatów krwi, krwiopochodnych w ciągu 3 mies. przed włączeniem do próby	- immunogenność - bezpieczeństwo
Pépin 2013 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Sanofi Pasteur.	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (18 ośrodków), randomizowane, badanie III fazy, podwójnie zaślepione# <u>Okres obserwacji:</u> 21 dni <u>Typ badanej hipotezy:</u> 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) Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepienie	QIV: 1112 TIV-Vic: 226 TIV-Yam: 223 Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane szczepcy, dwa szczepcy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepcy B (linii Victoria i linii Yamagata) Szczepionka TIV zawierała dwa rekomendowane szczepcy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat - brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formulacji dla północnej półkuli (Northern Hemisphere formulation) 2011-2012 <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania - nadwrażliwość jakiegokolwiek składnika szczepionki - ciężkie reakcje niepożądane (serious adverse reactions) po otrzymaniu jakiegokolwiek szczepionki w wywiadzie - stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania - długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (w okresie >2 następujących po	<u>Główny punkt końcowy:</u> - wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez QIV w porównaniu z TIV <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			sobie tyg.) w ciągu ostatnich 3 mies. - otrzymanie w ciągu ostatnich 3 mies. 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 zająć w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży	
Sesay 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur.	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (15 ośrodków), randomizowane, badanie III fazy, pojedynczo zaślepione <u>Okres obserwacji:</u> 21 dni, dodatkowo monitorowano pacjentów przez 6 miesięcy w kierunku wystąpienia SAEs oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania <u>Typ badanej hipotezy:</u> 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) Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepienie	QIV: 1670 TIV-Vic: 279 TIV-Yam: 276 Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane szczepcy, dwa szczepcy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepcy B (linii Victoria i linii Yamagata) Szczepionka TIV zawierała dwa rekomendowane szczepcy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – TIV-Vic zawierał szczep B linii Victoria, a TIV-Yam szczep B linii Yamagata	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tyg. i przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tyg. i po rozpoczęciu badania - zaszczepienie sezonowe przeciw grypie preparatem o formułacji dla południowej półkuli (Southern Hemisphere formulation) 2014 lub dla północnej półkuli (Northern Hemisphere formulation) 2014-2015 - otrzymanie w ciągu ostatnich 3 mies. immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych - stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności - przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania - długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tyg.) w ciągu ostatnich 3 miesięcy - nadwrażliwość na jakikolwiek 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 tyg. przed włączeniem do badania - obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji - umiarkowana lub ciężka (severe) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba	<u>Główne punkty końcowe:</u> - wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez IIV niezależnie od serii szczepionki - wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez QIV w porównaniu z IIV3 <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - 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	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) w dniu podania szczepionki - ciąża lub laktacja - kobiety mogące zająć w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży	
Vesikari 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur.	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, randomizowane, badanie IV fazy, pojedynczo zaślepione <u>Okres obserwacji:</u> 21 dni Badanie przeprowadzono w okresie od września 2017 r. do czerwca 2018 r.; <u>Typ badanej hipotezy:</u> 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 [^] Populacja dorosłych kobiet w ciąży (20-32 tydzień). Analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały szczepienie	QIV: 230 TIV-Vic: 116 Szczepionka QIV zawierała cztery rekomendowane szczepcy, dwa szczepcy A (H3N2 i H1N1) oraz dwa szczepcy B (linii Victoria i linii Yamagata) Szczepionka TIV zawierała dwa rekomendowane szczepcy A (H3N2 i H1N1) oraz jeden rekomendowany szczep B – linii Victoria	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat - kobiety w 20-32 tygodniu ciąży <u>Kryteria wykluczenia</u> - przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania lub planowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie po przyjęciu badanej interwencji - zaszczepienie przeciw grypie preparatem o formułacji dla północnej półkuli (Northern Hemisphere formulation) 2017-2018 - otrzymanie w ciągu ostatnich 3 mies. (lub planowanie przyjęcia) immunoglobulin (z wyjątkiem immunoglobuliny anty-Rh0 (D), krwi lub produktów krwiopochodnych) - terapia immunosupresyjna w ciągu ostatnich 6 mies. - długoterminowe leczenie kortykosteroidami (prednizonem lub jego odpowiednikiem w okresie >2 następujących po sobie tyg.) 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 tyg. przed włączeniem do badania - obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji - umiarkowana lub ciężka (severe) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) w dniu podania szczepionki	<u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena immunogenności w momencie włączenia do badania oraz po 21 dniach - bezpieczeństwo <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - ocena transferu przeciwciał poprzez łożysko z ciała matki do ciała dziecka - ocena profilu bezpieczeństwa szczepionki z uwzględnieniem ciąży i porodu

* 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

*** 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

^ autorzy badania nie raportowali przyjętych progów non-inferiority/superiority

^^ Dla każdego szczepu non-inferiority 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 non-inferiority dla serokonwersji (SCR) było stwierdzane, jeśli dolny przedział dwustronnego 95% CI różnicy dla różnicy SCRQIV – SCRTIV był większy niż -10%.

^^^ Dla każdego szczepu non-inferiority 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.

Badanie podwójnie zaślepienie dla szczepionek QIV oraz TIV-Vic, bez zaślepienia dla szczepionki TIV-Yam

Szczegółowa charakterystyka włączonych badań, a także pozostałe badania włączone do przeglądu wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 15.9 AKL wnioskodawcy.

Tabela 9 Definicje punktów końcowych dot. immunogenności, źródło: AKL Wnioskodawcy

Punkt końcowy dot. immunogenności	Definicja
GMT (ang. geometric mean titer)	Średnia geometryczna miana przeciwciał.
GMTR (ang. geometric mean titer)	Stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał. Iloraz średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu i średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem.
SCR (ang. seroconversion rate)	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 (ang. seroprotection rate)	wskaźnik seroprotekcji. SPR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥40.

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (RoB 2.0). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego we wszystkich badaniach RCT włączonych do AKL wnioskodawcy zostało ocenione na niskie⁸.

Ocenę badań obserwacyjnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE. Badania Gandhi-Banga 2019 i Serradell 2021 oceniono na 7 z 8 możliwych punktów (punkt odjęto za brak informacji, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny), a badanie Rasmussen 2023 oceniono na 6 punktów z 8 możliwych (punkty odjęto m.in. z powodu faktu, iż jest to badanie jednoośrodkowe i za brak informacji, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny). Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jeden przegląd systematyczny (Carregaro 2023) uzyskał ocenę wysokiej wiarygodności, pozostałe 6 przeglądów krytycznie niską ocenę.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 3.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 13 AKL Wnioskodawcy i uzupełnienia):

- *Brak prezentacji danych dotyczących klasycznej skuteczności klinicznej (takich jak np. liczba przypadków grypy potwierdzonej laboratoryjnie czy efektywność szczepionki – VE) nie wynika z braków analitycznych, lecz jest uzasadnionym merytorycznie wyborem, podyktowanym specyfiką rozpatrywanego problemu decyzyjnego (...) 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*

⁸ W ramach oceny punktów końcowych uwzględniono immunogenność i bezpieczeństwo

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 Vaxigrip Tetra, która ma zostać zastąpiona przez oceniany preparat, usunięty zostaje jedynie antygen wirusa B, a metoda wytwarzania preparatu i skład substancji dodatkowych pozostaną niezmienione. 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 (...).

Komentarz analityków AOTMiT: Brak danych dot. oceny skuteczności uniemożliwia rzetelną ocenę wartości klinicznej wnioskowanej technologii wobec obowiązujących w Polsce standardów i ogranicza wiarygodność wniosków analizy.

- szczepionki Vaxigrip oraz Vaxigrip Tetra stosowane w badaniach klinicznych uwzględnionych w Analizie Klinicznej nie zawierają dokładnie tych samych szczepów wirusa grypy, które widnieją w zaktualizowanej ChPL preparatu Vaxigrip (...). W badaniach włączonych do raportu oceniano szczepionki o składzie dostosowanym do aktualnych zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na poszczególne sezony grypowe (obejmujące lata 2008–2019). W badaniach tych stosowano szczepy rekomendowane w tamtym czasie, takie jak m.in.: A/California/7/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2), A/Texas/50/2012 (H3N2), A/Brisbane/59/2007, A/Uruguay/716/2007, czy B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria). Najnowsze oceniane szczepy, analizowane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla sezonu 2018/2019, obejmowały A/Michigan/45/2015, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 oraz B/Colorado/06/2017. Prawdą jest, że badania kliniczne szczepionek przeciw grypie opierają się na historycznie odnotowywanych szczepach wirusa. Specyfika szczepienia przeciwko grypie (jako choroby sezonowej) wpływa na możliwość bezpośredniego odniesienia wyników poszczególnych badań do obecnej sytuacji. Efektywność kliniczna szczepienia zależy od dopasowania antygenów szczepionkowych do wirusów krążących w danym sezonie grypowym (co jednak nie ma większego znaczenia przy ocenie immunogenności). Porównywanie skuteczności klinicznej na podstawie badań z okresu, kiedy szczep B/Yamagata krążył w środowisku, z obecną sytuacją epidemiologiczną, w której ten szczep nie występuje, byłoby niemiarodajne. Natomiast, ocena immunogenności zależy w dużej mierze od użytego antygeny. Różnice w indukowaniu odpowiedzi immunologicznej mogą występować nawet przy użyciu różnych szczepów w obrębie tego samego typu wirusa. Z tego względu, w analizie odstąpiono od wykonywania metaanaliz łączących wyniki kilku badań, traktując je indywidualnie. (...) powyższe ograniczenia nie wpływają na wiarygodność głównego wniosku płynącego z Analizy Klinicznej. Celem raportu nie było wykazanie ogólnej skuteczności szczepień przeciwko grypie (skuteczność ta podlegała już ocenie, a preparaty na grypę o standardowej dawce są objęte w Polsce refundacją), lecz analiza, jak zmniejszenie walentności szczepionki z QIV do TIV wpłynie na immunogenność pozostałych antygenów oraz na profil bezpieczeństwa. Odnalezione badania, pomimo wykorzystania historycznych szczepów, jednoznacznie dowodzą, że szczepionki trójwalentne i czterowalentne (QIV) charakteryzują się bardzo podobną immunogennością wobec antygenów, które są dla nich wspólne. Dodanie lub usunięcie antygeny dla wirusa typu B z linii Yamagata nie wpływa istotnie na immunogenność pozostałych antygenów. Co równie istotne, w porównaniu do obecnie stosowanej i refundowanej szczepionki Vaxigrip Tetra, w szczepionce Vaxigrip usunięty zostaje jedynie antygen wirusa B, podczas gdy metoda wytwarzania preparatu i skład substancji dodatkowych pozostają niezmienione. Dzięki temu nie obserwuje się różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy preparatami trójwalentnymi i czterowalentnymi.
- 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 Vaxigrip Tetra 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.

- 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.
- Badania Greenberg 2014 i Pepin 2016 uwzględniały wyłącznie dane dla szczepionek rekomendowanych dla półkuli północnej, natomiast pozostałe dwa badania częściowo również dla półkuli południowej.
- 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- W badaniu Cadorna-Carlos 2015 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.
- W badaniu Greenberg 2014 zaprezentowano wyniki analizy bezpieczeństwa oddzielnie dla poszczególnych szczepionek TIV (w raporcie uwzględniono tylko dane dla szczepionki TIV-Vic), natomiast w pozostałych badaniach ocenę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla obu szczepionek TIV (TIV-Vic i TIV-Yam).

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- 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;
- 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 błędów i ogranicza np. dokładność raportowanych wartości.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki dot. oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania Vaxigrip w podziale na badania oceniające populację pediatryczną, populację dorosłych (18-60 lat) oraz osób starszych (>60 lat) a także oceniających bierne uodpornienie noworodków matek otrzymujących szczepionkę przeciw grypie. W badaniach informacje dot. oceny bezpieczeństwa raportowano w podziale na kategorie 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. Wyniki dot. bezpieczeństwa ograniczono występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w jednej z grup.

Ponadto Wnioskodawca podał, że 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.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja pediatryczna

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

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 dniach u dzieci szczepionych 2 dawkami w Pepin 2016, oraz po 56 dniach w Pepin 2019 (dzieci szczepione 2 dawkami). Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem 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 $>2/3$. Wyższą skuteczność stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT po szczepieniu TIV/QIV była wyższa niż 1.

Spełnienie kryterium non-inferiority odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań: względem szczepu H1N1, H3N2 (Cadorna-Carlos 2015 w populacji 9-17 lat (PP), Greenberg 2014 w populacji 0,5-8 lat/0,5-3 lat/3-8 lat (PP), Pepin 2016 w populacji 3-8 lat (PP i ITT tylko dla A/H3N2) i Pepin 2019 w populacji 0,5-3 lat (PP i ITT)) oraz szczepu Victoria (Greenberg 2014 w populacji 0,5-8 lat (PP), Pepin 2016 w populacji 3-8 lat (PP i ITT)). Nie potwierdzono nie mniejszej immunogenności szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną względem szczepu B/Victoria w badaniu Cadorna-Carlos 2015 (w populacji 9-17 lat (PP), wynik zbliżony do granicy non-inferiority) oraz w Greenberg 2014 (wyniki dla podgrup w wieku 0,5-3 lat (PP) i 3-8 lat (PP)). Z kolei wyższą skuteczność obserwowano dla oceny szczepu B/Victoria w badaniu Pepin 2019 w populacji 0,5-3 lat (GMTR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,73) (PP) i GMTR=1,34 (95%CI:1,07; 1,68) (ITT)) oraz dla oceny antygenu A/H1N1 w badaniu Pepin 2016 (GMTR = 1,18 (95% CI: 1,01; 1,36), w populacji 3-8 lat (ITT)). Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 10 Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja dzieci i młodzieży

Badanie [pop. wiek]	Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV dn (95% CI)
		N	GMT d0 (95% CI)	GMT dn (95% CI)	GMTR dn/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT dn (95% CI)	GMTR dn/d0 (95% CI)	
Cadorna- Carlos 2015 (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)
Greenberg 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)

Badanie [pop. wiek]	Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV dn (95% CI)
		N	GMT d0 (95% CI)	GMT dn (95% CI)	GMTR dn/d0 (95% CI)	N	GMT d0 (95% CI)	GMT dn (95% CI)	GMTR dn/d0 (95% CI)	
	A/H3N2	1181	TIV-Vic: 32,5 (27,5; 38,4); N=579	828 (774; 887)	bd.	2339	29,1 (26,9; 31,6); N=2334	822 (783; 862)	bd.	1,01 (0,93; 1,09)
			TIV-Yam: 30,1 (25,5; 35,5); N=598							
	B/Victoria	582	TIV-Vic: 8,5 (7,9; 9,2); N=582	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)
			TIV-Yam: 8,8 (8,1; 9,5); N=599							
Greenberg 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)
Greenberg 2014 (3-8) [per- protocol]	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)
	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 (3-8) [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)
Pepin 2016 (3-8) [ITT]	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)
Pepin 2019 (0,5-3) [per- protocol]	A/H1N1	320	bd.	629 (530; 746)	bd.	300	bd.	650 (549; 769)	bd.	0,97 (0,76; 1,23)
	A/H3N2	320	bd.	989 (845; 1158)	bd.	300	bd.	1075 (917; 1261)	bd.	0,92 (0,74; 1,15)
	B/Victoria	152	bd.	806 (657; 988)	bd.	300	bd.	593 (519; 678)	bd.	1,36 (1,07; 1,73)
Pepin 2019 (0,5-3) [ITT]	A/H1N1	351	bd.	632 (537; 743)	bd.	341	bd.	641 (547; 752)	bd.	0,99 (0,79; 1,24)
	A/H3N2	351	bd.	1006 (867; 1167)	bd.	341	bd.	1071 (925; 1241)	bd.	0,94 (0,76; 1,16)
	B/Victoria	172	bd.	835 (691; 1008)	bd.	341	bd.	623 (550; 706)	bd.	1,34 (1,07; 1,68)

Skróty: 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 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 trójwalentna 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.

Serokonwersja (SCR)

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.

SCR w populacji dzieci w analizowanych badaniach zarówno dla TIV jak i QIV wynosiła od 61% do 93%. Nie mniejszą skuteczność szczepionki TIV względem szczepionki QIV (zdefiniowaną 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) (populacja 0,5-8 lat) oraz -0,6 (-3,01,6) i -4,2 (-7,9; -0,7) (populacja 3-8 lat) odpowiednio dla H1N1 i H3N2. Nie potwierdzono non-inferiority w badaniu Greenberg 2014 u dzieci w wieku 0,5-8 lat oraz w wieku 3-8 lat dla szczepu B/Victoria. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV. Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 11 Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

Badanie [wiek w latach]	Szczep	TIV		QIV		Różnica (95% CI) TIV vs QIV
		N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	
Cardona-Carlos 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)	–
Greenberg 2014 [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)
Greenberg 2014 [3-8]	A/H1N1	711	92,8 (90,7; 94,6)	1390	93,4 (91,9; 94,6)	-0,6 (-3,01,6)
	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)
Pepin 2016 [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)

Seroprotekcja (SPR)

Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu szczepionką TIV lub QIV wynosił od 98% do 100% dla wszystkich trzech szczepów we wszystkich trzech badaniach, z wyjątkiem odsetka SPR dla antygenu B/Victoria w badaniu Greenberg 2014, który wynosił 71,9% dla szczepionki TIV i 78,6% dla szczepionki QIV.

Tabela 12 Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR)

Badanie	Szczep	TIV			QIV		
		N	SPR d0 (95% CI)	SPR dn (95% CI)	N	SPR d0 (95% CI)	SPR dn (95% CI)
Cardona-Carlos 2015 [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)
Greenberg 2014	A/H1N1	1181	bd.	98,6 (97,3; 99,4)	2339	bd.	98,6 (98,1; 99,1)

Badanie	Szczep	TIV			QIV		
		N	SPR d0 (95% CI)	SPR dn (95% CI)	N	SPR d0 (95% CI)	SPR dn (95% CI)
[0,5-8]	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)
Pépin 2016 [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)

Populacja osób dorosłych 18-60 lat

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

Miano przeciwciał po szczepieniu oceniano 21 dni po podaniu szczepionki. Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem QIV stwierdzano, gdy dolna granica przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosiła więcej niż 0,667. Wyższą skuteczność stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT po szczepieniu TIV/QIV była wyższa niż 1. Spełnienie kryterium non-inferiority odnotowano w znacznej większości prowadzonych porównań (względem szczepu H1N1, H3N2 (Cadorna-Carlos 2015, Greenberg 2013 i Vesikari 2020), H1N1 i Victoria (Pépin 2013, Sesay 2018) oraz Victoria (Greenberg 2013). Nie potwierdzono nie mniejszej immunogenności szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną względem szczepu B/Victoria w badaniu Cadorna-Carlos 2015. Z kolei wyższą skuteczność obserwowano dla oceny szczepu A/H3N2 w badaniach Pépin 2013 i Sesay 2018. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 13. Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja osób dorosłych w wieku 18-60 lat, źródło: AKL Wnioskodawcy

Badanie	Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d21 (95% CI)
		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)	
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)

Badanie	Szczep	TIV				QIV				GMTR TIV/QIV d21 (95% CI)
		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)	
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)

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

Serokonwersja (SCR)

Kryterium non-inferiority dla SCR zdefiniowano jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją >-10%, natomiast w przypadku wyniku >10% stwierdzana była wyższość (superiority) jednej szczepionki nad drugą.

SCR w populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat w analizowanych badaniach 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 (zdefiniowaną jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją > -10%), uzyskano w badaniach Greenberg 2013 i Sesay 2018 dla każdego ze szczepów, oraz w badaniach Pépin 2013 i Vesikari 2013 dla obu szczepów A. Nie potwierdzono non-inferiority w badaniach Pépin 2013 i Vesikari 2020 dla szczepu B/Victoria. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV. Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 14. 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)

Seroprotekcja (SPR)

Odsetek osób dorosłych 18-60 lat z seroprotekcją po szczepieniu szczepionką TIV lub QIV wynosił od 89% do 100% dla wszystkich trzech szczepów. 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% - 100%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15 Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych 18-60 lat.

Badanie	Szczep	TIV			QIV		
		N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)	N	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)
<i>Vesikari 2020</i>	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)

Populacja osób dorosłych >60 lat

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

Miano przeciwciał po szczepieniu oceniano 21 dni po podaniu szczepionki. Nie mniejszą immunogenność szczepionki TIV względem QIV stwierdzano, gdy dolna granica przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po szczepieniu TIV/QIV wynosiła więcej niż 0,667. Wyższą skuteczność stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT po szczepieniu TIV/QIV była wyższa niż 1. Spełnienie kryterium non-inferiority odnotowano w większości prowadzonych porównań (względem szczepu H1N1 (Greenberg 2017), H1N1, H3N2 i Victoria (Pépin 2013), H3N2 i Victoria (Sesay 2018) oraz Victoria (Greenberg 2013). Nie potwierdzono nie mniejszej immunogenności szczepionki trójwalentnej w porównaniu z czterowalentną w badaniu Greenberg 2013 dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2, oraz w badaniu Greenberg 2017 dla antygenów A/H3N2 oraz B/Victoria. Wyższą skuteczność szczepionki TIV nad QIV odnotowano jedynie w badaniu Sesay 2018 dla antygenu A/H1N1: GMTR = 1,22 (95% CI: 1,02; 1,47). Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 16 Średnia geometryczna miana przeciwciał, populacja osób dorosłych w wieku >60 lat, źródło: AKL Wnioskodawcy

Badanie	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)	
<i>Greenberg 2013</i>	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)

Badanie	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)	
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)

[^] 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

Serokonwersja (SCR)

Kryterium non-inferiority dla SCR zdefiniowano jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją >-10%, natomiast w przypadku wyniku >10% stwierdzana była wyższość (superiority) jednej szczepionki nad drugą.

SCR w populacji osób dorosłych w wieku >60 lat w analizowanych badaniach 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 (zdefiniowaną jako uzyskanie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów z serokonwersją > -10%), uzyskano w dla antygenu A/H1N1 w badaniu Greenberg 2017, antygenu A/H3N2 w badaniu Pépin 2013 oraz dla antygenów A/H1N1 oraz A/H3N2 w badaniu Sesay 2018. Nie potwierdzono non-inferiority w badaniach Greenberg 2013 (wszystkie antygeny), Greenberg 201 (A/H3N3 i B/Victoria), Pépin 2013 (A/H1N1 i B/Victoria) oraz Sesay 2018 dla szczepu B/Victoria. W żadnym z obserwowanych porównań nie stwierdzono wyższości szczepionki TIV nad QIV. Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 17 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)	
Greenberg 2013	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)
Greenberg 2017	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)
Pépin 2013	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	Szczep	TIV		QIV		Różnica (95% CI) TIV vs QIV
		N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)	
	B/Victoria	113	42,5 (33,2; 52,1)	556	46,1 (41,9; 50,4)	-3,57 (-13,58; 6,45)
Sesay 2018	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)

Seroprotekcja (SPR)

Odsetek osób dorosłych >60 lat z seroprotekcją po szczepieniu szczepionką TIV lub QIV wynosił od 72% do 100% dla wszystkich trzech szczepów (Greenberg 2013, Greenberg 2017, Pépin 2013, Sesay 2018). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Odsetek osób szczepionych uzyskujący seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych >60 lat.

Badanie	Szczep	TIV			QIV		
		N	SPR d0 (95% CI)	SPR d21 (95% CI)	N	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 (86,8; 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)
	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)

Ocena biernego uodpornienia noworodków matek otrzymujących szczepionkę przeciw grypie

W badaniu Vesikari 2020 odnotowano, że miano przeciwciał po szczepieniu dla antygenów wirusa typu A było niemal dwukrotnie wyższe we krwi pępowinowej niż u matki, a dla antygenu wirusa B około 1,5 razy wyższe. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana (GMTR) przeciwciał we krwi pępowinowej do średniego miana we krwi matki

Szczep	TIV				QIV			
	N	GMT w krwi pępowinowej (95% CI)	GMT w krwi matki (95% CI)	GMTR [^] (95% CI)	N	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)

[^] 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.

Istotna odpowiedź immunologiczna

W AKL Wnioskodawcy oceniano, czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich trzech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce TIV w oparciu o wyniki oceny trzech parametrów: stosunku GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem (GMTR d21/d0), SPR oraz SCR na podstawie kryteriów EMA oraz FDA, przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 20 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%

W populacji osób dorosłych w wieku 18-60 lat, w znacznej większości wykonanych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki TIV (wobec wszystkich trzech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce TIV w oparciu o wyniki oceny trzech parametrów), 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 badaniu Cadorna-Carlos 2015, z uwagi na brak odpowiednich danych, nie udało się ocenić istotności odpowiedzi immunologicznej zarówno według kryteriów EMA, jak i FDA, podobnie z uwagi na brak danych, nie udało się wykonać oceny według kryteriów FDA w badaniu Greenberg 2013. W populacji 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. Z uwagi na brak danych, nie wykonano oceny według kryteriów FDA w badaniu Greenberg 2013.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja dzieci i młodzieży

W badaniu Greenberg 2014 zaprezentowano wyniki analizy bezpieczeństwa oddzielnie dla poszczególnych szczepionek TIV (w raporcie uwzględniono tylko dane dla szczepionki TIV-Vic), natomiast w pozostałych badaniach ocenę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla obu szczepionek TIV (TIV-Vic i TIV-Yam). W badaniu Greenberg 2014 oprócz wyników w całej populacji w wieku 6 miesięcy do <9 lat, zaprezentowano również analizę bezpieczeństwa w podgrupach dzieci najmłodszych (6 mies. do 24 miesięcy) i starszych (2 lata do <9 lat).

Przewidywane zdarzenia niepożądane (solicited reactions)

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia: przewidywanych AEs pomiędzy szczepionką TIV a QIV, które stwierdzano u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach, od około 60% do 77%. Różnice znamienne statystycznie (na korzyść TIV) odnotowano w pojedynczych badaniach:

- w ocenie ryzyka wystąpienia miejscowych AEs ogółem w badaniu Pepin 2019 oraz bólu mięśni i drżenia w badaniu Cadorna-Carlos 2015 (tylko dla parametru RD, wyniki dla RR nieistotne statystycznie⁹);
- w ocenie ryzyka wystąpienia bólu głowy w badaniu Pepin 2016, nieprzewidywanych AEs związanych ze szczepionką w badaniu Pepin 2019 (wyniki dla RR i RD istotne statystycznie);

Różnice znamienne statystycznie (na niekorzyść TIV) odnotowano:

- dla parametru RR w ocenie ryzyka wystąpienia nieprzewidywanych AEs oraz nieprzewidywanych AEs związanych ze szczepionką w badaniu Cadorna-Carlos 2015 (wynik dla RD nieistotny statystycznie⁹).

⁹ parametr RR/RD istotny statystycznie, parametr RD/RR nieistotny statystycznie; zgodnie z metodyką raportu wynik całościowy uznano za nieistotny statystycznie (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)

- w ocenie ryzyka wystąpienia nieprzewidywanych AEs w badaniu Pepin 2019 (wyniki dla RR i RD istotne statystycznie).

Ogółem w badaniach odnotowano 5 zgonów niezwiązanych ze szczepionką, jeden w grupie TIV (Greenberg 2014) i 4 w grupie QIV (Pepin 2019). Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21 Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży; TIV vs QIV

Punkt końcowy	Badanie	Wiek [lata]	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
			n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (solicited reactions)										
Ogółem	Cadorna-Carlos 2015 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
	Greenberg 2014	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
	Pepin 2016 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
	Pepin 2019 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	Cadorna-Carlos 2015	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
	Greenberg 2014	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
	Pepin 2016	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
	Pepin 2019	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	Cadorna-Carlos 2015	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
	Greenberg 2014	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
	Pepin 2016	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)	Cadorna-Carlos 2015	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
	Greenberg 2014	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
	Pepin 2016	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)	Cadorna-Carlos 2015	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
	Greenberg 2014	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
	Pepin 2016	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)	Cadorna-Carlos 2015	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
	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)	<i>Pepin 2016</i>	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)	<i>Greenberg 2014</i>	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	<i>Pepin 2016</i>	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	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	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
	<i>Greenberg 2014</i>	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
	<i>Pepin 2016</i>	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
	<i>Pepin 2019</i>	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	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	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
	<i>Greenberg 2014</i>	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
	<i>Pepin 2016</i>	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	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	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
	<i>Greenberg 2014</i>	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
	<i>Pepin 2016</i>	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)	<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>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

Nieprzewidywane AEs (unsolicited reactions)	<i>Cadorna-Carlos 2015</i> ¹	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
	<i>Greenberg 2014</i> 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
	<i>Pepin 2016</i> ^{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
	<i>Pepin 2019</i> 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 (unsolicited reactions treatment-related)	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	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
	<i>Greenberg 2014</i> 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
	<i>Pepin 2019</i> 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: Zapalenie nosa i gardła	<i>Pepin 2016</i>	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
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
Zgony nie związane ze szczepionką	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	9-17	0	55	0,0	0	329	0,0	–	–
	<i>Greenberg 2014</i>	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
	<i>Pepin 2016</i>	3-8	0	354	0,0 (0,0; 1,0)	0	884	0,0 (0,0; 0,4)	–	–
	<i>Pepin 2019</i>	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

Populacja osób dorosłych

Przewidywane AE w badaniach przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych występowały z podobną częstością w grupach TIV i QIV, nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy obiema grupami. Największy odsetek spodziewanych zdarzeń niepożądanych obserwowano w badaniu Vesikari 2020, w którym oceniano kobiety w ciąży (po ok. 93% w obu grupach). W pozostałych badaniach z udziałem osób w wieku 18-60 lat zdarzenia te występowały u ok. 55%-69% pacjentów (Cadorna-Carlos 2015, Pépin 2013, Sesay 2018), a w populacji > 60 lat u ok. 38%-44% pacjentów (Greenberg 2017, Sesay 2018). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22 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
Sesay 2018	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
Vesikari 2020	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								
Greenberg 2017	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

Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Sesay 2018	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

W przypadku miejscowych zdarzeń niepożądanych, kwalifikowanych jako przewidywane, nie odnotowano różnic w odniesieniu do częstości ich występowania w ocenie parametru RR w populacji osób w wieku 18-60 lat (dla RD odnotowano różnice znamienne statystycznie na korzyść TIV jedynie w Pépin 2013), natomiast ponownie największy odsetek miejscowych zdarzeń niepożądanych obserwowano w badaniu Vesikari 2020, w którym oceniano kobiety w ciąży (po ok. 93% w obu grupach). Wśród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból – występował on u około 47% do 55% osób otrzymujących szczepienie trójwalentne, oraz u 47% do 59% osób szczepionych szczepionką czterowalentną (Cadorna-Carlos 2015, Greenberg 2013, Pépin 2013, Sesay 2018).

Tabela 23 Przewidywane AEs (solicited reactions) miejscowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

AE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (solicited reactions) miejscowe ogółem	<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 (erythema)	<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>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 (swelling)	<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

AE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
	<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
	<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>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

W przypadku ogólnoustrojowych AE, u osób w wieku 18-60 lat znamienne częściej w grupie TIV vs. QIV występowało drżenie (tylko w Greenberg 2013), a znamienne statystycznie rzadziej ból mięśni (jedynie w badaniu Cadorna-Carlos 2015), zarówno w przypadku parametru RR jak i RD. Pozostałe oceniane ogólnoustrojowe AE w populacji 18-60 lat (ogółem, ból głowy, złe samopoczucie) występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Największe odsetki osób z ogólnoustrojowymi spodziewanymi zdarzeniami odnotowano w badaniu Vesikari 2020, które uwzględniało jedynie kobiety w ciąży (72% w grupie TIV vs. 67% w grupie QIV, w pozostałych badaniach było to maksymalnie 41% w grupie TIV i 43% w grupie QIV).

Tabela 24 Przewidywane AEs (solicited reactions) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV

AE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (solicited reactions) 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
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 (malaise)	<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

AE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
	<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	<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>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

Nieprzewidywane ogólnoustrojowe AE ogółem występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach u osób w wieku 18-60 lat, u 12%-53% osób szczepionych TIV, oraz u 17%-53% osób szczepionych QIV (najczęściej w badaniu Vesikari 2020 u kobiet w ciąży). Z kolei w przypadku wystąpienia nieprzewidywanych AE związanych ze szczepieniem odnotowano różnice znamienne statystycznie na niekorzyść TIV vs. QIV w badaniu Cadorna-Carlos 2015, natomiast w Pepin 2013 i Vesikari 2020 nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy obiema grupami pacjentów w odniesieniu do częstości wystąpienia tych AE.

Tabela 25 Nieprzewidywane AEs (unsolicited reactions) ogólnoustrojowe, osoby w wieku 18-60 lat, szczepienie TIV vs QIV

cAE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Nieprzewidywane AEs (unsolicited reactions) ogółem	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	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
	<i>Greenberg 2013</i>	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
	<i>Pépin 2013</i>	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
	<i>Sesay 2018</i>	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
	<i>Vesikari 2020</i>	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

cAE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Nieprzewidywane AEs (unsolicited reactions) 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
	Pépin 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
	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

W badaniach z udziałem osób w wieku 18-60 lat odnotowano w sumie 5 zgonów, wszystkie u stosujących QIV (w Pépin 2013 oraz Sesay 2018). W Pépin 2013 nie zostały one uznane za związane ze szczepieniem (zawał serca oraz zgon z powodu raka piersi), w Sesay 2018 nie podano przyczyny.

Tabela 26 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)		
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
Vesikari 2020	0	116	0,00 (0,00; 3,10)	0	230	0,00 (0,00; 1,60)	–	–

2.1.1.1.1. Populacja osób dorosłych >60 lat

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy pacjentami w wieku >60 lat szczepionymi TIV i QIV w ocenie częstości występowania przewidywanych miejscowych AE. Spośród poszczególnych miejscowych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano ból, który odnotowano u 20%-29% osób otrzymujących szczepionkę TIV oraz 23%-33% osób szczepionych szczepionką czterowalentną. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27 Przewidywane AEs (solicited reactions) miejscowe, osoby w wieku >60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

AE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AEs (solicited reactions) miejscowe ogółem	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
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

AE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% C)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Zaczerwienienie (erythema)	<i>Pépin 2013</i>	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
	<i>Sesay 2018</i>	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

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w częstości występowania przewidywanych ogólnoustrojowych AE u osób w wieku >60 lat szczepionych TIV i QIV we wszystkich uwzględnionych badaniach.

Tabela 28 Przewidywane AE (solicited reactions) ogólnoustrojowe, osoby w wieku >60 lat, szczepienie TIV vs QIV.

AE	Badanie	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Przewidywane AE (solicited reactions) ogólnoustrojowe	<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
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 (malaise)	<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 (shivering)	<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

Nie stwierdzono też istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie częstości występowania nieprzewidywanych, ogólnoustrojowych AE w badaniu Greenberg 2007 u osób w wieku >60 lat.

Tabela 29 Nieprzewidywane AEs (unsolicited reactions) ogólnoustrojowe, osoby w wieku <60 lat, szczepienie TIV vs QIV, badanie Greenberg 2017

	TIV			QIV			RR (95% CI)	RD (95% CI)
	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

Informacje dotyczące ewentualnych zgonów u osób w wieku >60 lat podano jedynie w badaniu Greenberg 2017, w którym nie odnotowano żadnych zgonów.

4.2.3. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – badania obserwacyjne

Rasmussen 2023

Badanie obserwacyjne, jednośrodkowe klinicznej kontroli jakości (quality assurance study) oceniające 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). Do badania włączano dorosłych pacjentów (mediana wieku szczepionych osób ogółem wynosiła 67 lat), chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (75%), łuszczycowe zapalenie stawów (14%), spondyloartropatię (11%). Chorzy musieli być leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (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). Z badania wykluczano osoby nie szczepiące się w sezonie 2018/2019, które były zaszczepione w którymkolwiek z dwóch poprzednich sezonów.

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. Pozostali otrzymali szczepionkę Vaxigrip (N=54), szczepionkę VaxigripTetra (N=23) i Influvac (N=25).

Średnia geometryczna miana przeciwciał ogółem u pacjentów po szczepieniu była wyższa GMT=24,9 (95% CI: 21,7; 28,5) w porównaniu do GMT przed szczepieniem: 10,5 (95% CI: 9,4; 11,7). W przypadku Vaxigrip GMT przed i po szczepieniu wyniosły odpowiednio 21,7 (95% CI: 18,4; 25,5) i 10,4 (95% CI: 9,0; 12,0). Seroprotekcję (HAI GMT ≥40) uzyskała 1/4 zaszczepionej populacji (przed szczepieniem takie miano przeciwciał stwierdzono u 3% pacjentów), w przypadku Vaxigrip było to 20%, Vaxigrip Tetra 13%.

Miano przeciwciał przeciwko B/Victoria było niższe u szczepionych Vaxigrip GMT (95% CI): 17,0 (14,2; 20,2) w porównaniu do szczepionych Vaxigrip Tetra GMT (95% CI): 25,6 (16,6; 39,3).

Gandhi-Banga 2019 i Serradell 2021

W obu badaniach obserwacyjnych, wielośrodkowych, bez zaślepienia przedstawiono wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na grypę (EPSS, z ang. Enhanced Passive Safety Surveillance), który 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 przeprowadzono ocenę rutynowego nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2017/2018 w Wielkiej Brytanii i Irlandii dla trójwalentnej inaktywowanej szczepionki Vaxigrip (TIV), śródskórnej trójwalentnej inaktywowanej szczepionki Infanza oraz czterowalentnej inaktywowanej szczepionki VaxigripTetra (QIV). Z kolei w Serradell 2021 przedstawiono wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2018/2019 w Danii i Finlandii dla Vaxigrip (TIV) i VaxigripTetra (QIV). Głównym celem obu badań była ocena częstości niepożądanych reakcji poszczepiennych (ADRs, z ang. Adverse Drug Reactions) występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki, bez względu na wiek. Do badań włączano kolejno pierwszych 1000 osób, bez wprowadzenia jakichkolwiek kryteriów selekcji, zobowiązanych do zgłoszenia raportu bezpieczeństwa w przypadku wystąpienia ADRs, przede wszystkim raportowanych w okresie do 7 dni po podaniu szczepionki.

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 raporcie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra w badaniu 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 w badaniu 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.

W przypadku osób dorosłych, w raporcie bezpieczeństwa szczepionek Vaxigrip i VaxigripTetra (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%), a w przypadku szczepionki QIV 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 (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. (...)] 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 podejrzanym 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.

EMA, FDA, URPLW MiPB, EudraVigilance, FAERS oraz VigiAccess (na podstawie AKL Wnioskodawcy)

Na Stronach EMA, FDA, URPLW MiPB nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

W EudraVigilance nie wyróżniono danych dla konkretnej szczepionki przeciwko grypie (dostępne dane ogólnie dla aktywnego składnika „szczepionka przeciw grypie”). W bazie odnaleziono informacje na temat 34 381 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 = 20 097, 58,5%), zaburzenia układu nerwowego (n = 10 670, 31,0%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 7 653, 22,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 6 314, 18,4%) oraz zakażenia i zarażenia (n = 4 747, 13,8%)

Podobnie w bazie VigiAccess uwzględniono dane ogólnie dla aktywnego składnika „szczepionka przeciw grypie” i nie wyróżniono danych dla konkretnej szczepionki. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 738 864 działaniach

niepożądanych u 342 980 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: 213 002; 28,8% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (90 825; 12,3%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (72 269; 9,8%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (69 160; 9,4%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (47 151; 6,4%).

W bazie FAERS (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%).

4.2.4. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – badania wtórne

W poniższej tabeli zaprezentowano skrótową charakterystykę i najważniejsze wnioski z włączonych do AKL wnioskodawcy badań wtórnych.

Tabela 30 Wyniki badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	Cel badania	Wyniki	Ograniczenia i wnioski autorów
Carregaro 2023 Włączono 5 przeglądów syst.: Moa 2016, Huang 2020, Liang 2021, Minozzi 2022 (wszystkie włączono do AKL) oraz Meng 2018 (nie włączone do AKL (w j. chińskim))	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.	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 - Huang 2020: 485 vs 441, RR = 0.91 (0.73; 1.14), 9311 (7 RCTs) Spodziewane reakcje ogólnoustrojowe - Huang 2020: 420 vs 462, RR = 1.10 (0.93 to 1.29), 10094 (6 RCTs) Niespodziewane reakcje ogólnoustrojowe - Huang 2020: 347 vs 358, RR = 1.03 (0.94 to 1.14), 15714 (8 RCTs) SAEs - Huang 2020: 14 vs 13, RR = 0.91 (0.67 to 1.23), 15925 (9 RCTs) Ból (reakcje w miejscu iniekcji) - Huang 2020: 430 vs 469, RR = 1.09 (1.02 to 1.17), 11113 (8 RCTs) Gorączka (reakcje w miejscu iniekcji). - Huang 2020: 370 vs 392, RR = 1.06 (0.93 to 1.20), 8360 (6 RCTs) Drażliwość (reakcje w miejscu iniekcji) - Huang 2020: 370 vs 355, RR = 0.96 (0.79 to 1.17), 7998 (5 RCTs) Reakcje miejscowe, dorośli (>18 lat) - Moa 2016: 459 vs 533, RR = 1.16 (0.96 to 1.40), 2344 (3 RCTs) Reakcje ogólnoustrojowe, dorośli (>18 lat) - Moa 2016: 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 - Moa 2016: 407 vs 464, RR = 1.14 (0.93 to 1.40), 6104 (4 RCTs) Reakcje miejscowe - Liang 2021: 407 vs 452, RR = 1.11 (1.00 to 1.23), 5672 (6 RCTs) Reakcje ogólnoustrojowe - Liang 2021: 310 vs 325, RR = 1.05 (0.97 to 1.13), 5672 (6 RCTs)	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.

Badanie	Cel badania	Wyniki	Ograniczenia i wnioski autorów
Huang 2020 (9 badań RCT, w tym 3 badania spełniające kryteria włączenia do AKL: Pépin 2019, Pépin 2016, Greenberg 2014)	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do szczepionek trójwalentnych u dzieci i młodzieży	Przedstawiono wyniki dla pojedynczych badań spełniających kryteria włączenia do AKL dla porównania QIV vs TIV (Pépin 2019, Pépin 2016, Greenberg 2014)	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 znacząco większą częstością występowania bólu w miejscu iniekcji.
Liang 2021 (9 badań RCT, w tym 3 badania, które spełniały kryteria włączenia do AKL: Greenberg 2013, Pepin 2013, Sesay 2018)	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (TIV)	<u>Wyniki metaanalizy – ocena immunogenności:</u> • 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 • 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 <u>Wyniki metaanalizy – ocena bezpieczeństwa:</u> • 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 Przedstawiono także wyniki dla pojedynczych badań spełniających kryteria włączenia do AKL	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 osiągania serokonwersji i seroprotekcji po szczepieniu QIV w 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. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy QIV i TIV w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych, co świadczyło o porównywalnym bezpieczeństwie obu interwencji.
Minozzi 2022 (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 do AKL: Cadorna-Carlos 2015, Greenberg 2014, Greenberg 2013, Greenberg 2017, Pépin 2013, Pépin 2019, Pépin 2016, Sesay 2018, Vesikari 2020)	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych typów szczepionek trójwalentnych i czterowalentnych stosowanych w prewencji grypy w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wiek i obecność chorób współistniejących.	<u>Wyniki metaanalizy sieciowej, ocena bezpieczeństwa w podgrupie osób dorosłych i w starszym wieku:</u> • RR dla ogólnoustrojowych AEs (TIV vs QIV): 1,03 (95% CI: 0,98; 1,08) • RR dla 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) <u>Osoby starsze ≥61 lat</u> • RR dla ogólnoustrojowych AEs (TIV vs QIV): 1,06 (95% CI: 0,92; 1,23) • RR dla 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) <u>Wyniki metaanalizy sieciowej, ocena bezpieczeństwa w podgrupie dzieci:</u> • RR dla ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 0,98 (95% CI: 0,87; 1,1) • RR dla miejscowych AEs (QIV vs TIV): 1,0 (95% CI: 0,90; 1,2) <u>Dzieci ≤5 lat</u> • RR dla ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 0,96 (95% CI: 0,79; 1,2) • RR dla miejscowych AEs (TIV vs QIV): 0,96 (95% CI: 0,81; 1,14)	W ocenie bezpieczeństwa u osób dorosłych i w starszym wieku wszystkie szczepionki oprócz TIV powodowały istotnie częstsze występowanie ogólnoustrojowych AEs, 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 (5 badań RCT, w tym 2 badania, które spełniały kryteria włączenia do AKL)	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie u osób dorosłych.	Przedstawiono wyniki dla pojedynczych badań spełniających kryteria włączenia do AKL dla porównania QIV vs TIV.	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.

Badanie	Cel badania	Wyniki	Ograniczenia i wnioski autorów
AKL: Greenberg 2013, Pépin 2013)			Przeprowadzona 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.
Veroniki 2024 (41 badań, w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do AKL: Pépin 2019)	Porównawcza ocena skuteczności różnych typów szczepionek przeciw grypie w populacji osób starszych w wieku ≥ 60 lat.	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 bezpośrednio z badania Pépin 2019: OR = 2,04 (95% CI: 0,10; 42,63) • Interwencje uwzględnione w sieci porównania dla tego punktu końcowego uszeregowano ranking: 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 są skuteczne w zapobieganiu zachorowaniu na grypę 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 modyfikujących efekt szczepienia, takich jak charakterystyka szczepionych osób czy dopasowanie antygenów szczepionkowych do krążących wirusów grypy.
Wei 2023 (12 badań RCT, w tym 2 spełniające kryteria włączenia do AKL: Pépin 2019, Greenberg 2014)	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie u dzieci w wieku 6 do 35 miesięcy.	Przedstawiono wyniki dla pojedynczych badań spełniających kryteria włączenia do AKL dla porównania 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 badania dotyczące bezpieczeństwa szczepionek i opłacalności.

4.2.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Jako technikę analityczną zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Jako komparator dla produktu Vaxigrip (TIV) przyjęto czterowalentną szczepionkę inaktywowaną przeciw grypie w standardowej dawce (QIV) – produkt leczniczy Vaxigrip Tetra.

Populacja docelowa

Jako populację uwzględniono:

- osoby dorosłe, w tym kobiety w ciąży;
- 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ),
- świadczeniobiorców (pacjenta),
- wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym (podanie szczepionki w jednym sezonie grypowym dla 1 pacjenta).

Model

Wnioskodawca przedstawił model wykonany w programie Microsoft Excel. Analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące porównywane technologie medyczne, tj. koszty nabycia szczepionek przeciw grypie w odniesieniu do jednego pacjenta.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty nabycia porównywanych szczepionek przeciw grypie. Cenę jednostkową czterowalentnej szczepionki Vaxigrip Tetra przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r. w sprawie wykazu leków refundowanych¹⁰. Pozostałe kategorie kosztów określono jako koszty nieróżnicujące.

Szczegółowe zestawienie cen dla Vaxigrip przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie podstawowej założono, że [] szczepionki będzie finansowanych w ramach listy D1 i D2 oraz [] z grupy 18-64 lata w ramach listy E (kobiety w ciąży)¹¹.

¹⁰ Przyjęte w AE wnioskodawcy ceny jednostkowe obecnie refundowanych szczepionek są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 17 marca 2026 r.

¹¹ Dane z modelu wnioskodawcy.

Tabela 31 Wnioskowana cena Vaxigrip (TIV) – źródło: AE Wnioskodawcy

Prezentacja	CZN [PLN]	CHB [PLN]	Oплата NFZ [PLN]	Oплата pacjenta [PLN]	Koszt łączny / CD [PLN]	Udział listy D1 i D2	Oплата NFZ po uwzględnieniu listy D1 i D2 [PLN]	Oплата pacjenta po uwzględnieniu listy D1 i D2 [PLN]
Vaxigrip, trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	Przy założeniu, że Influvac Tetra stanowi podstawę limitu ¹²							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna

Szczegóły dot. kosztów jednostkowych szczepionek w zależności od perspektywy, poziomu refundacji oraz wskazań refundacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32 Koszt refundowanych szczepionek przeciw grypie w zależności od perspektywy, grupy wiekowej i kategorii dostępności – źródło: AE Wnioskodawcy

Szczepionka	Grupa wiekowa	Poziom refundacji (wykaz leków ref.)	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa pacjenta [PLN]	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) [PLN]
Vaxigrip (TIV)	18-64 lat (bez kobiet w ciąży)	50% (wykaz A1)			
	0-17; 18-64 (kobiety w ciąży), 65+ lat	100% (wykazy D1, D2, E)			
Vaxigrip Tetra (QIV)	18-64 lat (bez kobiet w ciąży)	50% (wykaz A1)	26,40	26,86	53,26
	0-17; 18-64 (kobiety w ciąży), 65+ lat	100% (wykazy D1, D2, E)	53,26	0,00	

Skuteczność i bezpieczeństwo

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (CMA) nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych szczepionek.

Zgodnie z analizą ekonomiczną wnioskodawcy struktura wiekowa osób szczepionych w populacji docelowej kształtuje się następująco¹³:

- dzieci i młodzież (0-17 lat):
- dorośli w wieku 18-64 lata: (w tym kobiety w ciąży –)
- dorośli powyżej 65 roku życia:

Ponadto, odsetek dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat, które otrzymują 2 dawki szczepionki przeciw grypie przyjęto na poziomie 12%.

Dyskontowanie

Ze względu na długość przyjętego horyzontu czasowego nie dyskontowano kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) – Vaxigrip (TIV) vs Vaxigrip Tetra (QIV)

Zgodnie z przeprowadzoną przez Wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów z perspektywy:

¹² Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 17 marca 2026 r. podstawę limitu w grupie limitowej 247.0 „Szczepionki przeciw grypie” dalej stanowi szczepionka Influvac Tetra.

¹³ Dane z modelu wnioskodawcy.

- NFZ, koszty szczepionki Vaxigrip na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym wyniosły [redacted];
- pacjenta, koszty szczepionki Vaxigrip na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym wyniosły [redacted];
- wspólnej (NFZ+pacjent), koszty szczepionki Vaxigrip na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym wyniosły [redacted].

Wobec powyższego koszty inkrementalne wynosiły [redacted] niezależnie od perspektywy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33 Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) – analiza podstawowa wnioskodawcy

Interwencja/Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa pacjenta [PLN]	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) [PLN]
Vaxigrip (TIV)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Vaxigrip Tetra (QIV)	47,42	6,59	54,01
Koszt inkrementalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Cena progowa szczepionki Vaxigrip zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (NFZ+pacjent) względem komparatora (tj. szczepionki Vaxigrip Tetra) wynosi 38,00 PLN [redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjent).

Tabela 34 Wyniki analizy progowej CZN szczepionki Vaxigrip (analiza podstawowa) - źródło: AE wnioskodawcy

Cena progowa Vaxigrip	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) [PLN]
Cena zbytu netto (CZN)	38,00	38,00

Cena wynikająca z art. 13 ustawy o refundacji

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera badania randomizowanego dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zgodna z art. 13 jest [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach CMA przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35 Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy - źródło: AE wnioskodawcy

Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło/uzasadnienie
AW 1. Cena zbytu netto Vaxigrip: -5%	[redacted]	[redacted]	Alternatywne warunki finansowania testowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
AW 2. Cena zbytu netto Vaxigrip: +5%		[redacted]	
AW 3. Podstawa limitu w grupie „247.0, Szczepionki przeciw grypie” – Vaxigrip/Vaxigrip Tetra	Podstawa limitu: Influvac (sc. z TIV)/Influvac Tetra (sc. z QIV)	Podstawa limitu: Vaxigrip (sc. z TIV)/Vaxigrip (sc. z QIV)	Jako, że podstawa limitu w danej grupie limitowej jest zależna od obrotu ilościowego, liczonego wg DDD, nie jest wykluczone, że w przyszłości nastąpi zmiana leku będącego podstawą limitu, zwłaszcza w sytuacji zastępowania szczepionek QIV przez TIV
AW 4.: populacja 0-17 lat	Populacja ogólna:	- poziom ref.: 100% (wykaz D1)	

Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło/uzasadnienie
AW 5.: populacja 18-64 lat	- poziom ref.: 50% (wykazy D1/D2/E – 100%) - liczba dawek/osobę: 1,01	- liczba dawek/osobę: 1,12	<i>Poziom refundacji szczepionek i średnia liczba dawek/osobę różni się w grupach wiekowych, co ma wpływ na średni koszt leczenia 1 pacjenta</i>
		- poziom ref.: 50% (kobiety w ciąży) – 100% (wykaz E) - liczba dawek/osobę: 1	
AW 6.: populacja 65+ lat		- poziom ref. 100% (wykaz D2) - liczba dawek/osobę: 1	

Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (NFZ + pacjent) największy wpływ na różnicę kosztów między porównywanymi szczepionkami (tj. Vaxigrip vs Vaxigrip Tetra) ma

Ponadto, zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej

Pozostałe warianty analizy wrażliwości nie wpływały na wyniki analizy podstawowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36 Wyniki analizy wrażliwości CMA w perspektywie NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent)

Scenariusz	Perspektywa	Koszt Vaxigrip [PLN]	Koszt komparatora [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Progowa CZN Vaxigrip [PLN]
Analiza podstawowa	NFZ		47,42		38,00
	wspólna		54,01		38,00
AW 1.	NFZ		47,42		38,00
	wspólna		54,01		38,00
AW 2.	NFZ		47,42		38,00
	wspólna		54,01		38,00
AW 3.	NFZ		47,51		38,00
	wspólna		54,05		38,00
AW 4.	NFZ		59,82		38,00
	wspólna		59,82		38,00
AW 5.	NFZ		26,92		38,00
	wspólna		53,26		38,00
AW 6.	NFZ		53,26		38,00
	wspólna		53,26		38,00

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37 Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE/?	Wnioskodawca jako komparator przyjął szczepionkę Vaxigrip Tetra, uzasadniając swój wybór m. in. założeniem, że czterowalentna szczepionka Vaxigrip Tetra zostanie zastąpiona w całości jej trójwalentnym odpowiednikiem, który stanowi oceniana technologia. Zdaniem Analityków dla prawidłowości przeprowadzonego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Wobec powyższego w analizie ekonomicznej wnioskodawca powinien uwzględnić jako komparatory szczepionki Influvac Tetra oraz Efluelda Tetra. Zasadnym wydaje się również rozważenie uwzględnienia jako co najmniej komparator dodatkowy także innych szczepionek trójwalentnych będących obecnie przedmiotem oceny Agencji, tj. Eflueldy oraz Influvacu. Szczegółowy komentarz dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE/?	Zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (CMA). Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa zdaniem Analityków zasadne byłoby rozważenie przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), pacjenta i wspólnej (NFZ+pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnej długości horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	ND	Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy (1 rok), wnioskodawca odstąpił od dyskontowania kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	ND	Wnioskodawca jako technikę analityczną przyjął analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	ND	
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację), ND – nie dotyczy

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy ekonomicznej.

Dodatkowe uwagi zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Wnioskodawca jako komparator przyjął szczepionkę Vaxigrip Tetra, uzasadniając swój wybór m. in. założeniem, że czterowalentna szczepionka Vaxigrip Tetra zostanie zastąpiona w całości jej trójwalentnym odpowiednikiem, który stanowi oceniana technologia. Zdaniem Analityków dla prawidłowości przeprowadzonego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Wobec powyższego w analizie ekonomicznej wnioskodawca powinien uwzględnić również inne szczepionki przeciw grypie aktualnie objęte refundacją, tj. Influvac Tetra oraz Efluelda Tertra. Zasadnym wydaje się również rozważenie uwzględnienia jako co najmniej komparator dodatkowy także innych szczepionek trójwalentnych będących obecnie przedmiotem oceny Agencji, tj. szczepionki Efluelda oraz Influvac. Co więcej za uwzględnieniem trójwalentnych szczepionek jako co najmniej komparatorów dodatkowych przemawia fakt, że wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że „umiarkowanej zmianie uległa również struktura rynku QIV-SD (Vaxigrip Tetra/Influvac Tetra: 68%/32% w sezonie 2025/2026 vs 76%/24% w 2024/2205)”. Niemniej w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko dotyczące wyboru szczepionki Vaxigrip Tetra jako jedyne komparatora względem ocenianej szczepionki trójwalentnej Vaxigrip, uzasadniając swój wybór m. in. faktem, że „rozszerzenie listy komparatorów o technologie oparte na nieaktualnym standardzie walentności (QIV) lub o technologii niebędące jeszcze w refundacji (inne TIV) doprowadziłoby do obniżenia wiarygodności wniosków analizy i wprowadzenia nieuzasadnionej niepewności co do wyników analizy ekonomicznej”.
- Jako technikę analityczną obrano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa zdaniem Analityków zasadne byłoby rozważenie przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Niemniej wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych podtrzymał swoje stanowisko dotyczące obranej techniki analitycznej, tj. minimalizacji kosztów, uzasadniając swój wybór faktem, że „w odnalezionych badaniach (...) 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.”
- Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej założył, że szczepionka Vaxigrip jednocześnie z objęciem refundacją apteczną zostanie umieszczona w wykazach leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 lat (wykaz D1), powyżej 65 roku życia (wykaz D2) i kobietom w ciąży (wykaz E). Należy zaznaczyć, iż zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, wnioskowany poziom odpłatności dla szczepionki Vaxigrip to odpłatność 50%, a przyjęte założenie uwzględniające jednocześnie bezpłatny dostęp poszczególnych grup pacjentów do szczepionki Vaxigrip powinien stanowić wariant analizy wrażliwości, a nie być założeniem analizy podstawowej. Niemniej wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych podtrzymał swoje stanowisko odnośnie do przyjętego założenia dotyczącego umieszczenia wnioskowanej technologii na listach D1 i D2 argumentując swój wybór, że „Ustalenie poziomu odpłatności wnioskowanej technologii na poziomie 50% nie wyklucza jednoczesnej obecności w wykazach leków przysługujących bezpłatnie określonym grupom świadczeniobiorców. Założenie, że zmiana szczepionek czterowalentnych na trójwalentne spowoduje usunięcie szczepionek przeciw grypie z wykazach leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 lat (wykaz D1), powyżej 65 roku życia (wykaz D2) i kobietom w ciąży (wykaz E), uznano za wysoce nierealistyczne biorąc pod uwagę, że zarówno wnioskowana cena TIV, jak i jej skuteczność, nie zmieni się w stosunku do jej odpowiednika czterowalentnego. Ponadto historyczne dane NFZ jasno wskazują, że umieszczenie szczepionek przeciw grypie w wykazach D1, D2 i E znacząco zwiększyło wyszczepialność przeciwko grypie w Polsce, zatem pozbawienie świadczeniobiorców bezpłatnego dostępu do szczepionek mogłoby niekorzystnie wpłynąć na profilaktykę grypy i jej powikłań, zwłaszcza w grupach wysokiego ryzyka. Biorąc pod uwagę jednakowe ceny szczepionek Vaxigrip Tetra i Vaxigrip, proponowany przez Agencję wariant podstawowy, tj. założenie 50% odpłatności za Vaxigrip u wszystkich świadczeniobiorców, jest równoznaczny z oceną wpływu na budżet usunięcia szczepionki z wykazów D1/D2/E. W wariantcie tym należałoby oczekiwać uzyskania oszczędności z perspektywy NFZ, przy

- W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne ceny Vaxigrip (na poziomie $\pm 5\%$). Zgodnie z informacją przekazaną w uzupełnieniach: *Przyjęty zakres ceny szczepionki jest arbitralny i miał na celu wyłącznie ocenę wrażliwości wyników analizy na jednostkową zmianę parametru; nie reprezentuje zatem rzeczywistych, alternatywnych propozycji cenowych dla wnioskowanej technologii.*
- Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń przedłożonej analizy ekonomicznej, a także nie przeprowadził w rozdziale 13 „Dyskusja i ograniczenia” AE krytycznej oceny uzyskanych wyników i wniosków w kontekście ocenianego wniosku refundacyjnego.

Tabela 38 Walidacja modelu farmakoekonomicznego

Walidacja	Model CMA
Walidacja wewnętrzna	<i>Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w wynikach całkowitych kosztów różnych).</i> Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu.
Walidacja konwergencji	<i>W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych, w związku z czym nie udało się przeprowadzić walidacji konwergencji.</i>
Walidacja zewnętrzna	<i>Ze względu na uwzględnienie w analizie jedynie danych kosztowych, odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.</i>

Z uwagi na wnioskowany poziom odpłatności dla szczepionki Vaxigrip wynoszący 50% przedstawiono kalkulacje własne zakładające brak uwzględnienia ocenianej technologii w wykazach dodatkowych (D1, D2 i E).

Wyniki CMA przy założeniu odpłatności Vaxigrip 50%, bez uwzględnienia na wykazach D1, D2 i E przedstawiono w tabeli poniżej.

Interwencja/Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa pacjenta [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Vaxigrip (TIV)	1000	1000	1000
Vaxigrip Tetra (QIV)	1000	1000	1000
Koszt inkrementalny	1000	1000	1000

Dodatkowo, na podstawie modelu wnioskodawcy oraz przy założeniu, że oceniana technologia nie będzie uwzględniona na wykazach dodatkowych (D1, D2 i E) ustalono, że [REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki Vaxigrip 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. mies. życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej 6 mies. po szczepieniu kobiet w ciąży.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym sezony: 2026/2027 (07.2026-06.2027; Rok 1) 2027/2028 (07.2027-06.2028; Rok 2).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze, tj. scenariusz istniejący (brak refundacji szczepionki Vaxigrip we wnioskowanym skazaniu – stosowane są szczepionki czterowalentne przeciw grypie (w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę: produkty lecznicze VaxigripTetra, Influvac Tetra i Efluelda Tetra) ze scenariuszem nowym (założono refundację szczepionki Vaxigrip w ocenianym wskazaniu i *zastąpi szczepionkę czterowalentną wytwarzaną przez Wnioskodawcę (VaxigripTetra); uwzględniono również – bez wpływu na wyniki analizy – że analogiczne przejście na szczepionki trójwalentne nastąpi dla pozostałych produktów leczniczych obecnych na wykazie aptecznym (zastąpienie produktów Influvac Tetra i Efluelda Tetra odpowiednio przez Influvac i Efluelda).*

Ponadto, dla każdego ze scenariuszy przyjęto trzy możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny i maksymalny) zależne od odsetka wyszczepialności.

Wnioskodawca przyjął, że szczepionka Vaxigrip będzie finansowana w ramach istniejącej grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie” i wydawana za odpłatnością 50% w populacji 18-64 lat z wykluczeniem kobiet w ciąży, nie objętej wykazami D1, D2 i E. W analizie Wnioskodawcy założono, że 64% dawek przypada na populację osób powyżej 65 r.ż., 12% - dzieci od 6 mies. do 18 r.ż., a 24% - osoby w wieku 18-64 lat (w tym 2,0% - kobiety w ciąży (refundacja 100% w ramach wykazu E).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią osoby dorosłe i dzieci od ukończenia 6. mies. życia.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie publikacji Głównego Urzędu Statystycznego „Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2024 r.”

Prognozowaną liczbę zaszczepionych (w podziale na grupy wiekowe) oraz wyszczepialność w sezonach 2026/2027 i 2027/2028 oszacowano na podstawie struktury zaszczepionych w poprzednich sezonach

na podstawie danych zgodnych z raportami refundacyjnymi Centrali NFZ¹⁴ oraz raportem Zdrowe Dane NFZ. W obliczeniach uwzględniono również udział kobiet w ciąży w liczbie zaszczepionych osób w wieku 18-64 lat.

W ramach analizy podstawowej założono również zmianę odsetka liczby zaszczepionych w zależności od sezonu i grupy wiekowej tj.: sezon 2026/2027: 0-17 lat: -2,5%, 18-64 lat: -1,3%, ≥65 lat: +3,0% i sezon 2027/2028: 0-17 lat: -3,4%, 18-64 lat: -1,5%, ≥65 lat: +4,0%.

W kolejnym kroku prognozowaną liczbę zaszczepionych pacjentów przeliczono na liczbę podanych dawek (szczepionek). Średnią liczbę dawek szczepionki przypadających na jednego zaszczepionego w poszczególnych grupach wiekowych przyjęto zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (ChPL Vaxigrip, ChPL Influvac, ChPL Efluelda) tj.:

- w przypadku dorosłych zalecana jest jedna dawka szczepionki;
- w przypadku dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia zalecana jest jedna dawka szczepionki, jednakże w przypadku dzieci w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, zalecane jest podanie drugiej dawki szczepionki.

Odsetek dzieci, które otrzymały 2 dawki szczepionki przeciw grypie, obliczono wykorzystując zestawienie zamieszczone w portalu Zdrowe Dane NFZ (w okresie sierpień-grudzień 2024)¹⁵. Uwzględniając obliczone udziały w analizie przyjęto, że na jedną osobę w wieku od 6. miesiąca życia do 17 lat przypada średnio 1,12 dawki szczepionki przeciw grypie. Dla pozostałych grup wiekowych (18-64 lat oraz ≥ 65 lat) przyjęto zgodnie z ChPL jedną dawkę/pacjenta.

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca zaktualizował oszacowania populacji względem najnowszych raportów refundacyjnych NFZ za okres styczeń-grudzień 2025 r. oraz danych CeZ i GIS¹⁶. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy: Oba powyższe źródła wskazują, że aktualna populacja osób szczepionych przeciw grypie jest wyższa niż przyjęta w wariancie podstawowym i zbliżona do wariantu maksymalnego analizy.

Ostatecznie, zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy prognozowana liczba zaszczepionych przeciw grypie dowolną refundowaną szczepionką wyniesie

Udziały w rynku

Rynek apteczny szczepionek Wnioskodawca oparł o szereg założeń:

- Przyjęto, że przejście ze szczepionek czterowalentnych na trójwalentne nie wpłynie na poziom wyszczepialności przeciw grypie, tj. liczba zaszczepionych będzie jednakowa w porównywanych scenariuszach (istniejącym i nowym).
- Podział rynku TIV-SD¹⁷ (Vaxigrip, Influvac) w scenariuszu nowym przyjęto zgodnie z aktualną strukturą rynku QIV-SD¹⁸, tj. zgodnie z Raportami Refundacyjnymi NFZ za sezon 2025/2026 (68% – VaxigripTetra/Vaxigrip, 32% – Influvac Tetra /Influvac);
- Liczbę zaszczepionych szczepionką wysokodawkową (TIV-HD¹⁹ w scenariuszu nowym i QIV-HD²⁰ w scenariuszu istniejącym) prognozowano na podstawie rzeczywistego poziomu wykorzystania deklarowanej wielkości dostaw Efluelda Tetra w pierwszym roku refundacji.

¹⁴ Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-czerwiec 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8820.html>

Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2024 <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8792.html>

Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za czerwiec 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html>

¹⁵ Realizacja refundowanych recept na szczepionki przeciw grypie w okresie sierpień-grudzień 2024, <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/szczepionki-grypa>

¹⁶ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/raport-o-chorobach-zakaznych>; stan na 15.03.2026 r.

¹⁷ trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie, w standardowej dawce (z ang. trivalent inactivated influenza vaccine – standard-dose)

¹⁸ czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie, w standardowej dawce (z ang. quadrivalent inactivated influenza vaccine – standard-dose)

¹⁹ trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie, wysokodawkowa (z ang. trivalent inactivated influenza vaccine – high-dose)

²⁰ czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie, wysokodawkowa (z ang. quadrivalent inactivated influenza vaccine – high-dose)

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono jedynie koszty nabycia szczepionek. Zestawienie cen jednostkowych szczepionek przyjętych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40 Zestawienie cen jednostkowych szczepionek przyjętych w modelu – ceny w zależności od perspektywy, grupy wiekowej i kategorii dostępności refundacyjnej

Szczepionka	Populacja – grupa wiekowa	Poziom refundacji	Wykaz leków	CZN [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	Koszt pacjenta [PLN]
Vaxigrip (TIV)	18-64 lat (bez kobiet w ciąży)	50%	A1					
	0-17, 18-64 (kobiety w ciąży), 65+	100%	D1, D2, E					
Influvac (TIV)	18-64 lat (bez kobiet w ciąży)	50%	A1	37,60	43,05	52,81	26,40	26,41
	0-17, 18-64 (kobiety w ciąży), 65+	100%	D1, D2, E				52,81	0,00
Efluelda (TIV)	60+	50%	A1	128,11	146,66	163,44	81,72	81,72

A1 – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; D1 – leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), tj.: dzieciom i młodzieży poniżej 18. r.ż.; D2 – leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), tj.: pacjentom 65+; E – leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.); CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto

Cenę szczepionki Vaxigrip przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Ceny jednostkowe obecnie refundowanych szczepionek czterowalentnych przyjęto zgodnie z obowiązującym na dzień złożenia wniosku wykazem leków refundowanych na 1 lipca 2025 r.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6 AWB wnioskodawcy.

Inne założenia

Wyniki AWB przedstawiono dla całej populacji łącznej oraz z podziałem na podgrupy wiekowe.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Prognozowana łączna liczba pacjentów zaszczepionych przeciw grypie wnioskowaną szczepionką Vaxigrip, z czego ok. 64% zaszczepionych stanowią seniorzy powyżej 65 r.ż., ok. 11% – dzieci od 6 mies. do 18 r.ż., a ok. 25% – osoby w wieku 18-64 lat.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min-max)	II rok (zakres min-max)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		

Populacja	I rok (zakres min-max)	II rok (zakres min-max)
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		

* wartości zaczerpnięte z modelu Wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, objęcie refundacją szczepionki Vaxigrip

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – populacja ogólna

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Rok 1 (Sezon 2026/2027)	Rok 2 (Sezon 2027/2028)	Rok 1 (Sezon 2026/2027)	Rok 2 (Sezon 2027/2028)	Rok 1 (Sezon 2026/2027)	Rok 2 (Sezon 2027/2028)
Scenariusz istniejący						
Vaxigrip (TIV-SD)	0	0	0	0	0	0
VaxigripTetra (QIV-SD)						
Influvac Tetra (QIV-SD) / Influvac (TIV-SD)	29 656 635	29 747 167	33 743 507	33 819 704	4 086 872	4 072 538
Eflueda Tetra (QIV-HD) / Eflueda (TIV-HD)	1 723 347	2 154 184	3 446 694	4 308 368	1 723 347	2 154 184
Łącznie						
Scenariusz nowy						
Vaxigrip (TIV-SD)						
VaxigripTetra (QIV-SD)						
Influvac Tetra (QIV-SD) / Influvac (TIV-SD)	29 656 635	29 747 167	33 743 507	33 819 704	4 086 872	4 072 538
Eflueda Tetra (QIV-HD) / Eflueda (TIV-HD)	1 723 347	2 154 184	3 446 694	4 308 368	1 723 347	2 154 184
Łącznie						
Koszty inkrementalne						
Vaxigrip (TIV-SD)						
VaxigripTetra (QIV-SD)						
Influvac Tetra (QIV-SD) / Influvac (TIV-SD)	0	0	0	0	0	0
Eflueda Tetra (QIV-HD) / Eflueda (TIV-HD)	0	0	0	0	0	0
Łącznie						

Zgodnie z wynikami analizy Wnioskodawcy refundacja szczepionki Vaxigrip (<18 r.ż., 18-64 r.ż. i >65 r.ż.).

Szczegółowa struktura wydatków w analizie wpływu na budżet w podziale na grupy wiekowe znajduje się w rozdz. 15.2 AWB Wnioskodawcy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy dla wariantów skrajnych tj.: minimalnego i maksymalnego dot. wyszczepialności, przyjmując o 20% niższą i 20% wyższą liczbę szczepionych przeciw grypie względem wariantu podstawowego²¹. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano także scenariusze zakładające:

- cenę zbytu netto Vaxigrip: -5%;

²¹ zachowując podstawowe założenia dotyczące rozkładu wiekowego zaszczepionych, liczby osób otrzymujących szczepionkę wysokodawkową oraz podziałem rynku między Vaxigrip i Influvac.

- cenę zbytu netto Vaxigrip: +5%;
- podstawę limitu wyznacza: Vaxigrip (sc. nowy) / VaxigripTetra (sc. istniejący)²²
- stała liczba szczepionych w obu sezonach niezależnie od grupy wiekowej²³.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Populację docelową Wnioskodawca oszacował na podstawie danych GUS za 2024 r. oraz danych refundacyjnych NFZ. Wnioskodawca zaktualizował dane źródłowe oraz uzupełnił wyjaśnienia dotyczące szacowania populacji docelowej. Szczegółowy komentarz rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie wymagań minimalnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Jako komparator dla szczepionki Vaxigrip obrano szczepionkę Vaxigrip Tetra i przejęcie 100% udziałów tzn.: założono, że <i>dotychczasowe udziały obu szczepionek QIV utrzymają się po przejściu na ich trójwalentne odpowiedniki tj. szczepionka VaxigripTetra będzie zastąpiona szczepionką Vaxigrip.</i> Przyjęto również, że po przejściu ze szczepionek QIV na TIV, utrzymane zostaną inne warunki refundacji,  Szczegółowy komentarz w rozdz.6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Jako komparator w analizie klinicznej i ekonomicznej dla trójwalentnej szczepionki Vaxigrip obrano aktualnie refundowaną czterowalentną szczepionkę Vaxigrip Tetra. Nie uwzględniono natomiast jako komparatorów (a tym samym szczepionek, od których Vaxigrip będzie mógł przejmować udziały rynkowe) aktualnie objętych refundacją Influvac Tetra oraz Efluelda Tetra. Koszty powyższych szczepionek zostały uwzględnione w kosztach całkowitych BIA przy założeniu, że Vaxigrip nie przejmie ich udziały.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	

²² analiza podstawowa: podstawę limitu wyznacza Influvac (sc. nowy) / Influvac Tetra (sc. istniejący)

²³ założenia analizy podstawowej: zmiana odsetka liczby zaszczepionych: sezon 2026/2027: 0-17 lat: -2,5%, 18-64 lat: -1,3%, ≥65 lat: +3,0% i sezon 2027/2028: 0-17 lat: -3,4%, 18-64 lat: -1,5%, ≥65 lat: +4,0%

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają największy wpływ na wyniki.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według Wnioskodawcy (rozdz. 13 AWB Wnioskodawcy):

Alternatywne scenariusze, zakładające zmianę wyszczepialności wskutek wprowadzenia TIV lub zmianę struktury udziałów produktów Vaxigrip i Influvac względem dotychczasowego podziału rynku szczepionek czterowalentnych, uznano za nierealistyczne i nie testowano ich w analizie, gdyż nie ma przesłanek wskazujących, że zastąpienie dotychczasowych produktów przez ich trójwalentne odpowiedniki mogłoby wpływać na możliwości dostaw oraz preferencje pacjentów

Założenia dotyczące przyszłej struktury rynku w populacji docelowej, oparte na danych historycznych i prognozach własnych, są obciążone niepewnością; należy jednak zaznaczyć, że przyjmując racjonalnie, iż wnioskowana technologia zastąpi wyłącznie szczepionkę VaxigripTetra bez wpływu na udziały innych szczepionek,

Komentarz analityków Agencji: Jako komparator dla trójwalentnej szczepionki Vaxigrip obrano aktualnie refundowaną czterowalentną szczepionkę Vaxigrip Tetra. Nie uwzględniono natomiast jako komparatorów (a tym samym szczepionek, od których Vaxigrip będzie mógł przejmować udziały rynkowe) szczepionek aktualnie objętych refundacją tj. Influvac Tetra oraz Efluelda Tetra. Ponadto biorąc również pod uwagę fakt, iż inne trójwalentne szczepionki na grype podlegają obecnie ocenie w Agencji tj. Efluelda oraz Influvac, należałoby uwzględnić je w zakresie podziału udziałów w rynku szczepionek w scenariuszu nowym.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych odniósł się do uwagi Agencji w zakresie nieuwzględnienia innych szczepionek jako komparatory i przejęcia rynku: (...) W praktyce klinicznej szczepionka trójwalentna Vaxigrip nie będzie konkurować z preparatami innych producentów w większym stopniu niż robiła to dotychczas wersja czterowalentna. Porównanie z VaxigripTetra pozwala na najdokładniejszą ocenę efektu usunięcia antygenu B/Yamagata przy zachowaniu stałości pozostałych parametrów technologii. (...)

Należy również zwrócić uwagę, że nie są znane warunki i ceny ewentualnych szczepionek, które będą dostępne w kolejnym sezonie szczepień. Wnioskodawca wyjaśnia, że (...) W analizie odstępiono od testowania alternatywnych udziałów dla Vaxigrip, gdyż zmiana podziału rynku TIV prowadziłaby do zastępowania szczepionki Influvac przez Vaxigrip lub szczepionki Vaxigrip przez Influvac, a – jak zauważyła Agencja – nie są znane warunki i ceny innych szczepionek, które będą dostępne w kolejnym sezonie szczepień. Wyniki takiej analizy, w sytuacji, gdy kluczowym parametrem jest nieznaną, arbitralnie przyjętą na potrzeby analizy cena szczepionki Influvac TIV, byłyby mało wiarygodne.

Zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez AOTMiT, w latach 2023-2026 (dane za okres do 30 marca) najczęściej stosowaną szczepionką czterowalentną była Vaxigrip Tetra (niezależnie od rodzaju odpłatności). Ponadto zgodnie z otrzymanymi danymi, udziały pozostałych szczepionek czterowalentnych są spójne z założeniami udziałów rynku wg. Wnioskodawcy. Należy jednak podkreślić, że rozkład udziałów szczepionek w kolejnych latach jest obciążony niepewnością. Niepewności w zakresie oszacowanych wydatków budżetowych stanowi również fakt, iż nie są znane przyszłe warunki refundacji i ceny ewentualnych szczepionek, które będą dostępne w kolejnym sezonie szczepień.

- w analizie założono, że po przejściu z QIV-SD na TIV-SD, szczepionki trójwalentne zostaną – jednocześnie z objęciem refundacją apteczną – umieszczone w wykazach leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 lat (wykaz D1), powyżej 65 roku życia (wykaz D2) i kobietom w ciąży (wykaz E). Decyzja ta formalnie nie stanowi elementu wniosku o objęcie refundacją w ramach wykazu A1, jednak scenariusz zakładający wprowadzenie odpłatności za szczepionki w sytuacji, gdy dotychczas były dostępne bezpłatnie, uznano za wysoce nierealistyczny.

Komentarz analityków Agencji:

W analizie Wnioskodawcy założono, że po przejściu z QIV-SD na TIV-SD, szczepionki trójwalentne zostaną jednocześnie z objęciem refundacją apteczną umieszczone w wykazach leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 lat (wykaz D1), powyżej 65 roku życia (wykaz D2) i kobietom w ciąży (wykaz E).

Wnioskodawca w ramach pisma dot. uzupełnień wymagań minimalnych zaznacza, że (...) Założenie, że zmiana szczepionek czterowalentnych na trójwalentne spowoduje usunięcie szczepionek przeciw grypie z wykazach leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18 lat (wykaz D1), powyżej 65 roku życia (wykaz D2) i kobietom w ciąży (wykaz E), uznano za wysoce nierealistyczne biorąc pod uwagę, że zarówno wnioskowana cena TIV, jak i jej skuteczność, nie zmieni się w stosunku do jej odpowiednika czterowalentnego. A Ustalenie poziomu odpłatności wnioskowanej technologii na poziomie 50% nie wyklucza jednoczesnej obecności w wykazach leków przysługujących bezpłatnie określonym grupom świadczeniobiorców.

Analitycy Agencji wskazują, że, biorąc pod uwagę wniosek refundacyjny, wnioskowany poziom odpłatności dla szczepionki Vaxigrip wynosi 50%. Umieszczenie leku w ramach dodatkowych wykazów (tj.: np. w ramach listy D1, D2) leży w gestii Ministerstwa Zdrowia – tym samym analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż wariant uwzględniający jednocześnie bezpłatny dostęp poszczególnych grup pacjentów do szczepionki Vaxigrip, powinien stanowić wariant analizy wrażliwości, a poziom odpłatności podany we wniosku refundacyjnym powinien stanowić analizę podstawową.

Dodatkowy komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca populację docelową oszacował na podstawie danych GUS za 2024 r. oraz danych refundacyjnych NFZ. za okres lipiec 2024 r. – czerwiec 2025 r. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca zaktualizował oszacowania populacji względem najnowszych raportów refundacyjnych NFZ za okres styczeń-grudzień 2025 r. oraz danych CeZ i GIS. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy: Oba powyższe źródła wskazują, że aktualna populacja osób szczepionych przeciw grypie jest wyższa niż przyjęta w (przypis analityka: pierwotnym) wariantie podstawowym i zbliżona do (przypis analityka: pierwotnego) wariantu maksymalnego analizy. Zgodnie z powyższym wszystkie oszacowania zostały zaktualizowane względem nowych danych.

Dodatkowo Wnioskodawca założył, że wnioskowana technologia zastąpi wyłącznie szczepionkę Vaxigrip Tetra bez wpływu na udziały innych szczepionek, neutralny wpływ na budżet będzie zachowany niezależnie od przyjętego poziomu wyszczepialności oraz podziału rynku między Vaxigrip a Influvac. (...) W analizie odstąpiono od testowania alternatywnych udziałów dla Vaxigrip, gdyż zmiana podziału rynku TIV prowadziłaby do zastępowania szczepionki Influvac przez Vaxigrip lub szczepionki Vaxigrip przez Influvac, a – jak zauważyła Agencja – nie są znane warunki i ceny innych szczepionek, które będą dostępne w kolejnym sezonie szczepień. Wyniki takiej analizy, w sytuacji, gdy kluczowym parametrem jest nieznana, arbitralnie przyjęta na potrzeby analizy cena szczepionki Influvac TIV, byłyby mało wiarygodne.

W celu weryfikacji oszacowań Wnioskodawcy wystąpiono o opinie eksperckie oraz dane NFZ. W toku pracy nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich. Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów (indywidualne nr PESEL, bez podziału na grupy wiekowe) u których zrealizowano recepty na Vaxigrip Tetra w 2025 r. wyniosła 1 415 726, w 2024 r. 1 130 868 a w 2023 r. 1 382 362. Na dzień 30 marca w 2026 r. receptę na szczepionkę Vaxigrip Tetra zrealizowano już u 73 609 osób. Analizując dane NFZ można zauważyć fluktuację zrealizowanych recept na szczepionki przeciw grypie.

W związku z powyższym istnieje pewna niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy postanowią się zaszczepić w scenariuszu nowym.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Nie przedstawiono uzasadnienia dotyczącego wnioskowanej ceny dla szczepionki Vaxigrip pomimo dokonanych zmian polegających na zmniejszeniu jej walentności (z 4 na 3) w szczególności w kontekście potencjalnego wpływu obniżonej walentności na koszty wytworzenia oraz wartość kliniczną.
- W analizie przyjęto arbitralnie cenę szczepionki (na poziomie $\pm 5\%$). Zgodnie z wyjaśnieniem Wnioskodawcy: Przyjęty zakres ceny szczepionki jest arbitralny i miał na celu wyłącznie ocenę wrażliwości wyników analizy na jednostkową zmianę parametru; nie reprezentuje zatem rzeczywistych, alternatywnych propozycji cenowych dla wnioskowanej technologii.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Rok 1 (Sezon 2026/2027)	Rok 2 (Sezon 2027/2028)	Rok 1 (Sezon 2026/2027)	Rok 2 (Sezon 2027/2028)	Rok 1 (Sezon 2026/2027)	Rok 2 (Sezon 2027/2028)
Scenariusz istniejący						
Vaxigrip (TIV-SD)	■	■	■	■	■	■
VaxigripTetra (QIV-SD)	■	■	■	■	■	■
Influvac Tetra (QIV-SD) / Influvac (TIV-SD)	■	■	■	■	■	■
Efluelda Tetra (QIV-HD) / Efluelda (TIV-HD)	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Vaxigrip (TIV-SD)	■	■	■	■	■	■
VaxigripTetra (QIV-SD)	■	■	■	■	■	■
Influvac Tetra (QIV-SD) / Influvac (TIV-SD)	■	■	■	■	■	■
Efluelda Tetra (QIV-HD) / Efluelda (TIV-HD)	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Vaxigrip (TIV-SD)	■	■	■	■	■	■
VaxigripTetra (QIV-SD)	■	■	■	■	■	■
Influvac Tetra (QIV-SD) / Influvac (TIV-SD)	■	■	■	■	■	■
Efluelda Tetra (QIV-HD) / Efluelda (TIV-HD)	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■	■

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki Vaxigrip (trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) we wnioskowanej populacji, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.03.2026 r. oraz 08.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Vaxigrip, influenza vaccine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację dot. Vaxigrip we wnioskowanym wskazaniu oraz 1 program szczepień na terenie Australii.

W ramach niniejszej AWA ograniczono się do opisu rekomendacji szczepionek zgodnych z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia - WHO (dla półkuli północnej) oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2025/2026 oraz dostępnymi do obrotu na terenie Polski.

Francuski komitet HAS w 2025 r. zaopiniował pozytywnie zasadność zmiany szczepionki czterowalentnej (VaxigripTetra) na trójwalentną (Vaxigrip) w populacji pacjentów dzieci od 6 mies. życia i dorosłych. Komisja podkreśla, że szczepienia są najskuteczniejszym narzędziem zapobiegania grypie i jej powikłaniom, szczególnie w grupach ryzyka. Zgodnie z opinią komitetu HAS szczepionka Vaxigrip nie zapewnia żadnej poprawy w zakresie korzyści medycznych (ASMR V) u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia, którym zaleca się szczepienie, w porównaniu z innymi szczepionkami zalecanymi w celu zapobiegania grypie sezonowej. Przejście z terapii czterowartościowej na trójwartościową prawdopodobnie nie zmieni populacji docelowej oszacowanej przez Komisję HAS w poprzednich latach (tj.: 2023 i 2017).

W australijskim programie szczepień szczepionka Vaxigrip jest rekomendowana do zastosowania w populacji pacjentów od 6 miesięcy do <5 lat oraz 5 do <65 lat.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45 Rekomendacje refundacyjne / programy szczepień dla produktu Vaxigrip (szczepionka trójwalentna przeciw grypie)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2025 (Francja)	Do stosowania w ramach strategii szczepień przeciwko grypie sezonowej u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia	Rekomendacja pozytywna – ocena zasadności zmiany szczepionki czterowalentnej (VaxigripTetra) na trójwalentną (Vaxigrip) Szczepionkę Vaxigrip należy stosować zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu i obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Zmiana ze szczepionek czterowalentnych na trójwalentne nie wpływa na poziom poprawy w zakresie korzyści medycznych. Komisja uważa, że szczepionka Vaxigrip (trójwalentna, inaktywowana szczepionka przeciw grypie z rozszczepionym wirionem) nie zapewnia żadnej poprawy w zakresie korzyści medycznych (ASMR V) u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia, którym zaleca się szczepienie, w porównaniu z innymi szczepionkami zalecanymi w celu zapobiegania grypie sezonowej. Populacja docelowa została oszacowana na ok. 30 mln osób. Komisja podkreśla, że szczepienia są najskuteczniejszym narzędziem zapobiegania grypie i jej powikłaniom, szczególnie w grupach ryzyka. Kluczowe jest zapewnienie odpowiedniego poziomu szczepień, w tym wśród pracowników służby zdrowia. Ponadto środki higieny barierowej (noszenie maseczek chirurgicznych i częste mycie rąk) pomagają ograniczyć ryzyko transmisji wirusa i zakażenia, zwłaszcza wśród bardzo małych dzieci i osób z określonymi czynnikami ryzyka. Poziom refundacji: 65%.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Przejęcie z terapii czterowartościowej na trójwartościową prawdopodobnie nie zmieni populacji docelowej oszacowanej przez Komisję HAS w opiniach z 24 maja 2023 r. (dzieci bez chorób współistniejących w wieku od 2 do 17 lat włącznie) i 27 września 2017 r. Należy zauważyć, że do tej pory pozwolenie na dopuszczenie do obrotu czterowalentnej szczepionki VAXIGRIP TETRA (inaktywowana, z rozszczepionym wirionem, czterowalentna szczepionka przeciw grypie) nie zostało cofnięte i pozostaje ważne. Szczepionka VAXIGRIP TETRA (inaktywowana szczepionka przeciw grypie z pofragmentowanym wirionem) jest obecnie dostępna na rynku we Francji i zalecana w ramach strategii szczepień przeciw grypie.
Programy szczepień		
PBAC 2026 (Australia)	Zalecenia dotyczące szczepienia przeciw grypie	Coroczne szczepienie przeciwko grypie jest zalecane wszystkim osobom w wieku 6 mies. i starszym. Szczepionki przeciwko grypie są bezpłatne w ramach Narodowego Programu Szczepień dla: - Aborygeni i mieszkańcy wysp Cieśniny Torresa w wieku 6 mies. i starszym, - Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat - Kobiety w ciąży na każdym etapie ciąży - Osoby w wieku 65 lat i starsze - Osoby w wieku 6 miesięcy lub starsze, u których występują schorzenia zwiększające ryzyko zachorowania na: - choroby serca - przewlekłe choroby układu oddechowego - stany obniżonej odporności - zaburzenia hematologiczne - przewlekłe zaburzenie metaboliczne - przewlekła choroba nerek - przewlekła choroba neurologiczna - długotrwała terapia aspiryną u dzieci w wieku od 5 do 10 lat. Dzieciom poniżej 2. roku życia, które otrzymują szczepionkę przeciwko grypie po raz pierwszy, należy podać 2 dawki szczepionki w odstępie 1 miesiąca. Szczepionki bezpłatne w ramach NIP dla uprawnionych osób w wieku: - Od 6 miesięcy do <5 lat – VaxiGrip 5 do <65 lat – Flucelvax, VaxiGrip 65 lat i więcej – Fluad.

Skróty: HAS - Haute Autorité de Santé, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Belgia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Bułgaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Chorwacja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Grecja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Nie	Nie dotyczy		

Szczepionka Vaxigrip jest dostępna w obrocie w 11 krajach, natomiast refundowana w 7 krajach.

Najniższą cenę zbytu netto szczepionki Vaxigrip odnotowano w , a najwyższą

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza wpływu na budżet płatnika	Vaxigrip, trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie. Analiza wpływu na budżet płatnika. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków, 05.09.2025 r.
Analiza ekonomiczna	
Analiza Kliniczna	Vaxigrip, trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie. Analiza Kliniczna. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków, 05.09.2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego	Vaxigrip, trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków, 05.09.2025 r.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Vaxigrip, trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie. Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków, 05.09.2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

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. <i>Vaccine</i> 2015; 33(21):2485-2492. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.03.065.
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. <i>BMC Infect Dis</i> 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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2018; 14(3):587-592. DOI:10.1080/21645515.2017.1381808
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. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 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. <i>Vaccine</i> 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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2017; 13(9):2058-2064. DOI:10.1080/21645515.2017.1344375
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. <i>Vaccine</i> 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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 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. <i>EClinicalMedicine</i> 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. <i>Vaccine</i> 2016; 34(35):4092-4102. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.06.064
Pépin 2013	Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. <i>Vaccine</i> 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, 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. <i>Vaccine</i> 2019; 37(13):1876-1884. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.11.074.
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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2016; 12(12):3072-3078. DOI:10.1080/21645515.2016.1212143

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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> DOI:10.1080/21645515.2017.1384106
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. <i>BMJ Evid Based Med</i> 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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2020; 16(3):623-629. DOI:10.1080/21645515.2019.1667202
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. <i>Hum Vaccin</i> DOI:10.1080/21645515.2023.2256510
Badania obserwacyjne	
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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2019; 15(9):2154-2158. DOI:10.1080/21645515.2019.1581538.
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. <i>Eur J Rheumatol</i> 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. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2021; 17(4):1205-1210. DOI:10.1080/21645515.2020.1804247
Wytyczne kliniczne i finansowe	
AAAAI 2026	Slimovitch J, Lockey RF, Arroyo AC, Smith A, Ballou M, Baptist AP, Teng M, Nanda A, Mullur J, Allakhverdi Z, Nyenhuis SM, Cardet JC. Recommended Vaccines for Immu-nocompetent Older Adults: Work Group Report of the AAAAI Allergy and Asthma in Older Adults Committee. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2026 Mar 12:S2213-2198(26)00123-6. doi: 10.1016/j.jaip.2025.09.040. Epub ahead of print.
AAFP 2025	Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: 2025–26 recommendations, Clinical guidance, American Academy of Family Physician, 2025.
AAP 2025	American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2025–2026: Policy Statement. <i>Pediatrics</i> . 2025;156(6):e2025073620
AEV CAP-AEP SEIP 2025	Alvarez Aldeán J, Alvarez García FJ, Cruz Cañete M, Fernández Prada M, Francisco González L, Grande Tejada AM, Iofrio de Arce A, Méndez Sánchez A, Moraga Llop F, Salamanca de la Cueva I; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española, de Pediatría (CAV-AEP); Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Asociación Española de Vacunología (AEV). Seasonal influenza vaccination in childhood and adolescence. Consensus of the AEV, CAV-AEP and SEIP. <i>An Pediatr (Engl Ed)</i> . 2025 Oct;103(4):503965. doi: 10.1016/j.anpede.2025.503965.
AIOM AMD SID SIE SIF 2025	Gallo M, Lasagna A, Renzelli V, Morviducci L, Cortellini A, Monami M, Marino G, Gori S, Verzé M, Ragni A, Tuveri E, Sciacca L, D'Oronzo S, Giuffrida D, Natalicchio A, Gior-gino F, Marrano N, Zatelli MC, Montagnani M, Felicetti F, Mazzilli R, Fogli S, Franchi-na T, Argentiero A, Candido R, Perrone F, Aimaretti G, Avogaro A, Silvestris N, Faggi-ano A. Vaccination of people with solid tumors and diabetes: existing evidence and recommendations. A position statement from a multidisciplinary panel of scientific societies. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2025 Aug;48(8):1717-1738. doi: 10.1007/s40618-025-02586-5.
Antczak 2024	Antczak A, Konstanty M, Kuchar E, i in., Zalecenia polskich ekspertów na 2024 rok dotyczące koadministracji szczepionek osobom dorosłym w profilaktyce zakażeń układu oddechowego, sierpień 2024, ogólnopolski program zwalczania chorób infekcyjnych.
ATAGI NHMRC 2026	AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION (ATAGI) CLINICAL ADVICE STATEMENT ON THE ADMINISTRATION OF SEASONAL INFLUENZA VACCINES IN 2026. Issue date: 27 February 2026.
CAV AEP 2025	Álvarez García FJ, Iofrio de Arce A, Álvarez Aldeán J, Garrote Llanos E, López Granados L, Navarro Gómez ML, Pineda Solas V, Rivero Calle I, Ruiz-Contreras J, Salamanca de la Cueva I, Serrano Marchuet P; Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Immunisation schedule of the Pediatric Spanish Association: 2024 recommendations. <i>An Pediatr (Engl Ed)</i> . 2025 Jan;102(1):503713. doi: 10.1016/j.anpede.2024.503713.
CAV-AEP 2024	Álvarez Aldeán J, Álvarez García FJ, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrio de Arce A, Navarro Gómez ML, Pineda Solas V, Rivero Calle I, Ruiz-Contreras J, Salamanca de la Cueva I, Serrano Marchuet P; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vaccination against seasonal flu in childhood and adolescence. Recommendations of the Advisory Committee on Vaccines and Immunizations of the Spanish Association of Pediatrics (CAV-AEP) for the 2024-2025 season. <i>An Pediatr (Engl Ed)</i> . 2024 Jun;100(6):438-447. doi: 10.1016/j.anpede.2024.04.016.

CAV-AEP SEGO 2024	Álvarez Aldeán J, José Álvarez García F, de la Calle Fernández-Miranda M, Figueras Falcón T, Iofrio de Arce A, López Rojano M, Rivero Calle I, Suy Franch A. Vaccination in pregnancy. Consensus document of the CAV-AEP and the SEGO. <i>An Pediatr (Engl Ed)</i> . 2024 Apr;100(4):268-274. doi: 10.1016/j.anpede.2024.02.014.
CDC ACIP 2025	Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Reed C, Dugan VG, Daskalakis DC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2025-26 Influenza Season. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> . 2025 Aug 28;74(32):500-507. doi: 10.15585/mmwr.mm7432a2.
ESC 2025	Heidecker B, Libby P, Vassiliou VS, Roubille F, Vardeny O, Hassager C, Gatzoulis MA, Mamas MA, Cooper LT, Schoenrath F, Metra M, Amir O, Solomon SD, Landmesser U, Lüscher TF. Vaccination as a new form of cardiovascular prevention: a European Society of Cardiology clinical consensus statement. <i>Eur Heart J</i> . 2025 Sep 22;46(36):3518-3531. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf384
Flu forum 2020	Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2020/2021, Flu Forum 2020, doroczna debata Ekspertów.
Froes 2024	F. Froes, A. Timóteo, B. Almeida, J.F. Raposo, J. Oliveira, M. Carrageta, S. Duque & A. Morais (2024) Influenza vaccination in older adults and patients with chronic disorders: A position paper from the Portuguese Society of Pulmonology, the Portuguese Society of Cardiology, the Portuguese Society of Diabetology, the Portuguese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, the Portuguese Society of Geriatrics and Gerontology, and the Study Group of Geriatrics of the Portuguese Society of Internal Medicine, Pulmonology, 30:5, 422-436, DOI: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.003
HAS 2025	AVIS SUR LES MÉDICAMENTS vaccin grippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, VAXIGRIP, suspension injectable en seringue préremplie, Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025
IDSA 2026	Nellore A, Goepfert P, Tan CS, Bajema K, Belden K, Blumberg D, Katz MJ, Kaul D, Sharma T, Anjan S, Ariza-Heredia EJ, Magana F, Minniear T, Loveless J, Kaur D, York E, Falck-Ytter Y, Baden L. IDSA 2025 Guidelines on the use of vaccines for the prevention of seasonal COVID-19, Influenza, and RSV infections in immunocompromised patients. <i>Clin Infect Dis</i> . 2026 Mar 2;ciag114. doi: 10.1093/cid/ciag114. Epub ahead of print.
JCVI 2025	JCVI statement on influenza vaccines for 2026 to 2027. Independent report. Published 16 July 2025.
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).
NACI 2025	An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2025–2026.
NIPH 2025	NIPH. Vaccine recommendations for influenza season 2025-2026. Published 29.09.2025.
PBAC 2026	Influenza (flu) vaccine - Information about the influenza vaccine, who it is recommended for, how and where to get vaccinated. If you are eligible, you can get the influenza vaccine for free under the National Immunisation Program – https://www.health.gov.au/topics/immunisation/vaccines/influenza-flu-vaccine (dostęp: 08.04.2026)
Program Szczepień Ochronnych na 2026 r.	KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 31 października 2025 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026, źródło: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2025/85/akt.pdf (data dostępu 7.04.2026)
PTK 2026	Wełnicki M, Kamiński K, Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Jankowski P, Gil R, Mitkowski P, Mamcarz A, Wysocki J. Influenza vaccination as part of cardiovascular prevention — expert opinion supported by the Working Group on Cardiovascular Pharma-cotherapy and Working Group on Prevention and Epidemiology Section of the Polish Cardiac Society. <i>Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)</i> 2026; 84 (2): 301-308. Published online: 2025-11-13. https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/109619
PTMR 2019	Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Jackowska T, Kuchar E, Sybilski A. (2019) ReCOMMendations for the treatment of INFLUENZA in children for Primary care physiCIAns – COMPAS INFLUENZA. <i>fmpcr</i> 2019; 21(2):189–198.
PTMR PTW OPZG 2020	Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Mamcarz A, Sybilski A, Wełnicki M, Duda-Król WB, Antczak A. Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS. <i>Family Medicine & Primary Care Review</i> 2020; 22(1):3-19.
PTP 2023	Jackowska T, Wrotek A, Dembiński Ł, I in., SZCZEPIENIE PRZECIWKO GRYPIE DZIECI I MŁODZIEŻY W SEZONIE 2023-2024. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Pediatrii (WRZESIEŃ 2023), <i>Przegląd Pediatryczny</i> 2023/Vol. 52/ No. 4/3-9.
PTW PTMR PTG 2024	Małecka I, Wysocki J, Mastalerz-Migas A, I in., Szczepienia przeciwko grypie w populacji osób starszych w Polsce – podsumowanie sezonu 2024/2025. Potrzeba podjęcia pilnych działań w zakresie profilaktyki grypy wśród osób starszych – wspólne stanowisko towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego, 2024.
RSGG 2024	Prada GI, Băjenaru OL, Chelu GC, Matei-Lincă CM, Nuță CR, Moscu SG. Protecting the elderly from influenza in the context of immune system senescence. Elderly aged 65 and over are vulnerable to influenza and its associated complications.: Position paper by the Romanian Society of Gerontology and Geriatrics. <i>J Med Life</i> . 2024 Jul;17(7):746-754. doi: 10.25122/jml-2024-0274.

SEPAR 2025	de Miguel-Díez J, Torres-Castro R, Sanz Herrero F, Menéndez Villanueva R, Solís Gómez B, Quirós Fernández S, Pérez Rojo R, Mora Cuesta VM, Entrenas Castillo M, Serrano Fernández L, Cabrera Martínez MM, Mediano O, García-Ortega A, García Rivero JL, de la Rosa-Carrillo D. SEPAR Recommendations on Vaccination for Chronic Respiratory Patients. Arch Bronconeumol. 2026 Mar;62(3):177-184. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2025.06.005.
Sybilski 2023	Sybilski AJ, Mastalerz-Migas A, Jackowska T, Woron J, Kuchar E, Doniec Z: Rekomendacje postępowania w grypie u dzieci – KOMPAS GRYPY 23/24. Aktualizacja na sezon 2023/2024. Pediatr Med Rodz 2023; 19 (4): 273–283. DOI: 10.15557/PiMR.2023.0047
WHO 2026	Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2026 – 2027 northern hemisphere influenza season, World Health Organization.
Pozostałe	
ChPL Vaxigrip	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxigrip