

Analiza Kliniczna

Efluelda

trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie
do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 września 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA KLINICZNA	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Metodyka	16
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	17
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	17
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	17
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	20
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	21
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	21
2.2 Ocena bezpieczeństwa	21
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	21
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	22
2.5 Analiza statystyczna	22
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	24
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	33
5 TIV-HD vs QIV-HD – badanie z randomizacją.....	36
5.1 Opis metodyki włączonych badań	36
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	44
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	44
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	46
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	49
5.4 Immunogenność	52
5.4.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)	53
5.4.1.1 Analiza w podgrupach.....	55
5.4.2 Serokonwersja (SCR)	59
5.4.2.1 Analiza w podgrupach.....	61
5.4.3 Seroprotekcja (SPR).....	64
5.4.4 Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA	66

5.4.5	Rozszerzona ocena immunogenności	67
5.5	Bezpieczeństwo	76
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	83
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	86
8	Badania w toku	88
9	Wyniki	89
10	Dyskusja	95
11	Ograniczenia	100
12	Wnioski końcowe	103
13	Załączniki	105
13.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	105
13.1.1	Badanie QHD00013	105
13.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	108
13.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	108
13.2.2	Skala Jadad	112
13.2.3	Skala NICE	113
13.2.4	Skala NOS	113
13.2.5	Skala AMSTAR 2	117
13.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych 124	
13.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	126
13.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 126	
13.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	135
13.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	135
13.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	138
13.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	139
13.9.1	Badanie QHD00013	139
	Wkład autorów w opracowanie raportu	152
	Spis Tabel	153
	Spis Wykresów	156
	Piśmiennictwo	157

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aQIV	Adjuwantowa czterowalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine</i>)
ATAGI	Australijska Grupa Doradcza ds. Szczepień (z ang. <i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation</i>)
aTIV	Adjuwantowa trójwalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine</i>)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CDC	Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (z ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
COVID-19	Choroba wywoływana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus disease 2019</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ELLA	<i>Enzyme Linked Lectin Assay</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EU	Unia Europejska
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	Cała analizowana populacja (z ang. <i>Full Analysis Set</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GBS	Zespół Guillaina-Barrégo (z ang. <i>Guillain-Barré Syndrome</i>)
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał (z ang. <i>Geometric Mean of Titer</i>)
GMTR	Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (z ang. <i>Geometric Mean Titer Ratio</i>)
HA	Hemaglutynina
HAI	Test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>Hemagglutination Inhibition Assay</i>)
HD	Zwiększona dawka antygenów (z ang. <i>High-Dose</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ILI	Choroba grypopodobna (z ang. <i>Influenza-Like Illness</i>)
IRR	Współczynnik występowania (z ang. <i>Incidence Rate Ratio</i>)

IRT	Interaktywny system odpowiedzi (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
ISIRV	<i>International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases</i>
ISPOR	<i>The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JCVI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
LCI	Laboratoryjnie potwierdzona grypa (z ang. <i>Laboratory-Confirmed Influenza</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
mRNA	Informacyjny kwas rybonukleinowy (z ang. <i>messenger ribonucleic acid</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NACI	<i>National Advisory Committee on Immunization</i>
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NITAG	<i>National Immunization Technical Advisory Group</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
PP	<i>Per-Protocol</i>
PRAC	Komitet np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSO	Program Szczepień Ochronnych

QIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>quadrivalent inactivated influenza vaccine</i>)
QIV-HD	Wysokodawkowa czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
ROB	Ryzyko błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
rQIV	Rekombinowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>recombinant quadrivalent influenza vaccine</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
rTIV	Rekombinowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>recombinant trivalent influenza vaccine</i>)
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real World Evidence</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAGE	Strategiczna Grupa Doradcza Ekspertów (z ang. <i>Strategic Advisory Group of Experts</i>)
SARS-CoV-2	Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SCR	Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (z ang. <i>Seroconversion Rate</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
SPR	Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (z ang. <i>Seroprotection Rate</i>)
STIKO	<i>Standing Committee on Vaccination</i> przy Instytucie Roberta Kocha
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
TIV	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
TIV-HD	Wysokodawkowa trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Trivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
UK	Wielka Brytania (z ang. <i>United Kingdom</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone
VE	Efektywność szczepienia (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa produktu Efluelda, trójwalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (TIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

Obecnie w Polsce refundowana jest czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciwko grypie (QIV-HD), jednak zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia dla półkuli północnej oraz Unii Europejskiej obecnie rekomenduje się stosowanie szczepionek trójwalentnych, zawierających dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B/Victoria, co wynika z odnotowywanego po rozpoczęciu pandemii COVID-19 globalnego zmniejszenia liczby wykrywanych przypadków grypy B/Yamagata (Caini 2024). W praktyce oznacza to konieczność udostępnienia szczepionki TIV-HD (Efluelda), co stanowi kluczowe uzasadnienie wniosku refundacyjnego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia

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

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):** osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze,
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Efluelda/Fluzone High-Dose szczepionka trójwalentna inaktywowana przeciw grypie wysokodawkowa (TIV-HD),
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Efluelda Tetra/ Fluzone High-Dose Quadrivalent szczepionka czterowalentna inaktywowana przeciw grypie wysokodawkowa (QIV-HD),
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - Immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA dla podtypów wirusa A H1N1, H3N2 i linii wirusa B/Victoria:
 - średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT),

- stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR),
 - serokonwersja,
 - seroprotekcja,
 - seroneutralizacja,
 - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT i GMTR) przeciwko neuraminydazie (linia A),
 - Bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją I grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) – umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki wysokodawkowej trójwalentnej z szczepionką wysokodawkową czterowalentną, opublikowane w formie pełnotekstowej.

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

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

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne: *Chahine 2021* i *Veroniki 2024*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz

prezentowanych wniosków dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa wysokodawkowej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie (produkt Efluelda).

TIV-HD vs QIV-HD – badanie z randomizacją

Próba *QHD00013* (NCT03282240) to wieloosrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem, oceniające immunogenność i bezpieczeństwo trójwalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie, wytwarzanej przez Sanofi oraz wysokodawkowej szczepionki czterowalentnej tego samego producenta, w populacji osób starszych, w wieku ≥ 65 lat. Badanie zostało przeprowadzone w sezonie grypowym 2017/2018.

Pacjentów włączonych do badania *QHD00013* podzielono na trzy grupy, w dwóch z nich stosowano wysokodawkowe szczepionki trójwalentne różnice się szczepem B (TIV-HD), a w trzeciej wysokodawkową szczepionkę czterowalentną z dwoma szczepami B (QIV-HD). Interwencji ocenianej w raporcie odpowiada pierwsza z badanych szczepionek trójwalentnych, opisywana jako TIV-HD1 – wytwarzany przez firmę Sanofi lek o nazwie handlowej Fluzone-High-Dose (odpowiednik produktu Efluelda na rynek amerykański), o składzie zgodnym z aktualnymi rekomendacjami, a więc zawierający dwa antygeny wirusów grypy typu A (A/H3N2 i A/H1N1) oraz antygen wirusa grypy B z linii Victoria. Kolejna szczepionka trójwalentna (TIV-HD2) sama w sobie nie stanowi poszukiwanej interwencji (zawiera antygen grypy B linii Yamagata zamiast linii Victoria, co nie jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami). W przypadku TIV-HD1 i TIV-HD2 w zakresie bezpieczeństwa i immunogenności dla wspólnych szczepów A prezentowano, podobnie jak autorzy publikacji źródłowej, także połączone dane.

Szczepionkę TIV-HD traktowano jako interwencję, a QIV-HD jako obecnie refundowany komparator, porównywano ich immunogenność względem szczepów wirusa grypy, na które uodparniać mają aktualnie rekomendowane szczepionki (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria) oraz bezpieczeństwo.

Immunogenność

Ocenę immunogenności prowadzono w oparciu o wyniki testu hamowania hemaglutynacji (HAI), odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy. Test HAI wykonywano na próbkach krwi pobieranych od wszystkich włączonych pacjentów w momencie rozpoczęcia badania (przed podaniem szczepionki) oraz 28 dni po szczepieniu (dopuszczano opóźnienie testu maksymalnie o 7 dni, do 35 dni po szczepieniu). Jako ocenianą interwencję traktowano zarówno szczepionkę trójwalentną zawierającą antygen B/Victoria, jak i połączone dane dla obu szczepionek trójwalentnych (w przypadku szczepów wirusa grypy typu A) lub wyłącznie TIV-HD zawierającą antygen B/Victoria (w przypadku wirusa grypy B). Właściwym komparatorem była szczepionka QIV-HD.

Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT). Dla każdego szczepu wirusa grypy średnią geometryczną miana przeciwciał anty-HA (GMT, z ang. *Geometric Mean Titer*) mierzona wyjściowo i 28 dni po szczepieniu, a następnie szacowano stosunek wartości GMT po szczepieniu względem wartości wyjściowej (GMTR, z ang. *Geometric Mean Titer Ratio*).

Zarówno po podaniu TIV-HD, jak i QIV-HD obserwowano kilkukrotne zwiększenie miana przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym szczepom wirusa grypy, względem wartości wyjściowej, a stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0)

wynosił pomiędzy 4 a 6 dla antygenu A/H1N1, prawie 5 dla antygenu A/H3N2 i około 3 dla antygenu B/Victoria.

We wszystkich prowadzonych analizach oceniających **stosunek GMTR 28** TIV-HD względem QIV-HD spełniono zakładane kryterium *non-inferiority*, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność wysokodawkowej szczepionki trójwalentnej względem szczepionki czterowalentnej, dla poszczególnych antygenów A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria.

W analizie podgrup odnotowano, że w większości przypadków, wśród pacjentów wyjściowo seropozytywnych oraz u osób nieszczepionych przeciw grypie w ostatnim roku średnie miano swoistych przeciwciał anty-HA, było wyższe niż w odpowiednich, dopełniających podgrupach. Takie zależności zaobserwowano zarówno wśród osób szczepionych TIV-HD, jak i u pacjentów, którym podano szczepionkę QIV-HD. We wszystkich przypadkach spełniono kryterium *non-inferiority*.

Serokonwersja (SCR). Wskaźnik SCR oceniano odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy i definiowano go jako odsetek pacjentów z wyjściowym mianem swoistych przeciwciał anty-HA <10 i mianem ≥40 po szczepieniu lub z wyjściowym mianem ≥10 i ≥4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu. Zarówno po podaniu TIV-HD, jak i po szczepieniu QIV-HD, odsetki serokonwersji dla poszczególnych antygenów grypy wahały się od trzydziestu kilku do ponad pięćdziesięciu procent. We wszystkich prowadzonych analizach spełniono przyjęte kryterium *non-inferiority* TIV-HD względem QIV-HD, co świadczy o nie mniejszej immunogenności wysokodawkowej szczepionki trójwalentnej w porównaniu do QIV-HD, względem każdego z ocenianych szczepów.

Przy porównaniu różnic pomiędzy szczepionkami TIV-HD vs QIV-HD uwzględniono także parametry korzyści względnej, RB i różnicy ryzyka, RD (obliczenia własne na podstawie dostępnych danych). W większości przypadków, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka serokonwersji, co wskazywało na zbliżoną skuteczność obu szczepionek (TIV-HD, QIV-HD).

W analizie w podgrupach odnotowano następujące zależności: dla każdego z rozpatrywanych szczepów, wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych oraz u osób nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku odsetki serokonwersji były wyższe niż w odpowiednich, dopełniających podgrupach. U pacjentów szczepionych TIV-HD i QIV-HD zaobserwowano podobne zmiany.

Seroprotekcja (SPR). Wskaźnik SPR oceniano odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy uwzględnionego w ocenianej szczepionce i definiowano jako odsetek pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał anty-HA ≥ 40 . Już w momencie rozpoczęcia badania, w każdej z analizowanych grup odsetki pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał (≥ 40) specyficznych dla poszczególnych antygenów grypy wynosiły blisko 70% lub więcej. Zarówno szczepienie TIV-HD, jak i QIV-HD skutkowało uzyskaniem miana przeciwciał anty-HA ≥ 40 u większości zaszczepionych osób – w obu grupach wskaźniki SPR wzrosły do wartości $\geq 96\%$ dla każdego z rozpatrywanych szczepów. W wykonanych analizach, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka SPR po szczepieniu, co świadczyło o porównywalnej immunogenności obu szczepionek względem szczepów: A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria.

Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA. Immunogenność badanej szczepionki TIV-HD oceniono również

w kontekście spełnienia kryteriów EMA oraz FDA, określających wartości stosunku GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem, odsetka serokonwersji (SCR) i seroprotekcji (SPR), powyżej których efekt immunogennego działania szczepionki można uznać za skuteczny. Przy zastosowaniu kryteriów właściwych dla osób starszych, we wszystkich wykonanych ocenach odnotowano wystąpienie istotnej odpowiedzi immunologicznej. Uzyskane wyniki wskazują więc na bardzo dobrą skuteczność ocenianej szczepionki (TIV-HD) w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej wobec ocenianych szczepów wirusa grypy, a co za tym idzie – ochronę przed wirusem grypy.

Rozszerzona ocena immunogenności. Poszerzona ocena immunogenności miała charakter eksploracyjny i została przeprowadzona w losowo wybranej podgrupie populacji ogólnej badania. Obejmowała ona ocenę miana funkcjonalnych przeciwciał, zdolnych do neutralizowania wirusa grypy mierzona w teście seroneutralizacji (odrębnie dla każdego szczepu) oraz miana przeciwciał przeciwko neuraminidazie, powodujących zahamowanie jej aktywności enzymatycznej (ocena dla szczepu A).

Podanie szczepionki TIV-HD lub QIV-HD skutkowało kilkukrotnym zwiększeniem poziomu przeciwciał neutralizujących, mierzonych w **teście seroneutralizacji** (miano funkcjonalnych przeciwciał, zdolnych do neutralizowania wirusa grypy), a wzrost miana takich przeciwciał w stosunku do wartości przed szczepieniem wynosił od 2,3 do około 5 razy w grupie interwencji oraz od 2,8 do 5,4 razy w grupie QIV-HD w zależności od szczepu wirusa. Nie odnotowano znamiennych różnic między szczepionkami.

Już w momencie rozpoczęcia badania, przeciwciała zdolne do neutralizowania wirusa grypy były wykrywalne u prawie wszystkich pacjentów. Wyjściowo, u przynajmniej 87% pacjentów

w każdej z grup miano przeciwciał neutralizujących wynosiło ≥ 80 , a po szczepieniu te odsetki wzrosły do co najmniej 98%. W zależności od antygenu, co najmniej dwukrotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących odnotowano u od 45% do 71% osób, którym podano TIV-HD oraz od 51% do 73% pacjentów szczepionych QIV-HD, a przynajmniej czterokrotny przyrost, odpowiednio u 23% do 50% oraz 27% do 42% pacjentów. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazywały, że prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej dwu- lub czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał neutralizujących po szczepieniu były zbliżone w obu grupach (TIV-HD vs QIV-HD), dla każdego z rozpatrywanych szczepów.

Oba typy szczepionek wysokodawkowych (TIV-HD, QIV-HD) wykazywały silne działanie indukujące wytwarzanie przeciwciał zdolnych do neutralizowania określonych szczepów wirusa grypy, a ich immunogenność względem szczepów A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria była zbliżona.

Zarówno po szczepieniu TIV-HD, jak i QIV-HD odnotowano zwiększenie średniego miana **przeciwciał przeciw neuraminidazie** a obserwowane zmiany były zbliżone w obu analizowanych grupach. Uzyskane wyniki stanowią kolejne potwierdzenie podobnie wysokiej immunogenności obu wysokodawkowych szczepionek przeciw grypie (TIV-HD, QIV-HD) względem nieróżniących szczepów.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa, oceniano częstość występowania dwóch grup zdarzeń: przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) oraz nieprzewidywanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych, pojawiających się spontanicznie w okresie obserwacji. Obserwację pod kątem występowania przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*)

przewidywano przez okres 7 dni po szczepieniu. Zaliczano do nich reakcje miejscowe (ból, obrzęk, rumień, stwardnienie, zasinienie w miejscu iniekcji) oraz ogólnoustrojowe (gorączka, ból głowy, ból mięśni, zmęczenie, dreszcze). Większość nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych (*unsolicited AEs*) raportowano przez okres 28 dni (+7) po szczepieniu, do czasu zakończenia aktywnej fazy badania. Jedynie dla ciężkich (*serious*) AEs oraz AEs specjalnego zainteresowania (AESI), okres obserwacji wydłużono do 180 dni (+14). W analizie uwzględniono także występowanie natychmiastowych nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych, pojawiających się w ciągu 30 minut po szczepieniu.

W większości przypadków, przewidywane reakcje niepożądane (*solicited reactions*) pojawiały się w ciągu 3 dni po szczepieniu, i utrzymywały się nie dłużej niż przez 3 dni. Zarówno po podaniu TIV-HD, jak i QIV-HD, najczęściej obserwowaną przewidywaną reakcją niepożądaną był ból w miejscu wkłucia (TIV-HD1: 39%, TIV-HD1+TIV-HD2: 36%, QIV-HD: 41%). W zależności od analizy przekładało się to na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (porównanie TIV-HD1 vs QIV-HD; RR = 0,95 [95% CI: 0,83; 1,08], p = 0,3947, RD = -0,02 [95% CI: -0,07; 0,03], p = 0,3865) lub znamienne niższe ryzyko występowania bólu w miejscu wkłucia po podaniu TIV-HD vs QIV-HD (porównanie TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD; RR = 0,88 [95% CI: 0,80; 0,98], p = 0,0164, RD = -0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], NNH = 21, p = 0,0140). Pozostałe reakcje miejscowe (zasinienie, rumień, stwardnienie i obrzęk w miejscu wkłucia) występowały znacznie rzadziej: w każdej z analizowanych grup odsetki pacjentów ze zdarzeniem nie przekraczały 7% a częstość ich występowania po podaniu TIV-HD vs QIV-HD była zbliżona.

Najczęściej obserwowaną reakcją ogólnoustrojową był ból mięśni (ponad 18% pacjentów

szczepionych TIV-HD oraz około 22% osób w grupie QIV-HD). Ryzyko jego wystąpienia było istotnie mniejsze po szczepieniu TIV-HD w porównaniu do QIV-HD; porównanie TIV-HD1 vs QIV-HD: RR = 0,80 (95% CI: 0,64; 0,99), p = 0,0425, RD = -0,05 (-0,09; 0,00), NNT = 22, p = 0,0294, porównanie TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: RR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,98), p = 0,0243, RD = -0,04 (95% CI: -0,07; -0,01), NNT = 27, p = 0,0198. Wystąpienie gorączki odnotowano u pojedynczych pacjentów (<1% w każdej z grup) a pozostałe reakcje ogólnoustrojowe stwierdzono u kilku (dreszcze) lub kilkunastu procent (zmęczenie, ból głowy) szczepionych osób. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania wymienionych zdarzeń po szczepieniu dla TIV-HD vs QIV-HD.

Zarówno po szczepieniu TIV-HD, jak i QIV-HD przewidywane reakcje niepożądane (*solicited reactions*) w 3 stopniu nasilenia (miejscowe i ogólnoustrojowe) odnotowano u pojedynczych pacjentów, w każdym przypadku odsetek osób ze zdarzeniem nie przekraczał 1%.

W każdej z analizowanych grup, odsetek osób, u których raportowano wystąpienie co najmniej jednego nieprzewidywanego (*unsolicited*) AE wyniósł około 16% do 18% a zakończenia udziału w badaniu z powodu AEs wymagali pojedynczy pacjenci. Wśród osób szczepionych TIV-HD z antygenem B/Victoria nie zaobserwowano żadnych natychmiastowych (<30 minut po szczepieniu) nieprzewidywanych AEs. Przy uwzględnieniu połączonych danych dla obu szczepionek TIV-HD takie zdarzenie odnotowano jedynie u 2 pacjentów (0,2%) a w grupie QIV-HD było to 5 osób (0,3%). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na zbliżone ryzyko występowania wymienionych zdarzeń po szczepieniu TIV-HD vs QIV-HD.

W ciągu 6 miesięcy po szczepieniu SAEs wystąpiły u około 6% osób szczepionych TIV-HD oraz

u 4,5% pacjentów w grupie QIV-HD. Prawie wszystkie przypadki SAEs oceniono jako nie związane ze szczepieniem, tylko u jednej osoby z grupy kontrolnej (QIV-HD) wskazano na możliwy związek SAE ze szczepieniem (przypadek neuropatii małych włókien nerwowych 2 stopnia). Ogółem, wystąpienie AESI odnotowano u 2 osób w połączonej grupie TIV-HD1+TIV-HD2 (0,2%) oraz u 1 pacjenta z grupy QIV-HD (<0,1%). Stwierdzono, że szczepienie QIV-HD oraz TIV-HD było związane ze zbliżonym ryzykiem występowania SAEs i AESI.

Wnioski

Celem profilaktyki zakażenia wirusem grypy jest ochrona osób najbardziej narażonych na ciężkie powikłania lub zgon w przypadku zakażenia oraz redukcja transmisji wirusa na kolejne osoby. Czynnikiem wystarczającym do zaklasyfikowania pacjenta do grupy podwyższonego ryzyka, jest starszy wiek a jako szczepionkami pierwszego wyboru w tej grupie osób są preparaty wysokodawkowe, pozwalające na skuteczne uodpornienie dorosłych w wieku 60 lat i starszych, pomimo pojawiającego się z wiekiem pogorszenia funkcjonowania układu immunologicznego.

W ostatnich latach udokumentowano znaczące zmiany w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy. W związku z obserwowanym w czasie pandemii COVID-19 oraz po niej globalnym zmniejszeniem liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez wirusy z linii B/Yamagata, niezbędna była weryfikacja strategii opracowywania szczepionek przeciw grypie. Kierując się rekomendacjami WHO odnośnie zalecanego składu szczepionek dla półkuli północnej, począwszy od sezonu 2024/2025, zaleca się zmianę stosowanych szczepionek

z czterowalentnych na trójwalentne, które powinny zawierać dwa antygeny dla wirusów grypy typu A i jeden antygen dla wirusa typu B (Victoria). Obecnie wszystkie szczepionki przeciw grypie refundowane dla polskich pacjentów to preparaty czterowalentne, zawierające 2 antygeny B.

Produkt Efluelda to wysokodawkowa inaktywowana trójwalentna szczepionka (TIV-HD) przeciw grypie, wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania grypie, której skład jest dostosowany do najnowszych zaleceń (zawiera antygeny dwóch podtypów wirusa grypy A oraz wirusa grypy B z linii Victoria). Jest to preparat taki sam jak aktualnie stosowana i refundowana w tej grupie osób szczepionka QIV-HD: Efluelda Tetra, z wyjątkiem usunięcia antygeny dla szczepu, który przestał krążyć w środowisku (B/Yamagata). W wiarygodnym badaniu z randomizacją wykazano, że w zakresie każdego z ocenianych szczepów nieróżniących wykazano nie mniejszą immunogenność ocenianą przyrostem miana przeciwciał, serokonwersją, seroprotekcją, seroneutralizacją oraz przyrostem przeciwciał przeciwko neuraminidazie w przypadku szczepu A. W przypadku obu preparatów stwierdzono podobną, istotną odpowiedź immunologiczną.

Obserwacje te wskazują, że usunięcie antygeny dla wirusa typu B linii Yamagata w szczepionce przeciw grypie nie wpływa istotnie na immunogenność względem pozostałych szczepów i zapewnia co najmniej podobny profil bezpieczeństwa. Objęcie refundacją szczepionki Efluelda (TIV-HD) w populacji osób w wieku ≥ 60 lat pozwoli na dostosowanie praktyki refundacyjnej w Polsce do zaleceń dotyczących składu i walentności szczepionek oraz do aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnośnie prowadzenia szczepień ochronnych.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa produktu Efluelda, trójwalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (TIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

Obecnie w Polsce refundowana jest czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciwko grypie (QIV-HD), jednak zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia dla półkuli północnej oraz Unii Europejskiej obecnie rekomenduje się stosowanie szczepionek trójwalentnych, zawierających dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B/Victoria, co wynika z odnotowywanego po rozpoczęciu pandemii COVID-19 globalnego zmniejszenia liczby wykrywanych przypadków grypy B/Yamagata (Caini 2024). W praktyce oznacza to konieczność udostępnienia szczepionki TIV-HD (Efluelda), co stanowi kluczowe uzasadnienie wniosku refundacyjnego.

2 Metodyka

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

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

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

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

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nr	Kwerendy
6	#5 AND #4

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 sierpnia 2025 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

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

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze	Osoby w wieku poniżej 60 lat
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Efluelda/Fluzone High-Dose szczepionka trójwalentna inaktywowana przeciw grypie wysokodawkowa (TIV-HD)	- Wymagano potwierdzenia, że próba kliniczna dotyczy szczepionki Efluelda/Fluzone High-Dose (na podstawie podania nazwy preparatu lub informacji o sponsorze badania), wykluczano badania dotyczące szczepionek inaktywowanych o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki - Szczepionki atenuowane, szczepionki rekombinowane, szczepionki w standardowej dawce
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Efluelda Tetra/ Fluzone High-Dose Quadrivalent szczepionka czterowalentna inaktywowana przeciw grypie wysokodawkowa (QIV-HD)	- Wymagano potwierdzenia, że próba kliniczna dotyczy szczepionki Efluelda Tetra/ Fluzone High-Dose Quadrivalent (na podstawie podania nazwy preparatu lub informacji o sponsorze badania), wykluczano badania dotyczące szczepionek inaktywowanych o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki - Szczepionki atenuowane, szczepionki rekombinowane - Ocena obejmująca porównanie różnowalentnych szczepionek innych niż oceniane (np. QIV-HD vs TIV-SD) lub różnych typów szczepionek
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- Immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA dla podtypów wirusa A H1N1, H3N2 i linii wirusa B/Victoria: – średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT);	- 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)

Efluelda	trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie
----------	---

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	– stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); – serokonwersja; – seroprotekcja; – seroneutralizacja; – średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT i GMTR) przeciwko neuraminydazie (linia A);	
	▪ Bezpieczeństwo	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	▪ Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) – umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki wysokodawkowej trójwalentnej z szczepionką wysokodawkową cztero-walentną, opublikowane w formie pełnotekstowej	▪ Badania wczesnej, I/II fazy ▪ Badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne ▪ Opisy przypadków, serie przypadków ▪ Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

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

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

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

2.5 Analiza statystyczna

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

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

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

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

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

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

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 22 sierpnia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 595 w Pubmed, 746 w Embase oraz 354 w Cochrane (łącznie 1695, w tym 621 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 239 opracowań wtórnych, spośród których 24 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających immunogenność i/lub bezpieczeństwo trójwalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (TIV-HD), szczególnie poszukując wyników dla zgodnego z najnowszymi zaleceniami preparatu Efluelda, w porównaniu do czterowalentnej szczepionki wysokodawkowej (QIV-HD), w populacji osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat. Do raportu włączano zarówno opracowania celowane na ocenę zadanego problemu, jak i prace odpowiadające na inaczej zdefiniowane pytanie kliniczne, zawierające możliwe do wyodrębnienia poszukiwane dane.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 2 opracowania: przegląd systematyczny bez metaanalizy *Chahine 2021* oraz przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową *Veroniki 2024*.

Głównym założeniem przeglądu *Chahine 2021* była ocena skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD) w populacji osób starszych, w wieku ≥ 65 lat. Jak podali autorzy, ze względu na ograniczoną dostępność danych, w analizie uwzględniono również badania oceniające TIV-HD, których wyniki ekstrapolowano na wytwarzaną w identyczny sposób szczepionkę QIV-HD. Z kolei, w przeglądzie z NMA *Veroniki 2024* porównywano różne typy szczepionek przeciw grypie stosowane w populacji osób starszych w wieku ≥ 60 lat. Analizowano przede wszystkim skuteczność kliniczną porównywanych szczepionek, w ograniczonym zakresie wykonano także ocenę bezpieczeństwa. W analizie uwzględniono szczepionki trójwalentne i czterowalentne następujących typów: szczepionki inaktywowane, namnażane w zarodkach kurzych (preparaty standardowe i preparaty o zwiększonej zawartości antygenów), szczepionki inaktywowane namnażane na liniach komórkowych oraz szczepionki rekombinowane. Z włączonych opracowań ekstrahowano dane istotne dla niniejszej analizy klinicznej, tj. porównanie immunogenności i/lub bezpieczeństwa TIV-HD vs QIV-HD.

We włączonych przeglądach (*Chahine 2021*, *Veroniki 2024*) uwzględniono odmienne zestawy badań, odpowiadające na inaczej zdefiniowane pytania kliniczne, jednak w obu pracach odnaleziono tylko jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Zarówno w przeglądzie *Chahine 2021*, jak i w opracowaniu *Veroniki 2024* było to badanie *QHD00013*, opisywane na podstawie publikacji *Chang 2019* i/lub danych w rejestrze badań klinicznych. Próba *QHD00013* została opisana szczegółowo

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

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

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

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 14	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Chahine 2021</i>	–	+/-	–	–	–	nd.	–	–	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Veroniki 2024</i>	+	+	nd.	–	+	+	–	nd.	+	Krytycznie niska wiarygodność

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

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Celem przeglądu systematycznego *Chahine 2021* była ocena szczepionki QIV-HD stosowanej w populacji osób starszych, w wieku ≥ 65 lat. W wyniku przeprowadzonego przez autorów wyszukiwania systematycznego, odnalezione zostały jedynie dwa badania oceniające immunogenność i/lub bezpieczeństwo QIV-HD, porównujące ją kolejno: z czterowalentną szczepionką przeciw grypie, w standardowej dawce (QIV-SD) oraz wysokodawkową szczepionką trójwalentną (TIV-HD). Do czasu opracowania niniejszego przeglądu, nie zostały opublikowane żadne badania oceniające skuteczność QIV-HD. Jednak, poszerzenie analizy o badania dla TIV-HD z ekstrapolacją wyników na wytwarzaną w identyczny sposób szczepionkę QIV-HD, pozwoliło na uwzględnienie w analizie 5 dodatkowych badań, porównujących skuteczność kliniczną i efektywność szczepionki wysokodawkowej (TIV-HD) względem szczepionki standardowej (TIV-SD). Jak wspomniano powyżej, kryteria włączenia do analizy własnej spełniło tylko jedno spośród 8 badań uwzględnionych w przeglądzie *Chahine 2021* – próba *QHD00013* (jej wyniki to jedyne dane istotne dla niniejszej analizy klinicznej). W pozostałych badaniach oceniano nieodpowiednią interwencję, uwzględniono w nich niewłaściwy komparator lub nie wykonano oceny dla poszukiwanych punktów końcowych.

W publikacji *Chahine 2021* podsumowano najważniejsze informacje dotyczące próby *QHD00013* (na podstawie publikacji źródłowej *Chang 2019*). Podano, że do badania *QHD00013* włączono 2670 osób w wieku ≥ 65 lat, których podzielono na trzy grupy, otrzymujące pojedynczą dawkę szczepionki przeciw grypie, kolejno: wysokodawkową szczepionkę trójwalentną zawierającą dwa antygeny wirusów grypy typu A i antygen wirusa grypy B z linii Victoria, TIV-HD o alternatywnym składzie antygenowym (uwzględniającą antygen wirusa grypy B z linii Yamagata zamiast linii Victoria) oraz szczepionkę QIV-HD. W analizie immunogenności wykonanej 28 dni po podaniu odpowiedniej szczepionki wykazano, że QIV-HD charakteryzuje się nie mniejszą immunogennością niż TIV-HD (*non-inferiority*), co obserwowano dla każdego ze wspólnych antygenów wirusa grypy. W ramach oceny bezpieczeństwa zaobserwowano, że po szczepieniu QIV-HD przewidywane (*solicited*) reakcje niepożądane występowały nieco częściej niż po podaniu szczepionki TIV-HD. Jednak zdarzenia o poważnym nasileniu odnotowano u $<1\%$ osób, a większość reakcji pojawiła się w ciągu 3 dni po szczepieniu i utrzymywała się nie dłużej niż przez 3 dni.

Ogółem, w przeglądzie *Chahine 2021* odnotowano, że w populacji osób starszych szczepionka TIV-HD jest immunogenna, skuteczna i bezpieczna. Znana jest wyższa skuteczność TIV-HD względem szczepionki trójwalentnej w standardowej dawce w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej oraz zapobieganiu zachorowaniu na gripę. Szczepionki TIV-HD i QIV-HD wykazują porównywalną immunogenność względem antygenów nieróżniących a dodanie czwartego antygeny skutkuje poprawą skuteczności QIV-HD w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej względem dodatkowego szczepu. Obie szczepionki wysokodawkowe są dobrze tolerowane, chociaż po szczepieniu QIV-HD miejscowe i ogólnoustrojowe reakcje niepożądane mogą występować nieco częściej niż po szczepieniu TIV-HD.

Celem przeglądu z metaanalizą sieciową *Veroniki 2024* było porównanie różnych typów szczepionek przeciw grypie w populacji osób starszych w wieku ≥ 60 lat. W wyniku wyszukiwania systematycznego, do przeglądu włączono 41 badań z randomizacją, a wyniki 26 z nich uwzględniono w syntezie ilościowej. We włączonych badaniach oceniano szczepionki trójwalentne i czterowalentne, obejmujące: szczepionki inaktywowane namnażane w zarodkach kurzych (preparaty standardowe i preparaty o zwiększonej zawartości antygenów), szczepionki inaktywowane namnażane na liniach komórkowych oraz szczepionki rekombinowane. Autorzy przeglądu *Veroniki 2024* zaplanowali wykonanie analizy skuteczności klinicznej porównywanych szczepionek – takie punkty końcowe nie są przedmiotem oceny w niniejszym raporcie i nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej. W ograniczonym zakresie, wykonana została również ocena bezpieczeństwa porównywanych szczepionek, z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: częstość występowania naczyniowych zdarzeń niepożądanych i śmiertelność całkowita.

Jak wspomniano powyżej, w analizie własnej ekstrahowano wyłącznie wyniki dotyczące porównania TIV-HD vs QIV-HD.

W metaanalizie badającej częstość występowania naczyniowych zdarzeń niepożądanych uwzględniono 8 badań oceniających 5 typów szczepionek, w tym TIV-HD i QIV-HD. Definicje analizowanego zdarzenia różniły się pomiędzy poszczególnymi badaniami, jednak najczęściej uwzględniano wystąpienie następujących: zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, TIA i/lub niewydolność serca. W porównaniu TIV-HD vs QIV-HD odnotowano zbliżoną częstość występowania naczyniowych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu. Taka zależność została potwierdzona w analizie wrażliwości, uwzględniającej wyłącznie badania o niskim ryzyku błędu systematycznego. W ocenie śmiertelności całkowitej uwzględniono 20 badań, oceniających 9 interwencji. W tej analizie wykazano, że obie szczepionki wysokodawkowe (TIV-HD, QIV-HD) są związane ze zbliżonym ryzykiem zgonu. Dodatkowo, wykonano analizy wrażliwości, uwzględniające wyłącznie badania z niskim ryzykiem błędu systematycznego lub tylko badania z odsetkiem kobiet $\geq 50\%$, w których uzyskano bardzo zbliżone wyniki do wyników analizy głównej.

W przeglądzie *Veroniki 2024* wykazano, że różne typy szczepionek przeciw grypie są skuteczne u osób w starszym wieku, a najbardziej obiecujące efekty są związane ze stosowaniem TIV-HD i rekombinowanej szczepionki trójwalentnej. Jednak autorzy zwracają uwagę, że wykonana ocena jest oparta na dowodach niewystarczającej jakości a uzyskane wyniki nie zawsze są spójne. W związku z tym, wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań i zbadanie czynników modyfikujących efekty szczepienia.

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

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Chahine 2021 <u>Cel:</u> ocena immunogenności, skuteczności i bezpieczeństwa wysokodawkowej czterowalentnej szczepionki przeciw grypie w populacji osób dorosłych, w starszym wieku. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych	<u>Przegląd systematyczny</u> <u>Przeszukane bazy danych:</u> Pubmed (2010-kwiecień 2020) i Google Scholar (2010-kwiecień 2020). Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend wyszukiwania Uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim. Dodatkowo przeszukano stronę <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>, informacje z ChPL i strony producentów oraz listy referencji. - Oceniana populacja: osoby w starszym wieku (≥ 65 lat) - Oceniana interwencja: QIV-HD, TIV-HD¹ - Punkty końcowe: skuteczność, efektywność, immunogenność i bezpieczeństwo - Rodzaj badań: badania kliniczne z lub bez randomizacji, badania obserwacyjne <u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność	Do przeglądu włączono 8 badań, w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do raportu: <i>QHD00013 (Chang 2019)</i>²	Wyniki badania QHD00013 <u>Ocena immunogenności³:</u> Liczebność analizowanych grup: N=1777 dla QIV-HD, N=443 dla TIV-HD1⁴, N=450 dla TIV-HD2⁵ Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR) - A/H1N1: - GMT 28, TIV-HD1+TIV-HD2: 374 - GMT 28, QIV-HD: 312 - GMTR 28 TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: 1,20 (95% CI: 1,07; 1,34)⁶ - A/H3N2: - GMT 28, TIV-HD1+TIV-HD2: 594 - GMT 28, QIV-HD: 563 - GMTR 28 TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: 1,06 (95% CI: 0,94; 1,19)⁷ - B/Victoria: - GMT 28, TIV-HD1: 476 - GMT 28, QIV-HD: 516 - GMTR 28 TIV-HD1 vs QIV-HD: 0,92 (95% CI: 0,81; 1,04)⁸ Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR) - A/H1N1: - SCR, TIV-HD1+TIV-HD2: 53,7% - SCR, QIV-HD: 50,4% - różnica SCR TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: 3,27 (95% CI: -0,86; 7,37)⁹	Szczepionka TIV-HD jest immunogenna, skuteczna i bezpieczna w populacji osób starszych w wieku ≥ 65 lat. Wykazano, że podanie TIV-HD charakteryzuje się wyższą skutecznością w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej oraz uodpornianiu tych osób w celu zapobiegania grypie, w porównaniu do szczepionki trójwalentnej w standardowej dawce. Podobnie jak TIV-HD, szczepionka QIV-HD jest immunogenna, bezpieczna i skuteczna u osób starszych. Dodanie czwartego antygenu skutkuje poprawą skuteczności w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej względem dodatkowego szczepu wirusa grypy przy zachowaniu immunogenności wobec pozostałych szczepów. Szczepienie QIV-HD jest związane z pewnym wzrostem częstości występowania niepożądanych reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych względem TIV-HD, jedna utrzymany

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			- A/H3N2: - o SCR, TIV-HD1+TIV-HD2: 50,5% - o SCR, QIV-HD: 49,8% - o różnica SCR TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: 0,71 (95% CI: -3,42; 4,83)⁹ - B/Victoria: - o SCR, TIV-HD1: 39,0% - o SCR, QIV-HD: 36,5% - o różnica SCR TIV-HD1 vs QIV-HD: 2,41 (95% CI: -2,70; 7,66)⁹ <u>Bezpieczeństwo:</u> Liczebność analizowanych grup: N=1777 dla QIV-HD, N=893 dla TIV-HD1+TIV-HD2 - Przewidywane (<i>solicited</i>) miejscowe reakcje niepożądane, TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD¹⁰ - o Ból w miejscu wkłucia: 35,5% vs 41,0%, - o Rumień w miejscu wkłucia: 5,7% vs 6,2%; - o Obrzęk w miejscu wkłucia: 4,7% vs 4,9%; - o Stwardnienie w miejscu wkłucia: 3,5% vs 3,7% - o Zasinienie w miejscu wkłucia: 1,0% vs 1,1%. - Przewidywane (<i>solicited</i>) ogólnoustrojowe reakcje niepożądane, TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD¹⁰ - o Ból mięśni: 17,5% vs 21,3%, - o Ból głowy: 11,0% vs 12,0%, - o Zmęczenie: 10,6% vs 11,1%, - o Dreszcze: 4,0% vs 4,6%, - o Gorączka: 0,9% vs 0,3%.	pozostaje korzystny profil bezpieczeństwa szczepionki. Jak podali autorzy, udostępnienie szczepionki QIV-HD w sezonie 2020/2021 ma zwiększyć możliwości uodpornienia osób starszych w wieku ≥65 lat, powinna być ona zalecana jako szczepienie pierwszego wyboru w tej populacji. Oceniana szczepionka może być szczególnie użyteczna u osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań pogrypowych tj. osób z chorobami współistniejącymi lub zamieszkującymi placówki opieki długoterminowej.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			- Nieprzewidywane (<i>unsolicited</i>) AEs, TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD - Dowolne nieprzewidywane (<i>unsolicited</i>) AEs: 16,5% vs 16,4%, - Natychmiastowe AEs: 0,2% vs 0,3%, - AEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu: 0,2% vs <0,1% - SAEs występujące w ciągu 28 dni po szczepieniu: 1,3% vs 1,1%, - SAEs obserwowane w trakcie badania (do 6 miesięcy po leczeniu): 5,4% vs 4,5%, - SAEs uznane za związane ze szczepieniem: 0,0% vs <0,1%¹¹, - AESI: 0,2% vs <0,1%.	
Veroniki 2024 Celem przeglądu jest porównawcza ocena skuteczności różnych typów szczepionek przeciw grypie w populacji osób starszych w wieku ≥60 lat. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: Ovid MEDLINE, JBI Evidence-Based Practice Database, Embase, PsycINFO, Cochrane Evidence-Based Medicine (do 31.03.2022, z aktualizacją wyszukiwania 20.06.2022). Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. Dodatkowo przeszukano tzw. „szarą literaturę”: przeszukano wybrane rejestry badań klinicznych, skonsultowano się z ekspertami Grupy Roboczej ds. Grypy NACI, przejrano analizy dostępne na stronie NACI, przeszukano strony krajowych organów doradczych	Do przeglądu włączono 41 badań¹⁵, w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do raportu: <i>QHD00013</i> (Chang 2019)¹⁶	Wyniki NMA <u>Bezpieczeństwo</u>¹⁷: Występowanie naczyniowych zdarzeń niepożądanych¹⁸ - Analiza podstawowa, uwzględniająca 8 badań, 57 677 pacjentów i 5 typów szczepionek¹⁹ - TIV-HD vs QIV-HD: IRR = 1,50 (95% CI: 0,75; 3,01), p=0,25 - Analiza wrażliwości, z ograniczeniem do badań z niskim ryzykiem błędu systematycznego, uwzględniająca 4 badania, 37 043 pacjentów, 5 typów szczepionek²⁰ - TIV-HD vs QIV-HD: IRR = 1,50 (95% CI: 0,52; 4,34), p=0,45 Śmiertelność całkowita - Analiza podstawowa, uwzględniająca 20 badań, 140 577 pacjentów, 9 interwencji²¹	Różne typy szczepionek przeciw grypie (szczepionki namnażane w zarodkach kurzych, o standardowej lub zwiększonej zawartości HA, szczepionki rekombinowane i adjuwantowe), są skuteczne w zapobieganiu zachorowaniu na 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

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	ds. szczepień, NITAG (SAGE, JCVI, ATAGI, STIKO), listy referencji włączonych artykułów i odpowiednich opracowań wtórnych i inne. - Oceniana populacja: osoby w starszym wieku (≥ 60 lat) - Oceniana interwencja: szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Kanadzie lub USA, w tym inaktywowane szczepionki namnażane w zarodkach kurzych QIV-SD, QIV-HD, aQIV, TIV-HD, TIV-SD, aTIV, inaktywowane szczepionki trzy- lub czterowalentne namnażane na liniach komórkowych i szczepionki rekombinowane (rTIV, rQIV)¹²; porównywane z: inną szczepionką przeciw grypie, placebo lub dowolną inną zarejestrowaną szczepionką - Punkty końcowe: skuteczność, bezpieczeństwo¹³ - Rodzaj badań: badania RCT¹⁴ <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność		o TIV-HD vs QIV-HD: OR = 1,33 (95% CI: 0,22; 7,99), p=0,75 - Analiza wrażliwości, z ograniczeniem do badań z niskim ryzykiem błędu systematycznego, uwzględniająca 9 badań, 52 902 pacjentów, 7 interwencji²² - o TIV-HD vs QIV-HD: OR = 1,33 (95% CI: 0,22; 7,99), p=0,75 - Analiza wrażliwości, z ograniczeniem do badań, w których odsetek kobiet wynosił $\geq 50\%$, uwzględniająca 16 badań, 102 519 pacjentów, 6 interwencji²³ - o TIV-HD vs QIV-HD: OR = 1,33 (95% CI: 0,22; 7,99), p=0,75.	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.

- głównym celem przeglądu była ocena immunogenności, skuteczności i bezpieczeństwa QIV-HD, jednak ze względu na ograniczoną dostępność danych oraz możliwość ekstrapolacji wyników dotyczących TIV-HD na QIV-HD, wytwarzaną w taki sam sposób, za wyjątkiem uwzględnienia dodatkowego antygenu wirusa grypy typu B, do przeglądu włączano także badania, w których ocenianą interwencją był TIV-HD.
- pozostałe badania nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego raportu, najczęściej ze względu na brak poszukiwanych punktów końcowych, ocenę nieodpowiedniej interwencji lub niewłaściwy komparator;
- zgodnie z przyjętym podejściem w niniejszej analizie klinicznej, poniżej prezentowano wyniki dotyczące immunogenności względem szczepów wirusa grypy, na które uodparniać mają aktualnie rekomendowane szczepionki, tj. A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria;
- szczepionka TIV-HD, zawierająca antygen B/Victoria;
- szczepionka TIV-HD, zawierająca antygen B/Yamagata;
- dane przekształcone tak, aby odpowiadały ocenianemu problemowi klinicznemu, w publikacji *Chahine 2021* wynik został przedstawiony odwrotnie, dla porównania QIV-HD vs TIV-HD1+TIV-HD2: GMTR 28: 0,83 (95% CI: 0,744; 0,932);
- dane przekształcone tak, aby odpowiadały ocenianemu problemowi klinicznemu, w publikacji *Chahine 2021* wynik został przedstawiony odwrotnie, dla porównania QIV-HD vs TIV-HD1+TIV-HD2: GMTR 28: 0,95 (95% CI: 0,842; 1,066);

- 8 dane przekształcone tak, aby odpowiadały ocenianemu problemowi klinicznemu, w publikacji *Chahine 2021* wynik został przedstawiony odwrotnie, dla porównania QIV-HD vs TIV-HD1: GMTR 28: 1,08 (95% CI: 0,958; 1,224).
- 9 dane przekształcone tak, aby odpowiadały ocenianemu problemowi klinicznemu, w publikacji *Chahine 2021* wynik został przedstawiony z odwróconym kierunkiem porównania.
- 10 poniżej przedstawiono dane pochodzące z publikacji *Chahine 2021*, w części przypadków dane zaprezentowane w pozostałych źródłach dla badania *QHD00013 (CT 2025, publikacja Chang 2019)* lub obliczone na ich podstawie różnią się nieznacznie;
- 11 u jednego pacjenta 42 dni po szczepieniu QIV-HD odnotowano wystąpienie neuropatii małych włókien nerwowych o umiarkowanym nasileniu (dot. włókien czuciowych i autonomicznych (AESI));
- 12 dopuszczalne drogi podania analizowanych szczepionek: domięśniowa, podskórna.
- 13 głównym założeniem przeglądu była ocena skuteczności szczepionek przeciw grypie, jednak w analizie uwzględniono także wybrane punkty końcowe bezpieczeństwa; pierwszorzędowe punkty końcowe to częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (LCI) i częstość występowania choroby grypopodobnej (ILI); do drugorzędowych punktów końcowych należały: śmiertelność całkowita, liczba zdarzeń niepożądanych naczyniowych i inne punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności (w tym hospitalizacje z powodu ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych i choroby grypopodobnej, liczba wizyt na oddziale ratunkowym z powodu choroby grypopodobnej i inne). Ze względu na założenia niniejszego raportu, ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące oceny bezpieczeństwa: śmiertelność całkowita i liczba zdarzeń niepożądanych naczyniowych;
- 14 uwzględniano spełniające przyjęte kryteria włączenia badania RCT, bez względu na status publikacji wyników badania, datę publikacji, okres obserwacji, język publikacji oraz region geograficzny i miejsce przeprowadzenia badania;
- 15 spośród 41 badań włączonych do przeglądu, 26 prób uwzględniono w syntezie ilościowej (metaanaliza), w pozostałych 15 badaniach RCT: nie raportowano danych istotnych dla analizy lub porównywano dwie szczepionki należące do tej samej grupy (np. dwie odrębne inaktywowane, trójwalentne szczepionki przeciw grypie namnażane na zarodkach kurzych) lub nie było możliwe ich połączenie w sieć z innymi badaniami lub uwzględnienie w porównaniach w parach;
- 16 pozostałe badania nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego raportu, najczęściej ze względu na brak poszukiwanych punktów końcowych, ocenę nieodpowiedniej interwencji lub niewłaściwy komparator;
- 17 ekstrahowano wyniki NMA dotyczące porównania ocenianego w niniejszym raporcie, tj. TIV-HD vs QIV-HD;
- 18 definicje naczyniowych zdarzeń niepożądanych różniły się pomiędzy poszczególnymi badaniami. Najczęściej obejmowały występowanie zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, TIA i/lub niewydolność serca;
- 19 w analizie uwzględniono następujące interwencje: TIV-HD, QIV-HD, TIV-SD, aTIV, aQIV;
- 20 w analizie uwzględniono następujące interwencje: TIV-HD, QIV-HD, TIV-SD, aTIV, aQIV;
- 21 w analizie uwzględniono następujące interwencje: rTIV/rQIV: TIV-HD, QIV-HD, TIV-SD, QIV-SD, aTIV, aQIV, Tdap, placebo,
- 22 w analizie uwzględniono następujące interwencje: TIV-HD, QIV-HD, TIV-SD, QIV-SD, aTIV, aQIV, Tdap,
- 23 w analizie uwzględniono następujące interwencje: rTIV/rQIV, TIV-HD, QIV-SD, TIV-SD, aTIV, placebo.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 22 sierpnia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 595 w Pubmed, 746 w Embase oraz 354 w Cochrane (łącznie 1695). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 621.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1074) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 976 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 43;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 37;
- brak odpowiednich komparatorów: 32;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 363.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (45), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (217) oraz opracowania wtórne (239). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (98) rekordy, spośród których 97 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

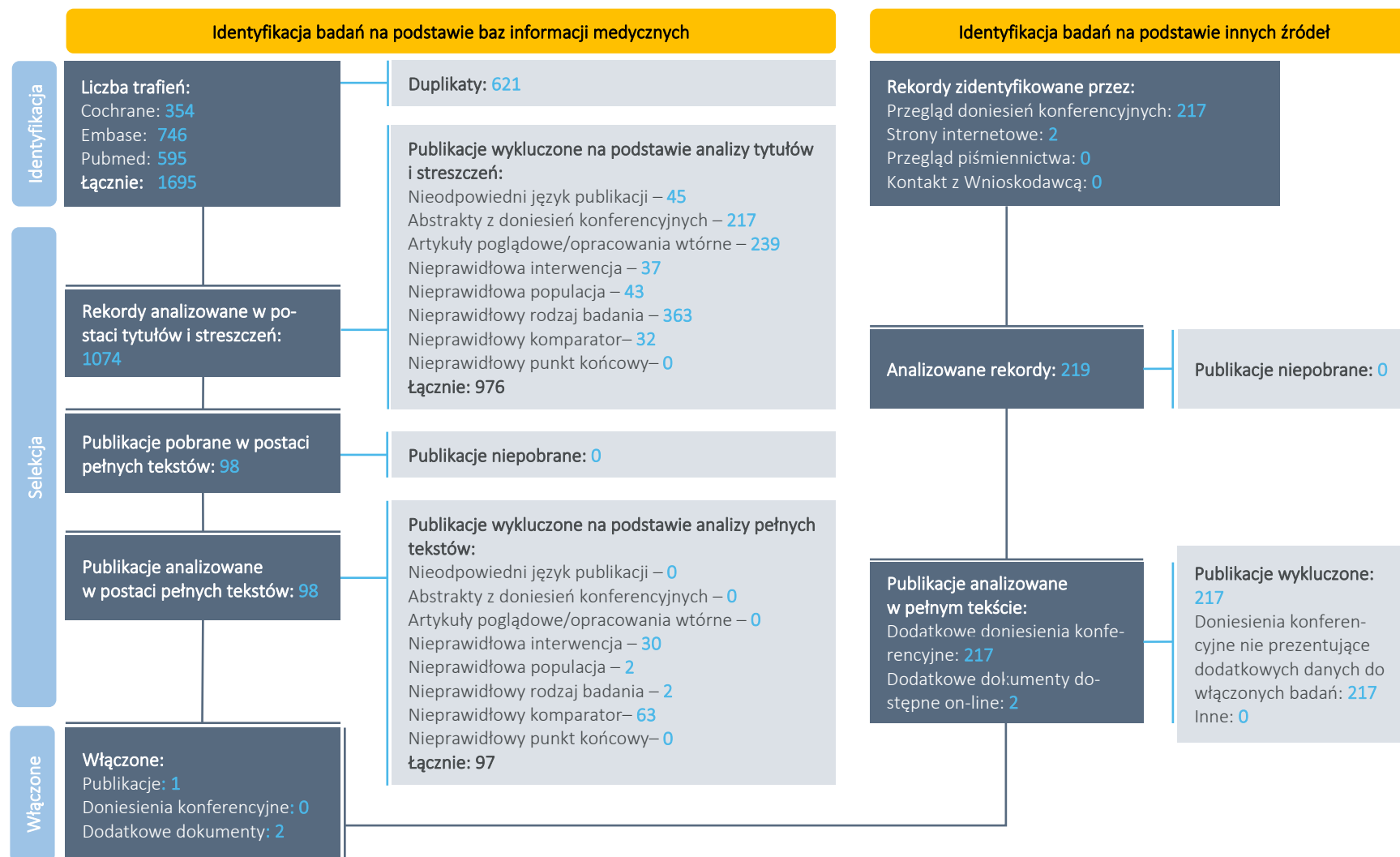
- nieodpowiednia metodyka badania: 2;
- nieprawidłowa interwencja: 30;
- nieodpowiednia populacja: 2;
- nieodpowiedni komparator: 63;

W wyniku wyżej opisanego procesu selekcji do raportu włączono 1 publikację pełnotekstową, spełniającą przyjęte kryteria. Następnie, przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych źródeł, zawierających informacje odnośnie opublikowanego, włączonego badania, nieujęte w publikacji pełnotekstowej.

W ten sposób, do analizy włączono 2 dodatkowe dokumenty: rekord w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* dla włączonej próby oraz pełny protokół badania, również dostępny w serwisie *clinicaltrials.gov*.

Łącznie do analizy klinicznej włączono zatem 3 publikacje źródłowe (1 artykuł pełnotekstowy i 2 dokumenty dodatkowe) prezentujące wyniki badania RCT *QHD0013* (NCT03282240), porównującego szczepionkę QIV-HD (Fluzone HD) z TIV-HD (1 szczep B) i TIV-HD (drugi szczep B) w populacji dorosłych osób w wieku ≥ 65 lat: publikację pełnotekstową *Chang 2019*, rekord w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (CT 2025) i pełny protokół badania (*CT-protocol 2017*).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 TIV-HD vs QIV-HD – badanie z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, oceniające stosowanie trójwalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie, wytwarzanej przez Sanofi oraz wysokodawkowej szczepionki czterowalentnej tego samego producenta – próbę *QHD00013* (NCT03282240). Jest to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem i z aktywną kontrolą, oceniające immunogenność i bezpieczeństwo badanych szczepionek w populacji osób starszych, w wieku ≥ 65 lat.

Pacjentów włączonych do badania *QHD00013* podzielono na trzy grupy. W każdej z nich pacjenci mieli otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciw grypie, podaną domięśniowo, kolejno: wysokodawkową szczepionkę trójwalentną zawierającą dwa antygeny wirusów grypy typu A i antygen wirusa grypy B, należące do linii genetycznej Victoria (opisywana przez autorów jako TIV-HD1), szczepionkę TIV-HD o alternatywnym składzie antygenowym (dwa antygeny odpowiednie dla wirusa grypy typu A i antygen wirusa grypy B z linii Yamagata) – TIV-HD2 oraz szczepionkę czterowalentną o zwiększonej zawartości antygenów (QIV-HD), uwzględniającą dwa antygeny grypy typu A i oba antygeny dla grypy typu B. Szczepionka opisywana jako TIV-HD1 to licencjonowany produkt o nazwie handlowej Fluzone High-Dose (producent: Sanofi Pasteur) a pozostałe oceniane szczepionki (TIV-HD2, QIV-HD) stanowiły preparaty eksperymentalne, również wytwarzane przez firmę Sanofi. Ich skład antygenowy był zgodny z zaleceniami WHO/FDA na sezon grypowy 2017/2018 dla półkuli północnej. Wyniki tego badania zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu leczniczego dla szczepionki Efluelda (*ChPL Efluelda 2025*).

Jako główny cel badania *QHD00013* autorzy określili wykazanie nie mniejszej (*non-inferior*) immunogenności QIV-HD w porównaniu do szczepionki trójwalentnej o zwiększonej zawartości antygenów, testowane odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy. Jako komparator traktowano szczepionkę trójwalentną zawierającą analizowany antygen, tj. w przypadku szczepów wirusa grypy typu A – połączone dane dla obu szczepionek trójwalentnych (TIV-HD1 + TIV-HD2), dla szczepu grypy B z linii Victoria – dane dla TIV-HD1 a dla szczepu B Yamagata – dane dla TIV-HD2.

Przedmiotem oceny w raporcie jest produkt Efluelda (wysokodawkowa trójwalentna szczepionka przeciw grypie), lub odpowiadająca jej szczepionka wytwarzana przez Sanofi, występująca pod inną nazwą handlową. Jej skład antygenowy powinien być zgodny z aktualnymi rekomendacjami, a więc ma ona

zawierać hemaglutyninę pochodzącą z dwóch szczepów wirusa grypy typu A (A/H1N1 i A/H3N2) oraz szczepu wirusa grypy B z linii Victoria. Odpowiednia szczepionka była opisywana w badaniu *QHD00013* jako TIV-HD1. Podano, że był to produkt Sanofi Pasteur o nazwie handlowej Fluzone High-Dose (jest to odpowiednik produktu Efluelda, produkowany na rynek amerykański) zawierający antygeny A/H1N1, A/H3N2 i B/Victoria. Nie ekstrahowano danych wyodrębnionych dla drugiej szczepionki trójwalentnej, ocenianej w badaniu – TIV-HD2, której skład antygenowy nie jest zgodny z najnowszymi zaleceniami i nie stanowi ona interwencji poszukiwanej w niniejszym raporcie. Jednak, jako że jedyną różnicą pomiędzy obiema szczepionkami trójwalentnymi jest ich skład antygenowy (różnice w rodzaju antygenów pochodzących od wirusów grypy typu B), ich immunogenność względem nieróżniących szczepów, a także profil bezpieczeństwa nie powinny się różnić. W związku z tym poniżej prezentowano również odpowiednie połączone dane dla obu szczepionek TIV-HD (ocena immunogenności względem szczepów wirusa grypy typu A i ocena bezpieczeństwa oraz informacje dodatkowe, takie jak przepływ pacjentów w badaniu czy charakterystyki wyjściowe), jako dla właściwej interwencji.

Biorąc pod uwagę cel niniejszego raportu, w analizie własnej wyniki badania *QHD00013* prezentowano odwrotnie niż w publikacji źródłowej: odpowiednią szczepionkę TIV-HD traktowano jako interwencję a QIV-HD jako komparator. W ramach oceny immunogenności ekstrahowano wyłącznie wyniki dotyczące antygenów wirusów grypy, które powinny być uwzględnione w aktualnie rekomendowanym szczepionkach (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria), bez uwzględnienia wirusa grypy B z linii Yamagata.

Większość danych dotyczących metodyki i wyników badania *QHD00013* zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowej *Chang 2019*. Dodatkowe informacje odnaleziono w serwisie *clinicaltrials.gov* (referowane jako *CT 2025*), w którym dostępne były wyniki dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, niezamieszczone w publikacji głównej. Na stronie *clinicaltrials.gov* dostępny był także pełny protokół badania o numerze NCT03282240: *CT-protocol 2017*. Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, prezentowane poniżej informacje pochodzą z publikacji *Chang 2019*.

Próba *QHD00013* to badanie zakończone, obejmujące jeden sezon grypowy, które zostało przeprowadzone w okresie od 8 września 2017 do 19 kwietnia 2018 w 35 ośrodkach leczniczych w USA.

Dane odnośnie metodyki badania *QHD00013* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania QHD00013, TIV-HD vs QIV-HD (Chang 2019).

Badanie (źródło)	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
QHD00013 (Chang 2019)	<i>non-inferiority</i> dla głównej analizy immunogenności ¹	IIA/3 (R2;B2;W1)	do 6 miesięcy po szczepieniu ²	tak	Immunogenność: TIV-HD1 vs QIV-HD: 423vs 1680 TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: 853 vs 1680 ³ Bezpieczeństwo: TIV-HD1 vs QIV-HD: 443vs 1777 TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: 893 vs 1777 ⁴	Immunogenność: <i>per-protocol</i> ⁵ Bezpieczeństwo: populacja bezpieczeństwa ⁶	35 ośrodków w USA	Sanofi Pasteur

- 1 głównym celem badania było wykazanie nie mniejszej (*non-inferior*) immunogenności czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie QIV-HD w porównaniu do szczepionki trójwalentnej, TIV-HD, dla szczepów wirusa grypy zawartych w obu szczepionkach uwzględnionych w porównaniu. Dodatkowo, w ramach analizy drugorzędowej, zaplanowano ocenę wyższości (*superiority*) QIV-HD nad TIV-HD w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej wobec antygenów nieuwzględnionych w szczepionce trójwalentnej.
- 2 całkowity okres pozostawiania pacjentów w obserwacji. Przez cały okres obserwacji zbierano dane o występowaniu wybranych zdarzeń niepożądanych (SAEs, AESI), pozostałe dane (dane uwzględniane w ocenie immunogenności i dane dotyczące występowania innych zdarzeń niepożądanych) zbierano w okresie do 28 dni (+7 dni) po szczepieniu lub krótszym.
- 3 liczebność grup uwzględnionych w analizie immunogenności, dla których dane ekstrahowano na potrzeby analizy własnej;
- 4 liczebność grup uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, dla których dane ekstrahowano na potrzeby analizy własnej;
- 5 populacja uwzględniona w podstawowej analizie immunogenności (*non-inferiority*); analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem *per-protocol*: w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę i dla których dostępny był wynik oznaczenia miana przeciwciał anty-HA dla co najmniej jednego szczepu, po szczepieniu oraz nie odnotowano poważnych odstępstw od protokołu.
- 6 populacja wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badaną szczepionkę.

Jak wspomniano powyżej, podstawowym założeniem autorów badania było wykazanie nie mniejszej immunogenności QIV-HD względem TIV-HD (*non-inferiority*). Ocenę immunogenności badanych szczepionek prowadzono w oparciu o wyniki testu hamowania hemaglutynacji (z ang. *hemagglutination-inhibition* – HAI), w którym mierzono miano przeciwciał skierowanych przeciw białku powierzchniowemu wirusów grypy, hemaglutyninie. Test HAI wykonywano na próbkach krwi pobieranych od wszystkich włączonych pacjentów w momencie rozpoczęcia badania (przed podaniem szczepionki) oraz 28 dni po szczepieniu (dopuszczano opóźnienie testu maksymalnie o 7 dni, do 35 dni po szczepieniu). Najważniejsze parametry oceniane w oparciu o wyniki testu HAI to: średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT, z ang. *Geometric Mean Titer*) 28 dni (+7) po szczepieniu oraz odsetek serokonwersji (SCR, z ang. *Seroconversion Rate*), tj, odsetek pacjentów z wyjściowym mianem przeciwciał anty-HA <10 i mianem ≥40 po szczepieniu lub z wyjściowym mianem ≥10 i ≥4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu. Ocenę wymienionych parametrów prowadzono odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy. Do wykazania nie mniejszej immunogenności QIV-HD vs TIV-HD wymagane było spełnienie następujących warunków: dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku $\log_{10}$ (GMT) QIV-HD vs TIV-HD wynosi $>\log_{10}(1/1,5)$ dla każdego ze wspólnych antygenów, dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy odsetków serokonwersji pomiędzy grupami jest równa $> -10\%$ dla każdego ze wspólnych antygenów (autorzy podali, że przyjęte marginesy zostały zaakceptowane przez FDA). Jako

komparator traktowano szczepionki trójwalentne zawierające analizowany antygen wirusa grypy, tj. połączone dane dla obu szczepionek trójwalentnych (w przypadków szczepów wirusa grypy typu A), dane dla TIV-HD1 (dla B/Victoria) lub dane dla TIV-HD2 (dla B/Yamagata). Drugorzędowym celem badania było wykazanie wyższości (*superiority*) QIV-HD nad TIV-HD w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej względem antygenów nieuwzględnionych w odpowiedniej szczepionce trójwalentnej – taka ocena nie była przedmiotem niniejszego raportu. W analizach rozpatrywano również następujące parametry oceniane w oparciu o test HAI: stosunek wartości GMT po szczepieniu względem wartości wyjściowej (GMTR, z ang. *Geometric Mean Titer Ratio*) oraz odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR, z ang. *Seroprotection Rate*), definiowany jako odsetek pacjentów z mianem przeciwciał anti-HA ≥ 40 (uznane za ochronny poziom przeciwciał). Ponadto, zaplanowano przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa oraz rozszerzoną ocenę immunogenności, z uwzględnieniem innych metod pomiaru swoistych przeciwciał przeciwgrypowych (w tym: test seroneutralizacji).

W badaniu QHD00013 zdefiniowano następujące populacje: FAS (z ang. *Full Analysis Set*) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali szczepionkę i dla których dostępny był wynik oznaczenia miana przeciwciał anti-HA dla co najmniej jednego szczepu (po szczepieniu) oraz *per-protocol* – wszyscy pacjenci włączeni do populacji FAS, bez poważnych odstępstw od protokołu. W podstawowej analizie immunogenności (ocena *non-inferiority*) zastosowano podejście *per-protocol* a populację FAS uwzględniono w ocenach dodatkowych. Bezpieczeństwo analizowano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepienie. Rozszerzoną ocenę immunogenności przeprowadzono w podgrupie obejmującej po 100 losowo wybranych pacjentów z każdej z grup (za pomocą IRT), z dostępnym wynikiem testu seroneutralizacji dla co najmniej jednego szczepu (po szczepieniu).

Wielkość próby wystarczającą do wykazania zakładanych przez autorów zależności szacowano za pomocą odpowiednich metod statystycznych. Przyjęte przez autorów badania QHD00013 założenia dotyczące mocy statystycznej przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Ocena mocy w badaniu QHD00013 (Chang 2019).

Badanie (źródło)	Ocena	Opis
QHD00013 (Chang 2019)	Tak	Wymaganą wielkość próby oszacowano na 2616 pacjentów: - Zgodnie z przyjętym przez autorów podejściem, szacowano wielkość próby wystarczającą do osiągnięcia zakładanej (90%) mocy statystycznej w wykazywaniu nie mniejszej immunogenności QIV-HD względem TIV-HD, ocenianej odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy - Jako komparator (TIV-HD) traktowano szczepionki trójwalentne zawierające analizowany antygen wirusa grypy, tj. połączone dane dla obu szczepionek trójwalentnych (w przypadków szczepów wirusa grypy typu A), dane dla TIV-HD1 (dla szczepu B Victoria) lub dane dla TIV-HD2 (dla szczepu B Yamagata)

Badanie (źródło)	Ocena	Opis
		- Do wykazania nie mniejszej immunogenności QIV-HD względem TIV-HD wymagane było spełnienie następujących warunków: dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku $\log_{10}$ (GMT) QIV-HD vs TIV-HD wynosi $>\log_{10} (1/1,5)$ dla każdego ze wspólnych szczepów, dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy odsetków serokonwersji pomiędzy grupami jest równa $>-10\%$ dla każdego ze wspólnych szczepów. - W oszacowaniach przyjęto następujące założenia: 8% pacjentów uwzględnionych w analizie <i>per-protocol</i> wypadnie z badania, odsetek serokonwersji wyniesie 45% dla szczepu A/H1N1, 70% dla A/H3N2 i 40% dla obu szczepów wirusa grypy B, odchylenie standardowe dla stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał anty-HA to 0,63 dla obu szczepów wirusa grypy A i 0,55 dla obu szczepów B. Taka wielkość próby (2616) powinna zapewnić 55,4% moc statystyczną w wykazywaniu wyższości (<i>superiority</i>) QIV-HD nad TIV-HD dla każdego szczepu wirusa grypy B, w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej względem antygenów nieuwzględnionych w odpowiedniej szczepionce trójwalentnej. W oszacowaniach przyjęto następujące założenia: 5% pacjentów uwzględnionych w analizie FAS wypadnie z badania, GMTR wyniesie 1,8 a odchylenie standardowe 0,55, wzrost odsetka serokonwersji o 8% dla grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą badanego antygeny wirusa grypy B oraz wzrost o 22% dla grupy szczepionej szczepionką zawierającą badany antygen.

Randomizacja blokowa została przeprowadzona centralnie, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT, *Interactive Response Technology*). Pacjentów przypisywano losowo w stosunku 4:1:1 do jednej z trzech grup, otrzymujących pojedynczą dawkę domięśniową wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie, kolejno: QIV-HD (szczepionka czterowalentna), TIV-HD1 (szczepionka trójwalentna zawierająca antygeny dwóch szczepów wirusa grypy typu A i jednego szczepu wirusa grypy B z linii Victoria), TIV-HD2 (szczepionka trójwalentna zawierająca antygeny dwóch szczepów wirusa grypy A i szczepu wirusa grypy B z linii Yamagata). W procesie randomizacji zastosowano stratyfikację względem ośrodka leczniczego.

W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie. Zaślepienie względem stosowanej interwencji obejmowało pacjentów, badaczy (lub delegatów) odpowiedzialnych za ocenę danych dotyczących bezpieczeństwa, personel zbierający dane o bezpieczeństwie oraz personel laboratoryjny analizujący próbki krwi. W każdym ośrodku członkowie personelu odpowiedzialni za wykonywanie szczepienia byli świadomi, do której grupy przypisano uczestnika. Było to podyktowane tym, że objętość szczepionki stosowanej w grupie interwencji oraz w grupie kontrolnej różniła się (0,5 ml QIV-SD vs 0,7 ml QIV-HD) i nie było możliwe utrzymanie zaślepienia podczas wykonywania szczepienia. Jednak te osoby zostały wyłączone z oceny zaślepionych danych (np. ocena bezpieczeństwa).

Jakość badania *QHD00013* oceniano w 5-punktowej skali Jadada. Ze względu na prawidłowy sposób randomizacji, zastosowanie zaślepienia obejmującego pacjentów i badaczy oraz opis wykluczenia pacjentów, próbie przyznano najwyższą możliwą ocenę w skali Jadada – 5 punktów.

W tabeli poniżej przedstawiona ocena jakości badania *QHD00013* w skali Jadada wraz z komentarzami.

Tabela 9. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu QHD00013 (Chang 2019).

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
QHD00013 (Chang 2019)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja blokowa przeprowadzona centralnie, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT).do trzech grup, w stosunku 4: QIV-HD, TIV-HD1, TIV-HD2. Stratyfikacja względem ośrodka leczniczego.	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie Zaślepienie obejmujące pacjentów, badaczy (lub delegatów) odpowiedzialnych za ocenę danych dotyczących bezpieczeństwa, personel zbierający dane o bezpieczeństwie oraz personel laboratoryjny analizujący próbki krwi. W każdym ośrodku członkowie personelu odpowiedzialni za wykonywanie szczepienia byli świadomi, stosowanej interwencji. Jednak te osoby zostały wyłączone z oceny zaślepionych danych (np. ocena bezpieczeństwa).	Tak

Badanie QHD00013 obejmowało jeden sezon grypowy, uczestników rekrutowano w okresie od 8 do 15 września 2017 roku. Badanie zostało zakończone 19 kwietnia 2018 roku. Ogółem, do badania włączono 2670 osób, w wyniku przeprowadzonej randomizacji, do grupy QIV-HD przydzielono 1777 pacjentów a do grup TIV-HD1 i TIV-HD2, kolejno 443 i 450 osób (łącznie wysokodawkową szczepionkę trójwalentną miało otrzymać 893 pacjentów). Wszyscy uczestnicy otrzymali iniekcję przydzielonej szczepionki (zgodnie z planem, pacjentom podawano pojedynczą dawkę szczepionki).

Aktywną fazę badania, obejmującą okres 28 dni (+7) po szczepieniu, po którym następowała główna analiza immunogenności, ukończyło ponad 99% pacjentów (2654 osób). Do obserwowanych przyczyn przerwania udziału w badaniu, przed ukończeniem tego etapu należy zaliczyć: odstępstwa od protokołu, AEs, utratę z obserwacji i decyzję pacjenta. Jednak, ogółem, przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu wymagało tylko kilkunastu spośród 2670 pacjentów, co przekładało się na <1% ocenianej populacji. Po zakończeniu aktywnej fazy badania, kontynuowano obserwację pacjentów pod kątem bezpieczeństwa (występowanie SAEs, AESI) wydłużając okres *follow-up* do 6 miesięcy. Całkowitą, 6-miesięczną obserwację zastosowano u 2642 pacjentów (około 99% osób włączonych do badania).

W podstawowej analizie immunogenności zastosowano podejście *per-protocol*. Oceniana populacja obejmowała pacjentów, którzy ukończyli aktywną fazę badania i nie odnotowano u nich poważnych odstępstw od protokołu. Liczebność analizowanych grup wyniosła kolejno: 423 osób z grupy TIV-HD1, 853 pacjentów przy uwzględnieniu połączonych danych dla grup TIV-HD1 i TIV-HD2 oraz 1680 osób szczepionych QIV-HD. Bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepienie, co przekładało się na 443 osób z grupy TIV-HD1, 893 pacjentów dla TIV-HD1+TIV-HD2 oraz 1777 uczestników z grupy QIV-HD.

Informacje dotyczące przepływu pacjentów w badaniu QHD00013 zebrano w kolejnej tabeli. Przedstawiono w niej tylko dane dla grup istotnych dla niniejszego raportu.

Tabela 10. Przepływ pacjentów; TIV-HD vs QIV-HD; badanie QHD00013 (Chang 2019).

Etap badania	TIV-HD1 n (%)	TIV-HD1+TIV-HD2 n (%)	QIV-HD n (%)
Ramy czasowe badania			
wrzesień 2017 – kwiecień 2018 ¹			
Randomizacja	443 (100%)	893 (100%)*	1777 (100%)
Otrzymanie szczepionki	443 (100%)	893 (100%)*	1777 (100%)
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu	3 (0,7%)	6 (0,7%)*	10 (0,5%)
– AEs	2 (0,5%)	2 (0,2%)*	2 (0,1%)
– Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	0 (0,0%)*	3 (0,2%)
– Odstępstwo od protokołu	1 (0,2%)	3 (0,3%)*	4 (0,2%)
– Decyzja pacjenta ²	0 (0,0%)	1 (0,1%)*	1 (0,1%)
Ukończenie aktywnej fazy badania (ogółem) ³	440 (99,3%)	887 (99,3%)*	1767 (99,4%)
– Zgodnie z protokołem	423 (95,5%)	853 (95,5%)*	1680 (94,5%)
Ukończenie 6-miesięcznego okresu <i>follow-up</i> ⁴	435 (98,2%)	882 (98,8%)*	1760 (99,0%)
Analiza immunogenności ⁵	423 (95,5%)	853 (95,5%)*	1680 (94,5%)
Analiza bezpieczeństwa ⁶	443 (100%)	893 (100%)*	1777 (100%)

1 Pacjentów włączano do badania w okresie pomiędzy 8 i 15 września 2017. Zakończenie badania miało miejsce 19 kwietnia 2018.

2 niezwiązane z występowaniem AEs;

3 okres 28 dni (+7) po szczepieniu.

4 okres 180 dni (+14) po szczepieniu, obserwacja pod kątem występowania SAEs i AESI.

5 dotyczy podstawowej analizy immunogenności; analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem *per-protocol* w populacji pacjentów, którzy ukończyli aktywną fazę badania, zgodnie z protokołem. Wymagano dostępnego wyniku oznaczenia miana przeciwciał anty-HA dla co najmniej jednego szczepu, po szczepieniu.

6 populacja wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu QHD00013 przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu QHD00013 według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniu QHD00013 proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Randomizacja metodą permutacji blokowej została przeprowadzona centralnie, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT, z ang. *Interactive Response Technology*), ze stratyfikacją względem ośrodka leczniczego. Pacjentów przypisywano losowo w stosunku 4:1:1 do jednej z trzech grup: QIV-HD, TIV-HD1, TIV-HD2. Charakterystyki wyjściowe populacji były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji zostało uznane za niskie.

W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie – zaślepieniem objęto pacjentów oraz większość personelu badania (w tym badaczy odpowiedzialnych za ocenę danych dotyczących bezpieczeństwa, personel zbierający dane o bezpieczeństwie oraz personel laboratoryjny analizujący próbki krwi). Jedynie osoby podające szczepionkę były świadome stosowanej interwencji (było to podyktowane różnicami w objętości dawek szczepionek stosowanych w grupie interwencji i w grupie kontrolnej, co uniemożliwiało utrzymanie zaślepienia podczas wykonywania szczepienia), jednak osoby te nie brały udziału w innych czynnościach (w tym: ocena zaślepionych danych). Nie odnotowano odstępstw od zaplanowanej interwencji. W ocenie analizowanych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody analityczne a odpowiednie dane były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji – bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali szczepienie (co przekładało się na 100% pacjentów poddanych randomizacji) a analizę immunogenności przeprowadzono w populacji *per-protocol* (pacjenci zaszczepieni, spełniający dodatkowe założenia dotyczące m.in. pomiarów próbek), odpowiadającą około 95% populacji poddanej randomizacji. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji lub brakujących danych dla danego punktu końcowego zostało ocenione na niskie.

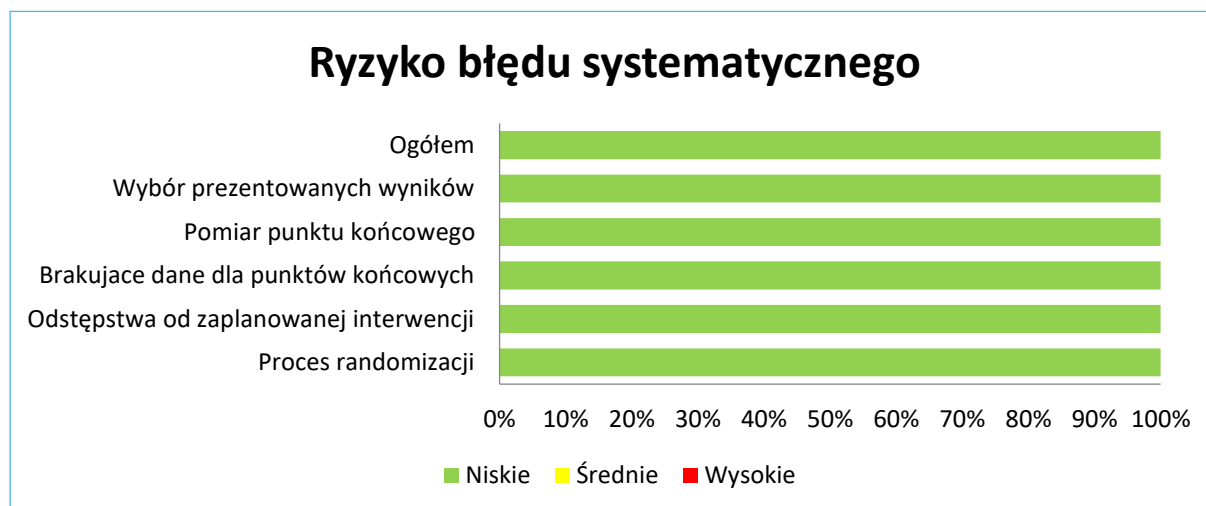
Ocena immunogenności opierała się na obiektywnych wynikach pomiarów laboratoryjnych (ocena miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie mierzona w teście hamowania hemaglutynacji), a w ramach

analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania przewidywanych reakcji niepożądanych i zdarzeń niepożądanych pojawiających się spontanicznie po szczepieniu. Pomimo subiektywnego charakteru oceny bezpieczeństwa, w badaniu zastosowano zaślepienie obejmujące zarówno pacjentów, jak i personel odpowiedzialny za ocenę i zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa, co minimalizowało możliwość wystąpienia zakłóceń w ocenie tego punktu końcowego. W związku z powyższym, ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego zostało ocenione na niskie dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Analizy zostały przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikającego z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Wyniki oceny RoB2 podsumowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu QHD00013.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania QHD00013 włączano wyłącznie uczestników w starszym wieku. Jako kryterium kwalifikujące do udziału w badaniu przyjęto ≥ 65 lat. Ponadto, wymagano, aby wszyscy pacjenci wyrazili pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu oraz byli zdolni do przestrzegania pozostałych procedur określonych w protokole.

Do udziału w badaniu nie dopuszczano osób zaszczepionych przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (dowolną szczepionką). Przedstawiono również obostrzenia dotyczące

stosowania innych szczepionek: dyskwalifikowano osoby, które otrzymały jakiekolwiek szczepienie w ciągu 4 tygodni przed podaniem badanej szczepionki lub u których zaplanowano wykonanie szczepienia podczas aktywnej fazy niniejszego badania. Do kolejnych kryteriów wyłączenia należały: choroby nowotworowe, zespół Guillaina-Barrégo w historii lub dodatni wywiad rodziny w tym kierunku, znany lub podejrzewany niedobór odporności oraz terapia immunosupresyjna lub długoterminowa ogólnoustrojowa kortykosteroidoterapia, stosowane w ostatnim czasie. Z udziału w badaniu wykluczano również osoby nadużywające alkoholu lub innych substancji oraz pacjentów z chorobami przewlekłymi, u których te zaburzenia mogłyby zakłócić udział w badaniu lub uniemożliwić jego ukończenie (według badacza).

Z badania dyskwalifikowano osoby z obecnością stanów, takich jak: znana nadwrażliwość ogólnoustrojowa na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na badaną szczepionkę lub szczepionkę zawierającą taką samą substancję, małopłytkowość lub zaburzenia krzepnięcia krwi uniemożliwiające domięśniowe podanie szczepionki oraz umiarkowana lub ciężka choroba/zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z gorączką w dniu szczepienia.

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia oraz wykluczenia zastosowane w badaniu QHD00013.

Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania QHD00013 (CT-protocol 2017).

Badanie QHD00013 (na podstawie protokołu badania)	
Kryteria włączenia	- Wiek ≥ 65 lat - Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu - Zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania
Kryteria wykluczenia	- Udział w innym badaniu klinicznym oceniających szczepionkę, lek, urządzenie lub procedurę medyczną, w momencie kwalifikacji lub w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem szczepienia, lub planowany udział w takim badaniu podczas trwania niniejszego badania - Jakiegokolwiek szczepienie otrzymane w ciągu 4 tygodni przed podaniem badanej szczepionki lub szczepienie planowane podczas trwania niniejszego badania, przed odbyciem wizyty zaplanowanej na 28 dni po szczepieniu - Szczepienie przeciw grypie w ciągu ostatnich 6 miesięcy (badana szczepionka lub inna) - Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy - Znany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub terapia immunosupresyjna (np. chemioterapia przeciwnowotworowa lub radioterapia) stosowana w ciągu ostatnich 6 miesięcy, lub długoterminowa ogólnoustrojowa kortykosteroidoterapia (prednizon lub jego równoważnik, stosowany przez >2 kolejne tygodnie, w ciągu ostatnich 3 miesięcy) - Znana nadwrażliwość ogólnoustrojowa na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na badaną szczepionkę lub szczepionkę zawierającą taką samą substancję - Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi, które według badacza stanowią przeciwwskazanie do domięśniowego podania szczepionki - Osoby z ograniczeniem wolności (nakazem administracyjnym lub sądowym), lub przebywające na oddziałach ratunkowych, lub hospitalizowane wbrew woli pacjenta - Nadużywanie alkoholu lub innych substancji, które według badacza może zakłócić udział i/lub ukończenie badania

Badanie QHD00013
(na podstawie protokołu badania)

- Choroba przewlekła, która według badacza może zakłócić udział i/lub ukończenie badania
- Osoby zidentyfikowane jako: badacze lub ich pracownicy, pracownicy ośrodka uczestniczącego bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania albo bliscy członkowie rodziny badaczy lub pracowników ośrodka bezpośrednio zaangażowanych w badanie (rodzice, małżonkowie, dzieci)
- Zespół Guillaina-Barrégo w historii lub dodatni wywiad rodziny w tym kierunku
- Choroba nowotworowa lub nowotwór hematologiczny (z wyjątkiem następujących osób: pacjenci ze zlokalizowanym rakiem prostaty lub skóry, utrzymującym się w stanie stabilnym w momencie szczepienia, przy braku leczenia; pacjenci z nowotworem w historii, bez oznak choroby przez ≥ 5 lat)
- Umiarkowana lub ciężka choroba/zakażenie o ostrym przebiegu (według badacza), obecna w dniu szczepienia, lub choroba przebiegająca z gorączką ($\geq 38,0$ °C [$\geq 100,4$ °F]). Pacjenci nie powinni być kwalifikowani do badania do czasu ustąpienia choroby lub ustania gorączki.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Jak opisano powyżej, w analizie własnej uwzględniono następujące grupy: TIV-HD1 (w tej grupie pacjentom podano szczepionkę odpowiadającą interwencji poszukiwanej w niniejszym raporcie), TIV-HD1+TIV-HD2 (tam, gdzie było to zasadne, uwzględniano także połączone dane dla dwóch szczepionek trójwalentnych dla szczepów nieróżniących: TIV-HD1 i TIV-HD2), QIV-HD (traktowana jako grupa kontrolna).

W badaniu QHD00013, w ocenie charakterystyk wyjściowych włączonych pacjentów, uwzględniono następujące populacje: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali badaną szczepionkę oraz *Per-Protocol* (wszyscy włączeni pacjenci, dla których dostępny była wynik oznaczenia miana przeciwciał anty-HA dla co najmniej jednego antygeny, bez poważnych odstępstw od protokołu). Liczebność analizowanych grup wyniosła kolejno: N = 443 dla TIV-HD1, N = 893 dla TIV-HD1+TIV-HD2 oraz N = 1777 dla QIV-HD w przypadku populacji szczepionej oraz N = 423 dla TIV-HD1, N = 853 dla TIV-HD1+TIV-HD2 i N = 1680 dla QIV-HD dla populacji *per-protocol*.

W grupie TIV-HD1 średnia wieku włączonych pacjentów wyniosła 72,8 lat a w grupie QIV-HD było to średnio 72,9 lat. W każdej z grup mniej więcej jedną trzecią uczestników stanowiły osoby w wieku ≥ 75 lat. We wszystkich ocenianych grupach (TIV-HD1, TIV-HD1+TIV-HD2, QIV-HD) uwzględniono więcej kobiet niż mężczyzn (prawie 60%), a zdecydowaną większość uczestników stanowiły osoby rasy białej (około 90%) oraz osoby o przynależności etnicznej innej niż Hiszpańska lub Łatynoska (ponad 97%). Szczepienie przeciw grypie w ostatnim roku otrzymało około 70% osób przypisanych do TIV-HD (69,5% dla grupy TIV-HD1 i 71,8% dla połączonej grupy TIV-HD1+TIV-HD2) oraz ponad 75% pacjentów, którzy mieli otrzymać szczepionkę QIV-HD. W każdej z grup, u ponad połowy populacji stwierdzono

występowanie choroby przewlekłej w historii. W trakcie badania, około 75% osób włączonych do danej grupy stosowało leki, które wpływają lub potencjalnie mogą mieć wpływ na ocenę bezpieczeństwa i/lub odpowiedź immunologiczną.

Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji mającej otrzymać szczepionkę trójwalentną o zwiększonej zawartości antygenów były zbliżone dla grupy TIV-HD1 oraz przy uwzględnieniu połączonych danych dla grup TIV-HD1 i TIV-HD2.

Ogółem, charakterystyki wyjściowe uczestników były zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami.

W tabeli poniżej zestawiono wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne ocenianych grup.

Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania QHD00013; TIV-HD vs QIV-HD (Chang 2019).

Parametr	TIV-HD1		TIV-HD1+TIV-HD2		QIV-HD	
		N=443^		N=893^		N=1777^
Wiek						
Średnia (SD) [lata]	423	72,8 (5,82)	853	bd.	1680	72,9 (5,66)
≥75 lat, n (%)	423	141 (33,3%)	853	305 (35,8%)*	1680	594 (35,4%)
Płeć, n (%)						
Mężczyźni	423	172 (40,7%)	853	363 (42,6%)*	1680	703 (41,8%)
Kobiety	423	251 (59,3%)	853	490 (57,4%)*	1680	977 (58,2%)
Rasa, n (%)						
Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	423	2 (0,5%)	853	5 (0,6%)*	1680	9 (0,5%)
Azjatycka	423	2 (0,5%)	853	5 (0,6%)*	1680	12 (0,7%)
Czarna lub Afroame-rykanie	423	36 (8,5%)	853	68 (8,0%)*	1680	114 (6,8%)
Biała	423	380 (89,8%)	853	765 (89,7%)*	1680	1532 (91,2%)
Więcej niż jedna rasa	423	1 (0,2%)	853	3 (0,4%)*	1680	6 (0,4%)
Nie raportowano	423	1 (0,2%)	853	5 (0,6%)*	1680	4 (0,2%)
Przynależność etniczna, n (%)						
Hiszpańska lub Latynoska	423	9 (2,1%)	853	22 (2,6%)*	1680	47 (2,8%)
Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	423	413 (97,6%)	853	828 (97,1%)*	1680	1630 (97,0%)
Nieznana	423	0 (0,0%)	853	1 (0,1%)*	1680	0 (0,0%)
Masa ciała według kategorii BMI, n (%)						

Parametr	TIV-HD1		TIV-HD1+TIV-HD2		QIV-HD	
		N=443^		N=893^		N=1777^
Niedowaga (<18,5 kg/m ²)	423	0 (0,0%)	853	1 (0,1%)*	1680	17 (1,0%)
Prawidłowa masa ciała (18,5-24,9 kg/m ²)	423	91 (21,5%)	853	173 (20,3%)*	1680	355 (21,1%)
Nadwaga (25-29,9 kg/m ²)	423	156 (36,9%)	853	307 (36,0%)*	1680	565 (33,6%)
Otyłość ≥30 kg/m ²)	423	164 (38,8%)	853	347 (40,7%)*	1680	691 (41,1%)
Brak danych	423	12 (2,8%)	853	25 (2,9%)*	1680	52 (3,1%)
Status palenia, n (%)						
Osoby nigdy nie palące regularnie	443	251 (56,7%)	893	535 (59,9%)*	1777	1033 (58,1%)
Obecnie palacze	443	22 (5,0%)	893	45 (5,0%)*	1777	110 (6,2%)
Byli palacze	443	170 (38,4%)	893	313 (35,1%)*	1777	634 (35,7%)
Choroby towarzyszące, n (%)						
Choroba przewlekła w historii	443	256 (57,8%)	893	478 (53,5%)*	1777	992 (55,8%)
Choroba przewlekła, obecna w momencie włączenia do badania	443	225 (50,8%)	893	410 (45,9%)*	1777	835 (47,0%)
Leczenie towarzyszące, n (%)						
Dowolne	443	332 (74,9%)	893	665 (74,5%)*	1777	1345 (75,7%)
Kategoria 1 ¹	443	254 (57,3%)	893	518 (58,0%)*	1777	1011 (56,9%)
Kategoria 2 ²	443	3 (0,7%)	893	6 (0,7%)*	1777	24 (1,4%)
Kategoria 3 ³	443	6 (1,4%)	893	18 (2,0%)*	1777	44 (2,5%)
Kategoria 4 ⁴	443	216 (48,8%)	893	433 (48,5%)*	1777	876 (49,3%)
Historia szczepień, n (%)						
Szczepienie przeciw grypie otrzymane w ostatnim roku	443	308 (69,5%)	893	641 (71,8%)*	1777	1339 (75,4%)

^ w publikacji *Chang 2019* podano, że przedstawione w tabeli charakterystyki wyjściowe dotyczą populacji FAS jednak liczebność analizowanych grup podana w nagłówku odpowiedniej tabeli jest zgodna z liczebnością grup populacji *per-protocol* (kolejno: N=423 dla TIV-HD1, N=853 dla TIV-HD1+TIV-HD2 oraz 1680 dla QIV-HD). Przedstawione przez autorów liczby i odsetki osób z daną cechą, w zależności od parametru odpowiadają albo populacji szczepionej (kolejno: N=443 dla TIV-HD1, N=893 dla TIV-HD1+TIV-HD2 oraz 1777 dla QIV-HD), albo populacji *per-protocol*. W powyższej tabeli, w nagłówku wymieniono wartości odpowiednie dla najwyższej liczebności analizowanych populacji. Przedstawione wartości (najczęściej liczby i odsetki pacjentów z daną cechą) zaczerpnięto z publikacji *Chang 2019*, dodatkowo zaznaczono liczebność populacji uwzględnionej w ocenie danego parametru.

- 1 leki, które wpływają lub potencjalnie mogą mieć wpływ na ocenę bezpieczeństwa (leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne);
- 2 leki, które wpływają lub potencjalnie mogą mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną (inne szczepionki, produkty krwiopochodne, antybiotyki klas mogących zakłócać odpowiednie testy, leki immunosupresyjne, leki immunomodulujące o właściwościach immunosupresyjnych, leki antyproliferacyjne, np. inhibitory syntezy DNA);
- 3 leki, które wpływają lub potencjalnie mogą mieć wpływ na ocenę bezpieczeństwa i odpowiedź immunologiczną (sterydy/kortykosterydy);
- 4 statyny.

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

Badanie *QHD00013* miało na celu porównanie szczepionki czterowalentnej o zwiększonej zawartości antygenów wirusa grypy (QIV-HD) z wysokodawkową szczepionką trójwalentną (TIV-HD). W analizie własnej, wyniki prezentowano odwrotnie niż w publikacji źródłowej: TIV-HD traktowano jako interwencję a QIV-HD jako komparator.

Pacjentów włączonych do badania *QHD00013* podzielono na trzy grupy, w dwóch z nich stosowano szczepionkę trójwalentną a w trzeciej: szczepionkę czterowalentną. Wszystkie oceniane preparaty to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion uzyskany z wirusów grypy, które były wytwarzane przez firmę Sanofi. Ich skład antygenowy był zgodny z rekomendacjami WHO/FDA na odpowiedni sezon grypowy (2017/2018) dla półkuli północnej. Pierwsza z badanych szczepionek trójwalentnych to licencjonowany produkt o nazwie handlowej Fluzone-High-Dose (odpowiednik produktu Efluelda na rynku amerykańskim), zawierający dwa antygeny wirusów grypy typu A (A/H3N2 i A/H1N1) oraz jeden antygen wirusa grypy B z linii Victoria – opisywana jako TIV-HD1. Kolejną szczepionką trójwalentną był preparat o alternatywnym składzie, w którym obok dwóch antygenów odpowiednich dla szczepów grypy typu A uwzględniono antygen wirusa grypy B z linii Yamagata – TIV-HD2. Z kolei, w wysokodawkowej szczepionce czterowalentnej (QIV-HD) uwzględniono po dwa antygeny dla szczepów grypy typu A (A/H3N2 i A/H1N1) i grypy B (linie Victoria i Yamagata). Każda ze szczepionek zawierała po 60 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu wirusa. Różnice w łącznej zawartości HA pomiędzy szczepionkami o różnej walentności (180 µg HA dla szczepionek TIV-HD oraz 240 µg dla QIV-HD) skutkowały uzyskaniem dawek o różnej objętości (0,5 ml dla TIV-HD i 0,7 ml dla QIV-HD). Wszystkie szczepionki były przeznaczone do podania domięśniowego (w górną część ramienia) w pojedynczej dawce.

Przedmiotem oceny w niniejszym raporcie jest Efluelda, szczepionka TIV-HD, zawierająca dwa antygeny wirusów grypy A oraz antygen wirusa grypy B/Victoria – odpowiada temu szczepionka opisywana jako TIV-HD1 (produkt Fluzone High-Dose, to odpowiednik Efluelda, produkowany przez firmę Sanofi na rynek amerykański). Z kolei, szczepionka QIV-HD stanowi właściwy komparator. Kolejna szczepionka trójwalentna (TIV-HD2) sama w sobie nie stanowi interwencji poszukiwanej w analizie własnej (jako że zawiera antygen grypy B z linii Yamagata zamiast linii Victoria), w związku z czym nie ekstrahowano wyodrębnionych dla niej danych. Jednak, biorąc pod uwagę zakładany brak różnic w bezpieczeństwie i immunogenności względem nieróżniących szczepów, dla obu szczepionek TIV-HD oraz sposób prezentacji

wyników w publikacji źródłowej, tam, gdzie było to odpowiednie, prezentowano również połączone dane dla obu szczepionek TIV-HD (TIV-HD1+TIV-HD2) jako dla właściwej interwencji.

Dane dotyczące interwencji stosowanych w badaniu QHD00013 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu QHD00013; TIV-HD vs QIV-HD (Chang 2019, CT-protocol 2017).

	Interwencja [^]	Kontrola [^]
Rodzaj szczepionki	TIV-HD: inaktywowana wysokodawkowa trójwalentna szczepionka przeciw grypie W badaniu oceniano dwie szczepionki TIV-HD: Pierwsza z nich to licencjonowana szczepionka typu <i>split</i>, produkt Fluzone High-Dose (wytworzana przez Sanofi Pasteur), zawierająca antygeny: ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015 X-275; ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 [NYMC X-263B]; ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 Partia szczepionki: UD19521 Druga z nich to szczepionka typu <i>split</i> o alternatywnym składzie, zawierająca antygeny: ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015 X-275; ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 [NYMC X-263B]; ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013. Partia szczepionki: UD19522. Każda ze szczepionek zawierała łącznie 180 µg hemaglutyniny, po 60 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Objętość dawki: 0,5 ml.	QIV-HD: inaktywowana wysokodawkowa czterowalentna szczepionka przeciw grypie Była to szczepionka typu <i>split</i>, zawierająca antygeny: ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015 X-275; ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 [NYMC X-263B]; ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 Szczepionka zawierała łącznie 240 µg hemaglutyniny, po 60 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Objętość dawki: 0,7 ml. Partia szczepionki: UD19520.
Sposób stosowania	Wszystkie szczepionki wytwarzano w taki sam sposób (za wyjątkiem uwzględnienia dodatkowego antygeny w przypadku QIV-HD) i zawarto w nich odpowiednie antygeny uzyskane z inaktywowanych wirusów namnażanych na zarodkach kurzych. Szczepionki nie zawierały tiomersalu. Ich skład antygenowy był zgodny z rekomendacjami WHO/FDA na sezon 2017/2018 dla półkuli północnej. Szczepionki były dostarczone we wstępnie napełnionych strzykawkach; w dawce o objętości 0,5 ml dla TIV-HD lub 0,7 ml dla QIV-HD. Każdy uczestnik badania otrzymywał pojedynczą dawkę szczepionki, domięśniowo (górna część ramienia).	
Leczenie towarzyszące	W momencie rozpoczęcia badania zbierano informacje o wszystkich lekach przyjmowanych przez uczestników. Szczegółowe udokumentowanie leczenia towarzyszącego stosowanego w trakcie badania, jest wymagane dla wybranych kategorii leków, mogących mieć wpływ na analizę bezpieczeństwa i/lub immunogenności ocenianej szczepionki¹. Ich stosowanie powinno być raportowane od dnia szczepienia do czasu zakończenia obserwacji pod kątem występowania przewidywanych i nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych: ▪ Kategoria 1: leki wpływające lub mogące mieć wpływ na ocenę bezpieczeństwa (leki przeciwgorączkowe, leki przeciwbólowe, NLPZ) ▪ Kategoria 2: leki wpływające lub mogące mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną (inne szczepionki, produkty krwiopochodne, klasy antybiotyków zakłócających przeprowadzone testy biologiczne, leki	

Interwencja [^]	Kontrola [^]
immunosupresyjne, leki immunomodulujące z właściwościami immunosupresyjnymi, leki antyproliferacyjne, w tym inhibitory syntezy DNA) ▪ Kategoria 3: leki wpływające lub mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo oraz odpowiedź immunologiczną (kortykosteroidy) ▪ Kategoria 4: statyny (atorwastatyna, rosuvastatyna, simwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna)	

Źródło danych*Chang 2019, CT-protocol 2017*

- [^] w tabeli przedstawiono dane, dotyczące interwencji i komparatora tak jak przedstawiono je w analizie własnej. Autorzy badania *QHD00013* stosowali odwrotne podejście: QIV-HD była analizowaną interwencją a TIV-HD – komparatorem.
- 1 wymagano podania następujących danych: nazwa handlowa leku lub substancji, przyczyna jego stosowania, kategoria leku, czas stosowania, nie zbierano informacji na temat dawkowania i drogi podania leków. Nie wymagano raportowania stosowania preparatów homeopatycznych, steroidów wziewnych lub do stosowania miejscowego ani leków okulistycznych czy przeznaczonych do stosowania do ucha.

5.4 Immunogenność

W badaniu QHD00013 podstawowym wskaźnikiem rozpatrywanym w ocenie immunogenności był poziom swoistych przeciwciał przeciw hemaglutyninie, specyficznych dla określonych szczepów wirusa grypy, mierzony w teście hamowania hemaglutynacji (HAI, *hemagglutination inhibition assay*). Test HAI wykonywano na próbkach krwi pobranych od pacjentów w momencie rozpoczęcia badania (przed podaniem szczepionki) oraz 28 dni po zaszczepieniu (maksymalnie do 35 dni po szczepieniu). W analizach uwzględniono następujące punkty końcowe: średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT, z ang. *Geometric Mean Titer*) mierzona wyjściowo i po szczepieniu oraz stosunek wartości GMT po szczepieniu względem wartości wyjściowej (GMTR, z ang. *Geometric Mean Titer Ratio*), odsetek serokonwersji (SCR, z ang. *Seroconversion Rate*) i odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR, z ang. *Seroprotection Rate*).

Definicje i sposób oceny punktów końcowych uwzględnionych w analizie immunogenności zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Definicje i sposób oceny punktów końcowych uwzględnionych w analizie immunogenności; badanie QHD00013 (Chang 2019).

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT z ang. <i>Geometric Mean Titer</i>), mierzona wyjściowo i po szczepieniu oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR, z ang. <i>Geometric Mean Titer Ratio</i>)	- ocena w oparciu o wyniki testu hamowania hemaglutynacji (HAI): pomiar poziomu przeciwciał przeciw hemaglutyninie, powodujący zahamowanie hemaglutynacji - GMT: średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA, mierzona wyjściowo oraz 28 dni (+7) po szczepieniu - GMTR 28/0: iloraz średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu i średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem
Odsetek serokonwersji (SCR, z ang. <i>Seroconversion Rate</i>),	- ocena w oparciu o wyniki testu hamowania hemaglutynacji (HAI): pomiar poziomu przeciwciał przeciw hemaglutyninie, powodujący zahamowanie hemaglutynacji - odsetek pacjentów z wyjściowym mianem przeciwciał anty-HA <10 i mianem ≥40 28 dni (+7) po szczepieniu lub z wyjściowym mianem ≥10 i ≥4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu
Odsetek seroprotekcji (SPR, z ang. <i>Seroprotection Rate</i>)	- ocena w oparciu o wyniki testu hamowania hemaglutynacji (HAI): pomiar poziomu przeciwciał przeciw hemaglutyninie, powodujący zahamowanie hemaglutynacji - odsetek pacjentów z mianem przeciwciał anty-HA ≥40 - pomiar wykonywany wyjściowo i 28 dni (+7) po szczepieniu

Ocenę wymienionych powyżej parametrów prowadzono odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy. Jak opisano powyżej, celem niniejszego raportu była ocena immunogenności trójwalentnej inaktywowanej szczepionki wysokodawkowej, zawierającej dwa antygeny wirusów grypy typu A i antygen wirusa grypy B z linii Victoria (produkt Efluelda lub jej odpowiednik), w porównaniu do odpowiedniej

wysokodawkowej szczepionki czterowalentnej, QIV-HD. Analizowano odpowiedź immunologiczną względem antygenów nieróżniących, zawartych w obu porównywanych szczepionkach. Biorąc pod uwagę założenia niniejszego raportu oraz dostępność danych źródłowych, w dalszej części rozdziału prezentowano następujące dane:

- dla szczepów wirusa grypy A: dane dla szczepionki trójwalentnej zawierającej antygen B/Victoria (TIV-HD1) i połączone dane dla obu szczepionek trójwalentnych (TIV-HD1+TIV-HD2) oraz dane dla komparatora: QIV-HD (porównania TIV-HD1 vs QIV-HD i TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD),
- dla szczepu wirusa grypy B, należącego do linii genetycznej Victoria: dane dla szczepionki trójwalentnej zawierającej antygen B/Victoria (TIV-HD1) oraz dane dla komparatora: QIV-HD (porównanie TIV-HD1 vs QIV-HD).

Analiza immunogenności została przeprowadzona zgodnie z podejściem *per-protocol*: w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badaną szczepionkę i dla których dostępny był wynik oznaczenia miana przeciwciał anti-HA dla co najmniej jednego szczepu, po szczepieniu oraz nie odnotowano poważnych odstępstw od protokołu. Liczebność analizowanych grup wyniosła kolejno: 423 osób dla grupy TIV-HD1, 853 pacjentów dla połączonej grupy TIV-HD1+TIV-HD2 oraz 1680 osób dla QIV-HD.

Dodatkowo, w losowo wybranej podgrupie pacjentów włączonych do badania *QHD00013* wykonano rozszerzoną analizę immunogenności, z uwzględnieniem innych metod pomiaru poziomu swoistych przeciwciał przeciwgrypowych (dane opisano w dalszej części rozdziału).

W tabelach przedstawionych w dalszej części rozdziału, wyniki istotne statystycznie przy porównaniu analizowanych interwencji zaznaczono pogrubioną czcionką. Obliczenia własne, przeprowadzone na podstawie dostępnych danych, oznaczono symbolem *.

5.4.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

Dane dotyczące średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA mierzonego wyjściowo (GMT 0) i 28 (+7) dni po szczepieniu (GMT 28) oraz stosunku średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0) zebrano w tabeli poniżej. Dodatkowo, przedstawiono w niej wyniki obliczeń własnych: stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał obserwowanych po szczepieniu TIV-HD vs QIV-HD (GMTR 28).

Tabela 16. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (Chang 2019, CT 2025).

Szczep	TIV-HD1, N=423			TIV-HD1+TIV-HD2, N=853			QIV-HD, N=1680			TIV-HD1 vs QIV-HD#	TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD#
	CT 2025, Chang 2019^			Chang 2019			Chang 2019				
	GMT 0 (95% CI)	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28/0 (95% CI)	GMT 0 (95% CI)	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28/0 (95% CI)	GMT 0 (95% CI)	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28/0 (95% CI)	GMTR 28 (95% CI)*	GMTR 28 (95% CI)*
A/H1N1	bd.	387 (339; 442) [N=423]	5,57 (4,85; 6,39) [N=420]	72,8 (66,0, 80,3) [N=848]	374 (341, 411) [N=853]	5,14 (4,67, 5,66) [N=848]	70,9 (66,1; 75,9) [N=1669]	312 (292; 332) [N=1680]	4,38 (4,11; 4,66) [N=1669]	1,24 (1,07; 1,44)	1,20 (1,07; 1,34)
A/H3N2	bd	588 (513; 673) [N=423]	4,82 (4,24; 5,48) [N=420]	122 (109, 135) [N=848]	594 (540, 653) [N=853]	4,88 (4,45, 5,35) [N=848]	121 (111, 130) [N=1668]	563 (525, 603) [N=1679]	4,65 (4,35, 4,98) [N=1668]	1,04 (0,90; 1,22)	1,06 (0,94; 1,19)
B Victo- ria	142 (125, 160) [N=421]	476 (426; 532) [N=423]	3,35 (2,99; 3,76) [N=421]	—	—	—	162 (152, 172) [N=1669]	516 (488, 545) [N=1680]	3,17 (2,99, 3,35) [N=1669]	0,92 (0,81; 1,04)	—

Kolorem zielonym zaznaczono spełnienie kryterium *non-inferiority*.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ dane dotyczące szczepów wirusa grypy A zaczerpnięto z serwisu *clinicaltrials.gov* (CT 2025), a dane dla szczepu wirusa grypy B pochodzą z publikacji Chang 2019.

zgodnie z informacją podaną przez autorów w publikacji Chang 2019 wyniki analiz dodatkowych (ocena *non-inferiority* w populacji FAS, analiza kowariancji dla mian przeciwciał po szczepieniu, z dopasowaniem względem wartości wyjściowych) były zgodne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej – wyniki tych analiz nie są dostępne.

Zarówno po podaniu szczepionki TIV-HD, jak i QIV-HD odnotowano kilkukrotne zwiększenie miana przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym szczepom wirusa grypy, względem wartości wyjściowej. We wszystkich ocenianych grupach stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0) wyniósł pomiędzy 4 a 6 dla antygenu A/H1N1, prawie 5 dla antygenu A/H3N2 i około 3 dla antygenu B/Victoria. Uzyskane wyniki wskazywały na skuteczność ocenianych szczepionek wysokodawkowych w zakresie indukowania odpowiedzi immunologicznej na każdy z rozpatrywanych szczepów wirusa grypy w populacji osób starszych.

Autorzy badania QHD00013 jako kryterium wymagane do wykazania niemniejszej immunogenności QIV-HD względem TIV-HD w odniesieniu do średniego miana przeciwciał, ocenianego odrębnie dla każdego ze wspólnych szczepów, zdefiniowali stwierdzenie dolnej granicy dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy $\log_{10}$ (GMT 28) pomiędzy szczepionkami wynoszącej $>\log_{10} (1/1,5)$ (co odpowiada dolnemu CI dla GMTR 28 $>0,67$). W analizie własnej takie samo kryterium *non-inferiority* zastosowano dla porównań TIV-HD1 vs QIV-HD i TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD.

We wszystkich przeprowadzonych analizach oceniających **stosunek GMTR 28** TIV-HD względem QIV-HD spełnione zostało zakładane kryterium *non-inferiority*, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność wysokodawkowej szczepionki trójwalentnej w porównaniu ze szczepionką czterowalentną wobec ocenianych szczepów wirusa grypy: A/H1N1, A/H3N2 i B/Victoria.

W większości przypadków, oba typy szczepionek (TIV-HD, QIV-HD) wywoływały podobną odpowiedź na oceniany szczep. Pewne różnice odnotowano jedynie w przypadku antygenu A/H1N1: wartość GMTR 28 po szczepieniu TIV-HD była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do QIV-HD i wyniosła 1,24 (95% CI: 1,07; 1,44) dla porównania TIV-HD1 vs QIV-HD oraz 1,20 (95% CI: 1,07; 1,34) dla TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD. Jednak kryterium wyższej skuteczności (*superiority*), zdefiniowane przez autorów badania na potrzeby innych analiz (dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy $\log_{10}$ [GMT 28] pomiędzy szczepionkami $>\log_{10} [1,5]$, odpowiadająca dolnemu CI dla GMTR 28 $>1,5$) nie zostało spełnione.

Ogółem, zarówno po szczepieniu TIV-HD, jak i QIV-HD obserwowano kilkukrotny wzrost miana swoistych przeciwciał przeciw hemaglutyninie, i oba typy szczepionek wykazywały podobnie silne działanie indukujące odpowiedź immunologiczną na każdy z rozpatrywanych szczepów (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria).

5.4.1.1 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMT 0, GMT 28) oraz stosunku średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR

28/0) dla podgrup wyróżnionych w zależności od wyjściowego statusu serologicznego lub historii szczepień przeciwko grypie. Dodatkowo, przedstawiono w niej wyniki obliczeń własnych: stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał uzyskanych po podaniu TIV-HD vs QIV-HD (GMTR 28).

Tabela 17. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR); analiza w podgrupach; TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (Chang 2019).

Szczep	Podgrupa	TIV-HD1 ¹		TIV-HD1+TIV-HD2 ²		QIV-HD ³		TIV-HD1 vs QIV-HD	TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD
		N	GMT 28 (95% CI)	N	GMT 28 (95% CI)	N	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28 (95% CI)*	GMTR 28 (95% CI)*
Podgrupy wyróżnione w zależności od wyjściowego statusu serologicznego									
A/H1N1	pacjenci wyjściowo seropozytywni (HAI ≥10)	390	413 (362, 470)	792	396 (361, 434)	1529	338 (318, 360)	1,22 (1,06; 1,41)	1,17 (1,05; 1,31)
	pacjenci wyjściowo seronegatywni (HAI <10)	30	173 (81,3, 370)	56	170 (99,8, 290)	140	120 (88.3, 164)	1,44 (0,64; 3,27)	1,42 (0,76; 2,62)
A/H3N2	pacjenci wyjściowo seropozytywni (HAI ≥10)	395	645 (565, 736)	796	646 (589, 709)	1569	613 (573, 655)	1,05 (0,91; 1,22)	1,05 (0,94; 1,18)
	pacjenci wyjściowo seronegatywni (HAI <10)	25	134 (62,3, 286)	52	162 (94,2, 279)	99	138 (92.4, 206)	0,97 (0,41; 2,30)	1,17 (0,60; 2,31)
B Victoria	pacjenci wyjściowo seropozytywni (HAI ≥10)	413	470 (420, 526)	—	—	1643	516 (488, 545)	0,91 (0,80; 1,03)	—
	pacjenci wyjściowo seronegatywni (HAI <10)	8	795 (224, 2822)	—	—	26	351 (178, 695)	2,26 (0,54; 9,54)	—
Podgrupy wyróżnione w zależności od historii szczepień przeciwko grypie									
A/H1N1	pacjenci nieszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	124	649 (500, 843)	228	645 (533, 780)	393	502 (437, 577)	1,29 (0,96; 1,74)	1,28 (1,02; 1,63)
	pacjenci zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	296	314 (270, 364)	616	306 (276, 339)	1265	266 (248, 286)	1,18 (1,00; 1,39)	1,15 (1,02; 1,30)
A/H3N2	pacjenci nieszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	124	839 (638, 1104)	228	932 (768, 1131)	393	881 (762, 1020)	0,95 (0,70; 1,30)	1,06 (0,83; 1,35)
	pacjenci zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	296	504 (432, 587)	616	503 (451, 590)	1264	484 (448, 523)	1,04 (0,88; 1,24)	1,04 (0,89; 1,21)
B Victoria	pacjenci nieszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	124	642 (518, 796)	—	—	393	810 (721, 910)	0,79 (0,62; 1,01)	—

Efluelda

trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

Szczep	Podgrupa	TIV-HD1 ¹		TIV-HD1+TIV-HD2 ²		QIV-HD ³		TIV-HD1 vs QIV-HD	TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD
		N	GMT 28 (95% CI)	N	GMT 28 (95% CI)	N	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28 (95% CI)*	GMTR 28 (95% CI)*
	pacjenci zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	296	418 (367, 475)	–	–	1265	447 (421, 475)	0,94 (0,81; 1,08)	–

Kolorem zielonym zaznaczono spełnienie kryterium *non-inferiority*.

- 1 wyjściowo, odsetek pacjentów seronegatywnych (miano przeciwciał anty-HA <10) wyniósł 1,9% (8/421) dla szczepu B/Victoria, brak danych dla pozostałych ocenianych szczepów;
- 2 wyjściowo, odsetek pacjentów seronegatywnych (miano przeciwciał anty-HA <10) wyniósł 6,6% (56/848) dla szczepu A/H1N1, 6,1% (52/848) dla szczepu A/H3N2,
- 3 wyjściowo, odsetek pacjentów seronegatywnych (miano przeciwciał anty-HA <10) wyniósł 8,4% (140/1669) dla szczepu A/H1N1, 5,9% (99/1668) dla szczepu A/H3N2, 1,6% (26/1669) dla szczepu B/Victoria.

Wyjściowo, u ponad 90% pacjentów w każdej z analizowanych grup wykrywalne były przeciwciała anty-HA (≥ 10), specyficzne dla rozpatrywanych szczepów wirusa grypy. W większości przypadków, po podaniu szczepionki wysokodawkowej (TIV-HD lub QIV-HD) w podgrupie pacjentów wyjściowo seropozytywnych obserwowano wyższe średnie miano przeciwciał anty-HA niż wśród osób wyjściowo seronegatywnych (z wyjątkiem oceny względem antygenu B/Victoria dla grupy TIV-HD1). Z kolei, w analizie w podgrupach wyodrębnionych w zależności od historii szczepień przeciw grypie zaobserwowano następujące zależności: w każdej z analizowanych grup, wśród pacjentów zaszczepionych przeciwko grypie w ciągu ostatniego roku średnie miana przeciwciał anty-HA, specyficznych dla poszczególnych antygenów wirusa grypy były niższe niż u osób nieszczepionych przeciw grypie w ostatnim roku.

Opisane powyżej zależności obserwowano zarówno wśród osób szczepionych TIV-HD, jak i u pacjentów, którym podano szczepionkę QIV-HD. Podobnie jak wyniki uzyskane w analizie głównej, wyniki analizy podgrup wyróżnionych w zależności od statusu serologicznego lub historii szczepień przeciw grypie wskazywały na podobnie wysoką skuteczność obu szczepionek wysokodawkowych w zakresie indukowania odpowiedzi immunologiczną na każdy z ocenianych szczepów wirusa grypy (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria). We wszystkich przypadkach spełniono kryterium *non-inferiority*.

5.4.2 Serokonwersja (SCR)

Kolejny parametr uwzględniony w ocenie immunogenności, obliczany w oparciu o wyniki testu hamowania hemaglutynacji wykonywanego wyjściowo oraz 28 dni (+7) po szczepieniu to odsetek serokonwersji (SCR, z ang. *Seroconversion Rate*). Wskaźnik SCR oceniano odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy i definiowano go jako odsetek pacjentów z wyjściowym mianem swoistych przeciwciał anty-HA < 10 i mianem ≥ 40 po szczepieniu lub z wyjściowym mianem ≥ 10 i ≥ 4 -krotnym wzrostem miana po szczepieniu. W ocenie występowania różnic pomiędzy grupami uwzględniono oszacowania autorów badania (różnica w odsetkach serokonwersji) oraz obliczenia własne (parametry: RB [korzyść względna, *Relative Benefit*] i RD [różnica ryzyka, *Risk Difference*]). Dane dotyczące odsetka SCR zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 18. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie *QHD00013* (Chang 2019, CT 2025).

Szczep	TIV-HD1, N=423 ¹		TIV-HD1+TIV-HD2, N=853 ²		QIV-HD, N=1680 ³		TIV-HD1 vs QIV-HD [#]			TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD [#]		
	CT 2025, Chang 2019 [^]		Chang 2019		Chang 2019							
	N	SCR: n (%) [95% CI]	N	SCR: n (%) [95% CI]	N	SCR: n (%) [95% CI]	różnica [p.p.] (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	różnica [p.p.] (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
A/H1N1	420	236* (56,2%) [51,3%; 61,0%]	848	455* (53,7%) [50,2%, 57,1%]	1669	841* (50,4%) [48,0%; 52,8%]	b.d.	1,12 (1,01; 1,23) p = 0,0276	0,06 (0,00; 0,11) NNT = 18 (9; 207) p = 0,0325	3,27 (-0,86; 7,37) &	1,06 (0,98; 1,15) p = 0,1174,	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1207
A/H3N2	420	222* (52,9%) [48,0%; 57,7%]	848	428* (50,5%) [47,1%, 53,9%]	1668	831* (49,8%) [47,3%, 52,2%]	b.d.	1,06 (0,96; 1,18) p = 0,2572	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2653	0,71 (-3,42; 4,83) &	1,01 (0,93; 1,10) p = 0,7568	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7573
B Victoria	421	164* (39,0%) [34,3%; 43,8%]	—	—	1669	609* (36,5%) [34,2%, 38,9%]	2,41 (-2,70; 7,66) &	1,07 (0,93; 1,22) p = 0,3435,	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3526	—	—	—

Kolorem zielonym zaznaczono spełnienie kryterium *non-inferiority*.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] dane dotyczące szczepów wirusa grypy A zaczerpnięto z serwisu *clinicaltrials.gov* (CT 2025), a dane dla szczepu wirusa grypy B pochodzą z publikacji Chang 2019.[#] zgodnie z informacją podaną przez autorów w publikacji Chang 2019 wyniki analiz dodatkowych (ocena *non-inferiority* w populacji FAS, analiza kowariancji dla mian przeciwciał po szczepieniu, z dopasowaniem względem wartości wyjściowych) były zgodne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej – wyniki tych analiz nie są dostępne.

& na podstawie Chang 2019: w publikacji dane zostały przedstawione w odwrotnym kierunku: dla porównania QIV-HD vs TIV-HD;

1 wyjściowo, odsetek pacjentów seronegatywnych (miano przeciwciał anty-HA <10) wyniósł 1,9% (8/421) dla szczepu B/Victoria, brak danych dla pozostałych ocenianych szczepów;

2 wyjściowo, odsetek pacjentów seronegatywnych (miano przeciwciał anty-HA <10) wyniósł 6,6% (56/848) dla szczepu A/H1N1, 6,1% (52/848) dla szczepu A/H3N2,

3 wyjściowo, odsetek pacjentów seronegatywnych (miano przeciwciał anty-HA <10) wyniósł 8,4% (140/1669) dla szczepu A/H1N1, 5,9% (99/1668) dla szczepu A/H3N2, 1,6% (26/1669) dla szczepu B/Victoria.

W grupie pacjentów, którym podano szczepionkę TIV-HD1, odsetek serokonwersji był równy 39% dla antygeny B/Victoria, 56% dla antygeny A/H1N1 i 53% dla A/H3N2. W grupie uwzględniającej połączone dane dla obu szczepionek trójwalentnych dostępne wyniki były zbliżone, wartości SCR wyniosły 54% dla antygeny A/H1N1 i 51% dla A/H3N2. Z kolei, wśród osób szczepionych QIV-HD odsetki serokonwersji były równe kolejno: 50% względem A/H1N1, 50% dla A/H3N2 oraz 37% dla B/Victoria.

Analogicznie jak w przypadku oceny GMT, kryterium *non-inferiority* zdefiniowane przez autorów badania QHD00013 dla porównania QIV-HD vs TIV-HD wykorzystano w analizie własnej dla odwrotnych porównań (TIV-HD1 vs QIV-HD i TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD). Dla każdego ze wspólnych antygenów jako kryterium nie mniejszej immunogenności przyjęto stwierdzenie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetkach serokonwersji $> -10\%$. Próg ten uzyskano w każdym z dostępnych porównań, co świadczy o nie mniejszej immunogenności wysokodawkowej szczepionki trójwalentnej w porównaniu do QIV-HD, względem ocenianych szczepów wirusa grypy.

Kryterium wyższej skuteczności (*superiority*), zdefiniowane przez autorów badania na potrzeby innych analiz, wyznaczone jako dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach serokonwersji $>10\%$, nie zostało spełnione w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Przy porównaniu różnic pomiędzy szczepionkami TIV-HD vs QIV-HD uwzględniono także parametry korzyści względnej, RB i różnicy ryzyka, RD (obliczenia własne na podstawie dostępnych danych). W większości prowadzonych analiz nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka serokonwersji, co wskazywało na zbliżoną skuteczność obu szczepionek (TIV-HD, QIV-HD) w zakresie indukowania odpowiedzi immunologicznej na oceniane szczepy wirusa grypy.

Ogółem, uzyskane wyniki wskazują na porównywalną immunogenność obu typów wysokodawkowych szczepionek przeciw grypie, względem każdego z rozpatrywanych szczepów (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria).

5.4.2.1 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące odsetka serokonwersji (SCR) uzyskanego w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyjściowego statusu serologicznego lub historii szczepień przeciwko grypie.

Tabela 19. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (Chang 2019).

Szczep	Podgrupa	TIV-HD1		TIV-HD1+TIV-HD2		QIV-HD		TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
		N	SCR: n (%) [95% CI]	N	SCR: n (%) [95% CI]	N	SCR: n (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Podgrupy wyróżnione w zależności od wyjściowego statusu serologicznego											
A/H1N1	pacjenci wyjściowo seropozytywni (HAI ≥10)	390	211 (54,1%) [49,0%, 59,1%]	792	411 (51,9%) [48,3%, 55,4%]	1529	743 (48,6%) [46,1%, 51,1%]	1,11 (1,00; 1,24) p = 0,0449	0,06 (0,00; 0,11) p = 0,0515	1,07 (0,98; 1,16) p = 0,1279	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1314
	pacjenci wyjściowo seronegatywni (HAI <10)	30	25 (83,3%) [65,3%, 94,4%]	56	44 (78,6%) [65,6%, 88,4%]	140	98 (70,0%) [61,7%, 77,4%]	1,19 (0,98; 1,44) p = 0,0771	0,13 (-0,02; 0,29) p = 0,0886	1,12 (0,94; 1,34) p = 0,1946	0,09 (-0,05; 0,22) p = 0,2017
A/H3N2	pacjenci wyjściowo seropozytywni (HAI ≥10)	395	204 (51,6%) [46,6%, 56,7%]	796	391 (49,1%) [45,6%, 52,7%]	1569	761 (48,5%) [46,0%, 51,0%]	1,06 (0,96; 1,19) p = 0,2553	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2638	1,01 (0,93; 1,10) p = 0,7758	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7762
	pacjenci wyjściowo seronegatywni (HAI <10)	25	18 (72,0%) [50,6%, 87,9%]	52	37 (71,2%) [56,9%, 82,9%]	99	69 (69,7%) [59,6%, 78,5%]	1,03 (0,78; 1,36) p = 0,8180	0,02 (-0,17; 0,22) p = 0,8196	1,02 (0,82; 1,27) p = 0,8514	0,01 (-0,14; 0,17) p = 0,8518
B Victoria	pacjenci wyjściowo seropozytywni (HAI ≥10)	413	156 (37,8%) [33,1%, 42,6%]	—	—	1643	588 (35,8%) [33,5%, 38,2%]	1,06 (0,92; 1,21) p = 0,4490	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4562	—	—
	pacjenci wyjściowo seronegatywni (HAI <10)	8	8 (100,0%) [63,1%, 100,0%]	—	—	26	22 (84,6%) [65,1%, 95,6%]	1,13 (0,90; 1,43) p = 0,2892	0,15 (-0,05; 0,36) p = 0,1419	—	—
Podgrupy wyróżnione w zależności od historii szczepień przeciwko grypie											
A/H1N1	pacjenci nieszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	124	78 (62,9%) [53,8%, 71,4%]	228	146 (64,0%) [57,4%, 70,3%]	389	259 (66,6%) [61,7%, 71,3%]	0,94 (0,81; 1,10) p = 0,4649	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4578	0,96 (0,85; 1,08) p = 0,5245	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,5221
	pacjenci zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	293	157 (53,6%) [47,7%, 59,4%]	611	304 (49,8%) [45,7%, 53,8%]	1258	567 (45,1%) [42,3%, 47,9%]	1,19 (1,05; 1,34) p = 0,0058	0,09 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 46) p = 0,0085	1,10 (1,00; 1,22) p = 0,0535	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0571

Szczep	Podgrupa	TIV-HD1		TIV-HD1+TIV-HD2		QIV-HD		TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
		N	SCR: n (%) [95% CI]	N	SCR: n (%) [95% CI]	N	SCR: n (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
A/H3N2	pacjenci nieszczeni przeciwko grypie w ostatnim roku	124	88 (71,0%) [62,1%, 78,8%]	228	161 (70,6%) [64,2%, 76,4%]	389	275 (70,7%) [65,9%, 75,2%]	1,00 (0,88; 1,14) p = 0,9534	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9534	1,00 (0,90; 1,11) p = 0,9832	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9832
	pacjenci zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	293	133 (45,4%) [39,6%, 51,3%]	611	263 (43,0%) [39,1%, 47,1%]	1257	544 (43,3%) [40,5%, 46,1%]	1,05 (0,91; 1,21) p = 0,5061	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5122	0,99 (0,89; 1,11) p = 0,9239	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9239
B Victoria	pacjenci nieszczeni przeciwko grypie w ostatnim roku	124	67 (54,0%) [44,9%, 63,0%]	–	–	389	235 (60,4%) [55,4%, 65,3%]	0,89 (0,75; 1,07) p = 0,2274	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2125	–	–
	pacjenci zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	294	96 (32,7%) [27,3%, 38,3%]	–	–	1258	364 (28,9%) [26,4%, 31,5%]	1,13 (0,94; 1,36) p = 0,2017	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2181	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie w podgrupach wyróżnionych w zależności od statusu serologicznego lub historii szczepień przeciw grypie, odsetki serokonwersji względem szczepów grypy typu A wynosiły od 45% do 83% dla grupy TIV-HD1 oraz od 43% do 79% dla połączonej grupy TIV-HD1+TIV-HD2 (w obu przypadkach obserwowano bardzo zbliżone wyniki). Z kolei, w grupie kontrolnej (QIV-HD) wartości SCR wahały się od 43% do 71% dla poszczególnych szczepów wirusa grypy typu A. W ocenie prowadzonej względem szczepu B/Victoria, w grupie TIV-HD1 odnotowano odsetki SCR wynoszące od 33% do 100% a w grupie QIV-HD: od 29% do 85%. Występowanie różnic pomiędzy grupami oceniano za pomocą następujących parametrów: RB (korzyść względna) i RD (różnica ryzyka) (obliczenia własne na podstawie dostępnych danych). W zdecydowanej większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika SCR. Jedynym wyjątkiem była analiza prowadzona w podgrupie osób zaszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku, dla antygeny A/H1N1; porównanie TIV-HD1 vs QIV-HD: RB = 1,19 (95% CI: 1,05; 1,34), p = 0,0058, RD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,15), NNT = 12, p = 0,0085.

Dla każdego z rozpatrywanych szczepów wirusa grypy, wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych oraz u osób nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku stwierdzono wyższe odsetki serokonwersji niż w odpowiednich, dopełniających podgrupach. Takie zależności zaobserwowano zarówno wśród osób szczepionych TIV-HD, jak i u pacjentów, którym podano szczepionkę QIV-HD.

Ogółem, wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych w zależności od statusu serologicznego lub historii szczepień przeciw grypie wskazywały na podobnie wysoką immunogenność obu szczepionek wysokodawkowych (TIV-HD, QIV-HD) względem każdego z ocenianych szczepów wirusa grypy (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria).

5.4.3 Seroprotekcja (SPR)

Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR, z ang. *Seroprotection Rate*) definiowano jako odsetek pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał anti-HA ≥ 40 . Wskaźnik SPR oceniano odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy uwzględnionego w ocenianej szczepionce, a pomiaru dokonywano za pomocą testu hamowania hemaglutynacji (HAI), wyjściowo oraz 28 dni (+7) po szczepieniu. Dostępne dane zebrano w kolejnej tabeli. Przedstawiono w niej również wyniki obliczeń własnych, badających występowanie różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego: parametry RB (korzyść względna, *Relative Benefit*) i RD (różnica ryzyka, *Risk Difference*).

Tabela 20. Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (CT 2025).

Szczep	TIV-HD1, N=423		TIV-HD1+TIV-HD2, N=853		QIV-HD, N=1680		TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
	SPR 0: n (%) [95% CI]	SPR 28: n (%) [95% CI]	SPR 0: n (%)	SPR 28: n (%)	SPR 0: n (%) [95% CI]	SPR 28: n (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
A/H1N1	285* (67,9%) [63,2%; 72,3%] [N=420]	409* (96,7%) [94,5%; 98,2%] [N=423]	586 (68,9%) [N=850]*	820 (96,1%) [N=853]*	1158* (69,4%) [67,2%; 71,6%] [N=1669]	1598* (95,1%) [94,0%; 96,1%] [N=1680]	1,02 (1,00; 1,04) p = 0,1207	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1221	1,01 (0,99; 1,03) p = 0,2299	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2304
A/H3N2	328* (78,1%) [73,8%; 82,0%] [N=420]	410* (96,9%) [94,8%; 98,4%] [N=423]	663 (78,0%) [N=850]*	826 (96,8%) [N=853]*	1291* (77,4%) [75,3%; 79,4%] [N=1668]	1627* (96,9%) [96,0%; 97,7%] [N=1679]	1,00 (0,98; 1,02) p = 0,9798	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9798	1,00 (0,98; 1,01) p = 0,9259	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,9259
B Victo- ria	370* (87,9%) [84,4%; 90,8%] [N=421]	419* (99,1%) [97,6%; 99,7%] [N=423]	—	—	1484* (88,9%) [87,2%; 90,3%] [N=1669]	1663* (99,0%) [98,5%; 99,5%] [N=1680]	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,9005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9005	—	—

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Już w momencie rozpoczęcia badania, w każdej z analizowanych grup odsetki pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał (≥ 40) specyficznych dla poszczególnych szczepów wirusa grypy wynosiły blisko 70% lub więcej. Zarówno szczepienie TIV-HD, jak i QIV-HD skutkowało uzyskaniem miana przeciwciał anty-HA ≥ 40 u większości zaszczepionych osób – w obu grupach wskaźniki SPR wzrosły do wartości równej przynajmniej 96% dla każdego z rozpatrywanych szczepów. W wykonanych analizach, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka SPR po szczepieniu, co świadczyło o podobnej immunogenności obu szczepionek względem A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria.

5.4.4 Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Wyniki oceniono również w kontekście spełnienia kryteriów EMA oraz FDA, tzn. czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich trzech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce. Kryteria te oparte są o wyniki oceny trzech parametrów: stosunku GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem (w badaniu QHD00013 pomiaru dokonywano wyjściowo oraz 28 dni [+7] po szczepieniu), odsetka osób uzyskujących seroprotekcję (SPR) oraz odsetka serokonwersji (SCR) i wyznaczają wartości, powyżej których efekt immunogennego działania szczepionki można uznać za skuteczny. W tabeli poniżej podsumowano wartości poszczególnych progów dla danych parametrów.

Tabela 21. 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.
GMTR	>2,5	>2	–	–
SCR	>40%	>30%	dolna granica 95% CI $\geq 40\%$	dolna granica 95% CI $\geq 30\%$
SPR	>70%	>60%	dolna granica 95% CI $\geq 70\%$	dolna granica 95% CI $\geq 60\%$

W tabeli powyżej przedstawiono zarówno kryteria dla populacji osób poniżej 60 lub 65 roku życia, jak i dla osób starszych, jednak z uwagi na fakt, że w opisywanym badaniu uwzględniono wyłącznie w pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w dalszej ocenie zastosowano jedynie kryteria dla populacji osób starszych (>60 r.ż. lub ≥ 65 r.ż.).

Istotność odpowiedzi immunologicznej w ocenianym badaniu, po zastosowaniu szczepionki TIV-HD podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki TIV-HD; badanie *QHD00013*.

Szczepionka	Szczep	EMA			FDA	
		SPR	SCR	GMTR	SPR	SCR
TIV-HD1	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
TIV-HD1+TIV-HD2	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	bd.	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	bd.	Tak

W wszystkich wykonanych ocenach zaobserwowano wystąpienie istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu TIV-HD, zarówno przy uwzględnieniu kryteriów EMA, jak również kryteriów FDA, wyniki wskazują więc na bardzo dobrą skuteczność szczepionki w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej u szczepionych osób, a co za tym idzie – ochronę przed wirusem grypy.

5.4.5 Rozszerzona ocena immunogenności

Kluczowe znaczenie w ocenie immunogenności szczepionek przeciw grypie ma test HAI z pomiarem poziomu przeciwciał przeciw hemaglutyninie. Autorzy badania *QHD00013* zaplanowali ponadto przeprowadzenie oceny dodatkowej, wykorzystującej inne metody laboratoryjne służące do pomiaru swoistych przeciwciał przeciwgrypowych, co pozwoliło na poszerzenie oceny skuteczności szczepienia. W ramach rozszerzonej oceny immunogenności oceniano następujące parametry:

- ocena miana funkcjonalnych przeciwciał, zdolnych do neutralizowania wirusa grypy mierzona w teście seroneutralizacji (metoda immunoenzymatyczna, ELISA),
- ocena miana przeciwciał przeciwko neuraminidazie, powodujących zahamowanie jej aktywności enzymatycznej (ELLA).

W publikacji *Chang 2019* podano, że opisane analizy miały charakter eksploracyjny. Analogicznie jak w przypadku oceny prowadzonej w oparciu o wyniki testu HAI, w rozszerzonej ocenie immunogenności wykorzystano próbki krwi pobrane od pacjentów w momencie rozpoczęcia badania (przed podaniem szczepionki) oraz 28 dni (+7) po zaszczepieniu. Ocenę prowadzono odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy (w przypadku pomiaru przeciwciał przeciwko neuraminidazie w analizach uwzględniono wyłącznie szczepy wirusa grypy typu A).

Rozszerzona ocena immunogenności została przeprowadzona w podgrupie obejmującej po 100 losowo wybranych pacjentów z każdej z grup z dostępnym wynikiem testu seroneutralizacji dla co najmniej

jednego szczepu (po szczepieniu). Liczebność grup uwzględnionych w niniejszej analizie wyniosła kolejno: 102 osoby dla grupy TIV-HD1, 201 pacjentów dla połączonej grupy TIV-HD1+TIV-HD2 oraz 102 osoby dla QIV-HD.

Jak wspomniano powyżej, w teście seroneutralizacji, mierzono średnie miano przeciwciał zdolnych do neutralizowania wirusa grypy (wyjściowo i po szczepieniu). W oparciu o jego wyniki obliczano następujące parametry: średnia geometryczna miana przeciwciał neutralizujących (GMT 0, GMT 28) i stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0), liczba pacjentów z mianem przeciwciał wynoszącym ≥ 20 , ≥ 40 i ≥ 80 po zaszczepieniu, liczba uczestników badania z ≥ 2 - lub ≥ 4 -krotnym wzrostem miana przeciwciał po podaniu szczepionki oraz liczba osób z wykrywalnymi przeciwciałami neutralizującymi (miano ≥ 10), wyjściowo i po szczepieniu.

W kolejnej tabeli zebrano dane dotyczące średniej geometrycznej miana przeciwciał neutralizujących (GMT 0, GMT 28) oraz stosunku średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0).

Tabela 23. Średnia geometryczna miana przeciwciał neutralizujących (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR); test seroneutralizacji; TIV-HD vs QIV-HD, badanie *QHD00013* (*Chang 2019, CT 2025*).

Szczep	TIV-HD1, N=102			TIV-HD1+TIV-HD2, N=201			QIV-HD, N=102			TIV-HD1 vs QIV-HD	TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD
	CT 2025, Chang 2019			Chang 2019			Chang 2019				
	GMT 0 (95% CI)	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28/0 (95% CI)	GMT 0 (95% CI)	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28/0 (95% CI)	GMT 0 (95% CI)	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28/0 (95% CI)	GMTR 28 (95% CI)*	GMTR 28 (95% CI)*
A/H1N1	427 (328; 556) [N=100]	2050 (1564; 2687) [N=102]	5,05 (3,86; 6,60) [N=100]	421 (347, 511) [N=199]	1862 (1557, 2227) [N=201]	4,53 (3,78, 5,42) [N=199]	412 (306, 555) [N=102]	2229 (1789, 2776) [N=102]	5,40 (3,90, 7,48) [N=102]	0,92 (0,54; 1,30)	0,84 (0,63; 1,11)
A/H3N2	536 (436; 660) [N=100]	1327 (1056; 1667) [N=102]	2,50 (2,04; 3,06) [N=100]	564 (491, 648) [N=199]	1314 (1132, 1526) [N=201]	2,34 (2,04, 2,70) [N=199]	497 (417, 592) [N=102]	1404 (1133, 1741) [N=102]	2,83 (2,31, 3,46) [N=102]	0,95 (0,69; 1,29)	0,94 (0,72; 1,22)
B Victo- ria	452 (367, 556) [N=100]	1114 (916, 1354) [N=102]	2,47 (2,04, 2,99) [N=100]	—	—	—	458 (359, 583) [N=102]	1288 (1055, 1573) [N=102]	2,81 (2,21, 3,58) [N=102]	0,86 (0,65; 1,14)	—

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podanie szczepionki TIV-HD skutkowało kilkukrotnym zwiększeniem poziomu przeciwciał neutralizujących, specyficznych dla określonych szczepów wirusa grypy a wzrost miana takich przeciwciał wynosił od 2,3 do około 5 razy w stosunku do wartości przed szczepieniem. Zbliżone wyniki odnotowano w grupie kontrolnej (QIV-HD), w której również zaobserwowano kilkukrotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu (od 2,8 do 5,4) dla każdego z rozpatrywanych szczepów. Ogółem, oba typy szczepionek (TIV-HD, QIV-HD) wykazywały podobnie silne działanie indukujące odpowiedź immunologiczną na każdy ze szczepów wirusa grypy uwzględniony w ocenie: A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria. Nie odnotowano znamienych różnic między szczepionkami.

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dla pozostałych parametrów ocenianych w oparciu o wyniki testu seroneutralizacji.

Tabela 24. Pozostałe parametry uwzględnione w ocenie miana przeciwciał neutralizujących; test seroneutralizacji; TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (CT 2025).

Szczep	Punkt końcowy	TIV-HD1				TIV-HD1+TIV-HD2				QIV-HD				TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
		wyjściowo		po szczepieniu		wyjściowo		po szczepieniu		wyjściowo		po szczepieniu		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	N*	n (%)*	N*	n (%)*	N	n (%)	N	n (%)				
Liczba pacjentów z mianem przeciwciał neutralizujących ≥20, ≥40 lub ≥80																	
A/H1N1	Miano ≥20	102	99 (97,1%)	102	102 (100,0%)	201	197 (98,0%)	201	201 (100,0%)	102	97 (95,1%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,7572	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
	Miano ≥40	102	96 (94,1%)	102	102 (100,0%)	201	187 (93,0%)	201	201 (100,0%)	102	95 (93,1%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,7572	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
	Miano ≥80	102	89 (87,3%)	102	100 (98,0%)	201	173 (86,1%)	201	199 (99,0%)	102	89 (87,3%)	102	102 (100,0%)	0,98 (0,95; 1,01) p = 0,2463	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2386	0,99 (0,97; 1,01) p = 0,4682	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3370
A/H3N2	Miano ≥20	102	100 (98,0%)	102	102 (100,0%)	201	199 (99,0%)	201	201 (100,0%)	102	102 (100,0%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,7572	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
	Miano ≥40	102	100 (98,0%)	102	102 (100,0%)	201	199 (99,0%)	201	201 (100,0%)	102	102 (100,0%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,7572	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
	Miano ≥80	102	100 (98,0%)	102	101 (99,0%)	201	198 (98,5%)	201	200 (99,5%)	102	99 (97,1%)	102	102 (100,0%)	0,99 (0,96; 1,02) p = 0,4779	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4725	1,00 (0,98; 1,02) p = 0,7782	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5859
B Victo- ria	Miano ≥20	102	100 (98,0%)	102	102 (100,0%)	–	–	–	–	102	101 (99,0%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	–	–
	Miano ≥40	102	99 (97,1%)	102	102 (100,0%)	–	–	–	–	102	97 (95,1%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	–	–

Szczep	Punkt końcowy	TIV-HD1				TIV-HD1+TIV-HD2				QIV-HD				TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
		wyjściowo		po szczepieniu		wyjściowo		po szczepieniu		wyjściowo		po szczepieniu		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	N*	n (%)*	N*	n (%)*	N	n (%)	N	n (%)				
	Miano ≥ 80	102	96 (94,1%)	102	102 (100,0%)	–	–	–	–	102	91 (89,2%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	–	–
Liczba pacjentów z ≥ 2 -krotnym lub ≥ 4 -krotnym wzrostem miana przeciwciał neutralizujących, po szczepieniu																	
A/H1N1	≥ 2 -krotny wzrost miana przeciwciał	nd.	nd.	100	71 (71,0%)	nd.	nd.	199	135 (67,8%)	nd.	nd.	102	74 (72,5%)	0,98 (0,82; 1,16) p = 0,8069	-0,02 (-0,14; 0,11) p = 0,8068	0,94 (0,80; 1,09) p = 0,3898	-0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,3937
	≥ 4 -krotny wzrost miana przeciwciał	nd.	nd.	100	50 (50,0%)	nd.	nd.	199	91 (45,7%)	nd.	nd.	102	43 (42,2%)	1,19 (0,88; 1,60) p = 0,2652	0,08 (-0,06; 0,22) p = 0,2621	1,08 (0,83; 1,43) p = 0,5594	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5537
A/H3N2	≥ 2 -krotny wzrost miana przeciwciał	nd.	nd.	100	48 (48,0%)	nd.	nd.	199	90 (45,2%)*	nd.	nd.	102	52 (51,0%)	0,94 (0,71; 1,24) p = 0,6721	-0,03 (-0,17; 0,11) p = 0,6717	0,89 (0,69; 1,13) p = 0,3363	-0,06 (-0,18; 0,06) p = 0,3438
	≥ 4 -krotny wzrost miana przeciwciał	nd.	nd.	100	24 (24,0%)	nd.	nd.	199	47 (23,6%)*	nd.	nd.	102	27 (26,5%)	0,91 (0,56; 1,46) p = 0,6864	-0,02 (-0,14; 0,10) p = 0,6859	0,89 (0,59; 1,34) p = 0,5845	-0,03 (-0,13; 0,08) p = 0,5908
B Victo- ria	≥ 2 -krotny wzrost miana przeciwciał	nd.	nd.	100	51 (51,0%)	nd.	nd.	–	–	nd.	nd.	102	52 (51,0%)	1,00 (0,76; 1,31) p = 0,9978	0,00 (-0,14; 0,14) p = 0,9978	–	–
	≥ 4 -krotny wzrost miana przeciwciał	nd.	nd.	100	23 (23,0%)	nd.	nd.	–	–	nd.	nd.	102	28 (27,5%)	0,84 (0,52; 1,35) p = 0,4679	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,4657	–	–
Liczba pacjentów z wykrywalnym mianem przeciwciał neutralizującymi (≥ 10)																	
A/H1N1	Wykrywalne przeciwciała (≥ 10)	100	100 (100,0%)	102	102 (100,0%)	199	199 (100,0%)	201	201 (100,0%)	102	100 (98,0%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,7572	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000

Szczep	Punkt końcowy	TIV-HD1				TIV-HD1+TIV-HD2				QIV-HD				TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
		wyjściowo		po szczepieniu		wyjściowo		po szczepieniu		wyjściowo		po szczepieniu		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	N*	n (%)*	N*	n (%)*	N	n (%)	N	n (%)				
A/H3N2	Wykrywalne przeciwciała (≥ 10)	100	100 (100,0%)	102	102 (100,0%)	199	199 (100,0%)	201	201 (100,0%)	102	102 (100,0%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,7572	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
B Victo- ria	Wykrywalne przeciwciała (≥ 10)	100	100 (100,0%)	102	102 (100,0%)	–	–	–	–	102	102 (100,0%)	102	102 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Już w momencie rozpoczęcia badania, w każdej z analizowanych grup, u prawie wszystkich pacjentów wykrywalne były przeciwciała zdolne do neutralizowania wirusa grypy a ich miano wynosiło ≥ 80 u przynajmniej 87% pacjentów, dla każdego z ocenianych szczepów. Zarówno po szczepieniu TIV-HD, jak i po podaniu QIV-HD, odsetek osób z mianem przeciwciał neutralizujących równym ≥ 80 wzrósł do przynajmniej 98%, w ocenie prowadzonej względem antygenów: A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria. Wśród pacjentów zaszczepionych TIV-HD, co najmniej dwukrotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących odnotowano u od 45% do 71% osób, w zależności od ocenianego antygeny a w grupie kontrolnej (QIV-HD) odsetki pacjentów, u których wystąpiła taka zmiana wynosiły od 51% do 73%. Po szczepieniu, przynajmniej czterokrotny przyrost miana przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko odpowiednim szczepom wirusa grypy stwierdzono u od 23% do 50% osób szczepionych TIV-HD oraz u od 27% do 42% pacjentów z grupy QIV-HD. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazywały, że prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej dwu- lub czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał neutralizujących po szczepieniu były zbliżone w obu grupach (TIV-HD vs QIV-HD), co zaobserwowano dla każdego z rozpatrywanych szczepów: A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria.

Oba typy szczepionek wysokodawkowych (TIV-HD, QIV-HD) wykazywały silne działanie indukujące wytwarzanie przeciwciał zdolnych do neutralizowania określonych szczepów wirusa grypy, a ich immunogenność względem antygenów nieróżniących była zbliżona.

W ocenie miana przeciwciał przeciwko neuraminidazie uwzględniono następujące parametry: średnia geometryczna miana przeciwciał wyjściowo i po szczepieniu (GMT 0, GMT 28) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0). Dostępne dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 25. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) przeciw neuraminidazie oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (Chang 2019).

Szczep	TIV-HD1+TIV-HD2			QIV-HD			TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD
	GMT 0 (95% CI)	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28/0 (95% CI)	GMT 0 (95% CI)	GMT 28 (95% CI)	GMTR 28/0 (95% CI)	GMTR 28 (95% CI)
A/H1N1	260 (220, 308) [N=199]	437 (375, 509) [N=200]	1,7 (1,57, 1,83) [N=198]	312 (255, 382) [N=102]	505 (413, 617) [N=102]	1,61 (1,44, 1,81) [N=102]	0,87 (0,67; 1,11)
A/H3N2	43,8 (38,1, 50,3) [N=199]	76,7 (67,4, 87,3) [N=200]	1,77 (1,62, 1,93) [N=198]	41,2 (34,5, 49,4) [N=102]	86,9 (70,7, 107) [N=100]	2,12 (1,84, 2,45) [N=100]	0,88 (0,69; 1,13)

Zarówno po szczepieniu TIV-HD, jak i QIV-HD odnotowano zwiększenie średniego miana przeciwciał przeciw neuraminidazie a obserwowane zmiany były zbliżone w obu analizowanych grupach. Uzyskane

wyniki stanowią kolejne potwierdzenie porównywalnej immunogenności obu wysokodawkowych szczepionek przeciw grypie (TIV-HD, QIV-HD) względem nieróżniących szczepów wirusa grypy.

5.5 Bezpieczeństwo

Zaplanowano przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepienie. Liczebność populacji uwzględnionej w analizach to 443 pacjentów szczepionych TIV-HD1, 893 osoby z połączonej grupy TIV-HD1+TIV-HD2 oraz 1777 pacjentów, którym podano szczepionkę QIV-HD. U tych osób oceniano częstość występowania dwóch grup zdarzeń: przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) oraz nieprzewidywanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych, pojawiających się spontanicznie w okresie obserwacji.

Obserwację pod kątem występowania przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) prowadzono przez okres 7 dni po szczepieniu. Zaliczano do nich reakcje miejscowe (ból, obrzęk, rumień, stwardnienie, zasinienie w miejscu iniekcji) oraz ogólnoustrojowe (gorączka, ból głowy, ból mięśni, zmęczenie, dreszcze).

Większość nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych (*unsolicited AEs*) raportowano przez okres 28 dni (+7) po szczepieniu, do czasu zakończenia aktywnej fazy badania. Jedynie dla ciężkich (*serious*) AEs oraz AEs specjalnego zainteresowania (AESI), okres obserwacji wydłużono do 180 dni (+14). Jako AESI zdefiniowano nowe występowanie zespołu Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu/rdzenia kręgowego (w tym: poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), porażenie nerwu twarzowego Bella, zapalenie nerwu wzrokowego i zapalenie splotu ramiennego. W analizie uwzględniono także występowanie natychmiastowych nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych, pojawiających się w ciągu 30 minut po szczepieniu.

Dostępne dane dotyczące częstości występowania poszczególnych przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) oraz nieprzewidywanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych obserwowanych po szczepieniu TIV-HD lub QIV-HD wraz z wynikami obliczeń własnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa; występowanie przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) oraz nieprzewidywanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych; TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (Chang 2019, CT 2025).

Zdarzenie niepożądane	TIV-HD1, N=443&	TIV-HD1+TIV-HD2, N=893&	QIV-HD, N=1777&	TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
	CT 2025	CT 2025, Chang 2019^	CT 2025#				
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przewidywane reakcje niepożądane (<i>solicited reactions</i>) –miejscowe							
dowolnego stopnia nasilenia ¹							
Zasinienie	6/439 (1,4%)	10/887 (1,1%)*	23/1765 (1,3%)	1,05 (0,43; 2,56) p = 0,9166	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9178	0,87 (0,41; 1,81) p = 0,7005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6933
Rumień	30/440 (6,8%)	51/889 (5,7%)*	110/1768 (6,2%)	1,10 (0,74; 1,62) p = 0,6454	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6543	0,92 (0,67; 1,27) p = 0,6215	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6166
Stwardnienie	17/439 (3,9%)	31/887 (3,5%)*	66/1766 (3,7%)	1,04 (0,61; 1,75) p = 0,8940	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8951	0,94 (0,62; 1,42) p = 0,7539	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7512
Ból	172/440 (39,1%)	324/889 (36,4%)*	731/1768 (41,3%)	0,95 (0,83; 1,08) p = 0,3947	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3865	0,88 (0,80; 0,98) p = 0,0164	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT = 21 (12; 101) p = 0,0140
Obrzęk	23/439 (5,2%)	42/887 (4,7%)*	86/1766 (4,9%)	1,08 (0,69; 1,68) p = 0,7491	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7543	0,97 (0,68; 1,39) p = 0,8786	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8781
3 stopnia nasilenia ¹							
Zasinienie	0/439 (0,0%)	0/887 (0,0%)*	0/1765 (0,0%)	4,01 (0,08; 201,99) p = 0,4870	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000	1,99 (0,04; 100,14) p = 0,7310	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Rumień	1/440 (0,2%)	2/889 (0,2%)*	11/1768 (0,6%)	0,37 (0,05; 2,82) p = 0,3343	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1794	0,36 (0,08; 1,63) p = 0,1851	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1055
Stwardnienie	0/439 (0,0%)	1/887 (0,1%)*	3/1766 (0,2%)	0,57 (0,03; 11,09) p = 0,7131	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3771	0,66 (0,07; 6,37) p = 0,7224	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7020
Ból	1/440 (0,2%)	2/889 (0,2%)*	12/1768 (0,7%)	0,33 (0,04; 2,57) p = 0,2926	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1316	0,33 (0,07; 1,48) p = 0,1476	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0715

Zdarzenie niepożądane	TIV-HD1, N=443&	TIV-HD1+TIV-HD2, N=893&	QIV-HD, N=1777&	TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
	CT 2025	CT 2025, Chang 2019^	CT 2025*				
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obrzęk	0/439 (0,0%)	1/887 (0,1%)*	5/1766 (0,3%)	0,37 (0,02; 6,59) p = 0,4949	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1739	0,40 (0,05; 3,40) p = 0,4002	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3144
Przewidywane reakcje niepożądane (<i>solicited reactions</i>) –ogólnoustrojowe							
dowolnego stopnia nasilenia ²							
Gorączka	3/437 (0,7%)	8/885 (0,9%)*	7/1761 (0,4%)	1,73 (0,45; 6,65) p = 0,4271	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4940	2,27 (0,83; 6,25) p = 0,1113	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1499
Ból głowy	63/440 (14,3%)	121/889 (12,6%)*	254/1768 (14,4%)	1,00 (0,77; 1,29) p = 0,9794	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9793	0,95 (0,77; 1,16) p = 0,5981	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5948
Zmęczenie	52/440 (11,8%)	119/889 (13,4%)*	233/1768 (13,2%)	0,90 (0,68; 1,19) p = 0,4487	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4334	1,02 (0,83; 1,25) p = 0,8818	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8821
Ból mięśni	80/440 (18,2%)	168/889 (18,9%)*	402/1768 (22,7%)	0,80 (0,64; 0,99) p = 0,0425	-0,05 (-0,09; 0,00) NNT = 22 (12; 220) p = 0,0294	0,83 (0,71; 0,98) p = 0,0243	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 27 (15; 165) p = 0,0198
Dreszcze	20/440 (4,5%)	42/889 (4,7%)*	95/1768 (5,4%)	0,85 (0,53; 1,35) p = 0,4860	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4632	0,88 (0,62; 1,25) p = 0,4763	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4665
3 stopnia nasilenia ²							
Gorączka	1/437 (0,2%)	2/885 (0,2%)*	3/1761 (0,2%)	1,34 (0,14; 12,88) p = 0,7981	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,8142	1,33 (0,22; 7,92) p = 0,7567	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7666
Ból głowy	2/440 (0,5%)	4/889 (0,4%)*	11/1768 (0,6%)	0,73 (0,16; 3,28) p = 0,6823	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6516	0,72 (0,23; 2,26) p = 0,5779	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5555
Zmęczenie	3/440 (0,7%)	4/889 (0,4%)*	13/1768 (0,7%)	0,93 (0,27; 3,24) p = 0,9058	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9037	0,61 (0,20; 1,87) p = 0,3891	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3459
Ból mięśni	3/440 (0,7%)	6/889 (0,7%)*	16/1768 (0,9%)	0,75 (0,22; 2,57) p = 0,6515	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6218	0,75 (0,29; 1,90) p = 0,5386	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5171

Zdarzenie niepożądane	TIV-HD1, N=443&	TIV-HD1+TIV-HD2, N=893&	QIV-HD, N=1777&	TIV-HD1 vs QIV-HD		TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD	
	CT 2025	CT 2025, Chang 2019 [^]	CT 2025 [#]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Dreszcze	3/443 (0,7%)	3/892 (0,3%)*	5/1768 (0,3%)	2,39 (0,57; 9,98) p = 0,2306	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3356	1,19 (0,28; 4,96) p = 0,8121	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,8171
Nieprzewidywane (<i>unsolicited</i>) zdarzenia niepożądane³							
dowolne nieprzewidywane AE ⁴	79/443 (17,8%)	147/893 (16,5%)	292/1777 (16,4%)	1,09 (0,87; 1,36) p = 0,4775	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,4880	1,00 (0,84; 1,20) p = 0,9847	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9847
natychmiastowe AE (<30 min po szczepieniu)	0/443 (0,0%)	2/893 (0,2%)	5/1777 (0,3%)	0,36 (0,02; 6,57) p = 0,4936	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1732	0,80 (0,15; 4,09) p = 0,7848	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7763
AE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	bd.	2/893 (0,2%)	1/1777 (<0,1%)	–	–	3,98 (0,36; 43,83) p = 0,2591	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3179
SAE w ciągu 28 dni po szczepieniu ⁵	bd.	12/893 (1,3%)	19/1777 (1,1%)	–	–	1,26 (0,61; 2,58) p = 0,5328	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5471
SAE obserwowane do 6 miesięcy po szczepieniu ⁵	29/443 (6,5%)	48/893 (5,4%)	80/1777 (4,5%)	1,45 (0,96; 2,20) p = 0,0748	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1086	1,19 (0,84; 1,69) p = 0,3190	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3324
SAE uznane za związane ze szczepieniem ⁵	bd.	0/893 (0,0%)	1/1777 (<0,1%) ⁶	–	–	0,66 (0,03; 16,26) p = 0,8012	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5915
Zgony ⁷	2/443 (0,45%)	2/893 (0,2%)	3/1777 (0,2%)	2,67 (0,45; 15,96) p = 0,2804	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3961	1,33 (0,22; 7,92) p = 0,7566	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7666
AES ⁸	bd.	2/893 (0,2%)	1/1777 (<0,1%)	–	–	3,98 (0,36; 43,83) p = 0,2591	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3179

& autorzy zaplanowali przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepienie. W dostępnych źródłach, w części przypadków podano, że częstość występowania odpowiednich zdarzeń oceniano w populacji bezpieczeństwa – *Safety Analysis Set* (przede wszystkim w CT 2025), a w innych przypadkach populację uwzględnioną w ocenie bezpieczeństwa opisywano jako FAS (głównie w publikacji *Chang 2019*). Jednak w każdym przypadku podawano taką samą liczebność analizowanej populacji (N=443 dla TIV-HD1, N=893 dla TIV-HD1+TIV-HD2, N=1777 dla QIV-HD)

[^] dane dotyczące częstości występowania przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) obliczono na podstawie danych dostępnych w CT 2025 i *Chang 2019*, dane dla nieprzewidywanych (*unsolicited*) AEs zaczerpnięto z publikacji *Chang 2019*;

[#] dane dotyczące częstości występowania przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) zaczerpnięto z CT 2025, dane dla nieprzewidywanych (*unsolicited*) AEs pochodziły z publikacji *Chang 2019*;

Efluelda

trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

- 1 nasilenie następujących reakcji: rumień, obrzęk, stwardnienie i zasinienie w miejscu wkłucia oceniano następująco: stopień 1 – zmiana o średnicy: 25-50 mm, stopień 2 – zmiana o średnicy: 51-100 mm, stopień 3 – zmiana o średnicy: >100 mm, dla pozostałych reakcji miejscowych (ból w miejscu wkłucia): stopień 1 – reakcja przejściowa, wymagająca minimalnej interwencji terapeutycznej, lub niezakłócająca codziennych aktywności; stopień 2 – reakcja wymagająca dodatkowej interwencji terapeutycznej, lub zakłócająca codzienne aktywności; bez istotnego ryzyka trwałych zmian; stopień 3 – reakcja uniemożliwiająca codzienną aktywność; mająca znaczny wpływ na stan kliniczny, lub wymagająca intensywnego leczenia.
- 2 nasilenie gorączki oceniano następująco: stopień 1 – 38,0-38,4 °C, stopień 2 – 38,5-38,9 °C, stopień 3 – ≥39,0 °C, dla pozostałych reakcji ogólnoustrojowych (dreszcze, ból głowy, zmęczenie, ból mięśni): stopień 1 – reakcja przejściowa, wymagająca minimalnej interwencji terapeutycznej, lub niezakłócająca codziennych aktywności; stopień 2 – reakcja wymagająca dodatkowej interwencji terapeutycznej, lub zakłócająca codzienne aktywności; bez istotnego ryzyka trwałych zmian; stopień 3 – reakcja uniemożliwiająca codzienną aktywność; mająca znaczny wpływ na stan kliniczny, lub wymagająca intensywnego leczenia.
- 3 nieprzewidywane (*unsolicited*) AEs i SAEs definiowano zgodnie z wytycznymi *International Conference for Harmonisation E2A Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*, i kodowano według MedDRA.
- 4 zdarzenia raportowane do zakończenia aktywnej fazy badania (do 28 dni [+7] po szczepieniu)
- 5 SAE definiowano jako zdarzenie powodujące zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, lub inne jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu, lub AESI;
- 6 neuropatia małych włókien nerwowych 2 stopnia, występująca 42 dni po szczepieniu (AESI). Ten pacjent przebył w ostatnim czasie infekcję wirusową i miał niedobór witaminy B12.
- 7 dla grupy TIV-HD1 dane opisano w części dotyczącej oceny bezpieczeństwa jako zgony z dowolnej przyczyny (*all-cause mortality*) (CT 2025), dla grup TIV-HD1+TIV-HD2 i QIV-HD dane opisano jako „SAEs zakończone zgonem” (publikacja *Chang 2019*);
- 8 w tym: nowe wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu/rdzenia kręgowego (w tym: poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), porażenie nerwu twarzowego Bella, zapalenie nerwu wzrokowego i zapalenie splotu ramienne.

W większości przypadków, przewidywane reakcje niepożądane (*solicited reactions*) pojawiały się w ciągu 3 dni po szczepieniu, i utrzymywały się nie dłużej niż przez 3 dni. Zarówno po podaniu TIV-HD, jak i QIV-HD, najczęściej obserwowaną przewidywaną reakcją niepożądaną był ból w miejscu wkłucia, raportowany u prawie 39% pacjentów w grupie TIV-HD1, 36% osób przy uwzględnieniu połączonych danych dla TIV-HD1+TIV-HD2 oraz u 41% pacjentów w grupie kontrolnej. W zależności od analizy przekładało się to na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (porównanie TIV-HD1 vs QIV-HD; RR = 0,95 [95% CI: 0,83; 1,08], p = 0,3947, RD = -0,02 [95% CI: -0,07; 0,03], p = 0,3865) lub znamienne niższe ryzyko występowania bólu w miejscu wkłucia po podaniu szczepionki trojwalentnej względem czterowalentnej (porównanie TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD; RR = 0,88 [95% CI: 0,80; 0,98], p = 0,0164, RD = -0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], NNH = 21, p = 0,0140). Pozostałe reakcje miejscowe (zasinienie, rumień, stwardnienie i obrzęk w miejscu wkłucia) występowały znacznie rzadziej: w każdej z analizowanych grup odsetki pacjentów ze zdarzeniem nie przekraczały 7% a częstość ich występowania po podaniu TIV-HD vs QIV-HD była zbliżona.

Najczęściej obserwowaną reakcją ogólnoustrojową był ból mięśni, odsetki uczestników badania, u których raportowano jego występowanie wynosiły ponad 18% pacjentów po szczepieniu TIV-HD oraz około 22% osób szczepionych QIV-HD. Wyniki prowadzonych analiz wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko występowania bólu mięśni po szczepieniu TIV-HD w porównaniu do QIV-HD; porównanie TIV-HD1 vs QIV-HD: RR = 0,80 (95% CI: 0,64; 0,99), p = 0,0425, RD = -0,05 (-0,09; 0,00), NNT = 22, p = 0,0294, porównanie TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: RR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,98), p = 0,0243, RD = -0,04 (95% CI: -0,07; -0,01), NNT = 27, p = 0,0198. Wystąpienie gorączki odnotowano u pojedynczych pacjentów (<1% w każdej z grup) a pozostałe reakcje ogólnoustrojowe stwierdzono u kilku (dreszcze) lub kilkunastu procent (zmęczenie, ból głowy) szczepionych osób. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania wymienionych zdarzeń po szczepieniu dla TIV-HD vs QIV-HD.

Zarówno po szczepieniu TIV-HD, jak i QIV-HD przewidywane reakcje niepożądane (*solicited reactions*) w 3 stopniu nasilenia (miejscowe i ogólnoustrojowe) odnotowano u pojedynczych pacjentów, w każdym przypadku odsetek osób ze zdarzeniem nie przekraczał 1%.

W każdej z analizowanych grup, odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie co najmniej jednego nieprzewidywanego (*unsolicited*) zdarzenia niepożądanego wyniósł około 16% do 18% a zakończenie udziału w badaniu z powodu AEs było wymagane u pojedynczych osób. Wśród pacjentów, którym podano szczepionkę TIV-HD, zawierającą antygen B/Victoria nie zaobserwowano żadnych natychmiastowych (<30 minut po szczepieniu) nieprzewidywanych AEs. Przy uwzględnieniu połączonych danych

dla obu szczepionek trójwalentnych takie zdarzenie odnotowano jedynie u 2 pacjentów (0,2%) a w grupie QIV-HD było to 5 osób (0,3%). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na porównywalne ryzyko występowania wymienionych zdarzeń po szczepieniu TIV-HD vs QIV-HD.

W ciągu 6 miesięcy po szczepieniu ciężkie (*serious*) AEs wystąpiły u około 6% osób, którym podano szczepionkę TIV-HD oraz u 4,5% pacjentów szczepionych QIV-HD. Prawie wszystkie przypadki SAEs oceniono jako niezwiązane ze szczepieniem. Tylko u jednej osoby z grupy kontrolnej (QIV-HD) wskazano na możliwy związek SAE ze szczepieniem – u tego pacjenta 42 dni po podaniu QIV-HD odnotowano wystąpienie neuropatii małych włókien nerwowych 2 stopnia (zdarzenie uwzględniono również jako AESI). Jednak, u tego uczestnika, do jej wystąpienia mogły się przyczynić także obecność niedoboru witaminy B12 oraz przebycie w ostatnim czasie infekcji wirusowej. Ogółem, wystąpienie zdarzenia niepożądanego specjalnego zainteresowania (AESI) raportowano u 2 osób w połączonej grupie TIV-HD1+TIV-HD2 (0,2%) oraz u 1 pacjenta z grupy QIV-HD (<0,1%). W prowadzonych analizach stwierdzono, że szczepienie QIV-HD oraz TIV-HD było związane z porównywalnym ryzykiem występowania SAEs i AESI.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Efluelda z dnia 10 lipca 2025 r. roku (*ChPL Efluelda 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Szczepionka Efluelda jest identyczna ze szczepionką Efluelda Tetra, z tą różnicą, że zawiera jeden mniej antygen szczepu wirusa grypy typu B. Profil bezpieczeństwa szczepionki Efluelda Tetra odnosi się więc również do stosowania szczepionki Efluelda.

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

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

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

Reaktogenność szczepionki Efluelda Tetra była nieznacznie zwiększona w porównaniu ze szczepionką o standardowej dawce (15 mikrogramów hemaglutyniny każdego szczepu wirusa na dawkę), ale nie zaobserwowano większych różnic w jej nasileniu.

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

i dopuszczoną do obrotu szczepionkę mRNA przeciw COVID-19 oraz u osób, którym podano tylko dawkę przypominającą dopuszczonej do obrotu szczepionki mRNA przeciw COVID-19.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe dane podsumowują częstość występowania działań niepożądanych, które odnotowano po podaniu szczepionki Efluelda Tetra, oraz działań niepożądanych zgłoszonych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu wysokodawkowych szczepionek przeciw grypie – trójwalentnej i czterowalentnej.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 27. Działania niepożądane, które odnotowano po podaniu szczepionki Efluelda Tetra oraz działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu wysokodawkowych szczepionek przeciw grypie – trójwalentnej i czterowalentnej (*ChPL Efluelda 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie	Bardzo często
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka ($\geq 37,5$ °C), dreszcze	Często
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie	Niezbyt często
	Oslabienie	Rzadko
	Ból w klatce piersiowej	Częstość nieznana ²
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Bardzo często
	Oslabienie mięśni ¹	Niezbyt często
	Ból stawów, ból kończyn	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Ospałość ¹	Niezbyt często
	Zawroty głowy, parestezje	Rzadko
	Zespół Guillaina-Barrégo (GBS), drgawki, drgawki gorączkowe, zapalenie rdzenia kręgowego (w tym zapalenie	Częstość nieznana ²

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
	mózgu i rdzenia oraz poprzeczne zapalenie rdzenia), porażenie nerwu twarzowego (porażenie Bella), zapalenie nerwu wzrokowego/neuropatia, zapalenie nerwu barkowego, omdlenia (krótko po szczepieniu)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, limfadenopatia	Częstość nieznana ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, ból jamy ustnej i gardła	Niezbyt często
	Nieżyt nosa	Rzadko
	Duszność, świszczący oddech, ucisk w gardle	Częstość nieznana ²
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, niestrawność ¹ , biegunka	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Świąd, pokrzywka, nocne poty, wysypka	Rzadko
	Anafilaksja, inne reakcje alergiczne/nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy)	Częstość nieznana ²
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie	Rzadko
	Zapalenie naczyń, rozszerzenie naczyń krwionośnych	Częstość nieznana ²
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy (zaburzenia równowagi, wirowanie)	Rzadko
Zaburzenia oka	Przekrwienie oka	Rzadko

1 Niestrawność, ospałość oraz osłabienie mięśni były obserwowane podczas podawania szczepionki Efluelda w badaniu QHD00013.

2 Zgłaszano w ramach obserwacji po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Efluelda lub Efluelda Tetra.

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

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

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

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) również nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących preparatu Efluelda (EMA 2025). Przejrzano sprawozdania ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępne na stronie EMA i nie znaleziono w nich sygnałów odnośnie bezpieczeństwa ocenianej szczepionki (PRAC 2025).

W USA odpowiednik preparatu Efluelda (inaktywowana trójwalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie, produkowana przez Sanofi) występuje pod nazwą handlową Fluzone High-Dose. W dokumencie rejestracyjnym FDA (*FDA Label*) dla Fluzone High-Dose opracowanego na sezon grypowy 2025/2026, w rozdziale *Adverse Reactions* sekcji *Highlights of Prescribing Information* podano, że najczęstsze (występujące u >10% pacjentów) miejscowe reakcje niepożądane odnotowane u osób dorosłych w wieku ≥65 lat to ból w miejscu wkłucia (>35,6%); a najczęstsze reakcje systemowe to: ból mięśni (21,4%), zmęczenie (18,0%) i ból głowy (16,8%) (FDA 2025). Na stronie internetowej FDA nie zamieszczono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ocenianego preparatu (FDA 2025a).

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

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

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 25.08.2025 r.) odnotowano łącznie 13 przypadków zdarzeń niepożądanych podejrzewanych o związek ze szczepieniem Fluzone High-Dose (odpowiednik produktu Efluelda na rynek amerykański), w tym 4 przypadki ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Nie zgłoszono żadnych zgonów związanych ze szczepieniem ocenianym preparatem. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po szczepieniu Fluzone High-Dose (TIV-HD), należały [6 najczęstszych]: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 7; 53,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 5; 38,5%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 3; 23,1%), zakażenia i zarażenia (n = 2; 15,4%), zaburzenia układu nerwowego (n = 2; 15,4%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 2; 15,4%) (*FAERS 2025*).

Data ostatniego dostępu: 25 sierpnia 2025 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających immunogenność i/lub bezpieczeństwo preparatu Efluelda (trójwalentnej szczepionki przeciw grypie o zwiększonej zawartości antygenów) w porównaniu do czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie – Efluelda Tetra w populacji osób starszych przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Zgodnie z podejściem przyjętym w niniejszym raporcie, żeby zagwarantować ocenę szczepionki będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego, uwzględniano jedynie badania, w których podano, że oceniano preparat Efluelda w porównaniu do Efluelda Tetra lub odpowiadające im szczepionki TIV-HD vs QIV-HD, wytwarzane przez firmę Sanofi mogące występować pod innymi nazwami handlowymi. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania na stronach *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę „Trivalent Inactivated Influenza Vaccine AND High dose”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 25 sierpnia 2025 r. i otrzymano 30 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 2 wyniki w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Badania w toku oceniające immunogenność i/lub bezpieczeństwo preparatu Efluelda (trójwalentnej szczepionki przeciw grypie o zwiększonej zawartości antygenów) w porównaniu do czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie – Efluelda Tetra w populacji osób starszych.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02553343	Safety and Immunogenicity Trial of High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine Administered by Intramuscular Route in Subjects Aged 65 Years and Older	Metodyka: badanie kliniczne II fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem Cel: ocena bezpieczeństwa i immunogenności dwóch formułacji QIV-HD w porównaniu do TIV-HD w populacji zdrowych osób dorosłych w wieku ≥65 lat	Data rozpoczęcia: wrzesień 2015 Data zakończenia: 4 kwietnia 2016 Liczba uczestników: 792 Sponsor: Sanofi Pasteur Badanie zakończone, nie opublikowano wyników

9 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne: *Chahine 2021* i *Veroniki 2024*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa wysokodawkowej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie (produkt Efluelda).

TIV-HD vs QIV-HD – badanie z randomizacją

Próba *QHD00013* (NCT03282240) to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem, oceniające immunogenność i bezpieczeństwo trójwalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie, wytwarzanej przez Sanofi oraz wysokodawkowej szczepionki czterowalentnej tego samego producenta, w populacji osób starszych, w wieku ≥ 65 lat. Badanie zostało przeprowadzone w sezonie grypowym 2017/2018.

Pacjentów włączonych do badania *QHD00013* podzielono na trzy grupy, w dwóch z nich stosowano wysokodawkowe szczepionki trójwalentne różniące się szczepem B (TIV-HD), a w trzeciej wysokodawkową szczepionkę czterowalentną z dwoma szczepami B (QIV-HD). Interwencji ocenianej w raporcie odpowiada pierwsza z badanych szczepionek trójwalentnych, opisywana jako TIV-HD1 – wytwarzany przez firmę Sanofi lek o nazwie handlowej Fluzone-High-Dose (odpowiednik produktu Efluelda na rynek amerykański), o składzie zgodnym z aktualnymi rekomendacjami, a więc zawierający dwa antygeny wirusów grypy typu A (A/H3N2 i A/H1N1) oraz antygen wirusa grypy B z linii Victoria. Kolejna szczepionka trójwalentna (TIV-HD2) sama w sobie nie stanowi poszukiwanej interwencji (zawiera antygen grypy B linii Yamagata zamiast linii Victoria, co nie jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami). W przypadku TIV-HD1 i TIV-HD2 w zakresie bezpieczeństwa i immunogenności dla wspólnych szczepów A prezentowano, podobnie jak autorzy publikacji źródłowej, także połączone dane.

Szczepionkę TIV-HD traktowano jako interwencję, a QIV-HD jako obecnie refundowany komparator, porównywano ich immunogenność względem szczepów wirusa grypy, na które uodparniać mają aktualnie rekomendowane szczepionki (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria) oraz bezpieczeństwo.

Ocena immunogenności

Ocenę immunogenności prowadzono w oparciu o wyniki testu hamowania hemaglutynacji (HAI), odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy. Test HAI wykonywano na próbkach krwi pobieranych od

wszystkich włączonych pacjentów w momencie rozpoczęcia badania (przed podaniem szczepionki) oraz 28 dni po szczepieniu (dopuszczano opóźnienie testu maksymalnie o 7 dni, do 35 dni po szczepieniu). Jako ocenianą interwencję traktowano zarówno szczepionkę trójwalentną zawierającą antygen B/Victoria, jak i połączone dane dla obu szczepionek trójwalentnych (w przypadku szczepów wirusa grypy typu A) lub wyłącznie TIV-HD zawierającą antygen B/Victoria (w przypadku wirusa grypy B). Właściwym komparatorem była szczepionka QIV-HD.

Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT). Dla każdego szczepu wirusa grypy średnią geometryczną miana przeciwciał anty-HA (GMT, z ang. *Geometric Mean Titer*) mierzona wyjściowo i 28 dni po szczepieniu, a następnie szacowano stosunek wartości GMT po szczepieniu względem wartości wyjściowej (GMTR, z ang. *Geometric Mean Titer Ratio*).

Zarówno po podaniu TIV-HD, jak i QIV-HD obserwowano kilkukrotne zwiększenie miana przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym szczepom wirusa grypy, względem wartości wyjściowej, a stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0) wynosił pomiędzy 4 a 6 dla antygeny A/H1N1, prawie 5 dla antygeny A/H3N2 i około 3 dla antygeny B/Victoria.

We wszystkich prowadzonych analizach oceniających **stosunek GMTR 28** TIV-HD względem QIV-HD spełniono zakładane kryterium *non-inferiority*, co wskazuje na nie mniejszą immunogenność wysokodawkowej szczepionki trójwalentnej względem szczepionki czterowalentnej, dla poszczególnych antygenów A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria.

W analizie podgrup odnotowano, że w większości przypadków, wśród pacjentów wyjściowo seropozytywnych oraz u osób nieszczepionych przeciw grypie w ostatnim roku średnie miano swoistych przeciwciał anty-HA, było wyższe niż w odpowiednich, dopełniających podgrupach. Takie zależności zaobserwowano zarówno wśród osób szczepionych TIV-HD, jak i u pacjentów, którym podano szczepionkę QIV-HD. We wszystkich przypadkach spełniono kryterium *non-inferiority*.

Serokonwersja (SCR). Wskaźnik SCR oceniano odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy i definiowano go jako odsetek pacjentów z wyjściowym mianem swoistych przeciwciał anty-HA <10 i mianem ≥40 po szczepieniu lub z wyjściowym mianem ≥10 i ≥4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu. Zarówno po podaniu TIV-HD, jak i po szczepieniu QIV-HD, odsetki serokonwersji dla poszczególnych antygenów grypy wahały się od trzydziestu kilku do ponad pięćdziesięciu procent. We wszystkich prowadzonych analizach spełniono przyjęte kryterium *non-inferiority* TIV-HD względem QIV-HD, co świadczy o nie

mniej immunogenności wysokodawkowej szczepionki trójwalentnej w porównaniu do QIV-HD, względem każdego z ocenianych szczepów.

Przy porównaniu różnic pomiędzy szczepionkami TIV-HD vs QIV-HD uwzględniono także parametry korzyści względnej, RB i różnicy ryzyka, RD (obliczenia własne na podstawie dostępnych danych). W większości przypadków, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka serokonwersji, co wskazywało na zbliżoną skuteczność obu szczepionek (TIV-HD, QIV-HD).

W analizie w podgrupach odnotowano następujące zależności: dla każdego z rozpatrywanych szczepów, wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych oraz u osób nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku odsetki serokonwersji były wyższe niż w odpowiednich, dopełniających podgrupach. U pacjentów szczepionych TIV-HD i QIV-HD zaobserwowano podobne zmiany.

Seroprotekcja (SPR). Wskaźnik SPR oceniano odrębnie dla każdego szczepu wirusa grypy uwzględnionego w ocenianej szczepionce i definiowano jako odsetek pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał anty-HA ≥ 40 . Już w momencie rozpoczęcia badania, w każdej z analizowanych grup odsetki pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał (≥ 40) specyficznych dla poszczególnych antygenów grypy wynosiły blisko 70% lub więcej. Zarówno szczepienie TIV-HD, jak i QIV-HD skutkowało uzyskaniem miana przeciwciał anty-HA ≥ 40 u większości zaszczepionych osób – w obu grupach wskaźniki SPR wzrosły do wartości $\geq 96\%$ dla każdego z rozpatrywanych szczepów. W wykonanych analizach, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka SPR po szczepieniu, co świadczyło o porównywalnej immunogenności obu szczepionek względem szczepów: A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria.

Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA. Immunogenność badanej szczepionki TIV-HD oceniono również w kontekście spełnienia kryteriów EMA oraz FDA, określających wartości stosunku GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem, odsetka serokonwersji (SCR) i seroprotekcji (SPR), powyżej których efekt immunogennego działania szczepionki można uznać za skuteczny. Przy zastosowaniu kryteriów właściwych dla osób starszych, we wszystkich wykonanych ocenach odnotowano wystąpienie istotnej odpowiedzi immunologicznej. Uzyskane wyniki wskazują więc na bardzo dobrą skuteczność ocenianej szczepionki (TIV-HD) w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej wobec ocenianych szczepów wirusa grypy, a co za tym idzie – ochronę przed wirusem grypy.

Rozszerzona ocena immunogenności. Poszerzona ocena immunogenności miała charakter eksploracyjny i została przeprowadzona w losowo wybranej podgrupie populacji ogólnej badania. Obejmowała ona ocenę miana funkcjonalnych przeciwciał, zdolnych do neutralizowania wirusa grypy mierzona

w teście seroneutralizacji (odrębnie dla każdego szczepu) oraz miana przeciwciał przeciwko neuraminidazie, powodujących zahamowanie jej aktywności enzymatycznej (ocena dla szczepu A).

Podanie szczepionki TIV-HD lub QIV-HD skutkowało kilkukrotnym zwiększeniem poziomu przeciwciał neutralizujących, mierzonych w **teście seroneutralizacji** (miano funkcjonalnych przeciwciał, zdolnych do neutralizowania wirusa grypy), a wzrost miana takich przeciwciał w stosunku do wartości przed szczepieniem wynosił od 2,3 do około 5 razy w grupie interwencji oraz od 2,8 do 5,4 razy w grupie QIV-HD w zależności od szczepu wirusa. Nie odnotowano znamiennych różnic między szczepionkami.

Już w momencie rozpoczęcia badania, przeciwciała zdolne do neutralizowania wirusa grypy były wykrywalne u prawie wszystkich pacjentów. Wyjściowo, u przynajmniej 87% pacjentów w każdej z grup miano przeciwciał neutralizujących wynosiło ≥ 80 , a po szczepieniu te odsetki wzrosły do co najmniej 98%. W zależności od antygeny, co najmniej dwukrotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących odnotowano u od 45% do 71% osób, którym podano TIV-HD oraz od 51% do 73% pacjentów szczepionych QIV-HD, a przynajmniej czterokrotny przyrost, odpowiednio u 23% do 50% oraz 27% do 42% pacjentów. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazywały, że prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej dwu- lub czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał neutralizujących po szczepieniu były zbliżone w obu grupach (TIV-HD vs QIV-HD), dla każdego z rozpatrywanych szczepów.

Oba typy szczepionek wysokodawkowych (TIV-HD, QIV-HD) wykazywały silne działanie indukujące wytwarzanie przeciwciał zdolnych do neutralizowania określonych szczepów wirusa grypy, a ich immunogenność względem szczepów A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria była zbliżona.

Zarówno po szczepieniu TIV-HD, jak i QIV-HD odnotowano zwiększenie średniego miana **przeciwciał przeciw neuraminidazie** a obserwowane zmiany były zbliżone w obu analizowanych grupach. Uzyskane wyniki stanowią kolejne potwierdzenie podobnie wysokiej immunogenności obu wysokodawkowych szczepionek przeciw grypie (TIV-HD, QIV-HD) względem nieróżniących szczepów.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa, oceniano częstość występowania dwóch grup zdarzeń: przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) oraz nieprzewidywanych (*unsolicited*) zdarzeń niepożądanych, pojawiających się spontanicznie w okresie obserwacji. Obserwację pod kątem występowania przewidywanych reakcji niepożądanych (*solicited reactions*) prowadzono przez okres 7 dni po szczepieniu. Zaliczano do nich reakcje miejscowe (ból, obrzęk, rumień, stwardnienie, zasinienie w miejscu

iniekcji) oraz ogólnoustrojowe (gorączka, ból głowy, ból mięśni, zmęczenie, dreszcze). Większość nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych (*unsolicited AEs*) raportowano przez okres 28 dni (+7) po szczepieniu, do czasu zakończenia aktywnej fazy badania. Jedynie dla ciężkich (*serious*) AEs oraz AEs specjalnego zainteresowania (AESI), okres obserwacji wydłużono do 180 dni (+14). W analizie uwzględniono także występowanie natychmiastowych nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych, pojawiających się w ciągu 30 minut po szczepieniu.

W większości przypadków, przewidywane reakcje niepożądane (*solicited reactions*) pojawiały się w ciągu 3 dni po szczepieniu, i utrzymywały się nie dłużej niż przez 3 dni. Zarówno po podaniu TIV-HD, jak i QIV-HD, najczęściej obserwowaną przewidywaną reakcją niepożądaną był ból w miejscu wkłucia (TIV-HD1: 39%, TIV-HD1+TIV-HD2: 36%, QIV-HD: 41%). W zależności od analizy przekładało się to na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (porównanie TIV-HD1 vs QIV-HD; RR = 0,95 [95% CI: 0,83; 1,08], p = 0,3947, RD = -0,02 [95% CI: -0,07; 0,03], p = 0,3865) lub znamienne niższe ryzyko występowania bólu w miejscu wkłucia po podaniu TIV-HD vs QIV-HD (porównanie TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD; RR = 0,88 [95% CI: 0,80; 0,98], p = 0,0164, RD = -0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], NNH = 21, p = 0,0140). Pozostałe reakcje miejscowe (zasinienie, rumień, stwardnienie i obrzęk w miejscu wkłucia) występowały znacznie rzadziej: w każdej z analizowanych grup odsetki pacjentów ze zdarzeniem nie przekraczały 7% a częstość ich występowania po podaniu TIV-HD vs QIV-HD była zbliżona.

Najczęściej obserwowaną reakcją ogólnoustrojową był ból mięśni (ponad 18% pacjentów szczepionych TIV-HD oraz około 22% osób w grupie QIV-HD). Ryzyko jego wystąpienia było istotnie mniejsze po szczepieniu TIV-HD w porównaniu do QIV-HD; porównanie TIV-HD1 vs QIV-HD: RR = 0,80 (95% CI: 0,64; 0,99), p = 0,0425, RD = -0,05 (-0,09; 0,00), NNT = 22, p = 0,0294, porównanie TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: RR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,98), p = 0,0243, RD = -0,04 (95% CI: -0,07; -0,01), NNT = 27, p = 0,0198. Wystąpienie gorączki odnotowano u pojedynczych pacjentów (<1% w każdej z grup) a pozostałe reakcje ogólnoustrojowe stwierdzono u kilku (dreszcze) lub kilkunastu procent (zmęczenie, ból głowy) szczepionych osób. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania wymienionych zdarzeń po szczepieniu dla TIV-HD vs QIV-HD.

Zarówno po szczepieniu TIV-HD, jak i QIV-HD przewidywane reakcje niepożądane (*solicited reactions*) w 3 stopniu nasilenia (miejscowe i ogólnoustrojowe) odnotowano u pojedynczych pacjentów, w każdym przypadku odsetek osób ze zdarzeniem nie przekraczał 1%.

W każdej z analizowanych grup, odsetek osób, u których raportowano wystąpienie co najmniej jednego nieprzewidywanego (*unsolicited*) AE wyniósł około 16% do 18% a zakończenia udziału w badaniu

z powodu AEs wymagali pojedynczy pacjenci. Wśród osób szczepionych TIV-HD z antygenem B/Victoria nie zaobserwowano żadnych natychmiastowych (<30 minut po szczepieniu) nieprzewidywanych AEs. Przy uwzględnieniu połączonych danych dla obu szczepionek TIV-HD takie zdarzenie odnotowano jedynie u 2 pacjentów (0,2%) a w grupie QIV-HD było to 5 osób (0,3%). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na zbliżone ryzyko występowania wymienionych zdarzeń po szczepieniu TIV-HD vs QIV-HD.

W ciągu 6 miesięcy po szczepieniu SAEs wystąpiły u około 6% osób szczepionych TIV-HD oraz u 4,5% pacjentów w grupie QIV-HD. Prawie wszystkie przypadki SAEs oceniono jako niezwiązane ze szczepieniem, tylko u jednej osoby z grupy kontrolnej (QIV-HD) wskazano na możliwy związek SAE ze szczepieniem (przypadek neuropatii małych włókien nerwowych 2 stopnia). Ogółem, wystąpienie AESI odnotowano u 2 osób w połączonej grupie TIV-HD1+TIV-HD2 (0,2%) oraz u 1 pacjenta z grupy QIV-HD (<0,1%). Stwierdzono, że szczepienie QIV-HD oraz TIV-HD było związane ze zbliżonym ryzykiem występowania SAEs i AESI.

10 Dyskusja

Grypa jest ostrą chorobą o etiologii wirusowej charakteryzującą się bardzo dużą zakaźnością. Należy do najczęstszych chorób zakaźnych występujących w Polsce – w sezonie 2022/2023 (dane na 15.04.2023) odnotowano ponad 5,1 mln zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. Za zachorowania na grypę sezonową u ludzi odpowiadają dwa typy wirusa grypy: A i B. Atakują one osoby w każdym wieku i chociaż zakażenie zazwyczaj przebiega stosunkowo łagodnie, w określonych grupach pacjentów może dojść do rozwoju ciężkich powikłań, a nawet zgonu. Do grup podwyższonego ryzyka należą dzieci poniżej 5. roku życia, kobiety w ciąży, dorośli w wieku powyżej 50 lat oraz osoby z chorobami przewlekłymi. Co prawda odsetek pacjentów chorujących na grypę, którzy wymagają hospitalizacji z powodu ciężkiego przebiegu choroby i rozwoju powikłań pogrypowych jest niewielki, jednak ze względu na miliony przypadków zachorowań rocznie, przekłada się to na tysiące hospitalizacji, co stanowi znaczne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Najskuteczniejszą formą prewencji grypy oraz ochrony przed ciężkim przebiegiem i powikłaniami choroby jest stosowanie szczepień ochronnych przy użyciu szczepionek jak najlepiej dopasowanych do szczepów wirusa krążących w populacji w danym sezonie epidemicznym. Sezonowe epidemie grypy cechuje duża zmienność i corocznie składy szczepionek muszą być dostosowywane w zależności od szczepów wirusa krążących w populacji w uprzednich sezonach (*APD Efluelda 2025, Nitsch-Osuch 2024, OPZG 2023, Wojtyniak 2022, Kuchar 2024, PTMR/PTW/OPZG 2020, KLR 2019*).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej szczepienia przeciwko grypie zalecane są wszystkim osobom, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, począwszy od 6 m.ż. W części dokumentów wskazuje się, że szczepieniem należy objąć przede wszystkim osoby, u których występują czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i rozwoju powikłań pogrypowych a jako jedno z kryteriów wystarczających do zaklasyfikowania pacjenta do grupy podwyższonego ryzyka wymieniana jest zazwyczaj starszy wiek. Zgodnie z założeniami Programu Szczepień Ochronnych obowiązującego w 2025 r. szczepienia przeciw grypie zaleca się w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi lub w związku z przesłankami epidemiologicznymi, a do grup, które szczególnie powinny być objęte szczepieniem należą osoby w wieku powyżej 55 lat. W wybranych wytycznych praktyki klinicznej wskazuje się, że osoby w wieku ≥ 60 lat lub ≥ 65 lat i mieszkańcy domów spokojnej starości lub domów opieki powinni zostać zaszczepieni, bez względu na obecność dodatkowych czynników ryzyka. Wskazuje się, że u osób w starszym wieku (≥ 65 lat) w pierwszej kolejności powinny być stosowane szczepionki wysokodawkowe, wykazujące wyższą skuteczność niż standardowe szczepionki inaktywowane. Dzięki uwzględnieniu w szczepionkach HD czterokrotnie większej dawki hemaglutyniny niż w szczepionkach standardowych (60 zamiast 15 μg HA na szczep), indukują one silniejszą odpowiedź immunologiczną, co pozwala na pokonanie

części efektów immunostarzenia i zapewnia starszym dorosłym lepszą ochronę przed zachorowaniem na gripę oraz rozwojem powikłań pogrypowych i koniecznością hospitalizacji (*APD Efluelda 2025, KLR 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020, CDC/ACIP 2024, NACI 2024, PSO 2025, STIKO 2025, JCVI 2024, NIPH 2025, FDHA-FOPH 2024, ATAGI/NHMRC 2024, Nitsch-Osuch 2024*).

W ostatnich latach udokumentowano znaczące zmiany w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy, co skutkowało wprowadzeniem zmian w rekomendacjach dotyczących składu i walentności szczepionek. Przed pojawieniem się SARS-CoV-2, za epidemiologiczne zachorowania na gripę sezonową odpowiadały krążące w środowisku wirusy grypy typów A (w szczególności podtypy H1N1, H3N2 i H1N2) i B (linie Yamagata i Victoria), często obecne jednocześnie, bez wyraźnego i spójnego wzorca ich występowania w kolejnych sezonach. W tym okresie szeroko rekomendowano szczepionki, początkowo trójwalentne a następnie czterowalentne, umożliwiające pokrycie wirusów grypy A i B, w tym niejednokrotnie uwzględniające w swym składzie antygeny B/Yamagata. Jednak, w czasie pandemii COVID-19 oraz po niej odnotowano globalne zmniejszenie liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez linię B/Yamagata i taka sytuacja utrzymuje się do chwili obecnej. W związku z tym, niezbędna była weryfikacja strategii opracowywania szczepionek przeciw grypie. Kierując się rekomendacjami WHO odnośnie składu szczepionek dla półkuli północnej, począwszy od sezonu grypowego 2024/2025, wszystkie dostępne szczepionki przeciw grypie powinny zawierać trzy szczepy wirusa grypy, dwa dla podtypów grypy A i jeden dla podtypu B/Victoria. Jednak zmiana formuacji szczepionek z czterowalentnych na trójwalentne wymaga dłuższego okresu przygotowań a ze względu na konieczność zapewnienia nieprzerwanego łańcucha dostaw, pełne zakończenie przejścia na szczepionki trójwalentne zaplanowano na kolejne sezony (*APD Efluelda 2025, EMA 2024, EMA 2024a, WHO 2024*).

Obecnie w Polsce w ramach profilaktyki zachorowania na gripę u osób dorosłych, refundacją w ramach listy aptecznej objęte są wyłącznie szczepionki czterowalentne: dwie szczepionki o standardowej dawce (QIV-SD) i jeden preparat wysokodawkowy (QIV-HD). Szczepionki standardowe (produkty Influvac Tetra i VaxigripTetra) są objęte finansowaniem u wszystkich osób dorosłych (≥ 18 r.ż.) a szczepionka o zwiększonej dawce antygenów (Efluelda Tetra) jest refundowana dla osób w wieku 60 lat lub starszych. Celem dostosowania aktualnej praktyki refundacyjnej w Polsce do najnowszych zaleceń dotyczących składu i walentności szczepionek, polskim pacjentom należy udostępnić właściwe dla danej grupy szczepionki trójwalentne, do których należy produkt Efluelda (*APD Efluelda 2025*).

Produkt Efluelda to trójwalentna wysokodawkowa szczepionka przeciwko grypie, wytwarzana przez firmę Sanofi, wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania grypie. Jej skład jest zgodny z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia dla półkuli północnej oraz z zaleceniami Unii Europejskiej i zawiera w swoim składzie dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B (*ChPL Efluelda 2025*). Objęcie refundacją preparatu Efluelda w populacji osób w wieku ≥ 60 lat stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy, pozwalając na ich skuteczne uodpornienie, zapobieganie zachorowaniu na grypę i ochronę przed ciężkim przebiegiem choroby, przy uwzględnieniu najnowszych zaleceń odnośnie składu szczepionek przeciw grypie, bez konieczności stosowania dodatkowego szczepu B/Yamagata, który obecnie nie wywołuje zakażeń grypowych.

Celem wykonanej analizy klinicznej była ocena preparatu Efluelda (TIV-HD) w populacji osób w wieku ≥ 60 lat (tożsamej ze wskazaniem rejestracyjnym). Biorąc pod uwagę obecną sytuację refundacyjną oraz wytyczne praktyki klinicznej jako właściwy komparator należy uznać preparat Efluelda Tetra (QIV-HD). Należy zauważyć, że w porównaniu do obecnie stosowanej i refundowanej szczepionki Efluelda Tetra, preparat Efluelda nie ulegnie większym zmianom – usunięty zostaje jedynie antygen wirusa B z linii Yamagata, który obecnie praktycznie nie krąży w środowisku. Aby zagwarantować ocenę szczepionki będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego, uwzględniano jedynie badania, w których podano, że oceniano preparat Efluelda w porównaniu do Efluelda Tetra lub odpowiadające im szczepionki TIV-HD vs QIV-HD, wytwarzane przez firmę Sanofi, które mogły występować pod innymi nazwami handlowymi. Zgodnie z wytycznymi, w ocenie szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności, a jeżeli to możliwe, należy dążyć także do oceny efektów klinicznych. W każdym przypadku istotne jest również przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa. Jednak, jako że rozpatrywany obecnie problem decyzyjny dotyczy sytuacji szczególnej, przeprowadzenie klasycznej oceny skuteczności klinicznej szczepionek nie byłoby właściwe. Wynika to z odnotowanych w ostatnim czasie zmian w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy (w ostatnich latach odnotowano globalne zmniejszenie liczby przypadków grypy wywołanych przez wirusy B/Yamagata), co skutkowało zweryfikowaniem wcześniej obowiązującej strategii opracowywania szczepionek przeciw grypie: począwszy od sezonu grypowego 2024/2025 zaleca się, by wszystkie dostępne szczepionki przeciw grypie zawierały trzy szczepy wirusa. Oceniana szczepionka Efluelda jest właśnie taką szczepionką trójwalentną, dostosowaną do najnowszych zaleceń, a więc nieuwzględniającą w swoim składzie linii B/Yamagata. Z tego względu porównywanie jej skuteczności ze szczepionkami mogącymi zawierać w swym składzie szczepy z linii B/Yamagata, której obecnie nie stwierdza się jako

przyczyny zachorowań na grypę jest dalece niewłaściwe. Co więcej, obecnie dostępne badania prezentują wyniki z okresu, kiedy szczep B/Yamagata był jeszcze obecny (krążył), więc ich wyniki nie byłyby miarodajne dla sytuacji obecnej (szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów oraz punktów końcowych jest przedstawione w APD [APD Efluelda 2025]). Należy zauważyć ponadto, że aktualna sytuacja dotyczy powrotu do stanu poprzedniego – przed wprowadzeniem szczepionek czterowalentnych, powszechne było stosowanie szczepionek trójwalentnych i w wielu badaniach klinicznych prowadzonych w momencie gdy szczepionki czterowalentne wchodziły do powszechnego użycia wykazano już podobną skuteczność i bezpieczeństwo oraz immunogenność w zakresie wspólnych antygenów szczepionek trójwalentnych i czterowalentnych (przy czym w badaniach tych oceny prowadzono głównie w kontekście wykazania, że szczepionki czterowalentne są nie mniej skuteczne i immunogenne, niż trójwalentne).

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie pierwotne spełniające przyjęte kryteria włączenia – badanie QHD00013, opisane w publikacji Chang 2019, uwzględnione w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT03282240). Jest to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem i z aktywną kontrolą, oceniające immunogenność i bezpieczeństwo trójwalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie, wytwarzanej przez Sanofi oraz wysokodawkowej szczepionki czterowalentnej tego samego producenta w populacji osób starszych, w wieku ≥ 65 lat. Podanie szczepionki TIV-HD skutkowało kilkukrotnym zwiększeniem miana przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym antygenom wirusa grypy (dwa podtypy wirusa grypy A oraz wirus grypy B z linii Victoria), względem wartości wyjściowej i uzyskaniem ochronnego miana swoistych przeciwciał u większości zaszczepionych osób. We wszystkich ocenach, po szczepieniu TIV-HD zaobserwowano wystąpienie istotnej odpowiedzi immunologicznej, spełniającej kryteria EMA i FDA, co wskazuje na bardzo dobrą skuteczność tej szczepionki w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej u szczepionych osób, a co za tym idzie – ochronę przed wirusem grypy. W porównaniu ze szczepionką czterowalentną (QIV-HD) obserwowano nie mniejszą immunogenność TIV-HD w zakresie zgodnych antygenów (obecnych w obu szczepionkach). W ramach oceny bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych odstępstw od znanych profili bezpieczeństwa szczepionek na grypę – większość obserwowanych AEs stanowiły przewidywane (ang. *solicited*) zdarzenia, które występowały z podobną częstością u osób szczepionych TIV oraz QIV. Istotne różnice w ryzyku wystąpienia określonych zdarzeń obserwowano rzadko – jedynie ból w miejscu wkłucia i ból mięśni występowały znamienne rzadziej po szczepieniu TIV-HD względem QIV-HD.

Do analizy klinicznej włączono ponadto 2 przeglądy systematyczne (Chahine 2021, Veroniki 2024), które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym. W obu

opracowaniach autorzy zwrócili uwagę na wysoką immunogenność i korzystny profil bezpieczeństwa wysokodawkowej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie (Efluelda) w populacji osób w starszym wieku.

Podsumowując, trójwalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie Efluelda wykazuje wysoką skuteczność w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej u osób starszych i jest dobrze tolerowana. Immunogenność trójwalentnej oraz czterowalentnej szczepionki wysokodawkowej wobec antygenów uwzględnionych w obu preparatach jest podobna, co wskazuje, że dodanie lub usunięcie antygeny dla wirusa typu B z linii Yamagata w szczepionce przeciw grypie nie wpływa istotnie na immunogenność wobec pozostałych antygenów i nie zmienia znacząco profilu bezpieczeństwa stosowanego preparatu. Usunięcie antygeny dla wirusa, który przestał krążyć w środowisku stanowi uzasadniony krok, pozwalający oszczędzić czas i koszty wytworzenia szczepionki, bez negatywnego wpływu na jej skuteczność, która została ustalona w badaniach klinicznych. Warto zaznaczyć, że usunięcie dodatkowego antygeny nie zmienia metody wytwarzania ani składu substancji dodatkowych szczepionki. Objęcie finansowaniem szczepionki Efluelda dla osób w wieku ≥ 60 lat pozwoliłoby na uodpornienie i skuteczną ochronę przed zachorowaniem na grypę tej szczególnie wrażliwej grupy osób oraz dostosowanie praktyki refundacyjnej do najnowszych rekomendacji odnośnie składu i walentności szczepionek przeciw grypie.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych (*EMA 2016, EMA 2017, FDA 2007*). W każdym przypadku istotna jest również ocena bezpieczeństwa. Jednak rozpatrywany obecnie problem decyzyjny dotyczy sytuacji szczególnej, w której przeprowadzenie klasycznej oceny skuteczności klinicznej nie byłoby właściwe. W ostatnim czasie odnotowano zmianę w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy, w czasie pandemii wywołanej wirusem SARS-CoV-2 oraz po niej stwierdzono globalne zmniejszenie liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez linię B/Yamagata, i wskutek tego, począwszy od sezonu grypowego 2024/2025 zaleca się, by wszystkie dostępne szczepionki przeciw grypie zawierały trzy szczepy wirusa (w tym tylko jeden szczep B – Victoria). Oceniana szczepionka Efluelda 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 Efluelda Tetra, która ma zostać zastąpiona przez oceniany preparat, usunięty zostaje jedynie antygen wirusa B, a metoda wytwarzania preparatu i skład substancji dodatkowych pozostaną niezmiennione. Co więcej, aktualna sytuacja dotyczy powrotu do stanu poprzedniego – przed wprowadzeniem szczepionek czterowalentnych, które miały zwiększyć zakres ochrony przed zachorowaniem o pojawiające się wówczas w środowisku warianty wirusa B z linii Yamagata. Celem raportu nie jest zatem wykazanie ogółem skuteczności szczepień przeciwko grypie, ani wykazanie skuteczności szczepionek wysokodawkowych u osób starszych, bo to już podlegało ocenie w obu przypadkach i odpowiednie preparaty są objęte refundacją, a jedynie analiza jak zmniejszenie walentności szczepionki wpłynie na immunogenność pozostałych antygenów oraz bezpieczeństwo.
- W wyniku wyszukiwania systematycznego, zidentyfikowano jedno badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu – badanie RCT *QHD00013*. Jednak, było to randomizowane badanie III fazy z aktywną kontrolą i zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem,

które charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego oraz pozwalało na przeprowadzenie bezpośredniego porównania immunogenności i bezpieczeństwa poszukiwanej interwencji (TIV-HD, szczepionka produkowana przez firmę Sanofi, zawierająca dwa antygeny wirusów grypy A i antygen grypy B z linii Victoria) z właściwym komparatorem (QIV-HD, wytwarzana przez tego samego producenta).

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania QHD00013:

- Pacjentów włączonych do badania QHD00013 podzielono na trzy grupy, w dwóch z nich stosowano szczepionkę trzywalentną a w trzeciej: szczepionkę czterowalentną. Autorzy badania QHD00013 jako ocenianą interwencję traktowali podanie QIV-HD a kontrolę stanowiło szczepienie TIV-HD i głównym założeniem było zbadanie hipotezy o nie mniejszej immunogenności szczepionek czterowalentnych w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi, standardowo stosowanymi przed wprowadzeniem szczepionek czterowalentnych. Na potrzeby analizy własnej, prezentowano wyniki odwrotnie: odpowiednią szczepionkę TIV-HD traktowano jako interwencję a QIV-HD jako komparator, co było związane z koniecznością wykonania ponownych obliczeń analizowanych efektów, tak aby przedstawić relację TIV-HD vs QIV-HD – nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż wykazanie w badaniu nie mniejszej immunogenności szczepionki QIV-HD względem TIV-HD implikuje również nie mniejszą immunogenność TIV-HD vs QIV-HD. Interwencji poszukiwanej w niniejszym raporcie odpowiada tylko jedna z badanych szczepionek trójwalentnych, opisywana jako TIV-HD1. Jest to to wytwarzany przez firmę Sanofi produkt Fluzone High-Dose (odpowiednik Efluelda na rynek amerykański), zawierający dwa antygeny szczepów grypy typu A i antygen wirusa grypy B z linii Victoria. W drugiej z badanych szczepionek trójwalentnych, TIV-HD2, uwzględniono dwa antygeny grypy typu A oraz antygen B Yamagata, co nie jest zgodne z najnowszymi zaleceniami. W związku z tym, TIV-HD2 sama w sobie nie stanowi poszukiwanej interwencji i nie ekstrahowano wyodrębnionych dla niej danych dla szczepu B. Jednak, jako że jedyną różnicą pomiędzy obiema szczepionkami trójwalentnymi był ich skład antygenowy (różnice w rodzaju antygenów pochodzących od wirusów grypy typu B), ich immunogenność względem wspólnych szczepów A, a także profil bezpieczeństwa mogły podlegać wspólnej ocenie.

- W badaniu QHD00013 ocenianą populację stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat a populacja docelowa niniejszej analizy to osoby w wieku 60 lat i starsze. Jednak, należy zaznaczyć, że skuteczność wysokodawkowych szczepionek przeciw grypie, uwzględnionych w porównaniu, została już udowodniona dla całej populacji osób starszych, w wieku ≥ 60 lat, co skutkowało zarejestrowaniem tych preparatów do uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych (*ChPL Efluelda 2025*, *ChPL Efluelda Tetra 2025*). Tymczasem, głównym założeniem niniejszej analizy jest zestawienie bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki TIV-HD Efluelda z QIV-HD Efluelda Tetra a efekt takiego porównania dotyczącego dwóch identycznych szczepionek różniących się jedynie tym, że TIV-HD zawiera o jeden mniej antygen wirusa grypy typu B dla populacji (≥ 65 lat) nie powinien się różnić przy uwzględnieniu całej populacji rejestracyjnej, tj. osób w wieku 60 lat lub starszych.

12 Wnioski końcowe

Celem profilaktyki zakażenia wirusem grypy jest ochrona osób najbardziej narażonych na ciężkie powikłania lub zgon w przypadku zakażenia oraz redukcja transmisji wirusa na kolejne osoby. Czynnikiem wystarczającym do zaklasyfikowania pacjenta do grupy podwyższonego ryzyka, jest starszy wiek a jako szczepionkami pierwszego wyboru w tej grupie osób są preparaty wysokodawkowe, pozwalające na skuteczne uodpornienie dorosłych w wieku 60 lat i starszych, pomimo pojawiającego się z wiekiem pogorszenia funkcjonowania układu immunologicznego.

W ostatnich latach udokumentowano znaczące zmiany w liczbie zachorowań i wykrywalności poszczególnych podtypów wirusa grypy. W związku z obserwowanym w czasie pandemii COVID-19 oraz po niej globalnym zmniejszeniem liczby wykrywanych przypadków grypy wywołanej przez wirusy z linii B/Yamagata, niezbędna była weryfikacja strategii opracowywania szczepionek przeciw grypie. Kierując się rekomendacjami WHO odnośnie zalecanego składu szczepionek dla półkuli północnej, począwszy od sezonu 2024/2025, zaleca się zmianę stosowanych szczepionek z czterowalentnych na trójwalentne, które powinny zawierać dwa antygeny dla wirusów grypy typu A i jeden antygen dla wirusa typu B (Victoria). Obecnie wszystkie szczepionki przeciw grypie refundowane dla polskich pacjentów to preparaty czterowalentne, zawierające 2 antygeny B.

Produkt Efluelda to wysokodawkowa inaktywowana trójwalentna szczepionka (TIV-HD) przeciw grypie, wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania grypie, której skład jest dostosowany do najnowszych zaleceń (zawiera antygeny dwóch podtypów wirusa grypy A oraz wirusa grypy B z linii Victoria). Jest to preparat taki sam jak aktualnie stosowana i refundowana w tej grupie osób szczepionka QIV-HD: Efluelda Tetra, z wyjątkiem usunięcia antygenu dla szczepu, który przestał krążyć w środowisku (B/Yamagata). W wiarygodnym badaniu z randomizacją wykazano, że w zakresie każdego z ocenianych szczepów nieróżniących wykazano nie mniejszą immunogenność ocenianą przyrostem miana przeciwciał, serokonwersją, seroprotekcją, seroneutralizacją oraz przyrostem przeciwciał przeciwko neuraminidazie w przypadku szczepu A. W przypadku obu preparatów stwierdzono podobną, istotną odpowiedź immunologiczną.

Obserwacje te wskazują, że usunięcie antygenu dla wirusa typu B linii Yamagata w szczepionce przeciw grypie nie wpływa istotnie na immunogenność względem pozostałych szczepów i zapewnia co najmniej podobny profil bezpieczeństwa. Objęcie refundacją szczepionki Efluelda (TIV-HD) w populacji osób w wieku ≥ 60 lat pozwoli na dostosowanie praktyki refundacyjnej w Polsce do zaleceń dotyczących składu

i walentności szczepionek oraz do aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnośnie prowadzenia szczepień ochronnych.

13 Załączniki

13.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

13.1.1 Badanie QHD00013

Tabela 29. Ocena RoB2 badania QHD00013.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		QHD00013
Oceniane porównanie		TIV-HD vs QIV-HD
Oceniany punkt końcowy		ocena immunogenności
		ocena bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzona centralnie, za pomocą IRT, ze stratyfikacją względem ośrodka leczniczego. Pacjentów przypisywano w stosunku 4:1:1 do jednej z trzech grup: QIV-HD, TIV-HD1, TIV-HD2.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa została przeprowadzona centralnie, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe populacji były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie. Zaślepienie względem stosowanej interwencji obejmowało pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie. Jedynie osoby wykonujące szczepienie były świadome stosowanej interwencji (utrzymanie zaślepienia nie było możliwe z powodu różnic w objętości stosowanych szczepionek), jednak osoby te nie brały udziału w innych czynnościach w badaniu (ocena zaślepionych danych, np. danych dot. bezpieczeństwa). Zaślepieniem względem stosowanej interwencji objęto pozostały personel badania (badacze odpowiedzialni za ocenę danych dot. bezpieczeństwa, personel zbierający dane o bezpieczeństwie oraz personel laboratoryjny analizujący próbki krwi).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza wykonana w populacji per-protocol, czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę i dla których dostępny był wynik oznaczenia miana przeciwciał anty-HA dla co najmniej jednego szczepu (po szczepieniu), bez poważnych odstępstw od protokołu. Dla każdej z grup, odsetek pacjentów uwzględnionych w analizie wyniósł około 95%. Analiza w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę. Ogółem, w analizie uwzględniono 100% pacjentów poddanych randomizacji. Dla każdego z punktów końcowych dane były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena prowadzona w oparciu o wyniki testu hamowania hemaglutynacji przed i po szczepieniu (pomiar średniego miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie). Oceniano częstość występowania przewidywanych (<i>solicited</i>) reakcji niepożądanych oraz częstość zdarzeń niepożądanych pojawiających się spontanicznie, raportowane przez pacjenta.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru w obu grupach była identyczna. Metoda pomiaru w obu grupach była identyczna.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Personel odpowiedzialny za analizę danych nie był świadomy interwencji stosowanej u pacjenta. Zarówno pacjenci, jak i personel odpowiedzialny za ocenę i zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa nie byli świadomi stosowanej interwencji.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Ocenę przeprowadzono zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Ocena została przeprowadzona zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Ocena została przeprowadzona zgodnie z założeniami protokołu.
Ogółem		
Niskie		
Niskie		

13.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

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

Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

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

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

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

Tabela 31. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 32. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

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

Efluelda

trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

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

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

Tabela 33. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 34. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

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

Tabela 35. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 36. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

13.2.2 Skala Jadad

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

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

Tabela 37. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

13.2.3 Skala NICE

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

Tabela 38. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

13.2.4 Skala NOS

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

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

Tabela 39. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

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

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

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

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

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

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

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

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

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

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

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

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

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

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

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

Tabela 40. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

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

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

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

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

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

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

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

Ekspozycja

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

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

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

- tak*
- nie

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

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

13.2.5 Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 41. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

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

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

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

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

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

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

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

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych

Tabela 42. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Chahine 2021</i>	<i>Veroniki 2024</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42020177357).
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań.	SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT. Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano następujące bazy danych: Pubmed (2010-kwiecień 2020) i <i>Google Scholar</i> (2010-kwiecień 2020) oraz dodatkowo <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , informacje z ChPL i strony producentów; dodatkowo przeszukano listy referencji. Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend wyszukiwania. Uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim.	SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Ovid MEDLINE, JBI (dawniej: <i>the Joanna Briggs Institute</i>) Evidence-Based Practice Database, Embase, PsycINFO, Cochrane Evidence-Based Medicine (do dnia 31 marca 2022, z aktualizacją wyszukiwania 20 czerwca 2022). Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. Dodatkowo przeszukano tzw. „szarą literaturę”: przeszukano wybrane rejestry badań klinicznych, skonsultowano się z ekspertami Grupy Roboczej ds. Grypy Narodowego Komitetu ds. Szczepień (NACI), przejrano analizy dostępne na stronie NACI, przeszukano strony krajowych organów doradczych ds. szczepień, NITAG (SAGE, JCVI, ATAGI, STIKO), listy referencji włączonych artykułów i odpowiednich opracowań wtórnych i inne. Sprawdzono również odnalezione publikacje pod kątem poprawek i retrakcji.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy. Kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.

Chahine 2021	Veroniki 2024
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]	
NIE SPEŁNIONO Nie wykonano oceny RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB włączonych badań. Autorzy przeglądu nie zbadali możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO Nie wykonano oceny RoB włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB włączonych badań. Autorzy przeglądu nie uwzględnili potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Autorzy wykonali ocenę heterogeniczności, jednak nie zbadali źródeł obserwowanych różnic i nie przedyskutowali jej wpływu na wyniki i wnioski przeglądu
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO Autorzy podali potencjalne konflikty interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

13.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

badanie QHD00013 [NCT03282240]

Chang 2019	Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. <i>Vaccine</i> 2019; 37(39):5825-5834. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.08.016
CT 2025	Rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov; badanie o numerze NCT03282240. Dostępne online pod adresem: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03282240 Data ostatniego dostępu: 08.04.2025 r.
CT-protocol 2017	Protokół badania o numerze NCT03282240, dostępny na stronie ClinicalTrials.gov. Dostępne online pod adresem: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/40/NCT03282240/Prot_000.pdf Data ostatniego dostępu: 08.04.2025 r.

13.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Balasubramani GK, Choi WS, Nowalk MP, Zimmerman RK, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, Gaglani M, Murthy K, Jackson ML, Jackson LA, Chung JR, Spencer S, Fry AM, Patel M, Flannery B. Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015-16 to 2018-19. <i>Vaccine</i> 2020; 38(42):6562-6569. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.08.011	Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano szczepionkę TIV-HD w porównaniu do szczepionek TIV-SD/QIV-SD; ponadto nie przeprowadzono analizy immunogenności analizowanych szczepionek
Bartholdy KV, Johansen ND, Janstrup KH, Modin D, Nealon J, Samson S, Loiacono MM, Harris R, Schade Larsen C, Reimer Jensen AM, Emanuel Landler N, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Hansen D, Køber L, Sivapalan P, Vestergaard LS, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Chronic Kidney Disease: A Secondary Analysis of DANFLU-1. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2024. DOI:10.1016/j.jacc.2024.07.032	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
Billings WZ, Ge Y, Knight JH, Hemme H, Hammerton SM, Skarlupka AL, Cao W, Shen Y, Bahl J, Thomas PG, Ross TM, Handel A. High dose inactivated influenza vaccine inconsistently improves heterologous antibody responses in an elderly human cohort. <i>J Infect Dis</i> 2025. DOI:10.1093/infdis/jiaf003	Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką QIV-SD; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
Bricout H, Levant MC, Assi N, Crépey P, Descamps A, Mari K, Gaillat J, Gavazzi G, Grenier B, Launay O, Mosnier A, Raguideau F, Watier L, Harris RC, Chit A. The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021-2022 influenza season. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2024; 30(12):1592-1598. DOI:10.1016/j.cmi.2024.08.012	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
Butler AM, Layton JB, Dharnidharka VR, Sahrman JM, Seamans MJ, Weber DJ, McGrath LJ. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccine Among Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. <i>Am J Kidney Dis</i> 2020; 75(1):72-83. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.05.018	Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniono skuteczność kliniczną szczepienia (ryzyko zgonu, hospitalizacji) szczepionką TIV-HD pacjentów w wieku ≥65 lat wymagających dializ w porównaniu z różnymi szczepionkami SD (różne szczepionki, TIV-SD/QIV-SD); grupa kontrolna była jednak niejednorodna i obejmowała szczepionki trójwalentne (76,7%) oraz czterowalentne (23,3%)
Butler AM, Layton JB, Krueger WS, Kshirsagar AV, McGrath LJ. Assessing Residual Bias in Estimating Influenza Vaccine Effectiveness: Comparison of High-dose Versus Standard-dose Vaccines. <i>Med Care</i> 2019; 57(1):73-78. DOI:10.1097/MLR.0000000000001018	Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano szczepionkę TIV-HD (90662) w porównaniu do szczepionki TIV-SD (90655-90660, 90724; Q2034-Q2039); nie oceniano immunogenności stosowanych szczepionek
Chaves SS, Naeger S, Lounaci K, Zuo Y, Loiacono MM, Pilard Q, Nealon J, Genin M, Mahe C. High-Dose Influenza Vaccine Is Associated With Reduced Mortality Among Older Adults With Breakthrough Influenza Even When There Is Poor Vaccine-Strain Match. <i>Clin Infect Dis</i> 2023; 77(7):1032-1042. DOI:10.1093/cid/ciad322	Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniono skuteczność kliniczną szczepienia (ryzyko zgonu) szczepionką TIV-HD (Fluzone HD) pacjentów w wieku ≥65 lat, w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy - grupa kontrolna była

Chen JY, Hsieh SM, Hwang SJ, Liu CS, Li X, Fournier M, Yeh TY, Yin JK, Samson SI. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in older adults in Taiwan: A phase III, randomized, multi-center study. *Vaccine* 2022; 40(45):6450-6454. DOI:10.1016/j.vaccine.2022.09.078

Christensen J, Johansen ND, Janstrup KH, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, Samson S, Loiacono M, Harris R, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Gislason GH, Køber L, Landray MJ, Sivapalan P, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. Time of day for vaccination, outcomes, and relative effectiveness of high-dose vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine: A post hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. *J Infect* 2024; 89(5):106276. DOI:10.1016/j.jinf.2024.106276

Christensen J, Johansen ND, Modin D, Janstrup KH, Nealon J, Samson SI, Loiacono MM, Harris R, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Gislason GH, Køber L, Landray MJ, Sivapalan P, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. Relative Effectiveness of High-Dose vs. Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults with Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis of the DANFLU-1 Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2024. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.124.011496

Colmegna I, Useche ML, Rodríguez K, McCormack D, Alfonso G, Patel A, Ramanakumar AV, Rahme E, Bernatsky S, Hudson M, Ward BJ. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(1):e14-e23. DOI:10.1016/S2665-9913(19)30094-3

Costantino C, Mazzucco W, Graziano G, Maida CM, Vitale F, Tramuto F. Mid-Term Estimates of Influenza Vaccine Effectiveness against the A(H1N1)pdm09 Prevalent Circulating Subtype in the 2023/24 Season: Data from the Sicilian RespiVirNet Surveillance System. *Vaccines (Basel)* 2024; 12(3). DOI:10.3390/vaccines12030305

Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, Sigurdardottir B, Hooper A, Graham IL, Edelman R, He F, Nino D, Capellan J, Ruben FL. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007; 25(44):7656-7663. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.08.042

Dehghani P, Srivatsav V, Vardeny O, Grewal J, Opatowsky AR, Muhll IV, Keir M, Ducas R, Singh J, Kim K, Joseph J, Aboulhosn J, Havighurst T, Hegde SM, Bhatt DL, Solomon S, Farkouh M, Goodman SG, Moe TG, Udell JA. Feasibility and Findings of Including Self-Identified Adult Congenital Heart Disease Patients in the INVESTED Trial. *JACC Adv* 2024; 3(4):100897. DOI:10.1016/j.jacadv.2024.100897

DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine* 2013; 31(6):861-866. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.12.013

DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, Pollak R, Christoff J, Earl J, Landolfi V, Martin E, Gurunathan S, Nathan R, Greenberg DP, Tornieporth NG, Decker MD, Talbot HK. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014; 371(7):635-645. DOI:10.1056/NEJMoa1315727

DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis* 2016; 62(9):1092-1099. DOI:10.1093/cid/ciw085

DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza

jednak niejednorodna i obejmowała szczepionki trójwalentne oraz czterowalentne

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką QIV-SD; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD

Nieodpowiedni komparator - badanie przedstawiające wyniki sezonowego monitoringu wirusów grypy w ramach włoskiego systemu monitorowania; w opracowaniu nie prowadzono porównania szczepionek, a jedynie przedstawiono efektywność szczepienia i parametry epidemiologiczne, a także poziom wyszczepienia poszczególnymi typami szczepionek

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką QIV-SD; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. <i>Vaccine</i> 2015; 33(36):4565-4571. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.07.003	
DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. <i>Vaccine</i> 2015; 33(38):4988-4993. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.07.006	Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
DiazGranados CA, Saway W, Gouaux J, Baron M, Baker J, Denis M, Jordanov E, Landolfi V, Yau E. Safety and immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in adults 50-64 years of age. <i>Vaccine</i> 2015; 33(51):7188-7193. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.10.131	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów w wieku 50-64 lat, więc oceniana populacja uwzględniała chorych <60 lat, co było niezgodne z przyjętymi kryteriami włączenia
Didion EM, Kass JD, Wilk DJ, Buss E, Frischmann SM, Rubeck S, Banks R, Wilson BM, Gravenstein S, Canaday DH. Comparison of immunogenicity of adjuvanted and high dose influenza vaccination in long-term care facility residents. <i>medRxiv</i> 2024. DOI:10.1101/2024.10.14.24315459	Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką adjuwantową aTIV; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
Domnich A, Icardi G, Panatto D, Scarpaleggia M, Trombetta CS, Ogliastro M, Stefanelli F, Bruzzone B, Orsi A. Influenza epidemiology and vaccine effectiveness during the 2023/2024 season in Italy: A test-negative case-control study. <i>Int J Infect Dis</i> 2024; 147:107202. DOI:10.1016/j.ijid.2024.107202	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
Doyle JD, Beacham L, Martin ET, Talbot HK, Monto A, Gaglani M, Middleton DB, Silveira FP, Zimmerman RK, Alyanak E, Smith ER, Flannery BL, Rolfes M, Ferdinands JM. Relative and Absolute Effectiveness of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine Against Influenza-Related Hospitalization Among Older Adults-United States, 2015-2017. <i>Clin Infect Dis</i> 2021; 72(6):995-1003. DOI:10.1093/cid/ciaa160	Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano różne szczepionki TIV-HD z różnymi szczepionkami SD (TIV i QIV); nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
Dunning AJ, DiazGranados CA, Voloshen T, Hu B, Landolfi VA, Talbot HK. Correlates of Protection against Influenza in the Elderly: Results from an Influenza Vaccine Efficacy Trial. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2016; 23(3):228-235. DOI:10.1128/CVI.00604-15	Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
Espersen C, Johansen ND, Modin D, Janstrup KH, Nealon J, Samson S, Loiacono MM, Harris RC, Andrew MK, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Biering-Sørensen T. Relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccine against hospitalizations and mortality according to frailty score: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized trial. <i>J Infect Dis</i> 2025. DOI:10.1093/infdis/jiaf420	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. <i>J Infect Dis</i> 2009; 200(2):172-180. DOI:10.1086/599790	Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
Gandhi-Banga S, Wague S, Shrestha A, Syrkinia O, Talanova O, Nissilä M, Stuff K, Monfredo C. Enhanced passive safety surveillance of high-dose and standard-dose quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccines in Germany and Finland during the influenza season 2021/22. <i>Influenza Other Respir Viruses</i> 2023; 17(1):e13071. DOI:10.1111/irv.13071	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
Gravenstein S, Dahal R, Gozalo PL, Davidson HE, Han LF, Taljaard M, Mor V. A cluster randomized controlled trial comparing relative effectiveness of two licensed influenza vaccines in US nursing homes: Design and rationale. <i>Clin Trials</i> 2016; 13(3):264-274. DOI:10.1177/1740774515625976	Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; w badaniu nie planowano oceny immunogenności analizowanych szczepionek
Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, Taljaard M, Mor V. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2018; 14(3):736-743. DOI:10.1080/21645515.2017.1398872	Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; w badaniu nie planowano oceny immunogenności analizowanych szczepionek
Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, Mor V. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents	Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; w badaniu nie planowano oceny immunogenności analizowanych szczepionek

admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(9):738-746. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30235-7

Hammerton SM, Billings WZ, Hemme H, Ross TM, Shen Y, Handel A. Estimating standard-dose and high-dose Fluzone vaccine efficacies for influenza A based on HAI titers. *J Infect Dis* 2024. DOI:10.1093/infdis/jiae615

Hegde SM, Claggett BL, Udell JA, Kim K, Joseph J, Farkouh ME, Peikert A, Bhatt AS, Tattersall MC, Bhatt DL, Cooper LS, Solomon SD, Vardeny O. Temporal Association Among Influenza-Like Illness, Cardiovascular Events, and Vaccine Dose in Patients With High-Risk Cardiovascular Disease: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(9):e2331284. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.31284

Hollingsworth R, Palmu A, Pepin S, Dupuy M, Shrestha A, Jokinen J, Syrjänen R, Nealon J, Samson S, De Bruijn I. Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: Rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial. *Am Heart J* 2021; 237:54-61. DOI:10.1016/j.ahj.2021.03.007

Hsiao A, Yee A, Fireman B, Hansen J, Lewis N, Klein NP. Recombinant or Standard-Dose Influenza Vaccine in Adults under 65 Years of Age. *N Engl J Med* 2023; 389(24):2245-2255. DOI:10.1056/NEJMoa2302099

Imran M, Mills CW, McDermott KW, Dean A, Bogdanov A, McGovern I, Haag MDM. Relative Effectiveness of the MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine Versus High-Dose Influenza Vaccine in Older Adults With Influenza Risk Factors During the 2019-2020 US Influenza Season. *Open Forum Infect Dis* 2024; 11(8):ofae459. DOI:10.1093/ofid/ofae459

Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Lopez-Gonzalez L, Dean A, Bonafede M, Haag MDM. Relative Effectiveness of the MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine Versus High-Dose and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines in Preventing Cardiorespiratory Hospitalizations During the 2019-2020 US Influenza Season. *Influenza Other Respir Viruses* 2024; 18(4):e13288. DOI:10.1111/irv.13288

Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Chu S, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis* 2019; 220(8):1255-1264. DOI:10.1093/infdis/jiy716

Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, Lu M, Pratt D, Wernecke M, MaCurdy T, Forshee R. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018-2019. *J Infect Dis* 2020; 222(2):278-287. DOI:10.1093/infdis/jiaa080

Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman JA, Forshee R, Qiang Y, Wernecke M, Ferdinands JM, Lu Y, Wei Y, Xu W, Lu M, Fry A, Pratt D, Shay DK. Statin Use and Risks of Influenza-Related Outcomes Among Older Adults Receiving Standard-Dose or High-Dose Influenza Vaccines Through Medicare During 2010-2015. *Clin Infect Dis* 2018; 67(3):378-387. DOI:10.1093/cid/ciy100

Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, Pratt D, Wei Y, Chillarige Y, Wernecke M, MaCurdy TE, Forshee R. Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019-2020 Season. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11):e4251-e4259. DOI:10.1093/cid/ciaa1727

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD (Fluzone HD) vs TIV-SD (Fluzone SD); ponadto oceniano efektywno   szczepienia, na podstawie modelowanego prawdopodobieństwa uzyskania ochrony przed gryp   w oparciu o dane dotyczące immunogenności (wyników samej oceny immunogenności nie przedstawiono wystarczająco dok  ladnie [dane szcątkowe, na wykresach])

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionk   TIV-HD ze szczepionk   QIV-SD; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów

Nieodpowiednia interwencja - badanie z randomizacj  , w którym porównano rekombinowaną szczepionk   czterowalentną, z czterowalentnymi szczepionkami standardowymi w populacji pacjentów <65 lat

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionk   TIV-HD ze szczepionk   adjuwantową aTIV; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD

Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano wp  lyw szczepionek przeciw grypie na zapobieganie hospitalizacjom w USA w sezonie 2019-2020; w badaniu porównywano szczepionk   aTIV vs TIV-HD i QIV-SD, ale nie przedstawiono porównania pomiędzy szczepionkami 3- i 4-walentnymi HD

Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano szczepionki TIV-HD, QIV-SD, TIV-SD, QIV-SD (komórkowa), TIV-SD (adjuwantowana); nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD; w badaniu nie planowano oceny immunogenności analizowanych szczepionek

Nieodpowiedni komparator - badanie retrospektywne kohortowe, w którym porównano czterowalentną szczepionk   o standardowej zawartości antygenu (QIV-SD), z trójwalentną szczepionk   adjuwantową (aTIV) i trójwalentną szczepionk   o zwiększonej zawartości antygenu (TIV-HD); nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD

Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające wp  lyw stosowania lekw   z grupy statyn na efektywno  szczepienia (standardowe szczepionki oraz te z wysoką dawk   antygenu), badanie nie miało na celu porównania szczepionek - przedstawiono jedynie porównanie grup stosujących statyny lub nie

Nieodpowiedni komparator - badanie retrospektywne kohortowe, w którym porównano między sobą szczepionki przeciw grypie, m.in. czterowalentną szczepionk   o standardowej zawartości antygenu (QIV-SD) i trójwalentną szczepionk   o zwiększonej zawartości antygenu (TIV-HD); w badaniu brak osób otrzymujących tr  jwalentn   szczepionk   o standardowej zawarto  ci antygenu (TIV-SD); nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD

- Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, Franks R, Pratt D, Forshee RA, MacCurdy T, Worrall C, Howery AE, Kelman J. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(3):293-300. DOI:10.1016/S1473-3099(14)71087-4
- Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, Harris RC, Dufournet M, Larsen CS, Larsen L, Wiese L, Dalager-Pedersen M, Claggett BL, Skaarup KG, Davidovski FS, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Sivapalan P, Martel CJ, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. A Pragmatic Individually Randomized Trial to Evaluate the Effectiveness of High-Dose vs. Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults: Rationale and Design of the DANFLU-2 Trial. *Am Heart J* 2025. DOI:10.1016/j.ahj.2025.07.069
- Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Larsen CS, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial. *Pilot Feasibility Stud* 2022; 8(1):87. DOI:10.1186/s40814-022-01044-w
- Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *NEJM Evid* 2023; 2(2):EVIDoA2200206. DOI:10.1056/EVIDoA2200206
- Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, Samson S, Dufournet M, Loiacono MM, Harris RC, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2024; 30(11):1453-1459. DOI:10.1016/j.cmi.2024.01.017
- Kaka AS, Filice GA, Myllenbeck S, Nichol KL. Comparison of Side Effects of the 2015-2016 High-Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine and Standard Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine in Adults ≥ 65 Years. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(1):ofx001. DOI:10.1093/ofid/ofx001
- Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, Couch RB. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med* 2006; 166(10):1121-1127. DOI:10.1001/archinte.166.10.1121
- Kim JH, Talbot HK, Mishina M, Zhu Y, Chen J, Cao W, Reber AJ, Griffin MR, Shay DK, Spencer SM, Sambhara S. High-dose influenza vaccine favors acute plasmablast responses rather than long-term cellular responses. *Vaccine* 2016; 34(38):4594-4601. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.07.018
- Ku JH, Rayens E, Sy LS, Qian L, Ackerson BK, Luo Y, Tubert JE, Lee GS, Modha PP, Park Y, Sun T, Anderson EJ, Tseng HF. Comparative Effectiveness of Licensed Influenza Vaccines in Preventing Influenza-related Medical Encounters and Hospitalizations in the 2022-2023 Influenza Season Among Adults ≥ 65 Years of Age. *Clin Infect Dis* 2024; 79(5):1283-1292. DOI:10.1093/cid/ciae375
- Kunasekaran M, Moa A, Hooshmand E, Trent M, Poulos CJ, Chughtai AA, Heslop DJ, Raina MacIntyre C. Effectiveness estimates for enhanced trivalent influenza vaccines in an aged care summer outbreak. *Vaccine* 2022; 40(50):7170-7175. DOI:10.1016/j.vaccine.2022.06.018
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia
- Nieodpowiedni komparator- w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki trójwalentne (porównanie wysoka dawka vs standardowa dawka antygenów) i nie prezentowano danych dotyczących porównania z czterowalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiednia interwencja - badanie porównawcze oceniające szczepionki HD vs SD w populacji chorych 65 lat lub więcej, nie podano jednak informacji o walentności stosowanych szczepionek, ani informacji o stosowanym produkcie
- Nieodpowiednia interwencja - badanie przedstawia porównanie skuteczności wzmocnionych szczepionek (trójwalentna szczepionka o zwiększonej zawartości antygenów, trójwalentna szczepionka adjuwantowa) ze standardową czterowalentną szczepionką wśród osób pozostających w domu opieki społecznej w czasie letniej epidemii grypy w 2019 roku w Australii, a więc stosowano formułę szczepionki dla półkuli południowej

- Lassen MCH, Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Dufournet M, Loiacono MM, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Krause TG, Biering-Sørensen T. Effects of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine among patients with diabetes: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 trial. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(5):1821-1829. DOI:10.1111/dom.15498
- Layton JB, McGrath LJ, Sahrman JM, Ma Y, Dharnidharka VR, O'Neil C, Weber DJ, Butler AM. Comparative safety of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in patients with end-stage renal disease. *Vaccine* 2020; 38(33):5178-5186. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.06.020
- Li APY, Cohen CA, Leung NHL, Fang VJ, Gangappa S, Sambhara S, Levine MZ, Iuliano AD, Perera RAPM, Ip DKM, Peiris JSM, Thompson MG, Cowling BJ, Valkenburg SA. Immunogenicity of standard, high-dose, MF59-adjuvanted, and recombinant-HA seasonal influenza vaccination in older adults. *NPJ Vaccines* 2021; 6(1):25. DOI:10.1038/s41541-021-00289-5
- Loeb N, Andrew MK, Loeb M, Kuchel GA, Haynes L, McElhaney JE, Verschuur CP. Frailty Is Associated With Increased Hemagglutination-Inhibition Titers in a 4-Year Randomized Trial Comparing Standard- and High-Dose Influenza Vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(5):ofaa148. DOI:10.1093/ofid/ofaa148
- Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, Sung HM, Lindaas A, Wernecke M, Macurdy T, Kelman J, Forshee RA. Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged ≥65 Years. *J Infect Dis* 2019; 220(9):1511-1520. DOI:10.1093/infdis/jiz360
- Machado MAA, Gandhi-Banga S, Gallo S, Cousseau TG, Byraredy RM, Nissilä M, Schelling J, Monfredo C. Enhanced passive safety surveillance of high-dose and standard-dose quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccines in Germany and Finland during the 2022/23 influenza season. *Hum Vaccin Immunother* 2024; 20(1):2322196. DOI:10.1080/21645515.2024.2322196
- Machado MAA, Moura CS, Abrahamowicz M, Ward BJ, Pilote L, Bernatsky S. Relative effectiveness of influenza vaccines in elderly persons in the United States, 2012/2013-2017/2018 seasons. *NPJ Vaccines* 2021; 6(1):108. DOI:10.1038/s41541-021-00373-w
- Madaras-Kelly K, Remington R, Hruza H, Xu D. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines in Preventing Postinfluenza Deaths. *J Infect Dis* 2018; 218(2):336-337. DOI:10.1093/infdis/jix645
- McElhaney JE, Verschuur CP, Haynes L, Pawelec G, Loeb M, Andrew MK, Kuchel GA. Key Determinants of Cell-Mediated Immune Responses: A Randomized Trial of High Dose Vs. Standard Dose Split-Virus Influenza Vaccine in Older Adults. *Front Aging* 2021; 2. DOI:10.3389/fragi.2021.649110
- McGovern I, Chastek B, Bancroft T, Webb N, Imran M, Pelton SI, Haag MDM. Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis* 2024; 146:107160. DOI:10.1016/j.ijid.2024.107160
- McLean HQ, Levine MZ, King JP, Flannery B, Belongia EA. Serologic response to sequential vaccination with enhanced influenza vaccines: Open label randomized trial among adults aged 65-74 years. *Vaccine* 2021; 39(49):7146-7152. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.10.072
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano bezpieczeństwo szczepionek z wysoką zawartością antygenu w porównaniu ze standardowymi szczepionkami, niezależnie od typu (trójwalentne lub czterowalentne); ocenę wykonano w populacji pacjentów ze schyłkową chorobą nerek
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano różne rodzaje szczepionek (czterowalentną standardową, trójwalentną o zwiększonej dawce, trójwalentną adjuwantową, rekombinowaną czterowalentną); nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
- Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano szczepionkę TIV-HD w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy (TIV/QIV); nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD, QIV-SD, aTIV; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia (w formie listu do redakcji) wyniki badania rejestrowego autorów (udział poszczególnych rodzajów szczepień w ich ośrodku) oraz dyskusję z wynikami badania klinicznego, w którym porównywano szczepionki o zwiększonej zawartości antygenu ze standardowymi szczepionkami; autorzy sami nie prowadzili porównawczej oceny szczepionek
- Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką adjuwantową aTIV; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
- Nieodpowiedni komparator - badanie RCT oceniające immunogenność szczepionek trójwalentnych przeciw grypie po dwóch sezonach szczepień (o standardowej zawartości antygenu, o zwiększonej zawartości antygenu i adjuwantowej); w badaniu pacjenci otrzymujący w pierwszym sezonie szczepionkę HD lub adjuwantową, w kolejnym sezonie otrzymywali taką samą szczepionkę, a pacjenci otrzymujący w pierwszym sezonie szczepionkę SD w kolejnym otrzymywali szczepionkę HD lub adjuwantową; ocena immunogenności wykonywana była po drugim sezonie szczepienia, brak jest więc wyników porównania immunogenności szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

- Merani S, Kuchel GA, Kleppinger A, McElhaney JE. Influenza vaccine-mediated protection in older adults: Impact of influenza infection, cytomegalovirus serostatus and vaccine dosage. *Exp Gerontol* 2018; 107:116-125. DOI:10.1016/j.exger.2017.09.015
- Miskulin D, Weiner DE, Manley HJ. High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(3):456. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.09.019
- Miskulin DC, Weiner DE, Tighiouart H, Lacson EK Jr, Meyer KB, Dad T, Manley HJ. High-Dose Seasonal Influenza Vaccine in Patients Undergoing Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(11):1703-1711. DOI:10.2215/CJN.03390318
- Mombelli M, Neofytos D, Huynh-Do U, Sánchez-Céspedes J, Stampf S, Golshayan D, Dahdal S, Stirnimann G, Schnyder A, Garzoni C, Venzin RM, Magenta L, Schönenberger M, Walti L, Hirzel C, Munting A, Dickenmann M, Koller M, Aubert JD, Steiger J, Pascual M, Mueller TF, Schuurmans M, Berger C, Binet I, Villard J, Mueller NJ, Egli A, Cordero E, van Delden C, Manuel O. Immunogenicity of High-Dose Versus MF59-Adjuvanted Versus Standard Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: The Swiss/Spanish Trial in Solid Organ Transplantation on Prevention of Influenza (STOP-FLU Trial). *Clin Infect Dis* 2024; 78(1):48-56. DOI:10.1093/cid/ciad477
- Moro PL, Arana J, Cano M, Menschik D, Yue X, Lewis P, Haber P, Martin D, Broder K. Postlicensure safety surveillance for high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1 July 2010-31 December 2010. *Clin Infect Dis* 2012; 54(11):1608-1614. DOI:10.1093/cid/cis256
- Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM, Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis* 2015; 211(12):1915-1924. DOI:10.1093/infdis/jiu622
- Najafzadeh M, Shin H, Schneeweiss S, Wang SV, Solomon SD, Vardeny O, Patorno E. High-Dose vs. Standard-Dose Influenza Vaccine and Cardiopulmonary Hospitalization or Mortality: Emulating the INVESTED Trial Using Insurance Claims Data. *Clin Pharmacol Ther* 2024; 115(1):126-134. DOI:10.1002/cpt.3080
- Nieminen TA, Palmu AA, Auvinen R, Kulathinal S, Auranen K, Syrjänen RK, Nieminen H, Mallett Moore T, Pepin S, Jokinen J. Development of Real-Time Surveillance for Serious Adverse Events in a Pragmatic Clinical Trial Using National Registers in Finland. *Clin Epidemiol* 2024; 16:901-915. DOI:10.2147/CLEP.S483034
- Palmu AA, Pepin S, Syrjänen RK, Mari K, Mallett Moore T, Jokinen J, Nieminen H, Kilpi T, Samson SI, De Bruijn I. High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine for Prevention of Cardiovascular and Respiratory Hospitalizations in Older Adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2024; 18(4):e13270. DOI:10.1111/irv.13270
- Paudel M, Mahmud S, Buikema A, Korrer S, Van Voorhis D, Brekke L, Chit A. Relative vaccine efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in preventing probable influenza in a Medicare Fee-for-Service population. *Vaccine* 2020; 38(29):4548-4556. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.05.020
- Peikert A, Claggett BL, Udell JA, Joseph J, Hegde SM, Kim K, Mao L, Wang T, Havighurst TC, Farkouh ME, Bhatt DL, Tattersall MC, Cooper LS, Solomon SD, Vardeny O. Influenza Vaccine Immune Response in Patients With High-Risk Cardiovascular Disease: A Secondary Analysis of the INVESTED Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024; 9(6):574-581. DOI:10.1001/jamacardio.2024.0468
- Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G, Postma MJ. Evaluating the Relative Vaccine Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine Compared to High-Dose Trivalent and Other Egg-Based Influenza Vaccines among Older Adults in the US during the 2017-2018 Influenza Season. *Vaccines (Basel)* 2020; 8(3). DOI:10.3390/vaccines8030446
- Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia (w formie listu do redakcji) polemikę autorów z wynikami badania innego zespołu odnośnie skuteczności szczepienia szczepionką z wysoką zawartością antygenu pacjentów wymagających dializy (wyniki badania autorów polemiki opublikowano w innej pracy)
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD, QIV-SD; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów w wieku 18 lat lub więcej i nie wykonano osobnej analizy w populacji pacjentów w wieku 60 lat lub więcej, stanowiącej populację docelową niniejszej analizy
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiednia interwencja - badanie porównawcze oceniające szczepionki HD vs SD, nie podano jednak informacji o walentności stosowanych szczepionek, ani informacji o stosowanym produkcie
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano efektywność szczepionek z wysoką zawartością antygenu w porównaniu ze standardowymi szczepionkami, stosowano szczepionki o różnej walentności, trójwalentne i czterowalentne, nie wiadomo, czy porównanie dotyczyło szczepionek o tej samej walentności (prezentowano wyniki porównania ogółem HD vs SD)
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką QIV-SD; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD, QIV-SD, aTIV

- Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A, Tabar C. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(12):5475-5486. DOI:10.1080/21645515.2021.1983387
- Picard E, Armstrong S, Andrew MK, Haynes L, Loeb M, Pawelec G, Kuchel GA, McElhaney JE, Verschoor CP. Markers of systemic inflammation are positively associated with influenza vaccine antibody responses with a possible role for ILT2(+)CD57(+) NK-cells. *Immun Ageing* 2022; 19(1):26. DOI:10.1186/s12979-022-00284-x
- Pilkinton MA, Nicholas KJ, Warren CM, Smith RM, Yoder SM, Talbot HK, Kalams SA. Greater activation of peripheral T follicular helper cells following high dose influenza vaccine in older adults forecasts seroconversion. *Vaccine* 2017; 35(2):329-336. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.11.059
- Raina MacIntyre C, Kevin Yin J, Felter C, Menzies RI, Thommes E, Largeron N, Moa AM, Trent M, Costantino V, Choi S, Alvarez FP. Estimated health and economic impact of using high-dose influenza vaccine on respiratory and circulatory plus respiratory hospitalizations of older adults in Australia. *Vaccine* X 2023; 15:100365. DOI:10.1016/j.jvacx.2023.100365
- Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis* 2015; 61(2):171-176. DOI:10.1093/cid/civ261
- Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine* 2018; 36(45):6683-6687. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.09.050
- Saade EA, Abul Y, McConeghy K, Edward Davidson H, Han L, Joyce N, Canaday DH, Hsueh L, Bosco E, Gravenstein S. High-dose influenza vaccines for the prevention of hospitalization due to cardiovascular events in older adults in the nursing home: Post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *Vaccine* 2022; 40(47):6700-6705. DOI:10.1016/j.vaccine.2022.09.085
- Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, Kato K, Pandey A, Chang LJ. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults ≥65 years of age: a randomized controlled clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(4):858-866. DOI:10.1080/21645515.2019.1677437
- Sanchez L, Nakama T, Nagai H, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Shrestha A, Pandey A, Chang LJ, De Bruijn I. Superior immunogenicity of high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine versus Standard-Dose vaccine in Japanese Adults ≥ 60 years of age: Results from a phase III, randomized clinical trial. *Vaccine* 2023; 41(15):2553-2561. DOI:10.1016/j.vaccine.2023.02.071
- Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, Lu Y, Ferdinands JM, Iyengar A, Fry AM, Worrall C, Izurieta HS. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis* 2017; 215(4):510-517. DOI:10.1093/infdis/jiw641
- Shi XC, Gruber JF, Ondari M, Lloyd PC, Freyria Duenas P, Clarke TC, Nadimpalli G, Cho S, Feinberg L, Hu M, Chillarige Y, Kelman JA, Forshee RA, Anderson SA, Shoaibi A. Assessment of potential adverse events following the 2022-2023 seasonal influenza vaccines among U.S. adults aged 65 years and older. *Vaccine* 2024; 42(15):3486-3492. DOI:10.1016/j.vaccine.2024.04.051
- Soens M, Ananworanich J, Hicks B, Lucas KJ, Cardona J, Sher L, Livermore G, Schaefer K, Henry C, Choi A, Avanesov A, Chen R, Du E, Pucci A, Das R, Miller J, Nachbagauer R. A phase 3 randomized safety and
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiedni komparator - dodatkowa analiza w populacji pacjentów z badania RCT oceniającego porównanie szczepionek TIV-HD vs TIV-SD, w której ocenie poddano zmiany w biomarkerach stanu zapalnego i ich związek z odpowiedzią immunologiczną na szczepienie, u młodszych i starszych pacjentów
- Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką adjuwantową aTIV; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniono skuteczność kliniczną szczepienia (ryzyko hospitalizacji) szczepionką HD pacjentów w wieku ≥65 lat, w porównaniu do szczepienia o standardowej zawartości antygenów wirusa grypy - nie wiadomo jednak, czy stosowano szczepionki trójwalentne lub czterowalentne, i czy porównanie dotyczyło szczepionek o tej samej walentności
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu uwzględniono jedynie szczepionki czterowalentne i nie prezentowano danych dotyczących porównania z trójwalentnymi szczepionkami o wysokiej dawce antygenów
- Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką adjuwantową aTIV; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV-HD w porównaniu do szczepionki rekombinowanej

immunogenicity trial of mRNA-1010 seasonal influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2025; 50:126847. DOI:10.1016/j.vaccine.2025.126847

Talbot HK, Dunning AJ, Robertson CA, Landolfi VA, Greenberg DP, DiazGranados CA. Gastrointestinal Events in High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine Recipients. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(6):ofy115. DOI:10.1093/ofid/ofy115

Thomas LD, Batarseh E, Hamdan L, Haddadin Z, Dulek D, Kalams S, Stewart LS, Stahl AL, Rahman H, Amarin JZ, Hayek H, Ison M, Overton ET, Pergam SA, Spieker AJ, Halasa NB. Comparison of Two High-Dose Versus Two Standard-Dose Influenza Vaccines in Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2023; 77(12):1723-1732. DOI:10.1093/cid/ciad458

Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, DiazGranados C, Landolfi V. Immunogenicity and safety of Fluzone(®) intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥65 years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine* 2014; 32(21):2507-2517. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.09.074

Verschoor CP, Andrew MK, Loeb M, Pawelec G, Haynes L, Kuchel GA, McElhaney JE. Antibody and Cell-Mediated Immune Responses Are Correlates of Protection against Influenza Infection in Vaccinated Older Adults. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(1). DOI:10.3390/vaccines9010025

Verschoor CP, Belsky DW, Andrew MK, Haynes L, Loeb M, Pawelec G, McElhaney JE, Kuchel GA. Advanced biological age is associated with improved antibody responses in older high-dose influenza vaccine recipients over four consecutive seasons. *Immun Ageing* 2022; 19(1):39. DOI:10.1186/s12979-022-00296-7

Verschoor CP, Pawelec G, Haynes L, Loeb M, Andrew MK, Kuchel GA, McElhaney JE. Granzyme B: a double-edged sword in the response to influenza infection in vaccinated older adults. *Front Aging* 2021; 2. DOI:10.3389/fragi.2021.753767

Woo EJ, Moro PL. Postmarketing safety surveillance of high-dose quadrivalent influenza vaccine: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine* 2022; 40(7):1026-1030. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.12.070

Yaron S, Yechezkel M, Yamin D, Razi T, Borochov I, Shmueli E, Arbel R, Netzer D. Incremental benefit of high dose compared to standard dose influenza vaccine in reducing hospitalizations. *NPJ Vaccines* 2025; 10(1):3. DOI:10.1038/s41541-025-01065-5

Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, Mahmud SM, Thommes EW, Lee JKH, Greenberg DP, Chit A. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine* 2019; 37(11):1484-1490. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.01.063

Young-Xu Y, Thornton Snider J, Mahmud SM, Russo EM, Van Aalst R, Thommes EW, Lee JK, Chit A. High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/15. *Euro Surveill* 2020; 25(19). DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.19.1900401

Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, Mor V, Gravenstein S, Lee JKH, Thommes EW, Decker MD, Chit A. Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients. *J Infect Dis* 2018; 217(11):1718-1727. DOI:10.1093/infdis/jiy088

Zhong S, Ng TWY, Skowronski DM, Iuliano AD, Leung NHL, Perera RAPM, Ho F, Fang VJ, Tam YH, Ip DKM, Havers FG, Fry AM, Aziz-Baumgartner E, Barr IG, Peiris M, Thompson MG, Cowling BJ. Influenza A(H3N2) Antibody Responses to Standard-Dose Versus Enhanced Influenza Vaccine Immunogenicity in Older Adults and Prior Season's Vaccine Status. *J Infect Dis* 2024; 229(5):1451-1459. DOI:10.1093/infdis/jiad497

Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką QIV-SD; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

Nieodpowiedni komparator - badanie RCT porównujące szczepionki TIV-HD vs TIV-SD, w którym porównywano markery biologiczne ze względu na płeć (kobiety, mężczyźni)

Nieodpowiedni komparator - porównanie szczepionki TIV-HD vs TIV-SD

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV-HD (Fluzone HD/Efluelda) w porównaniu do braku szczepienia

Nieodpowiednia interwencja - badanie porównawcze oceniające szczepionki HD vs SD w kontekście zmniejszenia ryzyka hospitalizacji, nie podano jednak informacji o walentności stosowanych szczepionek, ani informacji o stosowanym produkcie

Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia

Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia

Nieodpowiedni komparator - porównanie TIV-HD vs TIV-SD; nie oceniano immunogenności stosowanego szczepienia

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano szczepionkę TIV-HD ze szczepionką QIV-SD; nie przedstawiono porównania TIV-HD vs QIV-HD

13.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Chahine 2021** Chahine EB. High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Quadrivalent for Older Adults. *Ann Pharmacother* 2021; 55(1):89-97. DOI:10.1177/1060028020935645
- Veroniki 2024** Veroniki AA, Thirugnanasampanthar SS, Konstantinidis M, Dourka J, Ghassemi M, Neupane D, Khan P, Nincic V, Corry M, Robson R, Parker A, Soobiah C, Sinilaite A, Doyon-Plourde P, Gil A, Siu W, Moqueet N, Stevens A, English K, Florez ID, Yepes-Nuñez JJ, Hutton B, Muller M, Moja L, Straus S, Tricco AC. Trivalent and quadrivalent seasonal influenza vaccine in adults aged 60 and older: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2024; 29(4):239-254. DOI:10.1136/bmjebm-2023-112767

13.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Antonelli Incalzi R, Consoli A, Lopalco P, Maggi S, Sesti G, Veronese N, Volpe M. Influenza vaccination for elderly, vulnerable and high-risk subjects: a narrative review and expert opinion. *Intern Emerg Med* 2024; 19(3):619-640. DOI:10.1007/s11739-023-03456-9
- Comber L, O Murchu E, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, Teljeur C, Ryan M, Carnahan A, Pérez Martín JJ, Robertson AH, Johansen K, de Jonge J, Krause T, Nicolay N, Nohynek H, Pavlopoulou I, Pebody R, Penttinen P, Soler-Soneira M, Wichmann O, Harrington P. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of high-dose seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol* 2023; 33(3):e2330. DOI:10.1002/rmv.2330
- Askar M, Ali KA, Batke M, Brugger T, Falman A, Robertson AH, Pérez JJ, Johansen K, de Jonge J, Krause TG, Külper-Schick W, Meerpohl JJ, Melidou A, Nohynek H, Olmedo C, Olsson K, Pavlopoulou I, Piechotta V, Rubin J, Schlager J, Schmucker C, Siemens W, Stratil J, Učakar V, Wichmann O, Harder T. Relative Efficacy, Effectiveness and Safety of Newer and/or Enhanced Seasonal Influenza Vaccines for the Prevention of Laboratory-Confirmed Influenza in Individuals Aged 18 years and Over: Update of a Systematic Review. *Rev Med Virol* 2025; 35(2):e70020. DOI:10.1002/rmv.70020
- Doyon-Plourde P, Sinilaite A, Papenburg J. Summary of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) Supplemental Guidance on Influenza Vaccination in Adults 65 Years of Age and Older. *Can Commun Dis Rep* 2024; 50(11):387-392. DOI:10.14745/ccdr.v50i11a02
- Ferdinands JM, Blanton LH, Alyanak E, Chung JR, Trujillo L, Taliano J, Morgan RL, Fry AM, Grohskopf LA. Protection against influenza hospitalizations from enhanced influenza vaccines among older adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2024; 72(12):3875-3889. DOI:10.1111/jgs.19176
- Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, Schwarz TF. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective - A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine* 2022; 40(22):2999-3008. DOI:10.1016/j.vaccine.2022.04.019
- Lai JJ, Lin C, Ho CL, Chen PH, Lee CH. Alternative-Dose versus Standard-Dose Trivalent Influenza Vaccines for Immunocompromised Patients: A Meta-Analysis of Randomised Control Trials. *J Clin Med* 2019; 8(5). DOI:10.3390/jcm8050590
- Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(5):435-443. DOI:10.1080/14760584.2018.1471989
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; w opracowaniu podsumowano jedynie badania oceniające szczepionki w populacji starszych pacjentów, z obecnymi czynnikami ryzyka
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; w ramach przeglądu nie porównywano szczepionek bezpośrednio ze sobą, jedynie przedstawiano ich względną efektywność szczepienia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny, na podstawie którego przygotowano wytyczne kliniczne odnośnie szczepienia przeciwko grypie w Kanadzie (organizacja NACI)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek (głównie adjuwantowych)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu porównanie standardowych szczepionek trójwartentnych ze szczepionkami o alternatywnej zawartości antygenów u osób poddanych transplantacji lub chemioterapii - niezależnie od wieku pacjentów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność szczepionek wysokodawkowych

Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021; 39 Suppl 1:A24-A35. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.09.004

Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine* 2023; 41:100327. DOI:10.1016/j.vaccine.2023.100327

Leibovici Weissman Y, Cooper L, Sternbach N, Ashkenazi-Hoffnung L, Yahav D. Clinical efficacy and safety of high dose trivalent influenza vaccine in adults and immunosuppressed populations - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2021; 83(4):444-451. DOI:10.1016/j.jinf.2021.08.028

Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 46:101331. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101331

Ng TWY, Cowling BJ, Gao HZ, Thompson MG. Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* 2019; 219(10):1525-1535. DOI:10.1093/infdis/jiy720

Omidi F, Rahmanna M, Khalili F, Shahidi Bonjar AH, Nasiri MJ. Comparing higher-dose and single standard-dose influenza vaccines in preventing cardiovascular events: a meta-analysis with 68,713 patients. *Public Health* 2024; 235:71-75. DOI:10.1016/j.puhe.2024.06.034

Postma M, Fisman D, Giglio N, Márquez-Peláez S, Nguyen VH, Pugliese A, Ruiz-Aragón J, Urueña A, Mould-Quevedo J. Real-World Evidence in Cost-Effectiveness Analysis of Enhanced Influenza Vaccines in Adults ≥ 65 Years of Age: Literature Review and Expert Opinion. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(6). DOI:10.3390/vaccines11061089

Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, Greenberg D, Hollingsworth R. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18(3):295-308. DOI:10.1080/14760584.2019.1575734

Skaarup KG, Lassen MCH, Modin D, Johansen ND, Loiacono MM, Harris RC, Lee JKH, Dufournet M, Vardeny O, Peikert A, Claggett B, Solomon SD, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: A meta-analysis of evidence from randomized trials. *J Infect* 2024; 89(1):106187. DOI:10.1016/j.jinf.2024.106187

Vidya AP, Wijaya NJ, Gathmir DZP, Kornel NAK, Farhan M, Sianipar IR. Safety and efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in hematopoietic stem cell transplant recipients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transpl Immunol* 2025; 92:102270. DOI:10.1016/j.trim.2025.102270

Wells C, Grobelna A. High Dose Influenza Vaccine for Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan 8. PMID: 31141324.

Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35(21):2775-2780. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.03.092

Yuhanna J, Tran V, Hyer R, Domnich A. Immunogenicity of Enhanced Influenza Vaccines Against Mismatched Influenza Strains in

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniono immunogenność wzmocnionych szczepionek (adjuwantowe, wysokodawkowe) trójwalentnych, w porównaniu ze sobą oraz ze standardową szczepionką

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny badań ekonomicznych; w opracowaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa szczepionek; brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniono immunogenność wysokodawkowych szczepionek trójwalentnych w porównaniu ze standardową szczepionką

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego porównywano bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek przeciw grypie w wysokodawkowych w porównaniu ze standardowymi dawkami u biorców przeszczepów komórek macierzystych układu krwiotwórczego (włączone badania oceniały porównanie HD-TIV vs SD-QIV lub SD-TIV vs HD-QIV)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; przegląd systematyczny, w ramach

Older Adults: A Review of Randomized Controlled Trials. Influenza Other Respir Viruses 2024; 18(4):e13286. DOI:10.1111/irv.13286

Zorger AM, Hirsch C, Baumann M, Feldmann M, Bröckelmann PJ, Mellinghoff S, Monsef I, Skoetz N, Kreuzberger N. Vaccines for preventing infections in adults with haematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev 2025; 5(5):CD015530. DOI:10.1002/14651858.CD015530.pub2

którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek wysokodawkowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak porównania immunogenności TIV-HD vs QIV-HD; ogólny przegląd systematyczny Cochrane, w którym oceniano skuteczność szczepienia w zapobieganiu zakażeniom różnymi patogenami u pacjentów z nowotworami hematologicznymi

13.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22.08.2025 roku.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	influenza vaccine[all] OR influenza vaccines[nm] OR influenza vaccines[mh]	46749
2	influenza vaccination[all]	12044
3	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]	973
4	"high dosage"[all] OR "high-dose"[all]	135000
5	#1 OR #2 OR #3	48585
6	#5 AND #4	595

Tabela 44. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim	42375
2	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim	22466
3	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND 'vaccination'/exp AND [embase]/lim	469
4	('high-dose' OR 'high dosage') AND [embase]/lim	195922
5	#1 OR #2 OR #3	48604
6	#4 AND #5	746

Tabela 45. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	influenza vaccine OR [mh "influenza vaccines"]	5179
2	influenza vaccination	4086
3	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination	77
4	"high dosage" OR "high-dose"	31177
5	#1 OR #2 OR #3	5703
6	#5 AND #4	354

13.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

13.9.1 Badanie QHD00013

Tabela 46. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania QHD00013.

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	Zmodyfikowane podwójne zaślepienie ¹		
1	w każdym ośrodku szczepienia były wykonywane przez niezaslepiony personel. Te osoby nie uczestniczyły w ocenie zaślepionych danych (np. ocena bezpieczeństwa). Zaślepienie obejmowało pacjentów, badaczy (lub delegatów) odpowiedzialnych za ocenę danych dotyczących bezpieczeństwa, personel zbierający dane o bezpieczeństwie oraz personel laboratoryjny analizujący próbki krwi.		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (35 ośrodków w USA)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Badanie prowadzono w okresie od września 2017 do kwietnia 2018. Aktywna faza badania (zakończona oceną immunogenności, do tego czasu zbierano większość danych dotyczących bezpieczeństwa) obejmowała 28 dni (+7 dni) po szczepieniu. Dodatkowo, przez 30 minut po szczepieniu oceniano występowanie natychmiastowych nieprzewidywanych (<i>unsolicited</i>) systemowych AEs a przez 7 dni analizowano przewidywane (<i>solicited</i>) reakcje niepożądane. Okres obserwacji pod kątem występowania SAEs wydłużono do 6 miesięcy po szczepieniu.		
Oszacowanie wielkości próby	Zgodnie z przyjętym przez autorów podejściem, szacowano wielkość próby wystarczającą do osiągnięcia 90% mocy statystycznej w wykazywaniu nie mniejszej immunogenności QIV-HD względem TIV-HD (dla średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA mierzonych w teście hamowania hemaglutynacji oraz dla odsetków serokonwersji) dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy. Dolną granicę, pozwalającą na stwierdzenie nie mniejszej immunogenności QIV-HD względem TIV-HD zdefiniowano jako 1,5 dla stosunku GMT oraz 10% dla różnicy odsetków serokonwersji. W oszacowaniach przyjęto następujące założenia: 8% pacjentów uwzględnionych w analizie <i>per-protocol</i> wypadnie z badania, odsetek serokonwersji wyniesie 45% dla szczepu A/H1N1, 70% dla A/H3N2 i 40% dla obu szczepów wirusa grypy B, odchylenie standardowe dla stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA to 0,63 dla obu szczepów wirusa grypy A i 0,55 dla obu szczepów B. Na tej podstawie wymaganą wielkość próby oszacowano na 2616 pacjentów. Taka wielkość próby (2616) powinna zapewnić 55,4% moc statystyczną w wykazywaniu wyższości (<i>superiority</i>) QIV-HD nad TIV-HD dla każdego szczepu wirusa grypy B, w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej względem antygenów nieuwzględnionych w odpowiedniej szczepionce trójwalentnej. W oszacowaniach przyjęto następujące założenia: 5% pacjentów uwzględnionych w analizie FAS wypadnie z badania, GMTR wyniesie 1,8 a odchylenie standardowe 0,55, wzrost odsetka serokonwersji o 8% dla grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą badanego antygeny wirusa grypy B oraz wzrost o 22% dla grupy szczepionej szczepionką zawierającą badany antygen.		
Analiza statystyczna	Dla głównych punktów końcowych (średnie miano przeciwciał anti-HA mierzone w teście hamowania hemaglutynacji i odsetek serokonwersji) prowadzono analizy w dwóch populacjach: - FAS (<i>Full Analysis Set</i>): wszyscy pacjenci, którzy otrzymali badaną szczepionkę i dla których dostępny był wynik oznaczenia miana przeciwciał anti-HA dla co najmniej jednego szczepu (po szczepieniu) <i>Per-Protocol</i> wszyscy pacjenci włączeni do populacji FAS, bez poważnych odstępstw od protokołu Rozszerzoną ocenę immunogenności (ocena wytwarzania przeciwciał neutralizujących, mierzonych w teście seroneutralizacji wirusa i ocena wytwarzania przeciwciał przeciwko neuraminidazie) prowadzono w populacji obejmującej po 100 losowo wybranych pacjentów z każdej z grup, z dostępnym wynikiem testu seroneutralizacji dla co najmniej jednego szczepu (po szczepieniu).		

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

95% przedziały ufności wyznaczono za pomocą przybliżenia normalnego przekształconych logarytmicznie mian przeciwciał (dla GMTR) i za pomocą formuły Wilsona (dla różnicy w odsetkach serokonwersji). Podstawowym założeniem badania było stwierdzenie nie mniejszej immunogenności QIV-HD względem TIV-HD. Do wykazania nie mniejszej immunogenności QIV-HD vs TIV-HD wymagane było spełnienie następujących warunków: dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku $\log_{10}$ (GMT) QIV-HD vs TIV-HD wynosi $>\log_{10}(1/1,5)$ dla wszystkich szczepów, dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy odsetków serokonwersji pomiędzy grupami jest równa $>-10\%$ dla wszystkich szczepów, w analizach jako komparator traktowano szczepionki trójwalentne zawierające analizowane antygeny wirusa grypy, wspólne dla QIV-HD, tj. połączone dane dla obu szczepionek trójwalentnych (w przypadkach szczepów wirusa grypy A), dane dla TIV-HD1 (dla szczepów z linii B Victoria) lub dane dla TIV-HD2 (dla szczepów z linii B Yamagata). Czułość prowadzonej oceny oceniano przy wykorzystaniu analizy kowariancji dla mian przeciwciał po szczepieniu, z dopasowaniem względem wartości wyjściowych. Autorzy podali, że przyjęte w analizach dolne granice *non-inferiority* (1,5 dla stosunku GMT i 10% dla różnicy odsetków serokonwersji) zostały zaakceptowane przez FDA. Drugorzędowym celem badania było wykazanie wyższości (*superiority*) QIV-HD nad TIV-HD w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej względem antygenów nieuwzględnionych w odpowiedniej szczepionce trójwalentnej (analiza FAS). Do wykazania wyższości (*superiority*) QIV-HD nad TIV-HD wymagano spełnienia następujących warunków: dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku $\log_{10}$ (GMT) QIV-HD vs TIV-HD wynosi $>\log_{10}(1,5)$, dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy odsetków serokonwersji pomiędzy grupami jest równa $>10\%$ dla każdego ze szczepów wirusa grypy B. Jako komparator traktowano szczepionki trójwalentne niezawierające analizowanego antygeny, tj. dane dla TIV-HD1 (dla B/Yamagata) lub dane dla TIV-HD2 (dla B/Victoria).

Ocenę bezpieczeństwa (występowanie AEs i przewidywanych [*solicited*] reakcji niepożądanych) oceniano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badaną szczepionkę, zgodnie z otrzymanym leczeniem.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych.

Nie zastosowano metod imputacji brakujących danych.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Ocena immunogenności:
 - Średnie miano przeciwciał anty-HA mierzone w teście hamowania hemaglutynacji 28 dni (+7) po szczepieniu (analiza *per-protocol*)
 - Odsetek serokonwersji, definiowany jako odsetek pacjentów z wyjściowym mianem przeciwciał anty-HA <10 i mianem ≥ 40 po szczepieniu lub z wyjściowym mianem ≥ 10 i z 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu (analiza *per-protocol*)

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Ocena immunogenności:
 - Średnie miano przeciwciał anty-HA mierzone w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym w dniu szczepienia oraz po 28 dniach (+7) – analizy dodatkowe^{1, 2, 3}
 - Odsetek serokonwersji (odsetek pacjentów z wyjściowym mianem przeciwciał anty-HA <10 i mianem ≥ 40 po szczepieniu lub z wyjściowym mianem ≥ 10 i z 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu) – analizy dodatkowe^{2, 3}
 - Odsetek seroprotekcji, definiowany jako odsetek pacjentów z mianem przeciwciał anty-HA ≥ 40 , wyjściowo i 28 dni (+7) po szczepieniu
- Ocena bezpieczeństwa:
 - Nieprzewidywane (*unsolicited*) AEs raportowane w ciągu 30 minut po szczepieniu
 - Przewidywane (*solicited*) reakcje niepożądane (miejscowe i ogólnoustrojowe) obserwowane w ciągu 7 dni po szczepieniu
 - Dowolne nieprzewidywane (*unsolicited*) AEs, występujące w ciągu 28 dni po szczepieniu
 - SAEs i AESI⁴ występujące przez cały czas trwania badania (do 6 miesięcy)

Eksploracyjne punkty końcowe

- Rozszerzona ocena immunogenności^{5, 6}:
 - Średnie miano przeciwciał neutralizujących, mierzone w teście seroneutralizacji wirusa wyjściowo i 28 dni po szczepieniu⁷
 - Średnie miano przeciwciał przeciw neuraminidazie, mierzone wyjściowo i 28 dni po szczepieniu⁸

**Punkty
końcowe**

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

- 1 w ocenie, obok GMT mierzonego 28 dni po szczepieniu (GMT 28) uwzględniono wartość wyjściową GMT (GMT 0) oraz stosunek wartości GMT po szczepieniu względem wartości wyjściowej (GMTR 28/0);
- 2 w analizach drugorzędowych uwzględniono także ocenę wyższości (*superiority*) QIV-HD nad TIV-HD w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej względem antygenów wirusa grypy typu B, nieuwzględnionych w odpowiedniej szczepionce trójwalentnej (antygen B/Yamagata lub B/Victoria); w ocenie uwzględniono następujące parametry: GMT 28, SCR – taka ocena nie była przedmiotem oceny niniejszego raportu i nie ekstrahowano wyników i danych dotyczących prowadzonej analizy;
- 3 dodatkowo, autorzy wykonali analizy wrażliwości (m.in. ocena *non-inferiority* w populacji FAS, ocena *superiority* w populacji *per-protocol*, i inne), jednak ich wyniki nie były dostępne;
- 4 w tym: nowe wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu/rdzenia kręgowego (w tym: poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), porażenie nerwu twarzowego Bella, zapalenie nerwu wzrokowego i zapalenie splotu ramiennego;
- 5 w publikacji podano, że poniższe punkty końcowe zostały oceniane w ramach analiz eksploracyjnych, chociaż w protokole badania zostały wymienione jako drugorzędowe punkty końcowe.
- 6 rozszerzona ocena immunogenności była prowadzona w populacji obejmującej po 100 losowo wybrano pacjentów z każdej grupy, z dostępnym wynikiem testu seroneutralizacji dla co najmniej jednego szczepu (po szczepieniu)).
- 7 ocena następujących parametrów: średnia geometryczna miana przeciwciał seroneutralizujących, mierzona wyjściowo i po szczepieniu (GMT 0, GMT 28) i stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0), liczba pacjentów z mianem przeciwciał wynoszącym ≥ 20 , ≥ 40 i ≥ 80 po zaszczepieniu, liczba uczestników badania z ≥ 2 - lub ≥ 4 -krotnym wzrostem miana przeciwciał po podaniu szczepionki oraz liczba osób z wykrywalnymi przeciwciałami seroneutralizującymi (miano ≥ 10), wyjściowo i po szczepieniu.
- 8 ocena następujących parametrów: średnia geometryczna miana przeciwciał, wyjściowo i po szczepieniu (GMT 0, GMT 28) i stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0).

Interwencja i komparatory

W publikacji źródłowej przedstawiono wyniki dla porównania QIV-HD (oceniana interwencja) vs TIV-HD (komparator). Jednak na potrzeby analizy własnej, wyniki prezentowano odwrotnie, traktując TIV-HD jako interwencję a QIV-HD jako komparator.

Interwencja:

TIV-HD (oceniano dwie wysokodawkowe szczepionki trójwalentne):

TIV-HD1: licencjonowana, inaktywowana wysokodawkowa trójwalentna szczepionka typu *split* (zawartość: 180 µg hemaglutyniny, po 60 µg na szczep) Fluzone High-Dose (producent: Sanofi Pasteur)¹, pojedyncza dawka podawana domięśniowo (górna część ramienia). Objętość dawki: 0,5 ml (seria UD19521)

Szczepionka zawierała hemaglutyninę pochodzącą z następujących szczepów wirusa grypy, zgodne z rekomendacjami WHO/FDA na sezon 2017/2018 dla półkuli północnej:

- A/H1N1: A/Michigan/45/2015 X-275;
- A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 [NYMC X-263B];
- B Victoria: B/Brisbane/60/2008

TIV-HD2: inaktywowana wysokodawkowa trójwalentna szczepionka typu *split* (zawartość: 180 µg hemaglutyniny, po 60 µg na szczep), o alternatywnym składzie, pojedyncza dawka podawana domięśniowo (górna część ramienia). Objętość dawki: 0,5 ml (seria UD19522)

Szczepionka zawierała hemaglutyninę pochodzącą z następujących szczepów wirusa grypy, zgodne z rekomendacjami WHO/FDA na sezon 2017/2018 dla półkuli północnej:

- A/H1N1: A/Michigan/45/2015 X-275;
- A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 [NYMC X-263B];
- B Yamagata: B/Phuket/3073/2013.

Komparator:

QIV-HD: inaktywowana, wysokodawkowa czterowalentna szczepionka typu *split* (zawartość: 240 µg hemaglutyniny, po 60 µg na szczep), pojedyncza dawka podawana domięśniowo (górna część ramienia). Objętość dawki: 0,7 ml (seria UD19520):

Szczepionka zawierała hemaglutyninę pochodzącą z następujących szczepów wirusa grypy, zgodne z rekomendacjami WHO/FDA na sezon 2017/2018 dla półkuli północnej

- A/H1N1: A/Michigan/45/2015 X-275;
- A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 [NYMC X-263B];
- B Victoria: B/Brisbane/60/2008
- B Yamagata: B/Phuket/3073/2013

Wszystkie oceniane preparaty to szczepionki produkowane przez firmę Sanofi.

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

Wytwarzano je w taki sam sposób (za wyjątkiem uwzględnienia dodatkowego antygenu w przypadku QIV-HD) i zawarto w nich odpowiednie antygeny uzyskane z inaktywowanych wirusów namnażanych na zarodkach kurzych. Szczepionki nie zawierały tiomersalu.

Uwagi dotyczące wykorzystania danych w analizie własnej:

- Przedmiotem oceny w niniejszym raporcie jest szczepionka TIV-HD, zawierająca dwa antygeny wirusa grypy A oraz antygen B/Victoria – odpowiada temu szczepionka opisywana jako TIV-HD1.
- Szczepionka QIV-HD stanowi właściwy komparator.
- Kolejna szczepionka trójwalentna (TIV-HD2) sama w sobie nie stanowi interwencji poszukiwanej w analizie własnej (jako że zawiera antygen grypy B z linii Yamagata zamiast linii Victoria) i nie ekstrahowano wyodrębnionych dla niej danych.
- Jednak, biorąc pod uwagę zakładany brak różnic w bezpieczeństwie i immunogenności względem nieróżniących szczepów, dla obu szczepionek TIV-HD oraz sposób prezentacji wyników w publikacji źródłowej, tam, gdzie było to odpowiednie, ekstrahowano również połączone dane dla obu szczepionek TIV-HD (TIV-HD1+TIV-HD2).

1 produkt Fluzone-High-Dose to odpowiednik produktu Efluelda na rynku amerykańskim, wytwarzany przez firmę Sanofi.

Populacja				
Kryteria włączenia [na pod- stawie protokołu]	▪ Wiek ≥65 lat ▪ Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania			
	▪ Udział w innym badaniu klinicznym oceniających szczepionkę, lek, urządzenie lub procedurę medyczną, w momencie kwalifikacji lub w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem szczepienia, lub planowany udział w takim badaniu podczas trwania niniejszego badania ▪ Jakiegokolwiek szczepienie otrzymane w ciągu 4 tygodni przed podaniem badanej szczepionki lub szczepienie planowane podczas trwania niniejszego badania, przed wizytą V02 ▪ Szczepienie przeciw grypie w ciągu ostatnich 6 miesięcy (badana szczepionka lub inna) ▪ Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ Znany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub terapia immunosupresyjna (np. chemioterapia przeciwnowotworowa lub radioterapia) stosowana w ciągu ostatnich 6 miesięcy, lub długoterminowa ogólnoustrojowa kortykosteroidoterapia (prednizon lub jego równoważnik, stosowany przez powyżej 2 kolejne tygodnie, w ciągu ostatnich 3 miesięcy) ▪ Znana nadwrażliwość ogólnoustrojowa na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na badaną szczepionkę lub szczepionkę zawierającą taką samą substancję			
Kryteria wykluczenia [na podstawie proto- kołu]	▪ Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi, które według badacza stanowią przeciwwskazanie do domięśniowego podania szczepionki ▪ Osoby z ograniczeniem wolności (nakazem administracyjnym lub sądowym), lub przebywające na oddziałach ratunkowych, lub hospitalizowane wbrew woli pacjenta ▪ Nadużywanie alkoholu lub innych substancji, które według badacza może zakłócić udział i/lub ukończenie badania ▪ Choroba przewlekła, która według badacza może zakłócić udział i/lub ukończenie badania ▪ Osoby zidentyfikowane jako: badacze lub ich pracownicy, pracownicy ośrodka uczestniczącego bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania albo bliscy członkowie rodziny badacza lub pracowników ośrodka bezpośrednio zaangażowanych w badanie (rodzice, małżonkowie, dzieci) ▪ Zespół Guillaina-Barrégo w historii lub dodatni wywiad rodziny w tym kierunku ▪ Choroba nowotworowa lub nowotwór hematologiczny (z wyjątkiem następujących osób: pacjenci ze zlokalizowanym rakiem prostaty lub skóry, utrzymującym się w stanie stabilnym w momencie szczepienia, przy braku leczenia; pacjenci z nowotworem w historii, bez oznak choroby przez ≥5 lat) ▪ Umiarkowana lub ciężka choroba/zakażenie o ostrym przebiegu (według badacza), obecna w dniu szczepienia, lub choroba przebiegająca z gorączką (≥38,0°C [≥100,4°F]). Pacjenci nie powinni być kwalifikowani do badania do czasu ustąpienia choroby lub ustania gorączki.			
Charakterystyka populacji ^a	Wiek			
	Płeć męska, n (%)	Średnia (SD)	≥75 lat, n (%)	Szczepienie przeciw grypie otrzymane w poprzednim roku, n (%) Choroba przewlekła, obecna w momencie włączenia do badania, n (%)

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

TIV-HD1	172 (40,7%) [N=423]	72,8 (5,82) [N=423]	141 (33,3%) [N=423]	308 (69,5%) [N=443]	225 (50,8%) [N=443]
TIV-HD1+TIV-HD2	363 (42,6%)* [N=853]	bd.	305 (35,8%)* [N=853]	641 (71,8%)* [N=893]	410 (45,9%)* [N=893]
QIV-HD	703 (41,8%) [N=1680]	72,9 (5,66)	594 (35,4%) [N=1680]	1339 (75,4%) [N=1777]	835 (47,0%) [N=1777]

[^] w publikacji Chang 2019 podano, że przedstawione w tabeli charakterystyki wyjściowe dotyczą populacji FAS, jednak liczebność analizowanych grup podana w nagłówku odpowiedniej tabeli jest zgodna z liczebnością grup populacji *per-protocol* (kolejno: N=423 dla TIV-HD1, N=853 dla TIV-HD1+TIV-HD2 oraz 1680 dla QIV-HD) a przedstawione przez autorów liczby i odsetki osób z daną cechą, w zależności od parametru odpowiadają albo populacji szczepionej (kolejno: N=443 dla TIV-HD1, N=893 dla TIV-HD1+TIV-HD2 oraz 1777 dla QIV-HD),, albo populacji *per-protocol*. Przedstawione wartości (najczęściej liczby i odsetki pacjentów z daną cechą) zaczerpnięto z publikacji Chang 2019, dodatkowo zaznaczono liczebność populacji uwzględnionej w ocenie danego parametru.

Wyjściowe różnice między grupami Zgodnie z informacją podaną przez autorów, charakterystyki wyjściowe były zbliżone w analizowanych grupach.

Przepływ chorych	Randomizacja	Otrzyma- nie szcze- pionki	Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu					Ukończenie aktyw- nej fazy badania		Ukończe- nie okresu follow-up
			AEs	Utrata z obserwa- cji	Odstęp- stwo od protokołu	Decyzja pacjenta	Ogółem	Ogółem	Zgodnie z potoko- łem ²	
TIV-HD1	443 (100%)	443 (100%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	3 (0,7%)	440 (99,3%)	423 (95,5%)	435 (98,2%)
TIV-HD1+TIV-HD2	893 (100%)*	893 (100%)*	2 (0,2%)*	0 (0,0%)*	3 (0,3%)*	1 (0,1%)*	6 (0,7%)*	887 (99,3%)*	853 (95,5%)*	882 (98,8%)*
QIV-HD	1777 (100%)	1777 (100%)	2 (0,1%)	3 (0,2%)	4 (0,2%)	1 (0,1%)	10 (0,5%)	1767 (99,4%)	1680 (94,5%)	1760 (99,0%)
Ogółem	2670 ¹ (100%)	2670 (100%)	4 (0,1%)	3 (0,1%)	7 (0,3%)	2 (0,1%)	16 (0,6%)	2654 (99,4%)	2533 (94,8%)	2642 (99,0%)

1 pacjentów włączono do badania pomiędzy 8 a 15 września 2017;

2 populacja uwzględniona w głównej analizie immunogenności.

Wyniki
Analiza immunogenności

Ocena miana przeciwciał przeciwko hemaglutyninie mierzonych w teście hamowania hemaglutynacji (HAI), analiza *per-protocol* (Chang 2019, CT 2025)

Punkt końcowy	TIV-HD1, N=423		TIV-HD1+TIV-HD2, N=853		QIV-HD, N=1680	
	N	Wynik	N	Wynik	N	Wynik
Źródło	CT 2025		Chang 2019		Chang 2019	
GMT 0 (95% CI)	bd.	bd.	848	72,8 (66,0, 80,3)	1669	70,9 (66,1; 75,9)
GMT 28 (95% CI)	423	387 (339; 442)	853	374 (341, 411)	1680	312 (292; 332)
GMTR 28/0 (95% CI)	420	5,57 (4,85; 6,39)	848	5,14 (4,67, 5,66)	1669	4,38 (4,11; 4,66)
pacjenci z wyjściowym mia- nem przeciwciał anty-HA <10, n (%)	bd.	bd.	848	56 (6,6%)	1669	140 (8,4%)
SCR (95% CI) [%]	420	56,2% (51,3%; 61,0%)	848	53,7% (50,2%, 57,1%)	1669	50,4% (48,0%; 52,8%)

Efluelda

trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

	Źródło		CT 2025	obliczenia własne na podstawie CT 2025			CT 2025
A/H3N2	SPR 0 (95% CI) [%]	420	67,9% (63,2%; 72,3%)	850*	68,9%*	1669	69,4% (67,2%; 71,6%)
	SPR 28 (95% CI) [%]	423	96,7% (94,5%; 98,2%)	853*	96,1%*	1680	95,1% (94,0%; 96,1%)
	Źródło		CT 2025	Chang 2019		Chang 2019	
	GMT 0 (95% CI)	bd.	bd.	848	122 (109, 135)	1668	121 (111, 130)
	GMT 28 (95% CI)	423	588 (513; 673)	853	594 (540, 653)	1679	563 (525, 603)
	GMTR 28/0 (95% CI)	420	4,82 (4,24; 5,48)	848	4,88 (4,45, 5,35)	1668	4,65 (4,35, 4,98)
	pacjenci z wyjściowym mianem przeciwciał anty-HA <10, n (%)	bd.	bd.	848	52 (6,1%)	1668	99 (5,9%)
	SCR (95% CI) [%]	420	52,9% (48,0%; 57,7%)	848	50,5% (47,1%, 53,9%)	1668	49,8% (47,3%, 52,2%)
	Źródło		CT 2025	obliczenia własne na podstawie CT 2025		CT 2025	
	SPR 0 (95% CI) [%]	420	78,1% (73,8%; 82,0%)	850*	78,0%*	1668	77,4% (75,3%; 79,4%)
linia B Victoria	SPR 28 (95% CI) [%]	423	96,9% (94,8%; 98,4%)	853*	96,8%*	1679	96,9% (96,0%; 97,7%)
	Źródło		Chang 2019	–		Chang 2019	
	GMT 0 (95% CI)	421	142 (125, 160)	–	–	1669	162 (152, 172)
	GMT 28 (95% CI)	423	476 (426; 532)	–	–	1680	516 (488, 545)
	GMTR 28/0 (95% CI)	421	3,35 (2,99; 3,76)	–	–	1669	3,17 (2,99, 3,35)
	pacjenci z wyjściowym mianem przeciwciał anty-HA <10, n (%)	421	8 (1,9%)	–	–	1669	26 (1,6%)
	SCR (95% CI) [%]	421	39,0% (34,3%; 43,8%)	–	–	1669	36,5% (34,2%, 38,9%)
	Źródło		CT 2025	-		–	
	SPR 0 (95% CI) [%]	421	87,9% (84,4%; 90,8%)	–	–	1669	88,9% (87,2%; 90,3%)
	SPR 28 (95% CI) [%]	423	99,1% (97,6%; 99,7%)	–	–	1680	99,0% (98,5%; 99,5%)
<u>Ocena miana przeciwciał przeciwko hemaglutyninie mierzonych w teście hamowania hemaglutynacji (HAI), analiza <i>per-protocol</i>, w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowego statusu serologicznego oraz statusu wcześniejszego szczepienia przeciw grypie (Chang 2019)</u>							
Punkt końcowy	TIV-HD1		TIV-HD1+TIV-HD2		QIV-HD		
	N	Wynik	N	Wynik	N	Wynik	

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

A/H1N1 GMT 28 (95% CI)	Podgrupa pacjentów wyjściowo seropozytywnych (HAI ≥ 10)	390	413 (362, 470)	792	396 (361, 434)	1529	338 (318, 360)
	Podgrupa pacjentów wyjściowo seronegatywnych (HAI < 10)	30	173 (81,3, 370)	56	170 (99,8, 290)	140	120 (88,3, 164)
A/H3N2 GMT 28 (95% CI)	Podgrupa pacjentów wyjściowo seropozytywnych (HAI ≥ 10)	395	645 (565, 736)	796	646 (589, 709)	1569	613 (573, 655)
	Podgrupa pacjentów wyjściowo seronegatywnych (HAI < 10)	25	134 (62,3, 286)	52	162 (94,2, 279)	99	138 (92,4, 206)
B Victoria GMT 28 (95% CI)	Podgrupa pacjentów wyjściowo seropozytywnych (HAI ≥ 10)	413	470 (420, 526)	–	–	1643	516 (488, 545)
	Podgrupa pacjentów wyjściowo seronegatywnych (HAI < 10)	8	795 (224, 2822)	–	–	26	351 (178, 695)
A/H1N1 SCR: n (%) [95% CI]	Podgrupa pacjentów wyjściowo seropozytywnych (HAI ≥ 10)	390	211 (54,1%) [49,0%, 59,1%]	792	411 (51,9%) [48,3%, 55,4%]	1529	743 (48,6%) [46,1%, 51,1%]
	Podgrupa pacjentów wyjściowo seronegatywnych (HAI < 10)	30	25 (83,3%) [65,3%, 94,4%]	56	44 (78,6%) [65,6%, 88,4%]	140	98 (70,0%) [61,7%, 77,4%]
A/H3N2 SCR: n (%) [95% CI]	Podgrupa pacjentów wyjściowo seropozytywnych (HAI ≥ 10)	395	204 (51,6%) [46,6%, 56,7%]	796	391 (49,1%) [45,6%, 52,7%]	1569	761 (48,5%) [46,0%, 51,0%]
	Podgrupa pacjentów wyjściowo seronegatywnych (HAI < 10)	25	18 (72,0%) [50,6%, 87,9%]	52	37 (71,2%) [56,9%, 82,9%]	99	69 (69,7%) [59,6%, 78,5%]
B Victoria SCR: n (%) [95% CI]	Podgrupa pacjentów wyjściowo seropozytywnych (HAI ≥ 10)	413	156 (37,8%) [33,1%, 42,6%]	–	–	1643	588 (35,8%) [33,5%, 38,2%]
	Podgrupa pacjentów wyjściowo seronegatywnych (HAI < 10)	8	8 (100,0%) [63,1%, 100,0%]	–	–	26	22 (84,6%) [65,1%, 95,6%]
A/H1N1 GMT 28 (95% CI)	Podgrupa pacjentów nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku	124	649 (500, 843)	228	645 (533, 780)	393	502 (437, 577)
	Podgrupa pacjentów, którzy zostali zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	296	314 (270, 364)	616	306 (276, 339)	1265	266 (248, 286)
A/H3N2 GMT 28 (95% CI)	Podgrupa pacjentów nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku	124	839 (638, 1104)	228	932 (768, 1131)	393	881 (762, 1020)

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

	Podgrupa pacjentów, którzy zostali zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	296	504 (432, 587)	616	503 (451, 590)	1264	484 (448, 523)
B Victoria GMT 28 (95% CI)	Podgrupa pacjentów nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku	124	642 (518, 796)	–	–	393	810 (721, 910)
	Podgrupa pacjentów, którzy zostali zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	296	418 (367, 475)	–	–	1265	447 (421, 475)
A/H1N1 SCR: n (%) [95% CI]	Podgrupa pacjentów nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku	124	78 (62,9%) [53,8%, 71,4%]	228	146 (64,0%) [57,4%, 70,3%]	389	259 (66,6%) [61,7%, 71,3%]
	Podgrupa pacjentów, którzy zostali zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	293	157 (53,6%) [47,7%, 59,4%]	611	304 (49,8%) [45,7%, 53,8%]	1258	567 (45,1%) [42,3%, 47,9%]
A/H3N2 SCR: n (%) [95% CI]	Podgrupa pacjentów nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku	124	88 (71,0%) [62,1%, 78,8%]	228	161 (70,6%) [64,2%, 76,4%]	389	275 (70,7%) [65,9%, 75,2%]
	Podgrupa pacjentów, którzy zostali zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	293	133 (45,4%) [39,6%, 51,3%]	611	263 (43,0%) [39,1%, 47,1%]	1257	544 (43,3%) [40,5%, 46,1%]
B Victoria SCR: n (%) [95% CI]	Podgrupa pacjentów nieszczepionych przeciwko grypie w ostatnim roku	124	67 (54,0%) [44,9%, 63,0%]	–	–	389	235 (60,4%) [55,4%, 65,3%]
	Podgrupa pacjentów, którzy zostali zaszczepieni przeciwko grypie w ostatnim roku	294	96 (32,7%) [27,3%, 38,3%]	–	–	1258	364 (28,9%) [26,4%, 31,5%]

Rozszerzona ocena immunogenności: miano przeciwciał neutralizujących, mierzone w teście seroneutralizacji (Chang 2019, CT 2025)

Analiza przeprowadzona w podgrupie obejmującej po 100 losowo wybranych pacjentów z każdej z grup (za pomocą IRT), z dostępnym wynikiem testu seroneutralizacji dla co najmniej jednego szczepu (po szczepieniu), opisywana przez autorów jako *expanded immunogenicity subset*.

Punkt końcowy		TIV-HD1		TIV-HD1+TIV-HD2		QIV-HD	
		N	Wynik	N	Wynik	N	Wynik
Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR)							
A/H1N1	Źródło	CT 2025		Chang 2019		Chang 2019	
	GMT 0 (95% CI)	100	427 (328; 556)	199	421 (347, 511)	102	412 (306, 555)
	GMT 28 (95% CI)	102	2050 (1564; 2687)	201	1862 (1557, 2227)	102	2229 (1789, 2776)
	GMTR 28/0 (95% CI)	100	5,05 (3,86; 6,60)	199	4,53 (3,78, 5,42)	102	5,40 (3,90, 7,48)
A/H3N2	Źródło	CT 2025		Chang 2019		Chang 2019	
	GMT 0 (95% CI)	100	536 (436; 660)	199	564 (491, 648)	102	497 (417, 592)
	GMT 28 (95% CI)	102	1327 (1056; 1667)	201	1314 (1132, 1526)	102	1404 (1133, 1741)
	GMTR 28/0 (95% CI)	100	2,50 (2,04; 3,06)	199	2,34 (2,04, 2,70)	102	2,83 (2,31, 3,46)

Efluelda

trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

Źródło		Chang 2019		–		Chang 2019	
B Victoria	GMT 0 (95% CI)	100	452 (367, 556)	–	–	102	458 (359, 583)
	GMT 28 (95% CI)	102	1114 (916, 1354)	–	–	102	1288 (1055, 1573)
	GMTR 28/0 (95% CI)	100	2,47 (2,04, 2,99)	–	–	102	2,81 (2,21, 3,58)
Liczba pacjentów z mianem przeciwciał neutralizujących ≥ 20 , ≥ 40 i ≥ 80 .							
Źródło		CT 2025		obliczenia własne na podstawie CT 2025		CT 2025	
A/H1N1	wyjściowo, miano ≥ 20	102	99 (97,1%)	201*	197 (98,0%)*	102	97 (95,1%)
	wyjściowo, miano ≥ 40	102	96 (94,1%)	201*	187 (93,0%)*	102	95 (93,1%)
	wyjściowo, miano ≥ 80	102	89 (87,3%)	201*	173 (86,1%)*	102	89 (87,3%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 20	102	102 (100,0%)	201*	201 (100,0%)*	102	102 (100,0%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 40	102	102 (100,0%)	201*	201 (100,0%)*	102	102 (100,0%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 80	102	100 (98,0%)	201*	199 (99,0%)*	102	102 (100,0%)
A/H3N2	wyjściowo, miano ≥ 20	102	100 (98,0%)	201*	199 (99,0%)*	102	102 (100,0%)
	wyjściowo, miano ≥ 40	102	100 (98,0%)	201*	199 (99,0%)*	102	102 (100,0%)
	wyjściowo, miano ≥ 80	102	100 (98,0%)	201*	198 (98,5%)*	102	99 (97,1%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 20	102	102 (100,0%)	201*	201 (100,0%)*	102	102 (100,0%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 40	102	102 (100,0%)	201*	201 (100,0%)*	102	102 (100,0%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 80	102	101 (99,0%)	201*	200 (99,5%)*	102	102 (100,0%)
B Victoria	wyjściowo, miano ≥ 20	102	100 (98,0%)	–	–	102	101 (99,0%)
	wyjściowo, miano ≥ 40	102	99 (97,1%)	–	–	102	97 (95,1%)
	wyjściowo, miano ≥ 80	102	96 (94,1%)	–	–	102	91 (89,2%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 20	102	102 (100,0%)	–	–	102	102 (100,0%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 40	102	102 (100,0%)	–	–	102	102 (100,0%)
	28 dni po szczepieniu, miano ≥ 80	102	102 (100,0%)	–	–	102	102 (100,0%)
Liczba pacjentów z ≥ 2 - lub ≥ 4 -krotnym wzrostem miana przeciwciał neutralizujących, po szczepieniu							
Źródło		CT 2025		obliczenia własne na podstawie CT 2025		CT 2025	
A/H1/N1	≥ 2 -krotny wzrost miana przeciwciał	100	71 (71,0%)	199*	135 (67,8%)*	102	74 (72,5%)

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

A/H3N2	≥4-krotny wzrost miana przeciwciał	100	50 (50,0%)	199*	91 (45,7%)*	102	43 (42,2%)
	≥2-krotny wzrost miana przeciwciał	100	48 (48,0%)	199*	90 (45,2%)*	102	52 (51,0%)
	≥4-krotny wzrost miana przeciwciał	100	24 (24,0%)	199*	47 (23,6%)*	102	27 (26,5%)
B Victoria	≥2-krotny wzrost miana przeciwciał	100	51 (51,0%)	–	–	102	52 (51,0%)
	≥4-krotny wzrost miana przeciwciał	100	23 (23,0%)	–	–	102	28 (27,5%)
Liczba pacjentów wykrywalnym mianem przeciwciał neutralizujących (≥10)							
Źródło		CT 2025		obliczenia własne na podstawie CT 2025		CT 2025	
A/H1N1	wyjściowo, ≥10	100	100 (100,0%)	199*	199 (100,0%)*	102	100 (98,0%)
	28 dni po szczepieniu, ≥10	102	102 (100,0%)	201*	201 (100,0%)*	102	102 (100,0%)
A/H3N2	wyjściowo, ≥10	100	100 (100,0%)	199*	199 (100,0%)*	102	102 (100,0%)
	28 dni po szczepieniu, ≥10	102	102 (100,0%)	201*	201 (100,0%)*	102	102 (100,0%)
B Victoria	wyjściowo, ≥10	100	100 (100,0%)	–	–	102	102 (100,0%)
	28 dni po szczepieniu, ≥10	102	102 (100,0%)	–	–	102	102 (100,0%)

Rozszerzona ocena immunogenności: miano przeciwciał przeciwko neuraminidazie (Chang 2019)

Analiza przeprowadzona w podgrupie obejmującej po 100 losowo wybranych pacjentów z każdej z grup (za pomocą IRT), z dostępnym wynikiem testu seroneutralizacji dla co najmniej jednego szczepu (po szczepieniu), opisywana przez autorów jako *expanded immunogenicity subset*.

	Punkt końcowy	TIV-HD1		TIV-HD1+TIV-HD2		QIV-HD	
		N	Wynik	N	Wynik	N	Wynik
A/H1N1	GMT 0 (95% CI)	–	bd.	199	260 (220, 308)	102	312 (255, 382)
	GMT 28 (95% CI)	–	bd.	200	437 (375, 509)	102	505 (413, 617)
	GMTR 28/0 (95% CI)	–	bd.	198	1,7 (1,57, 1,83)	102	1,61 (1,44, 1,81)
A/H3N2	GMT 0 (95% CI)	–	bd.	199	43,8 (38,1, 50,3)	102	41,2 (34,5, 49,4)
	GMT 28 (95% CI)	–	bd.	200	76,7 (67,4, 87,3)	100	86,9 (70,7, 107)
	GMTR 28/0 (95% CI)	–	bd.	198	1,77 (1,62, 1,93)	100	2,12 (1,84, 2,45)

Analiza bezpieczeństwa**Przewidywane (solicited) reakcje niepożądane raportowane do 7 dni po szczepieniu (CT 2025, Chang 2019)**

Punkt końcowy	TIV-HD1, N=443^		TIV-HD1+TIV-HD2, N=893^		QIV-HD, N=1777^	
	n/N (%)		n/N (%)		n/N (%)	
	dowolnego stopnia	3 stopnia	dowolnego stopnia	3 stopnia	dowolnego stopnia	3 stopnia
<u>Miejsce</u>						

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

Źródło	CT 2025		Obliczenie własne na podstawie CT 2025, Chang 2019		CT 2025	
Zasinienie	6/439 (1,4%)	0/439 (0,0%)	10/887 (1,1%)*	0/887 (0,0%)*	23/1765 (1,3%)	0/1765 (0,0%)
Rumień	30/440 (6,8%)	1/440 (0,2%)	51/889 (5,7%)*	2/889 (0,2%)*	110/1768 (6,2%)	11/1768 (0,6%)
Stwardnienie	17/439 (3,9%)	0/439 (0,0%)	31/887 (3,5%)*	1/887 (0,1%)*	66/1766 (3,7%)	3/1766 (0,2%)
Ból	172/440 (39,1%)	1/440 (0,2%)	324/889 (36,4%)*	2/889 (0,2%)*	731/1768 (41,3%)	12/1768 (0,7%)
Obrzęk	23/439 (5,2%)	0/439 (0,0%)	42/887 (4,7%)*	1/887 (0,1%)*	86/1766 (4,9%)	5/1766 (0,3%)
Ogólnoustrojowe						
Gorączka	3/437 (0,7%)	1/437 (0,2%)	8/885 (0,9%)*	2/885 (0,2%)*	7/1761 (0,4%)	3/1761 (0,2%)
Ból głowy	63/440 (14,3%)	2/440 (0,5%)	121/889 (12,6%)*	4/889 (0,4%)*	254/1768 (14,4%)	11/1768 (0,6%)
Zmęczenie	52/440 (11,8%)	3/440 (0,7%)	119/889 (13,4%)*	4/889 (0,4%)*	233/1768 (13,2%)	13/1768 (0,7%)
Bóle mięśni	80/440 (18,2%)	3/440 (0,7%)	168/889 (18,9%)*	6/889 (0,7%)*	402/1768 (22,7%)	16/1768 (0,9%)
Dreszcze	20/440 (4,5%)	3/443 (0,7%)	42/889 (4,7%)*	3/892 (0,3%)*	95/1768 (5,4%)	5/1768 (0,3%)

[^] autorzy zaplanowali przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali szczepienie. W dostępnych źródłach, w części przypadków podano, że częstość występowania odpowiednich zdarzeń oceniano w populacji bezpieczeństwa – *Safety Analysis Set* (przede wszystkim w CT 2025), a w innych przypadkach populację uwzględnioną w ocenie bezpieczeństwa opisywano jako FAS (głównie w publikacji Chang 2019). Jednak w każdym przypadku podawano taką samą liczebność analizowanej populacji (N=443 dla TIV-HD1, N=893 dla TIV-HD1+TIV-HD2, N=1777 dla QIV-HD).

Nieprzewidywane (*unsolicited*) AEs i SAEs (Chang 2019, CT 2025)

Punkt końcowy	TIV-HD1, N=443	TIV-HD1+TIV-HD2, N=893	QIV-HD, N=1777
	n (%)	n (%)	n (%)
Źródło	CT 2025	Chang 2019	Chang 2019
dowolne nieprzewidywane (<i>unsolicited</i>) AE	79 (17,8%)	147 (16,5%)	292 (16,4%)
natychmiastowe AE (<30 min po szczepieniu)	0 (0,0%)	2 (0,2%)	5 (0,3%)
AE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	bd.	2 (0,2%)	1 (<0,1%)
SAE występujące w ciągu 28 dni po szczepieniu	bd.	12 (1,3%)	19 (1,1%)
SAE obserwowane w trakcie badania (do 6 miesięcy po leczeniu)	29 (6,5%)	48 (5,4%)	80 (4,5%)

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

SAE uznane za związane ze szczepieniem	bd.	0 (0,0%)	1 (<0,1%) ¹
AEs zakończone zgonem	2 (0,45%)	2 (0,2%)	3 (0,2%)
AES ²	bd.	2 (0,2%)	1 (<0,1%)

- 1 neuropatia małych włókien nerwowych 2 stopnia, występująca 42 dni po szczepieniu (AESI). Ten pacjent przebył w ostatnim czasie infekcję wirusową i miał niedobór witaminy B12.
- 2 w tym: nowe wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu/rdzenia kręgowego (w tym: poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), porażenie nerwu twarzowego Bella, zapalenie nerwu wzrokowego i zapalenie splotu ramiennego.

Uwagi

- Ramy czasowe: wrzesień 2017 – kwiecień 2018 (pacjentów włączano do badania w dniach 8-15 września 2017. Badanie zostało zakończone 19 kwietnia 2018).
- Skład antygenowy badanych szczepionek był zgodny z rekomendacjami WHO/FDA na sezon grypowy 2017/2018, dla półkuli północnej.
- Randomizacja w stosunku: 4:1:1 do trzech grup, otrzymujących pojedynczą podawaną domięśniowo dawkę szczepionki QIV-HD, TIV-HD1 lub TIV-HD2; przeprowadzona za pomocą IRT (*Interactive Response Technology*), randomizacja blokowa ze stratyfikacją pod względem ośrodka leczniczego. Dodatkowo, losowo wybrano po 100 pacjentów z każdej grupy, których uwzględniono w rozszerzonej ocenie immunogenności (ocena wytwarzania funkcjonalnych przeciwciał mierzone w teście seroneutralizacji, ocena wykrywania przeciwciał przeciwko neuraminidazie).
- Produkt Fluzone High-Dose to wysokodawkowa trójwalentna szczepionka przeciw grypie wytwarzana przez Sanofi – jest to odpowiednik produktu Efluelda, produkowany na rynek amerykański.
- Autorzy jako główny cel badania określili wykazanie nie mniejszej (*non-inferior*) immunogenności QIV-HD w porównaniu do TIV-HD. W badaniu uwzględniono trzy grupy osób, w dwóch z nich stosowano szczepionkę trójwalentną a w trzeciej: szczepionkę czterowalentną. Pierwsza szczepionka TIV-HD to licencjonowany produkt o nazwie handlowej Fluzone-High-Dose, zawierający dwa antygeny grypy typu A (A/H3N2 i A/H1N1) oraz jeden antygen grypy B z linii Victoria (TIV-HD1). Kolejną szczepionką trójwalentną był preparat o alternatywnym składzie, w którym obok dwóch antygenów odpowiednich dla szczepów grypy typu A uwzględniono antygen grypy B z linii Yamagata TIV-HD2). Z kolei, wysokodawkowa szczepionka czterowalentna (QIV-HD) zawierała po dwa rekomendowane antygeny dla szczepów grypy typu A (H3N2 i H1N1) i grypy B (linii Victoria i Yamagata. Przedmiotem oceny w niniejszym raporcie jest produkt Efluelda (TIV-HD), lub odpowiadająca jej szczepionka wytwarzana przez Sanofi, występująca pod inną nazwą handlową. Jej skład musi być zgodny z aktualnymi rekomendacjami, a więc powinien uwzględniać hemaglutyninę pochodzącą z dwóch szczepów wirusa grypy typu A (A/H1N1 i A/H3N2) oraz szczepu wirusa grypy B z linii Victoria. Odpowiednia szczepionka była opisywana jako TIV-HD1 (był to produkt Fluzone High-Dose – pod taką nazwą handlową produkt Sanofi Pasteur, odpowiadający Efluelda jest produkowany na rynek amerykański). W związku z tym, w analizie własnej, wyniki prezentowano odwrotnie niż w oryginalnej publikacji (ocenianą interwencją była szczepionka trójwalentna a QIV-HD traktowano jako komparator) a w ramach oceny immunogenności ekstrahowano wyłącznie wyniki dotyczące następujących szczepów wirusa grypy: A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, bez uwzględnienia wirusa grypy B z linii Yamagata. Nie ekstrahowano również danych wyodrębnionych dla drugiej szczepionki trójwalentnej, ocenianej w badaniu – TIV-HD2, której skład antygenowy nie jest zgodny z najnowszymi zaleceniami i nie stanowi ona interwencji poszukiwanej w niniejszym raporcie. Jednak, jako że jedyną różnicą pomiędzy obiema szczepionkami trójwalentnymi jest ich skład antygenowy (różnice w zawartości antygenów grypy B), ich immunogenność względem nieróżniących szczepów, a także profil bezpieczeństwa nie powinny się różnić. W związku z tym ekstrahowano również odpowiednie połączone dane dla obu szczepionek TIV-HD (ocena immunogenności względem szczepów wirusa grypy typu A i ocena bezpieczeństwa oraz informacje dodatkowe).
- W badaniu zastosowano zmodyfikowane podwójne zaślepienie. Zaślepienie względem stosowanej interwencji obejmowało pacjentów, badaczy (lub delegatów) odpowiedzialnych za ocenę danych dotyczących bezpieczeństwa, personel zbierający dane o bezpieczeństwie oraz personel laboratoryjny analizujący próbki krwi. W każdym ośrodku członkowie personelu odpowiedzialni za wykonywanie szczepienia byli świadomi, do której grupy przypisano uczestnika. Było to podyktowane tym, że objętość szczepionki stosowanej w grupie interwencji oraz w grupie kontrolnej różniła się (0,5 ml QIV-SD vs 0,7 ml QIV-HD) i nie było możliwe utrzymanie zaślepienia podczas wykonywania szczepienia. Jednak te osoby zostały wyłączone z oceny zaślepionych danych (np. ocena bezpieczeństwa).
- Źródła danych: publikacja Chang 2019 (podstawowe źródło informacji, dane odnośnie metodyki badania, wyniki analizy immunogenności i bezpieczeństwa), CT 2025 (informacje dotyczące niniejszego badania dostępne w serwisie clinicaltrials.gov, zamieszczono tam dodatkowe wyniki dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, nieprzedstawione

QHD00013 (NCT03282240, publikacja Chang 2019, CT 2025, CT-protocol 2017)

w publikacji głównej), *CT-protocol 2017* (pełny protokół badania, dostępny w serwisie *clinicaltrials.gov*). Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, informacje prezentowane w niniejszej tabeli pochodzą z publikacji *Chang 2019*.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKTA]	dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKTA]	opis badania RCT, opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	18
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	18
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	19
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe^).	25
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	28
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>QHD00013</i> , TIV-HD vs QIV-HD (<i>Chang 2019</i>).....	38
Tabela 8. Ocena mocy w badaniu <i>QHD00013</i> (<i>Chang 2019</i>).....	39
Tabela 9. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>QHD00013</i> (<i>Chang 2019</i>).....	41
Tabela 10. Przepływ pacjentów; TIV-HD vs QIV-HD; badanie <i>QHD00013</i> (<i>Chang 2019</i>).....	42
Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>QHD00013</i> według narzędzia RoB2.....	43
Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>QHD00013</i> (<i>CT-protocol 2017</i>).....	45
Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>QHD00013</i> ; TIV-HD vs QIV-HD (<i>Chang 2019</i>).....	47
Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>QHD00013</i> ; TIV-HD vs QIV-HD (<i>Chang 2019, CT-protocol 2017</i>).....	50
Tabela 15. Definicje i sposób oceny punktów końcowych uwzględnionych w analizie immunogenności; badanie <i>QHD00013</i> (<i>Chang 2019</i>).....	52
Tabela 16. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie <i>QHD00013</i> (<i>Chang 2019, CT 2025</i>).....	54
Tabela 17. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR); analiza w podgrupach; TIV-HD vs QIV-HD, badanie <i>QHD00013</i> (<i>Chang 2019</i>).....	57
Tabela 18. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie <i>QHD00013</i> (<i>Chang 2019, CT 2025</i>).....	60
Tabela 19. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie <i>QHD00013</i> (<i>Chang 2019</i>).....	62
Tabela 20. Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (SPR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie <i>QHD00013</i> (<i>CT 2025</i>).....	65
Tabela 21. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA.....	66
Tabela 22. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki TIV-HD; badanie <i>QHD00013</i>	67

Tabela 23. Średnia geometryczna miana przeciwciał neutralizujących (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR); test seroneutralizacji; TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (Chang 2019, CT 2025).	69
Tabela 24. Pozostałe parametry uwzględnione w ocenie miana przeciwciał neutralizujących; test seroneutralizacji; TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (CT 2025).	71
Tabela 25. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) przeciw neuraminidazie oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR); TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (Chang 2019).	74
Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa; występowanie przewidywanych reakcji niepożądanych (<i>solicited reactions</i>) oraz nieprzewidywanych (<i>unsolicited</i>) zdarzeń niepożądanych; TIV-HD vs QIV-HD, badanie QHD00013 (Chang 2019, CT 2025).	77
Tabela 27. Działania niepożądane, które odnotowano po podaniu szczepionki Efluelda Tetra oraz działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu wysokodawkowych szczepionek przeciw grypie – trójwalentnej i czterowalentnej (ChPL Efluelda 2025).	84
Tabela 28. Badania w toku oceniające immunogenność i/lub bezpieczeństwo preparatu Efluelda (trójwalentnej szczepionki przeciw grypie o zwiększonej zawartości antygenów) w porównaniu do czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie – Efluelda Tetra w populacji osób starszych.	88
Tabela 29. Ocena RoB2 badania QHD00013.	105
Tabela 30. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2.	108
Tabela 31. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu RoB2.	110
Tabela 32. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu RoB2.	110
Tabela 33. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu RoB2.	111
Tabela 34. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu RoB2.	111
Tabela 35. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu RoB2.	112
Tabela 36. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu RoB2.	112
Tabela 37. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	113
Tabela 38. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	113
Tabela 39. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).	115
Tabela 40. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).	116
Tabela 41. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).	119
Tabela 42. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	124

Tabela 43. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	138
Tabela 44. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	138
Tabela 45. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	138
Tabela 46. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania QHD00013.	139

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	35
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>QHD00013</i>	44

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Efluelda 2025** Aestimo s.c. Analiza Problemu Decyzyjnego. Efluelda, trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Kraków 2025.
- ATAGI/NHMRC 2024** The Australian Immunisation Handbook. Influenza (flu). Last updated 15 March 2024. Last reviewed 15 March 2024.
Dostępne online pod adresem: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Caini 2024** Caini S, Meijer A, Nunes MC, Henaff L, Zounon M, Boudewijns B, Del Riccio M, Paget J. Probable extinction of influenza B/Yamagata and its public health implications: a systematic literature review and assessment of global surveillance databases. *Lancet Microbe.* 2024 Aug;5(8):100851. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00066-1.
- CDC/ACIP 2024** Grohskopf LA, Ferdinands JM, Blanton LH, Broder KR, Loehr J. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024-25 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2024 Aug 29;73(5):1-25. doi: 10.15585/mmwr.rr7305a1.
- Chahine 2021** Chahine EB. High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Quadrivalent for Older Adults. *Ann Pharmacother* 2021; 55(1):89-97. DOI:10.1177/1060028020935645
- Chang 2019** Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019; 37(39):5825-5834. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.08.016
- ChPL Efluelda 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Efluelda z dnia 10.07.2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2025 r.
- ChPL Efluelda Tetra 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Efluelda Tetra z 01.07.2025 r. Dostępne https://www.sanofi.com/assets/countries/poland/docs/products/szczepionki/Efluelda-Tetra_ChPL_12.2024.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.08.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- CT 2025** Rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov; badanie o numerze NCT03282240. Dostępne online pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03282240>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2025 r.
- CT-protocol 2017** Protokół badania o numerze NCT03282240, dostępny na stronie ClinicalTrials.gov. Dostępne online pod adresem: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/40/NCT03282240/Prot_000.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.04.2025 r.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 21 July 2016.

	Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
EMA 2017	European Medicines Agency. Guideline on Influenza vaccines – Quality module. EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1 20 July 2017. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
EMA 2024	EMA. Emergency Task Force. Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU. EMA/123036/2024. 18 March 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/replacement-quadrivalent-seasonal-influenza-vaccines-trivalent-vaccines-eu_en.pdf Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
EMA 2024a	EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Amended1 BWP Ad hoc Influenza Working Group. EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2024/2025. EMA/60123/2024. 30 May 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/amended-eu-recommendations-seasonal-influenza-vaccine-composition-season-2024-2025_en.pdf Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
EMA 2025	European Medicines Agency (EMA). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/homepage Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
EudraVigilance 2025	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
FAERS 2025	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostępne online pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
FDA 2007	Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007. Dostępne online pod adresem: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
FDA 2025	Highlights of prescribing information. Fluzone High-Dose (Influenza Vaccine). Injectable Suspension, for Intramuscular Use. 2025-2026 Formula. Initial US Approval: 2009. Revised: x/2025. Dostępne online pod adresem: http://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert-Fluzone-High-Dose.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
FDA 2025a	U.S. Food & Drug Administration. Dostępne online pod adresem: https://www.fda.gov/ Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
FDHA-FOPH 2024	Federal Office of Public Health FOPH. Seasonal influenza vaccination recommendations. 12.09.2024.

- Dostępne online pod adresem: <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/grippe.html>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- JCVI 2024** JCVI statement on influenza vaccines for 2025 to 2026. Independent report. Updated 3 December 2024.
Dostępne online pod adresem: <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-2025-to-2026-jcvi-advice/jcvi-statement-on-influenza-vaccines-for-2025-to-2026>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- KLR 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S., Jankowska-Zduńczyk A, Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019).
- Kuchar 2024** Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. B01.XI.C.1. Choroby zakaźne. Choroby wirusowe. Grypa. W: Interna Szczeklika – duży podręcznik. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 r
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NACI 2024** An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2024–2025.
Dostępne online pod: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-seasonal-influenza-vaccine-2024-2025.html>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series.
Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- NIPH 2025** NIPH. Vaccine recommendations for influenza season 2024-2025. Updated 15.08.2024.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fhi.no/en/va/influenza-vaccine/about-seasonal-influenza-vaccine/>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- Nitsch-Osuch 2024** Nitsch-Osuch A, Jankowski P, Kokoszka-Paszkot J, Kuchar E, Mastalerz-Migas A, Mitkowski P, Wysocki J, Zmysłowska A, Antczak A. Towards better protection of older people against

- influenza and its complications. Polish recommendations for HD influenza vaccine. *Fam Med Prim Care Rev* 2024; 26: 116-122, doi: <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2024.134715>.
- OPZG 2023** Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy 2022/2023. Raport grypowy sezon 2022/23 do 30.04.2023. Dostępne online pod adresem: https://opzci.pl/wp-content/uploads/2023/11/Raport-grypowy_sezon-2022-23-23-30.04.2023.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PRAC 2025** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PSO 2025** Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2024 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2025.
Dostępne online pod adresem: <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2024/93/>
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- PTMR/PTW/OPZG 2020** Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Mamcarz A, Sybilski A, Welnicki M, Duda-Król WB, Antczak A. Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS. *Family Medicine & Primary Care Review* 2020; 22(1):3-19.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne online pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- STIKO 2025** Empfehlungen der Ständigen Impf - k ommission beim Robert Koch-Institut 2025. *Epidemiologisches Bulletin* 4 | 2025 23. Januar 2025.
Dostępne online pod adresem: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04_25.pdf?__blob=publicationFile&v=7
Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.
- URPL 2025** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Dostęp online pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- Veroniki 2024** Veroniki AA, Thirugnanasampanthar SS, Konstantinidis M, Dourka J, Ghassemi M, Neupane D, Khan P, Nincic V, Corry M, Robson R, Parker A, Soobiah C, Sinilaite A, Doyon-Plo-urde P, Gil A, Siu W, Moqueet N, Stevens A, English K, Florez ID, Yepes-Nuñez JJ, Hutton B, Muller M, Moja L, Straus S, Tricco AC. Trivalent and quadrivalent seasonal influenza vaccine in adults aged 60 and older: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2024; 29(4):239-254. DOI:10.1136/bmjebm-2023-112767
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.

Dostępne online pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.

Wells 2015

Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne online pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

WHO 2024

Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. Meeting report. 23 February 2024.

Dostępne online pod adresem: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>

Data ostatniego dostępu: 28.02.2025 r.

Wojtyniak 2022

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