



Wniosek o objęcie refundacją szczepionki:

Efluelda
(trójwalentna szczepionka przeciw grypie
(rozszczepiony wirion), inaktywowana)

we wskazaniu:

czynne uodpornienie osób dorosłych w wieku 60 lat
i starszych w celu zapobiegania grypie

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4130.4.2026

Data ukończenia: 09.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
aQIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie z adiuwantem (ang. <i>adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine</i>)
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bDMARDs	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>biological disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet
CCA	współczynnik kosztów konsekwencji (ang. <i>cost consequence analysis</i>)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drugs Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
csDMARDs	konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. <i>Geometric Mean of Titer</i>)
GMTR	stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (z ang. <i>Geometric Mean Titer Ratio</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	test hamowania hemaglutynacji (ang. <i>Hemagglutination Inhibition Assay</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRR	współczynnik występowania (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAIV	szczepionka przeciwko grypie żywa atenuowana (ang. <i>live attenuated influenza vaccine</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750 z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QIVc	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej (ang. <i>quadrivalent influenza cell-culture vaccine</i>)
QIVe	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. <i>egg-culture inactivated quadrivalent vaccines</i>)
QIV-HD	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (ang. <i>quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine</i>)
QIV-SD	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (ang. <i>quadrivalent standard-dose inactivated influenza vaccine</i>)
QLAIV	czterowalentna szczepionka przeciwko grypie żywa atenuowana (ang. <i>live attenuated influenza vaccine, quadrivalent</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2025 poz. 1557)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
rQIV	rekombinowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. <i>recombinant influenza vaccine, quadrivalent</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
rTIV	rekombinowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. <i>recombinant influenza vaccine, trivalent</i>)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SCR	odsetek serokonwersji miana przeciwciał (ang. <i>Seroconversion Rate</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPR	odsetek seroprotekcji (ang. <i>seroprotection rate</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIVe	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. <i>egg-culture inactivated trivalent vaccines</i>)
TIV-HD	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (ang. <i>trivalent high-dose inactivated influenza vaccine</i>)
TIV-SD	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (ang. <i>quadrivalent standard-dose inactivated influenza vaccine</i>)
tsDMARDs	syntetyczne celowane leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

WLF

wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca

wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.1.2. Ocena badań	30
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.3. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – badania wtórne	40
5. Ocena analizy ekonomicznej	43
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	43
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	43
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2. Wyniki analizy progowej	45
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	45
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	47
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	47
6. Ocena analizy wpływu na budżet	48
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	48
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	48
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	50
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	50
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	50
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	52

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	53
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	54
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	55
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	57
10.	Źródła	58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.01.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2122.2025.4.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Efluelda (trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana) 60 mcg HA/szczep, 1 dawka (0,5 ml), GTIN: 05909991560225
- Wnioskowane wskazanie:
Czynne uodpornienie osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania grypie.

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%

Grupa limitowa:

- 247.2, Szczepionki przeciw grypie – wysokodawkowe

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych / analiza ekonomiczna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Efluelda (trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana) we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania grypie.

Szczepionka Efluelda jest zarejestrowana w zapobieganiu grypie, wywołanej przez dwa podtypy wirusa grupa A oraz jeden podtyp wirusa grypy B, poprzez czynne uodparnianie osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne szczepionki Efluelda jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

W chwili obecnej w Polsce, w tożsamej populacji refundowana jest czterowalentna szczepionka przeciwko grypie (Efluelda Tetra, tj. QIV-HD). Zgodnie z zaleceniami Unii Europejskiej oraz Światowej Organizacji Zdrowia dla półkuli północnej obecnie rekomenduje się stosowanie szczepionek trójwalentnych, zawierających dwa podtypy wirusa grypy A oraz jeden podtyp wirusa grypy B/Victoria [WHO 2023], co wynika z odnotowywanego po rozpoczęciu pandemii COVID-19 globalnego zmniejszenia liczby wykrywalnych przypadków grypy B/Yamagata. W praktyce przekłada się to na konieczność udostępnienia szczepionki trójwalentnej (TIV-HD), co stanowi uzasadnienie niniejszego wniosku refundacyjnego.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Efluelda

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Efluelda (trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana) 60 mcg HA/szczep, 1 dawka (0,5 ml)						50%	

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

Problem zdrowotny

Grypa to ostra, szybko rozprzestrzeniająca się choroba zakaźna wywołana przez wirusy grypy typów A i B krążące w środowisku. Choroba występuje sezonowo – na półkuli północnej szczyt zachorowań przypada zazwyczaj między październikiem a kwietniem i trwa około trzech miesięcy, natomiast na półkuli południowej okres grypowy obejmuje miesiące od maja do września. Co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat pojawia się grypa pandemiczna – bardziej niebezpieczna forma choroby, prowadząca do globalnej epidemii (pandemii), wynikającej z zakażenia nowymi wariantami wirusa.

Źródło: Nitsch-Osuch 2024, Kuchar 2025, APD wnioskodawcy

Wirus grypy typu A dzieli się na podtypy w zależności od swoistości antygenowej hemaglutyniny i neuraminidazy. Wyróżnia się 18 podtypów hemaglutyniny (H1–H18) i 11 podtypów neuraminidazy (N1–N11), ale u ludzi najczęściej występują podtypy H1, H2, H3 oraz N1 i N2. Grypa sezonowa jest najczęściej wywoływana przez wirusy H1N1 i H3N2, rzadziej przez H1N2, a około 20% zachorowań powodują wirusy grypy B. Charakterystyczną cechą wirusów grypy A jest wysoka zmienność antygenowa, co sprawia, że wirus co roku niesie ryzyko zakażenia i wymaga regularnej aktualizacji składu szczepionek. Wirus grypy typu B posiada tylko jeden rodzaj białek powierzchniowych H i N, należących do linii genetycznych Yamagata lub Victoria. Zakażenie wirusem grypy B u ludzi przebiega podobnie jak zakażenie wirusem typu A, nie wykazując istotnych różnic klinicznych. Wirus grypy typu C powoduje jedynie sporadyczne, łagodne infekcje, nie wywołując epidemii, a zakażenia tym typem występują głównie u dzieci.

Źródło: Kuchar 2025, PTMR 2019, KLR 2019, APD wnioskodawcy

Dane Centrum e-Zdrowia (CeZ)

W poniższej tabeli przedstawiono dane z CeZ, w zakresie liczby zrealizowanych recept i ich poziomu odpłatności dotyczących szczepionki Efluelda Tetra u pacjentów w wieku 60 lat i starszych, w latach 2024–2026.

Tabela 2. Dane CeZ dotyczące liczby zrealizowanych recept i ich poziomu odpłatności dotyczące produktu Efluelda Tetra w latach 2024–2026 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)

Poziom odpłatności	Liczba zrealizowanych recept	Liczba pacjentów*
2024		
Bezpłatny	80	71
Odpłatność 50%	7 062	6 906
Pełnopłatny	280	255
2025		
Bezpłatny	170	144
Odpłatność 50%	17 345	16 724
Pełnopłatny	294	265
2026		
Bezpłatny	16	15
Odpłatność 50%	1 030	1 011
Pełnopłatny	21	18

* różnica pomiędzy liczbą pacjentów z liczbą zrealizowanych recept może wynikać z faktu, że pojedynczy rok kalendarzowy obejmuje okres dwóch sezonów grypowych. W konsekwencji pacjenci mogą realizować recepty zarówno z końcówki poprzedniego sezonu, jak i z początku kolejnego.

Wytyczne kliniczne

Do opisu wybrano 4 polskie oraz 13 zagranicznych dokumentów wytycznych, które zostały uznane za najbardziej aktualne i istotne dla niniejszego raportu, rezygnując z uwzględniania dokumentów, dla których opublikowano nowsze wersje lub ich aktualizacje.

W wytycznych KLR 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020, CDC/ACIP 2025, NACI 2025 oraz ATAGI/NHMRC 2026 wskazuje się, że szczepienie przeciwko grypie jest zalecane wszystkim osobom powyżej 6. miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia.

W odnalezionych wytycznych wskazuje się, że osoby starsze powinny być szczepione bez względu na obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Zalecenia dotyczą osób w wieku powyżej 60. r. ż. (STIKO 2026) lub w wieku powyżej 65. r. ż. (FDHA-FOPH 2026, ATAGI/NHMRC 2026, JCVI 2025, NIPH 2025).

Wśród odnalezionych dokumentów znalazły się również wytyczne celowane na poszczególne grupy osób z przewlekłymi schorzeniami: układu krążenia (PTK 2025), oddechowymi w tym POChP i astmą (SEPAR 2026), metabolicznymi (AIOM/AMD/SID/SIE/SIF 2025) oraz z ciężkimi chorobami neurologicznymi (NIPH 2025, ATAGI/NHMRC 2026).

Dokumenty wydane po ogłoszeniu przez WHO rekomendowanego składu szczepionek na sezon grypowy 2024/2025 dla półkuli północnej wskazują, że kierując się zaleceniami tej organizacji, należy uznać zmianę formuły szczepionek z czterowalentnych na trójwalentne (CDC/ACIP 2025, JCVI 2025, NACI 2025, STIKO 2026). Jednocześnie wskazuje się na możliwość zastosowania szczepionek czterowalentnych (CDC/ACIP 2025, FDHA-FOPH 2026, JCVI 2025, NACI 2025, NIPH 2025, AIOM/AMD/SID/SIE/SIF 2025).

W przypadku szczepień osób w wieku powyżej 65. r. ż. wytyczne wskazują, że zastosowane mogą być szczepionki wysokodawkowe, w tym produkt leczniczy Efluelda (ATAGI/ NHMRC 2026, CDC/ACIP 2025, FDHA-FOPH 2025, JCVI 2025, NACI 2025, NIPH 2025, Nitsch-Osuch 2024, RSGG 2024, STIKO 2025).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w swoich analizach jako komparator przyjął czterowalentną szczepionkę Efluelda Tetra, występującą na rynku amerykańskim pod nazwą Fluzone High-Dose Quadrivalent.

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wobec powyższego we wszystkich analizach jako komparatory należałoby uwzględnić także wszystkie szczepionki na grypę aktualnie objęte refundacją, tj. Efluelda Tetra, Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra. Ze względu na fakt, iż inne trójwalentne szczepionki na grypę podlegają obecnie ocenie w Agencji tj. Vaxigrip oraz Influvac, zasadnym jest również rozważenie ich jako dodatkowe technologie opcjonalne w przedłożonych analizach.

W ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że (...) *uwzględnienie w analizie pozostałych szczepionek przeciw grypie wymienionych w uwadze Agencji (Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra) jest nieuzasadnione merytorycznie i mogłoby prowadzić do błędnych wniosków (...).* Ponadto, *rozszerzenie listy komparatorów o technologie oparte na nieaktualnym standardzie walentności (QIV) lub o technologie niebędące jeszcze w refundacji (inne TIV) doprowadziłoby do obniżenia wiarygodności wniosków analizy i wprowadzenia nieuzasadnionej niepewności co do wyników analizy ekonomicznej.*

Analitycy Agencji uznają wybór wnioskodawcy za niekompletny.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię prof. dr hab. n. med. Tomasza Targowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie geriatrii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Tomasz Targowski oszacował, iż odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to ok. 1,5 mln osób. W opinii eksperta *z perspektywy farmakoekonomicznej – zdrowia publicznego – profilaktyka jest zdecydowanie bardziej opłacalna od medycyny „naprawczej”. Leczenie grypowych zapaleń płuc, powikłań kardiologicznych i zaostrzeń innych chorób przewlekłych po grypie oraz zespołów ołepiennych (szczepienia zmniejszają ryzyko rozwoju ołepienia) jest dużym kosztem dla naszego systemu, którego można uniknąć. Należy również pamiętać, że w przypadku seniorów ¼ hospitalizowanych z powodu grypy doświadcza utraty sprawności funkcjonalnej co skutkuje dodatkowymi kosztami związanymi z opieką instytucjonalną nad tymi pacjentami (ZOL/ZPO/DPS).* Ekspert wskazał, że seniorzy, niezależnie od obciążenia wielochorobowością, skorzystają ze stosowania ocenianej technologii. Z kolei jedyną subpopulacją pacjentów, która nie odniesie korzyści ze stosowania ocenianej technologii, są osoby uczulone na białko jaja kurzego (tj. poniżej 1% dorosłej populacji).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, oceniające immunogenność i bezpieczeństwo wysokodawkowej czterowalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD) w porównaniu do wysokodawkowej trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (TIV-HD). W publikacji źródłowej przedstawiono wyniki dla porównania QIV-HD (oceniana interwencja) vs TIV-HD (komparator). Jednak na potrzeby analizy własnej, wnioskodawca prezentował wyniki odwrotnie, traktując TIV-HD jako interwencję a QIV-HD jako komparator.

W AWA przedstawiono wyniki dla wysokodawkowej, inaktywowanej, trójwalentnej szczepionki przeciw grypie zawierającej szczep A/H1N1 (A/Michigan), A/H3N1 (A/Hong Kong) oraz B Victoria (TIV-HD1), w porównaniu do wysokodawkowej, inaktywowanej, czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD). Wyniki uwzględniające drugą szczepionkę trójwalentną, zawierającą szczep B/Yamagata (TIV-HD2) opisano w AKL wnioskodawcy.

Wyniki porównania bezpośredniego TIV-HD vs QIV-HD: Immunogenność – RCT QHD00013

Zarówno w grupie osób zaszczepionych TIV-HD1, jak i w grupie osób zaszczepionych QIV-HD, potwierdzono zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej. W ramieniu TIV-HD1 GMTR 28/0 wyniósł: 5,57 (95%CI: 4,85; 6,39), 4,82 (95%CI: 4,24; 5,48) i 3,35 (95%CI: 2,99; 3,76) odpowiednio dla antygenu A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria. W ramieniu QIV-HD GMTR 28/0 wyniósł 4,38 (95%CI: 4,11; 4,66) dla antygenu A/H1N1, 4,65 (95%CI: 4,35; 4,98) dla antygenu A/H3N2 oraz 3,17 (95%CI: 2,99; 3,35) dla antygenu B Victoria. Według wnioskodawcy, po przeprowadzeniu obliczeń własnych, spełniono kryterium *non-inferiority* w porównaniu TIV-HD1 do QIV-HD, w zakresie wszystkich antygenów, tj. A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria. Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał 28 dni po szczepieniu (GMTR 28 TIV-HD1 vs QIV-HD) wyniósł od 0,92 (95%CI: 0,81; 1,04) do 1,24 (95%CI: 1,07; 1,44).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL, po przeprowadzonych przez wnioskodawcę obliczeniach własnych w zakresie porównania GMTR 28 w podgrupach, również zostało spełnione kryterium potwierdzenia nie mniejszej immunogenności TIV-HD1 niż QIV-HD, we wszystkich analizowanych przypadkach. Stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu (GMTR 28 TIV-HD1 vs QIV-HD) wyniósł od 0,79 (95%CI: 0,62; 1,01) do 2,26 (95%CI: 0,54; 9,54).

W ramieniu TIV-HD1 odsetek serokonwersji wyniósł: 56,2% (95%CI: 51,3; 61,0), 52,9% (95%CI: 48,0; 57,7) i 39,0% (95%CI: 34,3; 43,8) odpowiednio dla antygenu A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria. W ramieniu QIV-HD SCR wyniósł 50,4% (95%CI: 48,0; 52,8) dla antygenu A/H1N1, 49,8% (95%CI: 47,3; 52,2) dla antygenu A/H3N2 oraz 36,5% (95%CI: 34,2; 38,9) dla antygenu B Victoria. Według wnioskodawcy, po przeprowadzeniu obliczeń własnych, spełniono kryterium *non-inferiority* w porównaniu TIV-HD1 do QIV-HD, w zakresie wszystkich antygenów. Istotną statystycznie różnicę w wynikach związanych z odsetkiem serokonwersji, potwierdzono jedynie w przypadku oceny antygenu A/H1N1 (RB=1,12 (95%CI: 1,01; 1,23), p=0,0276; RD=0,06 (95%CI: 0,00; 0,11), NNT=18 (95%CI: 9; 207) p=0,0325). Różnice w wynikach SCR pomiędzy TIV-HD1 i QIV-HD, w ocenie pozostałych antygenów, nie były istotne statystycznie.

Po przeprowadzonych obliczeniach własnych w zakresie porównania SCR w podgrupach, istotną statystycznie różnicę w odsetkach serokonwersji na korzyść TIV-HD1, zaobserwowano jedynie w przypadku oceny szczepu A/H1N1 wśród osób, które były szczepione przeciw grypie w ostatnim roku – RB=1,19 (95%CI: 1,05; 1,34), p=0,0058; RD=0,09 (95%CI: 0,02; 0,15); NNT = 12 (95%CI: 7; 46), p=0,0085. W wyniku pozostałych porównań nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetkach serokonwersji pomiędzy stosowaniem szczepionki trójwalentnej (TIV-HD1) i szczepionki czterowalentnej (QIV-HD).

Zarówno w grupie osób zaszczepionych TIV-HD1, jak i w grupie osób zaszczepionych QIV-HD, potwierdzono zwiększenie odsetka osób, u których uzyskano seroprotekcję, w stosunku do wartości wyjściowej. W ramieniu TIV-HD1 wyjściowy SPR i SPR po szczepieniu wyniosły: 67,9% i 96,7%, 78,1% i 96,9% oraz 87,9% i 99,1% odpowiednio dla antygenu A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria. W ramieniu QIV-HD SPR 0 i SPR 28 był równy: 68,9% i 96,1% dla antygenu A/H1N1 oraz 78,0% i 96,8% dla antygenu A/H3N2. Analiza porównawcza wskazała na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka seroprotekcji między grupą, która była zaszczepiona z wykorzystaniem TIV-HD1 w porównaniu do grupy zaszczepionej z wykorzystaniem szczepionki QIV-HD. Brak istotnych statystycznie różnic potwierdzono w ocenie każdego z antygenów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy, szczepionka TIV-HD1 spełniła wszystkie kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej, zarówno w przyjętych przez EMA, jak i FDA.

Głównym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie jako komparatorów innych szczepionek przeciw grypie, które podlegają refundacji w warunkach polskich oraz wykluczenie z przeglądu systematycznego badań opisujących punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej interwencji. Ponadto nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Efluelda w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego TIV-HD1 vs QIV-HD – RCT QHD00013

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy, większość nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych raportowano przez okres 28 (+7) dni po szczepieniu, do czasu zakończenia aktywnej fazy badania. Jedynie dla ciężkich AEs (SAEs) oraz AEs specjalnego zainteresowania (AESI), okres obserwacji wydłużono do 180 (+14) dni. AESI obejmowały: 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.

Dowolnie nieprzewidywane AEs wystąpiły u 17,8% osób zaszczepionych TIV-HD1 i u 16,4% osób zaszczepionych QIV-HD. U żadnego uczestnika badania z ramienia TIV-HD1 nie wystąpiło natychmiastowe AE. W ramieniu QIV-HD u 5 (0,3%) uczestników wystąpiły natychmiastowe AE. SAEs w ciągu 6 miesięcy od szczepienia potwierdzono w 6,5% przypadków po zastosowaniu TIV-HD1 i 4,5% przypadków po zastosowaniu QIV-HD. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano u 2 (0,45%) osób w grupie TIV-HD1 i u 3 (0,17%) osób w grupie QIV-HD. W analizie porównawczej nie potwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia: dowolnych i natychmiastowych (<30 min. po szczepieniu) AE, SAE do 6. mies. po szczepieniu oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w przypadku TIV-HD1 w porównaniu do QIV-HD.

Najczęściej odnotowywanymi ogólnoustrojowymi, przewidywanymi reakcjami niepożądanymi były: ból mięśni (18,2% w grupie TIV-HD1 i 22,7% w grupie QIV-HD) oraz ból głowy (14,3% w grupie TIV-HD1 i 14,4% w grupie QIV-HD). Odsetek ogólnoustrojowych, przewidywanych reakcji 3. stopnia w ramieniu TIV-HD1 wyniósł od 0,2% (gorączka) do 0,7% (zmęczenie, ból mięśni i dreszcze). W ramieniu QIV-HD odsetek reakcji 3. stopnia potwierdzono w od 0,2% (gorączka) do 0,9% (ból mięśni) przypadków. W analizie potwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia bólu mięśni po zastosowaniu TIV-HD1, w porównaniu do QIV-HD (RR=0,80 (95%CI: 0,64; 0,99) p=0,0425; RD=-0,05 (95%CI:-0,09; 0,00); NNT=22). W przypadku pozostałych ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych różnice w wynikach między ramionami w badaniu QHD00013 nie były istotne statystycznie.

Najczęściej odnotowywanymi miejscowymi reakcjami niepożądanymi były: ból (39,1% w grupie TIV-HD1 i 41,3% w grupie QIV-HD) oraz rumień (6,8% w grupie TIV-HD1 i 6,2% w grupie QIV-HD). W ramieniu TIV-HD1 potwierdzono następujące reakcje niepożądane 3. stopnia: rumień i ból (n=1; 0,2%). W ramieniu QIV-HD zgłoszone reakcje niepożądane 3. stopnia to: rumień i ból (n=2; 0,2%) oraz stwardnienie i obrzęk (n=1; 0,1%). W przypadku wszystkich miejscowych reakcji niepożądanych różnice w wynikach między ramionami w badaniu QHD00013 nie były istotne statystycznie.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy, średni roczny koszt szczepienia jednego pacjenta wnioskowaną technologią (szczepionka Efluelda) oraz technologią opcjonalną (szczepionka Efluelda Tetra) jest [REDAKTOWANE] i wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto, przy której koszt zastosowania wnioskowanej technologii (Efluelda) nie jest wyższy niż koszt stosowania komparatora o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych (Efluelda Tetra), jest [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] wyłącznie w wariantach ze zmianą ceny szczepionki Efluelda (zmiana kosztu o +/- 5%) [REDAKTOWANE]

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest nieuwzględnienie jako komparatorów innych szczepionek przeciw grypie, które podlegają refundacji w warunkach polskich oraz niepewność dotycząca zasadności przyjętej techniki analitycznej (CMA). W związku z ograniczeniami wynikającymi z AKL, w opinii analityków Agencji analiza minimalizacji kosztów nie powinna stanowić podstawowej techniki w AE.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE], wyniki analizy ekonomicznej są obarczone znaczną niepewnością. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] rzeczywista różnica kosztów ocenianej interwencji oraz komparatora może znacząco różnić się od przedstawionej w wyniku CMA, przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym sezony 2026/2027 (07.2026–06.2027) oraz 2027/2028 (07.2027–06.2028). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących szczepionkę Efluelda wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANE] w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantie podstawowym, objęcie finansowaniem szczepionki Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w zakresie zarejestrowanych wskazań, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] w I i II roku analizy).

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające alternatywne wartości. Z perspektywy NFZ największy wpływ na [REDAKTOWANE] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w I. i II. roku analizy ma wariant AW 3, uwzględniający obecność szczepionek wysokodawkowych w wykazie D2 leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 r. ż. Przyjęcie wariantu AW 3 generuje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] w I. i II. roku analizy. Z kolei największy wpływ na [REDAKTOWANE] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w I. i II. roku analizy ma wariant AW 1, [REDAKTOWANE]. Przyjęcie wariantu AW 1 generuje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] w I. i II. roku analizy.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest sposób oszacowania przyszłej populacji zaszczepionej szczepionką Efluelda. Zastosowane podejście opiera się na odsetku wykorzystania zadeklarowanej wielkości dostaw produktu Efluelda Tetra z wniosku refundacyjnego 2024/2025, który następnie przeniesiono na deklarowaną wielkość dostaw szczepionki Efluelda z wniosku refundacyjnego, złożonego na potrzeby niniejszej AWA. Takie rozwiązanie jest obarczone znaczną niepewnością, gdyż bazuje na deklaracji wnioskodawcy, które zostały skorygowane o historyczne dane sprzedażowe. Ponadto, BIA nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z dostępnych

baz danych. Uwzględnienie takiego wariantu jest zasadne, ponieważ umożliwiłoby odniesienie wyników analizy wpływu na budżet do rzeczywistej częstości występowania choroby oraz faktycznych potrzeb zdrowotnych populacji.

inkrementalne mogą różnić się od przedstawionych BIA wnioskodawcy

rzeczywiste wydatki

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuskiej agencji HTA (HAS 2025) oraz australijskiej agencji HTA (PBAC 2018/PBAC 2019).

Francuska agencja HAS zaleca preferencyjne stosowanie szczepionki Efluelda u osób w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu ze szczepionkami o standardowej dawce, w ramach krajowej strategii szczepień przeciw grypie sezonowej.

Z kolei eksperci australijskiej agencji PBAC w 2018 r., zalecili uznanie szczepionki Fluzone High-Dose za szczepionkę stosowaną w ramach ustawy o zdrowiu publicznym, w celu aktywnej immunizacji przeciw grypie u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat. Ponadto, w 2019 r. agencja PBAC zaleciła podwyższenie ceny inaktywowanej dwójwartentnej szczepionki przeciw grypie.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 3. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Efluelda (trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana) 60 mcg HA/szczep, 1 dawka (0,5 ml), GTIN: 05909991560225. Wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów*: • A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-podobny szczep (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) 60 mikrogramów HA** • A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-podobny szczep (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A) 60 mikrogramów HA** • B/Austria/1359417/2021-podobny szczep (B/Michigan/01/2021, typ dziki) 60 mikrogramów HA** w dawce 0,5 ml * namnożony w zarodkach kurzych ** hemaglutynina Szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>, WHO) dla półkuli północnej oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2025/2026
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02.
Droga podania	Preferowanym sposobem podania tej szczepionki jest podanie domięśniowe, chociaż można ją również podawać podskórnio. Zalecanym miejscem podania domięśniowego jest mięsień naramienny. Szczepionki nie należy wstrzykiwać w okolicę pośladkową ani w miejsca, gdzie mogą przebiegać nerwy obwodowe.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nie podano.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń: Szczepionka Efluelda jest zarejestrowana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.11.2024.
Status leku sierociego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy.

Źródło: ChPL Efluelda (12.2025).

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Advisory Committee on Immunization Practices – United States, <https://www.cdc.gov/>;
- American Academy of Emergency Medicine, <https://www.aaem.org/>;
- American Academy of Pediatrics, <https://www.aap.org/en/>;
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI), <https://www.health.gov.au/committees-and-groups/australian-technical-advisory-group-on-immunisation-atagi>;
- Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.cdc.gov/>;
- European Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.ecdc.europa.eu/en/>;
- Government departments UK, <https://www.gov.uk/>;
- Infectious Diseases Society of America, <https://www.idsociety.org/>;
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation, <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>;
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, <https://www.klrwp.pl/pl/>;

- National Advisory Committee on Immunization, <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci.html>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy, <https://opzg.pl/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- WHO, <https://www.who.int/>.

Korzystano również z wyszukiwarki Google oraz Google Scholar.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.03.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po 2024 r. z uwagi na opublikowanie przez WHO rekomendacji dot. walentności szczepionek. Niemniej jednak zdecydowano się na uwzględnienie polskich wytycznych opublikowanych przed datą wydania rekomendacji WHO. Do opisu wybrano 4 polskie oraz 13 zagranicznych wytycznych, które zostały uznane za najbardziej aktualne i istotne dla niniejszego raportu, rezygnując z uwzględniania dokumentów, dla których opublikowano nowsze wersje lub ich aktualizacje.

W wytycznych KLR 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020, CDC/ACIP 2025, NACI 2025 oraz ATAGI/NHMRC 2026 wskazuje się, że szczepienie przeciwko grypie jest zalecane wszystkim osobom powyżej 6. miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia.

W odnalezionych wytycznych wskazuje się, że osoby starsze powinny być szczepione bez względu na obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Zalecenia dotyczą osób w wieku powyżej 60. r. ż. (STIKO 2026) lub w wieku powyżej 65. r. ż. (FDHA-FOPH 2026, ATAGI/NHMRC 2026, JCVI 2025, NIPH 2025).

Wśród odnalezionych dokumentów znalazły się również wytyczne celowane na poszczególne grupy osób z przewlekłymi schorzeniami: układu krążenia (PTK 2025), oddechowymi, w tym POChP i astmą (SEPAR 2026), metabolicznymi (AIOM/AMD/SID/SIE/SIF 2025) oraz z ciężkimi chorobami neurologicznymi (NIPH 2025, ATAGI/NHMRC 2026).

Dokumenty wydane po ogłoszeniu przez WHO rekomendowanego składu szczepionek na sezon grypowy 2024/2025 dla półkuli północnej wskazują, że kierując się zaleceniami tej organizacji, należy uznać zmianę formuły szczepionek z czterowalentnych na trójwalentne (CDC/ACIP 2025, JCVI 2025, NACI 2025, STIKO 2026). Jednocześnie wskazuje się na możliwość zastosowania szczepionek czterowalentnych (CDC/ACIP 2025, FDHA-FOPH 2026, JCVI 2025, NACI 2025, NIPH 2025, AIOM/AMD/SID/SIE/SIF 2025).

W przypadku szczepień osób w wieku powyżej 60. r. ż. (Nitsch-Osuch 2024, ATAGI-NHMRC 2026, STIKO 2026, JCVI 2025) oraz powyżej 65. r. ż. (CDC/ACIP 2025, FDHA-FOPH 2026, NACI 2025, NIPH 2025, RSGG 2024) wytyczne wskazują, że zastosowane mogą być szczepionki wysokodawkowe, w tym produkt leczniczy Efluelda.

Ponadto, zgodnie z Komunikatem Głównego Inspektora w sprawie Programu Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2026, szczepienie przeciwko grypie jest zalecane wszystkim osobom od ukończenia 6. miesiąca życia, w szczególności m.in. osobom w wieku powyżej 50. roku życia, ze szczególnym uwzględnieniem osób, które ukończyły 65. rok życia. W przypadku osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych szczepienie może być realizowane szczepionką wysokodawkową albo standardową³.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne	
PTK 2025	<u>Wytyczne dotyczące szczepienia przeciwko grypie jako element profilaktyki incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów kardiologicznych:</u> • Grypa zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (CV), hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Coroczne szczepienie przeciw grypie jest uznaną, bezpieczną i skuteczną metodą zmniejszania ogólnego ryzyka infekcji, a przede wszystkim ograniczania ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.

³ Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z 31 października 2025 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026 (Dz. Urz. Min. Zdrowia 2025, poz. 85)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Profilaktyczne działanie corocznych szczepień jest szczególnie istotne w grupach narażonych na ciężki przebieg zakażenia i wystąpienie powikłań – należą do nich pacjenci kardiologiczni. W tej grupie szczególnie ważne są również dodatkowe korzyści płynące ze szczepień – redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu. • Szczepienia przeciw grypie u pacjentów z chorobami układu krążenia (CVD) są zalecane przez organy ds. zdrowia, ciała doradcze i towarzystwa medyczne, m.in. WHO, <i>European Society of Cardiology</i>, <i>American College of Cardiologists</i>, <i>American Heart Association</i>, <i>Heart Failure Society of America</i> oraz <i>Centers for Disease Control</i>. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> • Istnieje kilka rodzajów szczepionek przeciw grypie. Inaktywowane szczepionki podjednostkowe (<i>subunit</i>) zawierają wyłącznie białka powierzchniowe: hemaglutyninę i neuraminidazę. Innym rodzajem są szczepionki typu split (z rozszczepionym wirionem), w których oprócz białek powierzchniowych zawarty jest cały rozszczepiony wirus, co zapewnia większą ilość materiału antygenowego. Ze względu na niższą skuteczność standardowych szczepionek u osób starszych, opracowano szczepionkę o wysokiej dawce antygenów. Jest to szczepionka inaktywowana z rozszczepionym wirusem, zawierająca 4-krotnie większą ilość hemaglutyniny w porównaniu do szczepionek o standardowej dawce. <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
Nitsch-Osuch 2024	<u>Wytyczne dotyczące pacjentów w wieku 60 lat i starszych:</u> • Szczepionkę przeciw grypie sezonowej należy oferować tak szybko, jak to możliwe, gdy tylko stanie się dostępna jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia, a aktywność grypy sezonowej na półkuli północnej może się rozpoczynać już w listopadzie. • Mimo że zdecydowanie zaleca się szczepienie przed rozpoczęciem sezonu grypowego, szczepionkę można podawać do końca trwania sezonu. Efektywność szczepionki może być mniejsza, jeśli nastąpiła już ekspozycja na grypę, jednak należy wykorzystywać każdą okazję do podania szczepionki osobom z grup ryzyka, które nie zostały jeszcze poddane immunizacji w bieżącym. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> • Szczepionka przeciw grypie o zwiększonej dawce antygenów (HD-IIIV, 60 mg hemaglutyniny na szczep) jest rekomendowana jako szczepionka pierwszego wyboru dla osób w wieku 60 lat i starszych. • Jeśli szczepionka przeciw grypie o zwiększonej dawce antygenów (HD-IIIV, 60 mg hemaglutyniny na szczep) jest niedostępna lub nieakceptowana, osoby w wieku 60 lat i starsze mogą otrzymać szczepionkę o standardowej dawce (SD-IIIV, 15 mg hemaglutyniny na szczep) <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
PTMR/PTW/OPZG 2020	<u>Wytyczne profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej:</u> • Coroczne szczepienie przeciw grypie powinno być zalecane każdemu powyżej 6. miesiąca życia, kto nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia. • Szczególnie aktywnie należy zachęcać do wykonania szczepienia pacjentów z grup ryzyka oraz osoby, które mogą przenieść wirusa grypy na pacjentów należących do grup ryzyka. • Personel medyczny powinien szczepić się corocznie przeciw grypie celem ochrony siebie, swoich rodzin oraz pacjentów • Należy oferować pacjentom szczepionki przeciw grypie sezonowej jak najszybciej jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia. Szczepionka może być podawana do końca sezonu. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> Szczepionki przeciw grypie dostępne obecnie na rynku polskim należą do szczepionek inaktywowanych typu <i>subunit</i> (podjednostkowe) lub <i>split</i> (z rozszczepionym wirionem). Według dostępnych danych – nie ma różnic w ich immunogenności. Inaktywowane szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Polsce to Vaxigrip, Vaxigrip Tetra, Influvac oraz Influvac Tetra. W obecnym sezonie dostępne są tylko szczepionki 4-walentne (Tetra). Od sezonu 2019/2020 dostępna jest również żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV: Fluenz Tetra), zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2. r.ż., do 18. r.ż. <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
KLR 2019	<u>Zalecenia dotyczące zapobiegania, rozpoznania i leczenia grypy</u> • w praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia [I, A]; • szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych [I, A]; • zalecane jest stosowanie szczepionek czterowalentnych [I, A]. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> Zgodnie z treścią wytycznych do szczepionek przeciwko grypie dostępnych w Polsce należą: Influvac Tetra (czterowalentna podjednostka, tzw. <i>subunit</i>), Vaxigrip Tetra (czterowalentna z rozszczepionym wirionem, tzw. <i>split</i>) oraz Fluenz Tetra (czterowalentna, żywa atenuowana). <u>Siła zaleceń:</u> <i>I: Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, skuteczna i przydatna.</i> <i>II: Dowody naukowe są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne na opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody</i> <i>IIa: Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność</i> <i>IIb: Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>III: Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne zgodności opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.</i> <u>Poziom dowodów:</u> A: Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz. B: Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji C: Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, analiz retrospektywnych, rejestrów.
Zagraniczne wytyczne	
AAAI 2026 (Stany Zjednoczone)	<u>Zalecenia dotyczące szczepienia dla dorosłych starszych z prawidłową odpornością:</u> - Główną i stałą cechą immunosenescencji (starzenia się układu odpornościowego) jest istotna zmiana zarówno ilościowa, jak i jakościowa w obrębie populacji limfocytów T. W związku z tym u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych wymagane jest stosowanie szczepionek wywołujących silniejszą i trwalszą odpowiedź immunologiczną. - Zalecenia CDC i ACIP: CDC preferencyjnie zaleca osobom powyżej 65. roku życia stosowanie szczepionek przeciwko grypie o wysokiej dawce (inaktywowanych lub rekombinowanych) lub szczepionek inactywowanych z adiuwantem (np. Fluzone High-Dose), aby wywołać silniejszą odpowiedź immunologiczną. ACIP zaleca, aby dorośli w wieku 65 lat i starsi co roku otrzymywali jedną dawkę szczepionki wysokodawkowej lub z adiuwantem. W przypadku braku dostępności szczepionek wysokodawkowych lub z adiuwantem, klinicyści mogą rozważyć podanie innej szczepionki odpowiedniej dla danej grupy wiekowej.
	<u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
IDSA 2026 (Stany Zjednoczone)	<u>Zalecenia dotyczące stosowania szczepionek w zapobieganiu sezonowym zakażeniom COVID-19, grypy i RSV u pacjentów z obniżoną odpornością:</u> - U dorosłych i dzieci z obniżoną odpornością zespół ds. wytycznych IDSA zaleca podawanie odpowiednich do wieku szczepionek przeciwko grypie na sezon 2025–2026 [silne zalecenie, umiarkowana pewność dowodów]. Szczepienie musi być powtarzane corocznie, aby zapewnić optymalną ochronę. Szczepionki wysokodawkowe lub z adiuwantem zapewniają silniejszą odpowiedź immunologiczną, co może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z obniżoną odpornością. - Członkowie gospodarstwa domowego oraz osoby z bliskiego kontaktu pacjentów z obniżoną odpornością powinni posiadać aktualne szczepienia przeciwko grypie. - Żywe, atenuowane szczepionki przeciwko grypie są przeciwwskazane dla osób z obniżoną odpornością i należy ich unikać u osób z bliskiego kontaktu z pacjentami z ciężką immunosupresją (np. niedawni biorcy HCT, pacjenci z GVHD lub ciężkim złożonym niedoborem odporności). - Dopuszczalne jest jednoczesne przyjmowanie przez pacjentów szczepionek przeciwko COVID-19, grypie oraz RSV (koadministracja).
	<u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> Wytyczne te zostały opracowane w ramach „szybkiego” procesu tworzenia (z ang. rapid development process), co oznacza: wyłonienie członków panelu ekspertów, zastosowanie uproszczonych procesów metodologicznych, podejmowanie decyzji w oparciu o konsensus, przyjęcie zasady, że jedynym organem recenzującym i zatwierdzającym jest Zarząd. Baza dowodowa (tj. przegląd systematyczny) została przygotowana przez zespół VIP – Vaccine Integrity Project, a następnie dostosowana i uzupełniona przez członków panelu IDSA pod kątem specyficznych potrzeb pacjentów z obniżoną odpornością.
ATAGI/NHMRC 2026 (Australia)	<u>Zalecenia dotyczące szczepionek przeciwko grypie</u> Coroczne szczepienie przeciwko grypie jest zalecane dla wszystkich osób w wieku ≥ 6 miesięcy. Szczepienie przeciw grypie jest szczególnie zalecane dla: - dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 5 lat; dorosłych w wieku ≥ 65 lat; - osobogonów i mieszkańców wysp w Cieśninie Torresa; - osoby cierpiących na schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia ciężkiej grypy: choroby serca (wrodzone wady serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa), przewlekłe choroby układu oddechowego (ropne choroby płuc, rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła rozedma płuc, ciężka astma [wymagająca częstych konsultacji lekarskich lub stosowania wielu leków], stany obniżonej odporności/ immunosupresja (zakażenie HIV, nowotwory złośliwe, niedobory odporności wynikające z choroby lub leczenia, asplenia lub dysfunkcja śledziony, przeszczep narządu mięsaszowego, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, terapia komórkami CAR-T), zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość sierpowatokrwińkowa lub inne hemoglobinopatie), przewlekłe zaburzenia metaboliczne (cukrzyca typu 1 lub 2, zaburzenia metabolizmu aminokwasów, węglowodanów, biosyntezy cholesterolu, utleniania kwasów tłuszczowych, kwasica mleczanowa, choroby mitochondrialne, kwasice organiczne, zaburzenia cyklu mocznikowego, zaburzenia witamin/kofaktorów, porfirie), przewlekła choroba nerek (przewlekła niewydolność nerek – eGFR < 30 ml/min [stadium 4 lub 5 choroby]), przewlekłe schorzenia neurologiczne (dziedziczne i zwyrodnieniowe choroby OUN, zaburzenia drgawkowe [padaczka], urazy rdzenia kręgowego, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, inne stany upośledzające funkcje oddechowe lub drożność dróg oddechowych), długotrwała terapia aspiryną u dzieci w wieku 5–10 lat - dzieci te są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a w następstwie infekcji grypowej - kobiet w ciąży <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Dorośli ≥ 60 lat do < 65 lat: Vaxigrip, Flucelvax, Fluzone, Influvac, Fluad, Fluzone HighDose <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
STIKO 2026 (Niemcy)	<u>Zalecenia dotyczące szczepionek przeciwko grypie u osób dorosłych</u> WHO we wrześniu 2023 r. zaleciła przejście z czterowalentnych na trójwalentne szczepionki przeciw grypie, eliminując linię B/Yamagata. W odpowiedzi na tę rekomendację STIKO dostosowała swoje zalecenia dotyczące szczepień przeciw grypie i rekomenduje stosowanie szczepionek zawierających aktualną kombinację antygenów zalecaną przez WHO. Szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są wśród: • osób wieku ≥ 60 lat [S]; • wszystkich kobiet w ciąży od drugiego trymestru lub od pierwszego trymestru w przypadku zwiększonego zagrożenia zdrowotnego wynikającego z choroby podstawowej [I]; • osób od 6. miesiąca życia ze zwiększonym ryzykiem zdrowotnym wynikającym z choroby podstawowej, np.: przewlekłej choroby dróg oddechowych, w tym astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), przewlekłymi chorobami układu krążenia, wątroby i nerek, cukrzycą i innymi chorobami metabolicznymi, przewlekłymi chorobami neurologicznymi np. stwardnieniem rozsianym z nawrotami wywołanymi infekcjami, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności lub immunosupresją, zakażeniem wirusem HIV [I]; • osób, które w środowisku prywatnym mają częsty, regularny i bezpośredni kontakt m.in. ze świnią, drobiem oraz dzikim ptactwem (wolno żyjącym i utrzymywanym/hodowlanym) oraz fokami [I]; • w sytuacji, w której na podstawie doświadczeń z innych krajów lub w następstwie wyraźnego dryftu antygenowego bądź przesunięcia antygenowego spodziewana jest ciężka epidemia, a dostępna szczepionka zawiera nowy wariant wirusa [I]; • osób o zwiększonym ryzyku narażenia, np. personel medyczny, osoby pracujące w placówkach o dużym natężeniu ruchu osób (interesantów/klientów) oraz osoby, które mogą stanowić źródło zakażenia dla osób z grup ryzyka pozostających pod ich opieką [B]; • osób (w tym uczniów zawodu, praktykantów, studentów oraz wolontariuszy), które ze względu na wykonywaną pracę mają częsty, regularny i bezpośredni kontakt m.in. ze świnią, drobiem, dzikim ptactwem (wolno żyjącym i utrzymywanym) oraz fokami, pracujące w takich miejscach jak: gospodarstwa rolne (hodowle zwierząt gospodarskich); ogrody zoologiczne lub parki zwierząt; schroniska dla zwierząt lub ośrodki rehabilitacji (ptasie azyle); gabinetach weterynaryjnych; rzeźniach [B]; • dla podróżnych w wieku ≥ 60 lat oraz podróżnych wymienionych w sekcji „szczepienia ze wskazań” (osoby z chorobami przewlekłymi), którzy nie posiadają aktualnej ochrony szczepiennej, szczepienie jest ogólnie zalecane [R/I] <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> • w grupie osób w wieku ≥ 60 lat: inaktywowaną szczepionką wysokodawkową lub inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie z adiuwantem MF59 zawierającą aktualną kombinację antygenów zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO); • wśród kobiet w ciąży: szczepienie inaktywowaną szczepionką zawierającą aktualną kombinację antygenów zalecaną przez WHO; • wśród osób dorosłych ze zwiększonym ryzykiem zdrowotnym wynikającym z choroby podstawowej, mieszkańców domów spokojnej starości lub domów opieki oraz osób, które mogą stanowić potencjalne źródło infekcji dla pacjentów z grupy ryzyka, osób o zwiększonym ryzyku, np. personelu medycznego, osób przebywających w placówkach zajmujących się szeroko pojętą działalnością publiczną oraz osób, które mogą stanowić potencjalne źródło zakażenia, opiekując się osobami szczególnie zagrożonymi oraz osób o zwiększonym ryzyku z powodu bezpośredniego kontaktu z drobiem i dzikim ptactwem, dla podróżnych w wieku > 60 lat oraz grupy wymienione w punkcie I (szczepienie wskazane), których status szczepień przeciwko grypie jest w grupie osób w wieku ≥ 60 lat: inaktywowaną szczepionką wysokodawkową lub inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie z adiuwantem MF59; • w sytuacji, w której na podstawie doświadczeń z innych krajów lub w następstwie wyraźnego dryftu antygenowego bądź przesunięcia antygenowego spodziewana jest ciężka epidemia: zgodnie z zaleceniami organów ochrony zdrowia (Krajowy plan pandemiczny); Jeżeli podanie szczepionki przeciw grypie adiuwantowanej MF-59 lub szczepionki o wysokodawkowej nie jest możliwe z powodów medycznych (np. z powodu zwiększonej reaktywności po wcześniejszych szczepieniach), osoby w wieku ≥ 60 lat mogą otrzymać standardową szczepionkę przeciw grypie (opartą na jajach kurzych lub hodowlach komórkowych). <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano Zalecane szczepienia różnią się zarówno pod względem znaczenia epidemiologicznego, jak i pokrycia ich kosztów. Są one podzielone na następujące kategorie: • S – Standardowe szczepienia do stosowania uniwersalnego; • B – Szczepienia przypominające; • I – Szczepienia wskazane dla grup ryzyka o indywidualnym (niezawodowym) zwiększonym ryzyku narażenia, zachorowania lub powikłań, a także dla ochrony osób trzecich; • B – Szczepienia ze względu na zwiększone ryzyko zawodowe, np. po ocenie ryzyka zgodnie z ustawą o bezpieczeństwie i higienie pracy i/lub w celu ochrony osób trzecich w kontekście działalności zawodowej; • R – Szczepienia podróżne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
FDHA-FOPH 2026 (Szwajcaria)	<u>Zalecenia dotyczące szczepionek przeciwko grypie</u> - Coroczne szczepienie przeciw grypie sezonowej jest zalecane osobom w wieku ≥ 65 lat jako szczepienie uzupełniające, przede wszystkim w celu ochrony indywidualnej. Osoby w wieku ≥ 65 lat są narażone na zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. Szczepienie powinno odbyć się najlepiej między połową października a początkiem fali grypy. - Szczepienie przeciw grypie zostało uwzględnione jako szczepienia zalecane w momencie rozpoznania u osób dorosłych (≥ 18 lat) z chorobami neuroimmunologicznymi przy planowanej (lub już wdrożonej) immunosupresji lub immunomodulacji. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> - W przypadku wszystkich osób w wieku ≥ 75 lat oraz osób w wieku 65–74 lata z dodatkowym czynnikiem ryzyka szczepionka wysokodawkowa jest preferowana względem szczepionki standardowej. Inaktywowane szczepionki przeciw grypie – corocznie przed sezonem lub w jego trakcie, przy czym u osób w wieku ≥ 65 lat oraz u osób w stanie immunosupresji należy preferować szczepionkę wysokodawkową. <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
SEPAR 2026 (Hiszpania)	<u>Zalecenia dotyczące szczepień u osób z przewlekłymi chorobami układu oddechowego</u> - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z POChP [Zalecenie klasy A]. Infekcja grypową jest głównym czynnikiem wywołującym zaostrzenia POChP. Ryzyko zgonu jest zwiększone u pacjentów powyżej 75. roku życia, pensionariuszy placówek długoterminowej opieki, osób ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów wymagających domowej tlenoterapii. U pacjentów z POChP nadmierne wydzielanie śluzu oraz upośledzenie funkcji rzęsek (oczyszczania śluzowo-rzęskowego) tworzą sprzyjające środowisko dla namnażania się wirusów. W efekcie wirus grypy odpowiada za nawet 28% zaostrzeń POChP, odgrywając kluczową rolę w zachorowalności i śmiertelności w tej grupie chorych. - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów po przeszczepieniu płuca [Zalecenie klasy B]. Wirusy oddechowe, w tym wirus grypy, powodują znaczną zachorowalność i śmiertelność w tej grupie chorych. Istnieje również silny związek epidemiologiczny między zachorowaniem na grypę a następczym pneumokokowym zapaleniem płuc. AST zaleca stosowanie inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie zarówno przed, jak i po przeszczepieniu. - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z astmą [Zalecenie klasy A]. U osób chorych na astmę odporność przeciwwirusowa w drogach oddechowych jest upośledzona przez przewlekły stan zapalny oraz odpowiedź immunologiczną typu 2, co zwiększa ich podatność na ciężki przebieg grypy i towarzyszące jej infekcje bakteryjne. - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z nowotworem płuc [Zalecenie klasy B]. Pacjenci z chorobami nowotworowymi, a w szczególności z rakiem płuca, są obarczeni zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności związanej z grypą. - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z innymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego [Zalecenie klasy B]. Szczepienie to ma kluczowe znaczenie dla osób o wyższym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych, a także w zapobieganiu wizytom ambulatoryjnym, interwencjom na oddziałach ratunkowych oraz hospitalizacjom. - Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u pacjentów z innymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego [Zalecenie klasy B]. Szczepienie to ma kluczowe znaczenie dla osób o wyższym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych, a także w zapobieganiu wizytom ambulatoryjnym, interwencjom na oddziałach ratunkowych oraz hospitalizacjom. <u>Siła zaleceń:</u> Przy tworzeniu niniejszego dokumentu dotyczącego szczepionek przyjęto system poziomów wiarygodności danych stosowany w wytycznych GOLD. <u>Poziom dowodów:</u> Poziom A: Oparty na wysokiej jakości randomizowanych badaniach klinicznych lub solidnych metaanalizach. Poziom B: Oparty na mniejszych badaniach z grupą kontrolną lub silnych badaniach obserwacyjnych. Poziom C: Oparty na badaniach bez grupy kontrolnej lub seriach przypadków. Poziom D: Oparty głównie na opiniach ekspertów lub konsensusie klinicznym.
JCVI 2025 (Wielka Brytania)	<u>Zalecenia JCVI dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2026/2027 w Wielkiej Brytanii</u> Szczepieniem należy objąć: - osoby dorosłe w wieku 65 lat i starsze; - osoby dorosłe w wieku od 18 do 64 lat z grupy ryzyka; - dzieci w wieku od 2 do 18 lat; - dzieci w wieku od 6 miesięcy życia do poniżej 2 lat z grup ryzyka. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu u osób w wieku 65 lat i starszych:</u> - inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z adiuwantem (aIV); - wysokodawkowych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (+IV-HD); - rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (rIV); - szczepionek przeciwko grypie z hodowli komórkowej (IVc), które można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	JCVI stoi na stanowisku, że istnieją wystarczające dowody, aby uznać szczepionkę IVc za równoważną szczepionkom aIV, IV-HD oraz rIV u osób w wieku 65 lat i starszych. Dostępne dowody wskazują na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania szczepionek aIV, IIVc, IIV-HD i IIVr u osób w wieku 65 lat i starszych w porównaniu ze standardową szczepionką IIVe. Jednak dostępnych jest niewiele danych pozwalających na wskazanie preferencji pomiędzy tymi czterema szczepionkami. Poziom niepewności wynikający z obecnych dowodów oraz brak badań bezpośrednich (<i>head-to-head</i>) jest zbyt wysoki, aby w tej chwili wydać zalecenie preferujące którąkolwiek z tych szczepionek. JCVI zdecydowanie odradza stosowanie szczepionki przeciw grypie z hodowli jaj (IVe) u dorosłych powyżej 65. roku życia. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu u osób dorosłych w wieku od 18 do mniej niż 65 lat z grupy ryzyka (w tym kobiet w ciąży):</u> • inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie z hodowli komórkowej (IVc); • inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z adiuwantem (aIV) zatwierdzonych do stosowania u osób w wieku ≥ 50 lat, które mogą być zastosowane w grupie wiekowej 50–64 lat; • wysokodawkowych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (IV-HD) zatwierdzonych do stosowania u osób w wieku ≥ 60 lat, które mogą być zastosowane w grupie wiekowej 60–64 lat; • szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne; <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
CDC/ACIP 2025 (Stany Zjednoczone)	<u>Zalecenia CDC/ACIP dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2025/2026</u> • Na podstawie przeglądu amerykańskich i światowych danych z nadzoru nad grypą wszystkie szczepionki przeciw grypie dostępne w Stanach Zjednoczonych w sezonie 2025–2026 będą szczepionkami trójskładnikowymi (trójwalentnymi). Zawierają one hemaglutyninę pochodzącą z: - o wirusa podobnego do szczepu A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 (w przypadku szczepionek wytwarzanych na bazie jaj kurzych) lub wirusa podobnego do szczepu A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09 (w przypadku szczepionek opartych na kulturach komórkowych i rekombinowanych); - o wirusa podobnego do szczepu A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) (w przypadku szczepionek na bazie jaj kurzych) lub wirusa podobnego do szczepu A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) (w przypadku szczepionek opartych na kulturach komórkowych i rekombinowanych); - o wirusa podobnego do szczepu B/Austria/1359417/2021 (linia Victoria). • Skład ten odzwierciedla aktualizację komponentu grypy typu A(H3N2) w porównaniu do składu szczepionek stosowanych w sezonie grypowym 2024–2025. • Wszystkie osoby w wieku ≥ 6 miesięcy, które nie mają przeciwwskazań, powinny być szczepione corocznie. • W przypadku gdy występują przerwy w dostawach szczepionek szczepienia są zalecane w następujących grupach (zestawienie poniższych grup nie oznacza hierarchii ani priorytetu wśród populacji): - o wszystkim dzieciom w wieku od 6 do 59 miesięcy; - o wszystkim osobom w wieku ≥ 50 lat; - o dorosłym i dzieciom z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (w tym astmą), sercowo-naczyniowego (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia), nerek, wątroby, układu nerwowego, krwiotwórczego lub zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą); - o osobom z obniżoną odpornością z jakiegokolwiek przyczyny (w tym w wyniku stosowania leków immunosupresyjnych lub zakażenia wirusem HIV); - o osobom będącym w ciąży lub planującym ciążę w sezonie grypowym; - o dzieciom i młodzieży (w wieku 6 miesięcy–18 lat) przyjmującym aspirynę lub inne salicylany, które mogą być narażone na wystąpienie zespołu Reye'a po zakażeniu wirusem grypy; - o mieszkańcom domów opieki i innych placówek długoterminowej opieki zdrowotnej; - o osoby pochodzenia rdzennie amerykańskiego (Indianie Amerykańscy i rdzenni mieszkańcy Alaski); - o osobom z otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 u dorosłych). <u>Zalecenia CDC/ACIP dotyczące wyboru preparatu w sezonie grypowym 2025/2026:</u> Podobnie jak w ubiegłych latach, w sezonie grypowym 2025–2026 dostępnych będzie wiele różnych szczepionek przeciw grypie. Poza uwzględnieniem przeciwwskazań i środków ostrożności, przy wyborze szczepionki należy kierować się następującymi zaleceniami ACIP: • Dzieci w wieku ≤ 18 lat, kobiety w ciąży oraz wszyscy dorośli powinni otrzymywać sezonowe szczepionki przeciw grypie wyłącznie w postaci preparatów jednodawkowych, które nie zawierają tiomersalu jako środka konserwującego • Wszystkie osoby powinny otrzymać szczepionkę odpowiednią do wieku (tj. taką, która posiada rejestrację dla danej grupy wiekowej). Wyjątek stanowią biorcy przeszczepów narządów miękkich w wieku 18–64 lat stosujący leki immunosupresyjne – w ich przypadku dopuszczalną opcją (bez wskazania preferencji względem innych odpowiednich dla wieku szczepionek IIV3 lub trójskładnikowych szczepionek rekombinowanych [RIV3]) jest podanie trójskładnikowej inaktywowanej szczepionki o wysokiej dawce (HD-IIV3) lub trójskładnikowej inaktywowanej szczepionki z adiuwantem (aIIV3) • Z wyjątkiem dorosłych w wieku ≥ 65 lat, ACIP nie wydaje preferencyjnych zaleceń dotyczących konkretnego preparatu w sytuacji, gdy dostępna jest więcej niż jedna zarejestrowana i zalecana szczepionka. Wśród dorosłych w wieku ≥ 65 lat preferencyjnie zaleca się jedną z poniższych szczepionek o wyższej dawce lub z adiuwantem:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	HD-IV3, RIV3 lub aIV3. Jeśli żadna z tych trzech szczepionek nie jest dostępna w momencie zgłoszenia się na szczepienie, należy zastosować jakikolwiek inny dostępny preparat odpowiedni do wieku. Szczepionka LAIV3 (żywa atenuowana) nie jest zalecana: w okresie ciąży, u osób z niedoborami odporności, u osób z określonymi schorzeniami oraz u osób, które przyjmują, niedawno przyjmowały lub wkrótce będą przyjmować leki przeciwwirusowe działające na wirusa grypy. LAIV3 nie powinna być podawana osobom w wieku < 2 lat oraz >49 lat. <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
NACI 2025 (Kanada)	<u>Zalecenia dotyczące szczepionek przeciwko grypie u osób dorosłych</u> NACI zaleca stosowanie dowolnej, odpowiedniej do wieku, czterowalentnej lub trójwalentnej szczepionki przeciw grypie u osób w wieku od 6 miesięcy i starszym, u których nie występują przeciwwskazania do szczepionki ani które nie wymagają zachowania szczególnych środków ostrożności. Zarówno preparaty czterowalentne, jak i trójwalentne są klinicznie bezpieczne i skuteczne. Wirusy linii B/Yamagata nie były wykrywane na całym świecie od marca 2020 r. W związku ze zmianą sytuacji epidemiologicznej grupy ekspertów poparły wyłączenie komponentu B/Yamagata ze składu szczepionek przeciw grypie, zgodnie z zaleceniami WHO dla sezonu 2024–2025 na półkuli północnej. NACI rekomenduje, aby sezonowa szczepionka na grypę była proponowana corocznie wszystkim pacjentom w wieku 6. miesięcy i starszym, u których nie występują przeciwwskazania do szczepionki, niezależnie od tego, czy stosowali oni szczepionkę na grypę w poprzednich sezonach. Ponieważ ryzyko jest wyższe w niektórych miejscach i dla niektórych osób, szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie ważne dla następujących grup pacjentów: osób z grupy podwyższonego ryzyka powikłań lub hospitalizacji związanych z grypą: - wszystkie dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy; - dorosłych i dzieci z następującymi przewlekłymi schorzeniami: choroby serca lub płuc (w tym dysplazja oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza i astma); cukrzyca i inne choroby metaboliczne; nowotwory, stany upośledzające odporność (wynikające z choroby podstawowej, terapii lub obu, np. biorcy przeszczepów narządów litych lub komórek macierzystych szpiku); choroby nerek; niedokrwistość lub hemoglobinopatie; choroby neurologiczne lub neurorozwojowe (obejmując schorzenia nerwowo-mięśniowe, naczyniowo-mózgowe, neurodegeneracyjne, neurorozwojowe i padaczkę [a u dzieci także drgawki gorączkowe i izolowane opóźnienie rozwoju]; wykluczają natomiast migreny i choroby psychiatryczne bez współistniejących zaburzeń neurologicznych); otyłość III stopnia (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$); dzieci w wieku 6 miesięcy-18 lat poddawane długotrwałemu leczeniu kwasem acetylosalicylowym z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu Rey'a w przebiegu grypy; - wszystkich kobiet w ciąży i osób w ciąży; wszystkich osób w dowolnym wieku mieszkających w domach opieki i innych placówkach długoterminowej opieki; dorosłych w wieku 65 lat i starsi; - osób należących lub wywodzące się ze społeczności Indian Kanadyjskich, Inuitów lub Metysów, ze względu na nakładające się determinanty zdrowotne wynikające z historycznej i trwającej kolonizacji oraz systemowego rasizmu. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> W chwili tworzenia wytycznych na terenie Kanady dopuszczone do obrotu były szczepionki przeciw grypie: QIV-HD (Fluzone High-Dose Quadrivalent), QIV-SD (Afluria Tetra, Flulaval Tetra, Fluzone Quadrivalent, Influvac Tetra), QIVc (Flucelvax Quad), rQIV (Supemtek), aTIV (Fluad Pediatric, Fluad), QLAIV (FluMist Quadrivalent). Zgodnie z zakresem rejestracji zaleca się zastosowanie: - u osób w wieku 18–59 lat: IV-SD, IVc, rIV lub LAIV u osób w wieku 60–64 lat: IV-SD, IVc lub rIV u osób w wieku ≥ 65 lat: IV-HD, IV-SD, IVc, rIV lub aIV <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
NIPH 2025 (Norwegia)	<u>Zalecenia dotyczące szczepionek przeciwko grypie u osób dorosłych</u> Szczepionka przeciw grypie jest szczególnie zalecana dla: - mieszkańców domów opieki i domów opieki; - wszystkich osób od 65 roku życia; - kobiet w ciąży w II i III trymestrze oraz kobiety w ciąży w I trymestrze z innymi dodatkowymi czynnikami ryzyka; - wcześnieiki, zwłaszcza dzieci urodzone przed 32 tygodniem ciąży, od 6. miesięcy (wiek chronologiczny) do 5 lat; - dzieci i dorosłych z: przewlekłą chorobą płuc z obniżoną sprawnością płuc i z astmą, chorobami sercowo-naczyniowymi (inne niż dobrze uregulowane wysokie ciśnienie krwi), cukrzycą, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek; - przewlekłymi, ciężkimi chorobami neurologicznymi, w szczególności u osób z obniżonym poziomem sprawności funkcjonalnej, zmniejszoną pojemnością płuc i/lub upośledzoną zdolnością odkrztuszania, na przykład w przebiegu stwardnienia rozsianego, mózgowego porażenia dziecięcego, choroby Parkinsona lub stwardnienia zanikowego bocznego; z osłabionym układem odpornościowym w wyniku choroby i/lub leczenia immunosupresyjnego, na przykład po przeszczepieniu narządów, w przebiegu chorób nowotworowych lub chorób autoimmunologicznych; otyłością ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym 35 kg/m^2 lub więcej; innymi poważnymi i/lub przewlekłymi chorobami, w przypadku których grypa stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia (na podstawie indywidualnej oceny lekarza), takie jak wrodzone aberracje chromosomowe (na przykład zespół Downa) oraz zespoły genetyczne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Ponadto szczepionka przeciw grypie jest zalecana dla: • personelu medycznego i innych pracowników służby zdrowia i opieki, którzy mają bliski kontakt z pacjentami podczas leczenia lub opieki; • osób, które mieszkają z (lub są równoważnie blisko) osobami z obniżoną odpornością; • hodowców trzody chlewnej i innych osób mających regularny kontakt z żywymi świniami; • pracowników sanitarnych i innego personelu, który w ramach swojej pracy ma do czynienia z ptakami udomowionymi z podejrzeniem lub potwierdzoną ptasią gripą. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> Szczepionki przeciw grypie na sezon 2025/2026 zawierają trzy szczepy wirusa – dwa szczepy typu A i jeden typu B – zgodnie z zaleceniami WHO dla szczepionek wytwarzanych na podłożu jaj kurzych: • wirus podobny do A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 • wirus podobny do A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) • wirus podobny do B/Austria/1359417/2021 (linia B/Victoria) W Norwegii dostępnych jest sześć szczepionek przeciw grypie: Influvac, Vaxigrip, Fluarix, Efluelda, Fludac oraz Fluenz. Wybór preparatu oferowanego pacjentowi zależy od czynników takich jak wiek, choroby współistniejące oraz przynależność do grupy ryzyka. <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
AIOM/AMD/SID/ SIE/SIF/2025 (Włochy)	<u>Zalecenia dotyczące szczepień osób z nowotworami litymi i cukrzycą:</u> Szczepienia powinny stanowić standardowy element opieki nad pacjentami z nowotworami, cukrzycą oraz obiema tymi chorobami jednocześnie – włączając w to osoby w trakcie leczenia onkologicznego lub w fazie remisji. Szczepienia przeciwko grypie u pacjentów onkologicznych: zgodnie z wytycznymi klinicznymi szczepienie jest zalecane we wszystkich grupach wiekowych, co-roczenie, (preferowana wysoka dawka) inaktywowana szczepionka czterowalentna. Żywe szczepionki atenuowane są przeciwwskazane. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> • Pacjenci onkologiczni powinni co roku otrzymywać jedną z preferowanych szczepionek o wysokiej dawce lub z adiuwantem (czterowalentna szczepionka wysokodawkowa lub czterowalentna szczepionka z adiuwantem), w zależności od ich dostępności. <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
RSGG 2024 (Rumunia)	<u>Zalecenia dotyczące szczepionek przeciwko grypie u osób dorosłych</u> • Szczepienie przeciw grypie powinno być traktowane jako interwencja pierwszego rzutu w ramach strategii profilaktyki chorób układu krążenia, oddechowego i cukrzycy, zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych. • Odpowiedź immunologiczna na tradycyjną szczepionkę przeciw grypie została udokumentowana jako słabsza u osób starszych, co podkreśla potrzebę stosowania bardziej immunogennych szczepionek specjalnie dostosowanych do tej grupy wiekowej. • Szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (HD) wykazała lepszą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do szczepionki standardowej (SD) i powinna być priorytetowo stosowana u osób powyżej 65. roku życia. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> • Szczepionka HD (60 µg hemaglutyniny na szczep) jest preferowaną opcją dla wszystkich osób w wieku ≥65 lat. W przypadku braku dostępności HD, można zastosować szczepionkę SD. • Szczepionka przeznaczona dla osób starszych powinna być łatwo dostępna dla całej populacji ≥65 r.ż., która w większości przypadków ma liczne choroby współistniejące. Jest to szczególnie istotne w kontekście wpływu immunosenescencji na odpowiedź immunologiczną. <u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie wskazano
PSP/PSC/PSD/ PSIDCM/PSGG/ SGGPSIM 2024 (Portugalia)	<u>Zalecenia dotyczące szczepionek przeciwko grypie</u> • Szczepienie przeciwko grypie jest fundamentem działań mających na celu zmniejszenie obciążenia grypą i jej powikłaniami, zwłaszcza w grupach wysokiego ryzyka, takich jak osoby starsze, małe dzieci, kobiety w ciąży oraz pacjenci z przewlekłymi chorobami. • Badania opisowe wykazały, że szczepienie przeciwko grypie znacznie zmniejsza liczbę hospitalizacji i umieralność u pacjentów z obniżoną odpornością oraz pacjentów z chorobami układu oddechowego (zwłaszcza POChP), chorobami układu krążenia (CVD) oraz cukrzycą. • Grupy wysokiego ryzyka powinny być szczepione corocznie, a profesjonaliści medyczni powinni zapewnić terminowe przepisywanie szczepionek, w tym w momencie wypisu ze szpitala. Szczepienie pracowników służby zdrowia przeciwko grypie jest niezwykle ważne, biorąc pod uwagę ich wyższe narażenie na wirus (ryzyko zakażenia) oraz na pacjentów z grup wysokiego ryzyka (ryzyko transmisji). Przynosi to wiele korzyści, w tym kontrolę zakażeń w środowiskach opieki zdrowotnej, mniejsze absencje, zmniejszenie transmisji wirusa wśród pacjentów, obniżenie zachorowalności i umieralności, a także promowanie szerszego szczepienia poprzez przykład. <u>Zalecenia dotyczące wyboru preparatu:</u> Inaktywowane szczepionki (IIV) są bezpieczne i skuteczne, a szczepionki o wysokiej dawce powinny być priorytetem dla wszystkich dorosłych w wieku 65 lat i starszych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Siła zaleceń i poziom dowodów: nie wskazano

AAAA – Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii (ang. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*); ACIP – Doradczy Komitet ds. Praktyk Szczepień (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*); aIV3 – trójskładnikowa inaktywowana szczepionka z adiuwantem (ang. *Adjuvanted Inactivated Influenza Vaccine, trivalent*); AIOM – Włoskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (ang. *Italian Association of Medical Oncology*); AMD – Włoskie Stowarzyszenie Diabetologów Medycznych (ang. *Italian Association of Medical Diabetologists*); AST – Amerykańskie Towarzystwo Transplantacyjne (ang. *American Society of Transplantation*); ATAGI – Australijska Techniczna Grupa Doradcza ds. Szczepień (ang. *Australian Technical Advisory Group on Immunisation*); aQIV – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie z adiuwantem (ang. *adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine*); bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *biological disease-modifying anti-rheumatic drugs*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); CAR-T – terapia chimerycznymi receptorami antygenowymi limfocytów T (ang. *Chimeric Antigen Receptor T-cell*); CDC – Centra Kontroli i Prewencji Chorób (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*); COVID-19 – choroba koronawirusowa 2019 (ang. *Coronavirus Disease 2019*); CV – incydenty sercowo-naczyniowe (ang. *Cardiovascular*); CVD – choroby układu krążenia / choroby sercowo-naczyniowe (ang. *Cardiovascular Disease*); csDMARDs – konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs*); eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); FDHA – Federalny Departament Spraw Wewnętrznych (ang. *Federal Department of Home Affairs*); FOPH – Federalny Urząd Zdrowia Publicznego (ang. *Federal Office of Public Health*); GOLD – Globalna Inicjatywa na Rzecz Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*); HCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *Hematopoietic Cell Transplantation*); HD-IV3 – trójskładnikowa inaktywowana szczepionka o wysokiej dawce (ang. *High-Dose Inactivated Influenza Vaccine, trivalent*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*); LAIV – szczepionka przeciwko grypie żywa atenuowana (ang. *live attenuated influenza vaccine*); NHMRC – Narodowa Rada ds. Zdrowia i Badań Medycznych (ang. *National Health and Medical Research Council*); NIPH – Norweski Instytut Zdrowia Publicznego (ang. *Norwegian Institute of Public Health*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy (polski akronim; odpowiadający ang. *CNS – Central Nervous System*); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (polski akronim; odpowiadający ang. *COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease*); PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; RIV3 – trójskładnikowa szczepionka rekombinowana (ang. *Recombinant Influenza Vaccine, trivalent*); RSV – syncytialny wirus oddechowy (ang. *Respiratory Syncytial Virus*); SEPAR – Hiszpańskie Towarzystwo Pulmonologii i Chirurgii Klatki Piersiowej (ang. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery*); SID – Włoskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. *Italian Society of Diabetology*); SIE – Włoskie Towarzystwo Endokrynologiczne (ang. *Italian Society of Endocrinology*); SIF – Włoskie Towarzystwo Farmakologiczne (ang. *Italian Society of Pharmacology*); SMR – standaryzowany współczynnik umieralności (ang. *Standardized Mortality Ratio*); STIKO – Stała Komisja ds. Szczepień (ang. *Standing Committee on Vaccination* / niem. *Ständige Impfkommission*); QLAIV – czterowalentna szczepionka przeciwko grypie żywa atenuowana (ang. *live attenuated influenza vaccine, quadrivalent*); QIVc – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej (ang. *quadrivalent influenza cell-culture vaccine*); QIVe – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. *egg-culture inactivated quadrivalent vaccines*); QIV-HD – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (ang. *quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine*); QIV-SD – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (ang. *quadrivalent standard-dose inactivated influenza vaccine*); rTIV – rekombinowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. *recombinant influenza vaccine, quadrivalent*); rQIV – rekombinowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. *recombinant influenza vaccine, quadrivalent*); TIVe – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. *egg-culture inactivated trivalent vaccines*); TIV-HD – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (ang. *trivalent high-dose inactivated influenza vaccine*); TIV-SD – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (ang. *quadrivalent standard-dose inactivated influenza vaccine*); tsDMARDs – syntetyczne celowane leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs*); VIP – Projekt Integralności Szczepionek (ang. *Vaccine Integrity Project*);

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Efluelda Tetra	TAK	W chwili obecnej w Polsce refundacją w ramach profilaktyki zachorowania na grypę w ramach listy aptecznej dla osób dorosłych objęte są wyłącznie produkty lecznicze stanowiące szczepionki czterowalentne QIV-SD – Vaxigrip Tetra i Influvac Tetra i szczepionka czterowalentna QIV-HD – Efluelda Tetra: - dla osób w wieku od 18. roku życia: produkty lecznicze Influvac Tetra i Vaxigrip Tetra; - dla osób w wieku od 60. roku życia: produkt leczniczy Efluelda Tetra. Z uwagi na sytuację refundacyjną szczepienia przeciw grypie w Polsce tj. udostępnienie w ramach listy aptecznej szczepionki QIV-HD w populacji tożsamej do wnioskowanej jako komparator należy przyjąć właśnie tą szczepionkę (produkt leczniczy Efluelda Tetra, występujący na rynku amerykańskim pod nazwą Fluzone High-Dose Quadrivalent).	Zdaniem analityków Agencji wnioskodawca w swoich analizach jako komparatory powinien przyjąć wszystkie szczepionki na grypę aktualnie objęte refundacją tj. Efluelda Tetra, Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra. Ponadto, ze względu na fakt, iż inne trójwalentne szczepionki na grypę podlegają obecnie ocenie w Agencji tj. Vaxigrip oraz Influvac, zasadnym byłoby uwzględnienie ich jako technologie opcjonalne w przedłożonych analizach.

Wnioskodawca w swoich analizach jako komparator przyjął czterowalentną szczepionkę Efluelda Tetra, występujący na rynku amerykańskim pod nazwą Fluzone High-Dose Quadrivalent.

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wobec powyższego we wszystkich analizach jako komparatory należałoby uwzględnić wszystkie szczepionki na grypę aktualnie objęte refundacją tj. Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra. Ze względu na fakt, iż inne trójwalentne szczepionki na grypę podlegają obecnie ocenie w Agencji tj. Vaxigrip oraz Influvac, zasadne byłoby również rozważenie ich jako dodatkowe technologie opcjonalne w przedłożonych analizach.

W ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że (...) *uwzględnienie w analizie pozostałych szczepionek przeciw grypie wymienionych w uwadze Agencji (Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra) jest nieuzasadnione merytorycznie i mogłoby prowadzić do błędnych wniosków (...).* Ponadto, *rozszerzenie listy komparatorów o technologie oparte na nieaktualnym standardzie walentności (QIV) lub o technologie niebędące jeszcze w refundacji (inne TIV) doprowadziłoby do obniżenia wiarygodności wniosków analizy i wprowadzenia nieuzasadnionej niepewności co do wyników analizy ekonomicznej.*

Analitycy Agencji uznają wybór wnioskodawcy za niekompletny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze.	Osoby w wieku poniżej 60 lat.	–
Interwencja	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	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.	Kryterium włączenia do przeglądu ograniczone zostało jedynie do czterowalentnej szczepionki Efluelda/Fluzone High-Dose. Przegląd systematyczny powinien obejmować również dowody naukowe uwzględniające porównania z innymi komparatorami, w postaci wszystkich szczepionek na grypę aktualnie objętych refundacją tj. Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra.
Punkty końcowe	- Immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA dla podtypów wirusa A H1N1, H3N2 i linii wirusa B/Victoria: - średnia geometryczna miana przeciw-ciał anty-HA (GMT); - miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); - serokonwersja; - seroprotekcja; - seroneutralizacja; - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT i GMTR)	- 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).	Jako kryterium włączenia przyjęto jedynie punkty końcowe oceniające immunogenność i bezpieczeństwo, a skuteczność kliniczną stanowiła kryterium wykluczenia z przeglądu systematycznego. Zdaniem analityków Agencji przegląd systematyczny powinien uwzględniać badania pierwotne i wtórne, w których oceniano również skuteczność kliniczną szczepionek przeciw grypie.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	przeciwko neuraminidazie (linia A). • Bezpieczeństwo.		
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) – umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki wysokodawkowej trójwalentnej z szczepionką wysokodawkową czterowalentną, opublikowane w formie pełnotekstowej.	• Badania wczesnej, I/II fazy. • Badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne. • Opisy przypadków, serie przypadków. • Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej.	–
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	–	–

4.1.1.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (badanie QHD00013, Chang 2019), oceniające immunogenność i bezpieczeństwo wysokodawkowej czterowalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (ang. *Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine*, QIV-HD) w porównaniu do wysokodawkowej trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (ang. *Trivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine*, TIV-HD). W publikacji źródłowej przedstawiono wyniki dla porównania QIV-HD (oceniana interwencja) vs TIV-HD (komparator). Jednak na potrzeby analizy własnej, wnioskodawca prezentował wyniki odwrotnie, traktując TIV-HD jako interwencję a QIV-HD jako komparator.

Ponadto, wnioskodawca włączył 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Veroniki 2024) i 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy (Chahine 2021).

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
QHD00013 (NCT03282240) <i>Chang 2019, CT 2025, CT protocol 2017</i> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur	• randomizowane badanie III fazy, ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem; • wieloośrodkowe (35 ośrodków w USA); • hipoteza: <i>non-inferiority</i>; • okres obserwacji: ○ aktywna faza badania: 28 dni (+7 dni) po szczepieniu; ○ dla SAEs: do 6 miesięcy po szczepieniu.	<u>Grupa interwencji (QIV-HD):</u> • QIV-HD: inaktywowana, wysokodawkowa czterowalentna szczepionka typu <i>split</i> (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. <u>Grupa komparatora (TIV-HD):</u> • TIV-HD1: licencjonowana, inaktywowana wysokodawkowa trójwalentna szczepionka typu <i>split</i> (zawartość: 180 µg hemaglutyniny, po 60 µg na szczep), 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];	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek ≥65 lat; • pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; • zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania. <u>Kryteria wykluczenia m.in.:</u> • 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); • małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi, które według badacza stanowią przeciwwskazanie do domięśniowego podania szczepionki • choroba przewlekła, która według badacza może zakłócić udział i/lub ukończenie badania	<u>Pierwszorządowe:</u> • Ocena immunogenności: ○ średnie miano przeciwciał anty-HA mierzone w teście hamowania hemaglutynacji 28 dni (+7) po szczepieniu (analiza <i>per-protocol</i>); ○ 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 <i>per-protocol</i>). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Ocena (rozszerzona ocena) immunogenności: ○ odsetek seroprotekcji, definiowany jako odsetek pacjentów z mianem przeciwciał anty-HA ≥40, wyjściowo i 28 dni (+7) po szczepieniu; ○ średnie miano przeciwciał neutralizujących; ○ średnie miano przeciwciał przeciw neuraminidazie. • Ocena bezpieczeństwa:

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		- o B Victoria: B/Brisbane/60/2008 • TIV-HD2: inaktywowana wysokodawkowa trójwalentna szczepionka typu <i>split</i> (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: - o A/H1N1: A/Michigan/45/2015 X-275; - o A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 [NYMC X-263B]; - o B Yamagata: B/Phuket/3073/2013.	• zespół Guillaina-Barrégo w historii lub dodatni wywiad rodziny w tym kierunku • choroba nowotworowa lub nowotwór hematologiczny (z wyj. 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). Pacjenci nie powinni być kwalifikowani do badania do czasu ustąpienia choroby lub ustania gorączki.	- o nieprzewidywane (ang. <i>unsolicited</i>) AEs raportowane w ciągu 30 minut po szczepieniu; - o przewidywane (ang. <i>solicited</i>) reakcje niepożądane (miejscowe i ogólnoustrojowe) obserwowane w ciągu 7 dni po szczepieniu; - o dowolne nieprzewidywane (ang. <i>unsolicited</i>) AEs, występujące w ciągu 28 dni po szczepieniu - o SAEs i AESI występujące przez cały czas trwania badania (do 6 miesięcy).

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Events of Special Interest*); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); TIV-HD – wysokodawkowa trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. *Trivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine*); QIV-HD – wysokodawkowa czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. *Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine*)

Szczegółowy opis badania wskazanego w powyższej tabeli znajduje się w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów. Jednakże w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych, uwzględniono jedynie technologię opcjonalną w postaci szczepionki czterowalentnej Efluelda. Zdaniem analityków Agencji przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien obejmować wszystkie alternatywne technologie, które podlegają refundacji w warunkach polskich we wnioskowanej populacji, tj. szczepionek Efluelda Tetra, Vaxigrip Tetra oraz Influvac Tetra. Ponadto do przeglądu włączono jedno badanie QHD00013, w którym interwencję stanowiła szczepionka czterowalentna a komparatorem były szczepionki trójwalentne, co jest sprzeczne z przyjętymi przez wnioskodawcę kryteriami włączenia i wykluczenia badań pierwotnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), Cochrane oraz Embase z zastosowaniem strategii wnioskodawcy. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 30.03.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających przyjęte kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca ocenił jakość włączonego badania RCT przy użyciu narzędzia Cochrane, tj. RoB2. W badaniu QHD00013 ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie w zakresie wszystkich analizowanych domen. Dodatkowo przeprowadzono ocenę jakości badania QHD00013 z wykorzystaniem skali Jadad. Wnioskodawca ocenił jakość badania na 5/5 punktów.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy w zakresie RCT.

Jakość opracowań wtórnych Chahine 2021 i Veroniki 2024 została oceniona z wykorzystaniem skali AMSTAR2. Jakość obu przeglądów systematycznych oceniano jako krytycznie niską.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy w zakresie przeglądów systematycznych.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- 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, poczynawszy 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 gripę, 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 niezmienione. Co więcej, aktualna sytuacja dotyczy powrotu do stanu poprzedniego – przed wprowadzeniem szczepionek czterowalentnych, które miały zwiększyć zakres ochrony przed zachorowaniem o pojawiające się wówczas w środowisku warianty wirusa B z linii Yamagata. Celem raportu nie jest zatem wykazanie ogółem skuteczności szczepień przeciwko grypie, 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 po-zwalało 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).
- 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.

Komentarz analityków Agencji:

- Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie pierwotne (badanie QHD00013), w którym ocenianą interwencję stanowiła szczepionka czterowalentna (QIV-HD), a komparatorem były 2 rodzaje szczepionek trójwalentnych (TIV-HD1 oraz TIV-HD2). Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyniki odwrotnie, traktując szczepionkę trójwalentną jako interwencję, a szczepionkę czterowalentną jako komparator. Ponadto na potrzeby przedstawienia wyników porównania dowodzącego spełnienie kryteriów *non-inferiority* interwencji ocenianej w ramach przedmiotowego wniosku, tj. szczepionki trójwalentnej w stosunku do przyjętego komparatora, tj. szczepionki czterowalentnej, wnioskodawca przeprowadził obliczenia własne. W opinii analityków Agencji, nieodnalezienie badań pierwotnych, których projekt zakładałby ocenę przedmiotowej interwencji w porównaniu do komparatora, a także opieranie wnioskowania z analizy klinicznej na podstawie wyników porównań, stanowiących obliczenia własne wnioskodawcy, stanowi istotne ograniczenie analizy klinicznej, a jej wyniki należy interpretować z ostrożnością. Ponadto wnioskodawca nie przedstawił dokumentu z obliczeniami własnymi, w związku z tym analitycy Agencji nie mieli możliwości weryfikacji ich poprawności.
- Jako jedyny komparator dla ocenianej interwencji przyjęto szczepionkę czterowalentną, wysokodawkową, inaktywowaną przeciw grypie (produkt leczniczy Efluelda Tetra/ Fluzone High-Dose Quadrivalent). Aktualnie w warunkach polskich, w czynnym uodpornieniu osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania grypie, oprócz szczepionki Efluelda Tetra, refundacji podlegają szczepionki Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra. Zdaniem, analityków Agencji wnioskodawca w ramach analizy klinicznej powinien uwzględnić wszystkie komparatory refundowane w Polsce.

- W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych strategia wyszukiwania zastosowana przez wnioskodawcę uwzględniała jedynie punkty końcowe związane z immunogennością i bezpieczeństwem. W opinii analityków Agencji wykluczenie z przeglądu systematycznego badań oceniających skuteczność kliniczną znacząco ograniczają wiarygodne wnioskowanie o wartości klinicznej ocenianej interwencji.
- Do przeglądu włączono badanie QHD00013, w którym interwencję stanowiła szczepionka czterowalentna a komparatorem były szczepionki trójwalentne, co jest sprzeczne z przyjętymi przez wnioskodawcę kryteriami włączenia i wykluczenia.
- Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Efluelda w rzeczywistej praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania bezpośredniego TIV-HD vs QIV-HD: Immunogenność – RCT QHD00013

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki dotyczące immunogenności w oparciu o dane z randomizowanego badania QHD00013. Opisano wyniki dla punktów końcowych, tj. GMT i GMTR, SCR i SRP. Rozszerzona ocena immunogenności, w oparciu o inne metody laboratoryjne (metoda immunoenzymatyczna, ELISA, ELLA) zostały opisane w rozdziale 5.4.5 AKL wnioskodawcy.

Analiza immunogenności została przeprowadzona *per protocol*, tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę i dla których dostępny był wynik oznaczenia miana przeciwciał dla co najmniej jednego szczepu, po szczepieniu oraz nie odnotowano poważnych odstępstw od protokołu.

W AWA przedstawiono wyniki dla wysokodawkowej, inaktywowanej, trójwalentnej szczepionki przeciw grypie zawierającej szczepu A/H1N1 (A/Michigan), A/H3N1 (A/Hong Kong) oraz B Victoria (TIV-HD1), w porównaniu do wysokodawkowej, inaktywowanej, czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD). Wyniki uwzględniające drugą szczepionkę trójwalentną, zawierającą szczep B/Yamagata (TIV-HD2) opisano w rozdziale 5.4 AKL wnioskodawcy.

Średnie miano przeciwciał przeciw hemaglutyninie

Punkt końcowy związany ze średnim mianem przeciwciał zdefiniowano jako średnią geometryczną miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie (anty-HA), mierzonego wyjściowo (GMT 0) i po 28 (+7) dni szczepienia (GMT 28) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR 28/0). Dane o mianach przeciwciał w ramieniu TIV-HD1 pozyskano ze strony clinicaltrials.gov oraz Chang 2019. Dane o mianach przeciwciał w grupie QIV-HD pochodzą z publikacji Chang 2019.

Zgodnie z AKL wnioskodawcy porównanie GMTR po szczepieniu pomiędzy szczepionką trójwalentną (TIV-HD1) a czterowalentną (QIV-HD) stanowią obliczenia własne wnioskodawcy.

Zarówno w grupie osób zaszczepionych TIV-HD1, jak i w grupie osób zaszczepionych QIV-HD, potwierdzono zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej.

W ramieniu TIV-HD1 stosunek średnich geometrycznych miar przeciwciał (GMTR 28/0) wyniósł: 5,57 (95%CI: 4,85; 6,39), 4,82 (95%CI: 4,24; 5,48) i 3,35 (95%CI: 2,99; 3,76) odpowiednio dla antygenu A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria. W ramieniu QIV-HD GMTR 28/0 wyniósł 4,38 (95%CI: 4,11; 4,66) dla antygenu A/H1N1, 4,65 (95%CI: 4,35; 4,98) dla antygenu A/H3N2 oraz 3,17 (95%CI: 2,99; 3,35) dla antygenu B Victoria.

Autorzy badania QHD00013 jako kryterium *non-inferiority* QIV-HD względem TIV-HD w odniesieniu do średniego miana przeciwciał, zdefiniowali potwierdzenie dolnej granicy dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy $\log_{10}$ (GMT 28) pomiędzy szczepionkami wynoszącej $>\log_{10}(1/1,5)$ – co odpowiada wartości dolnej granicy przedziału ufności dla GMTR 28 większej niż 0,67. W analizie własnej wnioskodawcy przyjęto tożsame kryterium wykazania nie mniejszej immunogenności TIV-HD w porównaniu do QIV-HD (*non-inferiority*).

Według wnioskodawcy, po przeprowadzeniu obliczeń własnych, spełniono kryterium *non-inferiority* w porównaniu TIV-HD1 do QIV-HD, w zakresie wszystkich antygenów, tj. A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria. Stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał 28 dni po szczepieniu (GMTR 28 TIV-HD1 vs QIV-HD) wyniósł od 0,92 (95%CI: 0,81; 1,04) do 1,24 (95%CI: 1,07; 1,44).

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki związane z wyjściową i poszczepienną średnią geometryczną miar przeciwciał (GMT 0 i 28), stosunkiem średnich geometrycznych miar przeciwciał (GMTR 28/0) uzyskanych w badaniu QHD00013 oraz wyniki obliczeń własnych wnioskodawcy (GMTR 28 TIV-HD1 vs QIV-HD).

Tabela 8. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) i stosunek średniego miana przeciwciał (GMTR) – badanie QHD00013 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Szczep	TIV-HD1 N=423			QIV-HD N=1 680			GMTR 28 (95%CI) TIV-HD1 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)	
A/H1N1	b.d.	387 (339; 442)	5,57* (4,85; 6,39)	70,9^ (66;1; 75;9)	312^^^ (292; 332)	4,38^ (4,11; 4,66)	1,24 (1,07; 1,44)
A/H3N2	b.d.	588 (513; 673)	4,82* (4,24; 5,48)	121^^ (111; 130)	563^^^^ (525; 603)	4,65^^ (4,35; 4,98)	1,04 (0,90; 1,22)
B Victoria	142** (125; 160)	476 (426; 532)	3,35** (2,99; 3,76)	162^ (152; 172)	516^^^ (488; 545)	3,17^ (2,99; 3,35)	0,92 (0,81; 1,04)

* liczba pacjentów (N=420); ** liczba pacjentów (N=421); ^ liczba pacjentów (N=1 669); ^^ liczba pacjentów (N=1 668); ^^^ liczba pacjentów (N= 1 680); ^^^^^ liczba pacjentów (N= 1 679);

b.d. – brak danych; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. *Geometric Mean of Titer*); GMTR – stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (ang. *Geometric Mean Titer Ratio*)

W wyniku analizy w podgrupach zarówno w ramieniu TIV-HD1, jak i w ramieniu QIV-HD, potwierdzono wyższe średnie geometryczne miana przeciwciał po szczepieniu (GMT 28) wśród osób z wyjściowym statusem seropozytywnym niż wśród osób z wyjściowym statusem seronegatywnym. Wyjątek stanowiła grupa TIV-HD1 w ocenie szczepu B Victoria: GMT 28 u osób seropozytywnych wyniosła 470 (95%CI: 420; 526), a wśród seronegatywnych 795 (95%CI: 224; 2 822).

Wyniki analizy ze względu na szczepienie w ciągu ostatniego roku wskazały, iż średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu TIV-HD1 i QIV-HD była około 1,5–2 razy wyższa wśród osób nieszczepionych niż wśród osób zaszczepionych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL, po przeprowadzonych obliczeniach własnych w zakresie porównania GMTR 28 w podgrupach, również zostało spełnione kryterium potwierdzenia nie mniejszej immunogenności TIV-HD1 niż QIV-HD, we wszystkich analizowanych przypadkach. Stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu (GMTR 28 TIV-HD1 vs QIV-HD) wyniósł od 0,79 (95%CI: 0,62; 1,01) – w ocenie szczepu B Victoria, w podgrupie osób nieszczepionych w ostatnim roku do 2,26 (95%CI: 0,54; 9,54) – w ocenie szczepu B Victoria, w podgrupie osób z wyjściowym statusem seronegatywnym.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy w podgrupach: średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR) – badanie QHD00013 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Podgrupa		TIV-HD1		QIV-HD		GMTR 28 (95% CI) TIV-HD1 vs QIV-HD
		N	GMT 28 (95% CI)	N	GMT 28 (95% CI)	
Szczep A/H1N1						
wyjściowy status serologiczny	Seropozytywny (HAI≥10)	390	413 (362; 470)	1 529	338 (318; 360)	1,22 (1,06; 1,41)
	Seronegatywny (HAI<10)	30	173 (81,3; 370)	140	120 (88,3; 164)	1,44 (0,64; 3,27)
szczepienie przeciwko grypie w ostatnim roku	Tak	296	314 (270; 364)	1 265	266 (248; 286)	1,18 (1,00; 1,39)
	Nie	124	649 (500; 843)	393	502 (437; 577)	1,29 (0,96; 1,74)
Szczep A/H3N2						
wyjściowy status serologiczny	Seropozytywny (HAI≥10)	395	645 (565; 736)	1 569	613 (573; 655)	1,05 (0,91; 1,22)
	Seronegatywny (HAI<10)	25	134 (62,3; 286)	99	138 (92,4; 206)	0,97 (0,41; 2,30)

Podgrupa		TIV-HD1		QIV-HD		GMTR 28 (95% CI) TIV-HD1 vs QIV-HD
		N	GMT 28 (95% CI)	N	GMT 28 (95% CI)	
szczepienie przeciwko grypie w ostatnim roku	Tak	296	504 (432; 587)	1 264	484 (448; 523)	1,04 (0,88; 1,24)
	Nie	124	839 (638; 1 104)	393	881 (762; 1 020)	0,95 (0,70; 1,30)
Szczep B Victoria						
wyjściowy status serologiczny	Seropozytywny (HAI $\geq$ 10)	413	470 (420; 526)	1 643	516 (488; 545)	0,91 (0,80; 1,03)
	Seronegatywny (HAI<10)	8	795 (224; 2 822)	26	351 (178; 695)	2,26 (0,54; 9,54)
szczepienie przeciwko grypie w ostatnim roku	Tak	296	418 (367; 475)	1 265	447 (421; 475)	0,94 (0,81; 1,08)
	Nie	124	642 (518; 796)	393	810 (721; 910)	0,79 (0,62; 1,01)

GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. *Geometric Mean of Titer*) GMTR – stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (ang. *Geometric Mean Titer Ratio*); HAI – test hamowania hemaglutynacji (ang. *Hemagglutination Inhibition Assay*)

Serokonwersja

Punkt końcowy związany ze odsetkiem serokonwersji zdefiniowano jako odsetek pacjentów z wyjściowym mianem przeciwciał anty-HA <10 i mianem $\geq$ 40 28 dni (+7) po szczepieniu lub z wyjściowym mianem $\geq$ 10 i $\geq$ 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu. Dane o serokonwersji w ramieniu TIV-HD1 pozyskano ze strony clinicaltrials.gov oraz Chang 2019. Dane o serokonwersji w grupie QIV-HD pochodzą z publikacji Chang 2019.

Zgodnie z AKL wnioskodawcy porównanie odsetków serokonwersji (SCR) po szczepieniu pomiędzy szczepionką trójwalentną (TIV-HD1) a czterowalentną (QIV-HD) stanowią obliczenia własne wnioskodawcy.

W ramieniu TIV-HD1 odsetek serokonwersji wyniósł: 56,2% (95%CI: 51,3; 61,0), 52,9% (95%CI: 48,0; 57,7) i 39,0% (95%CI: 34,3; 43,8) odpowiednio dla antygenu A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria. W ramieniu QIV-HD SCR wyniósł 50,4% (95%CI: 48,0; 52,8) dla antygenu A/H1N1, 49,8% (95%CI: 47,3; 52,2) dla antygenu A/H3N2 oraz 36,5% (95%CI: 34,2; 38,9) dla antygenu B Victoria.

Autorzy badania QHD00013 jako kryterium *non-inferiority* QIV-HD względem TIV-HD, w odniesieniu do serokonwersji, przyjęło stwierdzenie dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy w odsetkach serokonwersji >-10%. W analizie własnej wnioskodawcy przyjęło tożsame kryterium wykazania nie mniejszej immunogenności TIV-HD w porównaniu do QIV-HD (*non-inferiority*).

Według wnioskodawcy, po przeprowadzeniu obliczeń własnych, spełniono kryterium *non-inferiority* w porównaniu TIV-HD1 do QIV-HD, w zakresie wszystkich antygenów, tj. A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria.

Istotną statystycznie różnicę w wynikach związanych z odsetkiem serokonwersji, potwierdzono jedynie w przypadku oceny antygenu A/H1N1 (RB=1,12 (95%CI: 1,01; 1,23), p=0,0276; RD=0,06 (95%CI: 0,00; 0,11), NNT=18 (95%CI: 9; 207) p=0,0325). Różnice w wynikach SCR pomiędzy TIV-HD1 i QIV-HD, w ocenie pozostałych antygenów, nie były istotne statystycznie.

Poniższa tabela obrazuje szczegółowe wyniki związane z serokonwersją mian przeciwciał po szczepieniu z wykorzystaniem szczepionki trójwalentnej (TIV-HD1) i czterowalentnej (QIV-HD), na podstawie wyników badania RCT QHD00013.

Tabela 10. Serokonwersja miana przeciwciał (SCR) – badanie QHD00013 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Szczep	TIV-HD1	QIV-HD	TIV-HD1 vs QIV-HD				
	SCR n/ N (%) (95%CI)		różnica – punkty procentowe (95%CI)	RB (95% CI)	wartość p	RD (95% CI)	wartość p
A/H1N1	236/ 420 (56,2) (51,3; 61,0)	841/ 1 669 (50,4) (48,0; 52,8)	b.d.	1,12 (1,01; 1,23)	0,0276	0,06 (0,00; 0,11) NNT = 18 (9; 207)	0,0325
A/H3N2	222/ 420 (52,9) (48,0; 57,7)	831/ 1 668 (49,8) (47,3; 52,2)	b.d.	1,06 (0,96; 1,18)	0,2572	0,03 (-0,02; 0,08)	0,2653

Szczep	TIV-HD1	QIV-HD	TIV-HD1 vs QIV-HD				
	SCR n/ N (%) (95%CI)		różnica – punkty procentowe (95%CI)	RB (95% CI)	wartość p	RD (95% CI)	wartość p
B Victoria	164/ 421 (39,0) (34,3; 43,8)	609/ 1 669 (36,5) (34,2; 38,9)	2,41 (-2,70; 7,66)	1,07 (0,93; 1,22)	0,3435	0,02 (-0,03; 0,08)	0,3526

RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SCR – odsetek serokonwersji miana przeciwciał (ang. *seroconversion rate*); NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*)

W wyniku analizy w podgrupach, w zależności od statusu serologicznego i historii szczepień przeciw grypie, w ramieniu TIV-HD1 odsetek serokonwersji (SCR) był równy od 32,7% do 100%. W ramieniu QV-HD SCR wyniósł od 28,9% do 84,6%.

Zarówno w ramieniu TIV-HD1, jak i w ramieniu QIV-HD, potwierdzono wyższe odsetki serokonwersji wśród osób z wyjściowym statusem seronegatywnym niż wśród osób z wyjściowym statusem seropozytywnym oraz wśród osób niezaszczepionych niż wśród osób zaszczepionych przeciw grypie, w ostatnim roku. SCR wśród osób z wyjściowym statusem seronegatywnym, u których zastosowano szczepienie TIV-HD1, wyniósł od 72% do 100% (w zależności od ocenianego szczepu). Wśród osób z wyjściowym statusem seronegatywnym, odsetek serokonwersji po szczepieniu z wykorzystaniem QIV-HD był równy od 69,7% do 84,6% (w zależności od ocenianego szczepu). SCR wśród osób niezaszczepionych w ostatnim roku wyniósł: ok. 54–71% oraz 60–71% odpowiednio po szczepieniu z wykorzystaniem TIV-HD1 i QIV-HD.

Po przeprowadzonych obliczeniach własnych w zakresie porównania SCR w podgrupach, istotną statystycznie różnicę w odsetkach serokonwersji na korzyść TIV-HD1, zaobserwowano jedynie w przypadku oceny szczepu A/H1N1 wśród osób, które były szczepione przeciw grypie w ostatnim roku – RB=1,19 (95%CI: 1,05; 1,34), p=0,0058; RD=0,09 (95%CI: 0,02; 0,15); NNT = 12 (95%CI: 7; 46), p=0,0085. W wyniku pozostałych porównań nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetkach serokonwersji pomiędzy stosowaniem szczepionki trójwalentnej (TIV-HD1) i szczepionki czterowalentnej (QIV-HD).

Szczegóły związane z wynikami SCR z analizy w podgrupach, na podstawie wyników z badania QHD00013, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy w podgrupach: odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR) – badanie QHD00013 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Podgrupa		TIV-HD1	QIV-HD	TIV-HD1 vs QIV-HD			
		SCR n/ N (%) (95%CI)	SCR n/ N (%) (95%CI)	RB (95% CI)	wartość p	RD (95% CI)	wartość p
Szczep A/H1N1							
wyjściowy status serologiczny	Seropozytywny (HAI≥10)	211/ 390 (54,1) (49,0; 59,1)	743/ 1 529 (48,6) (46,1; 51,1)	1,11 (1,00; 1,24)	0,0449	0,06 (0,00; 0,11)	0,0515
	Seronegatywny (HAI<10)	25/ 30 (83,3) (65,3; 94,4)	98/ 140 (70,0) (61,7; 77,4)	1,19 (0,98; 1,44)	0,0771	0,13 (-0,02; 0,29)	0,0886
szczepienie przeciwko grypie w ostatnim roku	Tak	157/ 293 (53,6) (47,7; 59,4)	567/ 1 258 (45,1) (42,3; 47,9)	1,19 (1,05; 1,34)	0,0058	0,09 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 46)	0,0085
	Nie	78/ 124 (62,9) (53,8; 71,4)	259/ 389 (66,6) (61,7; 71,3)	0,94 (0,81; 1,10)	0,4649	-0,04 (-0,13; 0,06)	0,4578
Szczep A/H3N2							
wyjściowy status serologiczny	Seropozytywny (HAI≥10)	204/395 (51,6) (46,6; 56,7)	761/ 1 569 (48,5) (46,0; 51,0)	1,06 (0,96; 1,19)	0,2553	0,03 (-0,02; 0,09)	0,2638
	Seronegatywny (HAI<10)	18/ 25 (72,0) (50,6; 87,9)	69/ 99 (69,7) (59,6; 78,5)	1,03 (0,78; 1,36)	0,8180	0,02 (-0,17; 0,22)	0,8196
szczepienie przeciwko grypie w ostatnim roku	Tak	133/ 293 (45,4) (39,6; 51,3)	544/ 1 257 (43,3) (40,5; 46,1)	1,05 (0,91; 1,21)	0,5061	0,02 (-0,04; 0,08)	0,5122
	Nie	88/ 124 (71,0) (62,1; 78,8)	275/ 389 (70,7) (65,9; 75,2)	1,00 (0,88; 1,14)	0,9534	0,00 (-0,09; 0,09)	0,9534

Podgrupa		TIV-HD1	QIV-HD	TIV-HD1 vs QIV-HD			
		SCR n/ N (%) (95%CI)	SCR n/ N (%) (95%CI)	RB (95% CI)	wartość p	RD (95% CI)	wartość p
Szczep B Victoria							
wyściowy status serologiczny	Seropozytywny (HAI $\geq$ 10)	156/ 413 (37,8) (33,1; 42,6)	588/ 1 643 (35,8) (33,5; 38,2)	1,06 (0,92; 1,21)	0,4490	0,02 (-0,03; 0,07)	0,4562
	Seronegatywny (HAI<10)	8/ 8 (100,0) (63,1; 100,0)	22/ 26 (84,6) (65,1; 95,6)	1,13 (0,90; 1,43)	0,2892	0,15 (-0,05; 0,36)	0,1419
szczepienie przeciwko grypie w ostatnim roku	Tak	96/ 294 (32,7) (27,3; 38,3)	364/ 1 258 (28,9) (26,4; 31,5)	1,13 (0,94; 1,36)	0,2017	0,04 (-0,02; 0,10)	0,2181
	Nie	67/ 124 (54,0) (44,9; 63,0)	235/ 389 (60,4) (55,4; 65,3)	0,89 (0,75; 1,07)	0,2274	-0,06 (-0,16; 0,04)	0,2125

RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SCR – odsetek serokonwersji miana przeciwciał (ang. *seroconversion rate*); NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*)

Seroprotekcja

Punkt końcowy związany z seroprotekcją zdefiniowano jako odsetek pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał anty-HA $\geq$ 40, wyjściowo oraz 28 dni (+7) po szczepieniu. Dane o seroprotekcji pozyskano ze strony clinicaltrials.gov oraz Chang 2019.

Zgodnie z AKL wnioskodawcy porównanie odsetków pacjentów, u których uzyskano seroprotekcję (SPR) po szczepieniu pomiędzy szczepionką trójwalentną (TIV-HD1) a czterowalentną (QIV-HD), stanowią obliczenia własne wnioskodawcy.

Zarówno w grupie osób zaszczepionych TIV-HD1, jak i w grupie osób zaszczepionych QIV-HD, potwierdzono zwiększenie odsetka osób, u których uzyskano seroprotekcję, w stosunku do wartości wyjściowej.

W ramieniu TIV-HD1 wyjściowy SPR i SPR po szczepieniu wyniosły: 67,9% i 96,7%, 78,1% i 96,9% oraz 87,9% i 99,1% odpowiednio dla antygenu A/H1N1, A/H3N2 i B Victoria. W ramieniu QIV-HD SPR 0 i SPR 28 był równy: 68,9% i 96,1% dla antygenu A/H1N1 oraz 78,0% i 96,8% dla antygenu A/H3N2.

Analiza porównawcza wskazała na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka seroprotekcji między grupą, która była zaszczepiona z wykorzystaniem szczepionki trójwalentnej (TIV-HD1) w porównaniu do grupy zaszczepionej z wykorzystaniem szczepionki czterowalentnej (QIV-HD). Brak istotnych statystycznie różnic potwierdzono w ocenie każdego z antygenów, tj. A/H1N1, A/H3N2 oraz B Victoria.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odsetek seroprotekcji (SPR) – badanie QHD00013 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Szczep	TIV-HD1		QIV-HD		TIV-HD1 vs QIV-HD			
	SPR 0 n*/ N (%) (95%CI)	SPR 28 n*/ N (%) (95%CI)	SPR 0 n/ N* (%) (95%CI)	SPR 28 n/ N* (%) (95%CI)	RB (95% CI)	wartość p	RD (95% CI)	wartość p
A/H1N1	285/ 420 (67,9) (63,2; 72,3)	409/ 423 (96,7) (94,5; 98,2)	586/ 850 (68,9)	820/ 853 (96,1)	1,02 (1,00; 1,04)	0,1207	0,02 (0,00; 0,04)	0,1221
A/H3N2	328/ 420 (78,1) (73,8; 82,0)	410/ 423 (96,9) (94,8; 98,4)	663/ 850 (78,0)	826/ 853 (96,8)	1,00 (0,98; 1,02)	0,9798	0,00 (-0,02; 0,02)	0,9798
B Victoria	370/ 421 (87,9) (84,4; 90,8)	419/ 423 (99,1) (97,6; 99,7)	–	–	1,00 (0,99; 1,01)	0,9005	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9005

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SPR – odsetek seroprotekcji (ang. *seroprotection rate*);

Istotna odpowiedź immunologiczna

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy, szczepionka TIV-HD1 spełniła wszystkie kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej, zarówno w przyjętych przez EMA, jak i FDA.

Tabela 13. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA po podaniu szczepionki TIV-HD1 – badanie QHD00013 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Parametr	Kryteria			Szczep TIV-HD1 (Spełnienie kryterium EMA / FDA)		
	EMA	FDA				
	>60 r.ż.	<65 r.ż.	≥65 r.ż.	A/H1N1	A/H3N2	B Victoria
GMTR	>2	–		Tak / Tak	Tak / Tak	Tak / Tak
SCR	>30%	dolna granica 95% CI ≥40%	dolna granica 95% CI ≥30%	Tak / Tak	Tak / Tak	Tak / Tak
SPR	>60%	dolna granica 95% CI ≥70%	dolna granica 95% CI ≥60%	Tak / Tak	Tak / Tak	Tak / Tak

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FDA – Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); SPR – odsetek seroprotekcji (ang. *seroprotection rate*); SCR – odsetek serokonwersji miana przeciwciał (ang. *seroconversion rate*); GMTR – stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (ang. *Geometric Mean Titer Ratio*)

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego TIV-HD1 vs QIV-HD – RCT QHD00013

W AWA przedstawiono wyniki dla wysokodawkowej, inaktywowanej, trójwalentnej szczepionki przeciw grypie zawierającej szczep A/H1N1 (A/Michigan), A/H3N1 (A/Hong Kong) oraz B Victoria (TIV-HD1), w porównaniu do wysokodawkowej, inaktywowanej, czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD). Wyniki uwzględniające drugą szczepionkę trójwalentną, zawierającą szczep B/Yamagata (TIV-HD2) opisano w rozdziale 5.5 AKL wnioskodawcy.

W publikacji Chang 2019 wyniki związane z bezpieczeństwem opisano łącznie dla grupy pacjentów, którzy zostali zaszczepieni szczepionką trójwalentną (TIV-HD1 + TIV-HD2). Dane związane z bezpieczeństwem wśród uczestników, u których wykorzystano szczepionkę TIV-HD1, pochodzą z wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy większość nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych raportowano przez okres 28 (+7) dni po szczepieniu, do czasu zakończenia aktywnej fazy badania. Jedynie dla ciężkich AEs (SAEs) oraz AEs specjalnego zainteresowania (AESI), okres obserwacji wydłużono do 180 (+14) dni. AESI obejmowały: 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.

Dowolnie nieprzewidywane AEs wystąpiły u 17,8% osób zaszczepionych TIV-HD1 i u 16,4% osób zaszczepionych QIV-HD. U żadnego uczestnika badania z ramienia TIV-HD1 nie wystąpiło natychmiastowe AE. W ramieniu QIV-HD u 5 (0,3%) uczestników wystąpiły natychmiastowe AE.

SAEs w ciągu 6 miesięcy od szczepienia potwierdzono w 6,5% przypadków po zastosowaniu TIV-HD1 i 4,5% przypadków po zastosowaniu QIV-HD. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (ang. *all cause mortality*) odnotowano u 2 (0,45%) osób w grupie TIV-HD1 i u 3 (0,17%) osób w grupie QIV-HD.

W AKL wnioskodawcy (brak danych) nie opisano AE prowadzących do zakończenia udziału w badaniu, SAE w ciągu 28 dni od szczepienia SAE uznanych za związane ze szczepieniem i AESI, wśród osób zaszczepionych TIV-HD1.

W analizie porównawczej nie potwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia: dowolnych i natychmiastowych (<30 min. po szczepieniu) AE, SAE do 6. mies. po szczepieniu oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w przypadku TIV-HD1 w porównaniu do QIV-HD.

Poniższa tabela obrazuje szczegółowe wyniki związane z nieprzewidywanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu QHD00013.

Tabela 14. Nieprzewidywane (ang. *unsolicited*) zdarzenia niepożądane w badaniu QHD00013 (źródło: AKL wnioskodawcy, clinicaltrials.gov, Chang 2019)

Zdarzenia niepożądane n (%)	TIV-HD1 N=443	QIV-HD N=1 777	TIV-HD1 vs QIV-HD			
			RR (95%CI)	wartość p	RD (95%CI)	wartość p
Dowolne AE	79 (17,8)	292 (16,4)	1,09 (0,87; 1,36)	0,4775	0,01 (-0,03; 0,05)	0,4880
Natychmiastowe (<30 min po szczepieniu) AE	0 (0,0)	5 (0,3)	0,36 (0,02; 6,57)	0,4936	0,00 (-0,01; 0,00)	0,1732
AE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	b.d.	1 (<0,1)	–	–	–	–
SAE w ciągu 28 dni po szczepieniu	b.d.	19 (1,1)	–	–	–	–
SAE do 6 mies. po szczepieniu	29 (6,5)	80 (4,5)	1,45 (0,96; 2,20)	0,0748	0,02 (0,00; 0,05)	0,1086
SAE uznane za związane ze szczepieniem	b.d.	1 (<0,1)	–	–	–	–
Zgony	2 (0,45)	3 (0,17)	2,67 (0,45; 15,96)	0,2804	0,00 (0,00; 0,01)	0,3961
AESI	b.d.	1 (<0,1)	–	–	–	–

RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); b.d. – brak danych; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); AESI – zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse event of special interest*)

Najczęściej odnotowywanymi ogólnoustrojowymi, przewidywanymi reakcjami niepożądanymi były: ból mięśni (18,2% w grupie TIV-HD1 i 22,7% w grupie QIV-HD) oraz ból głowy (14,3% w grupie TIV-HD1 i 14,4% w grupie QIV-HD). Odsetek ogólnoustrojowych, przewidywanych reakcji 3. stopnia w ramieniu TIV-HD1 wyniósł od 0,2% (gorączka) do 0,7% (zmęczenie, ból mięśni i dreszcze). W ramieniu QIV-HD odsetek reakcji 3. stopnia potwierdzono w od 0,2% (gorączka) do 0,9% (ból mięśni) przypadków.

W analizie potwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia bólu mięśni po zastosowaniu TIV-HD1, w porównaniu do QIV-HD (RR=0,80 (95%CI: 0,64; 0,99) p=0,0425; RD=-0,05 (95%CI:-0,09; 0,00); NNT=22). W przypadku pozostałych ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych różnice w wynikach między ramionami w badaniu QHD00013 nie były istotne statystycznie.

Najczęściej odnotowywanymi miejscowymi reakcjami niepożądanymi były: ból (39,1% w grupie TIV-HD1 i 41,3% w grupie QIV-HD) oraz rumień (6,8% w grupie TIV-HD1 i 6,2% w grupie QIV-HD). W ramieniu TIV-HD1 potwierdzono następujące reakcje niepożądane 3. stopnia: rumień i ból (n=1; 0,2%). W ramieniu QIV-HD zgłoszone reakcje niepożądane 3. stopnia to: rumień i ból (n=2; 0,2%) oraz stwardnienie i obrzęk (n=1; 0,1%).

W przypadku wszystkich miejscowych reakcji niepożądanych różnice w wynikach między ramionami w badaniu QHD00013 nie były istotne statystycznie.

Tabela 15. Przewidywane (ang. *solicited*) reakcje niepożądane w badaniu QHD00013 (źródło: AKL wnioskodawcy, clinicaltrials.gov, Chang 2019)

Zdarzenia niepożądane		TIV-HD1 n (%)	QIV-HD n (%)	TIV-HD1 vs QIV-HD			
				RR (95%CI)	wartość p	RD (95%CI)	wartość p
ogólnoustrojowe							
dowolnego nasilenia	Gorączka (N=437)	3(0,7)	7 (0,4)	1,73 (0,45; 6,65)	0,4271	0,00 (-0,01; 0,01)	0,4940
	Ból głowy (N=440)	63 (14,3)	254 (14,4)	1,00 (0,77; 1,29)	0,9794	0,00 (-0,04; 0,04)	0,9793
	Zmęczenie (N=440)	52 (11,8)	233 (13,2)	0,90 (0,68; 1,19)	0,4487	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,4334
	Ból mięśni (N=440)	80 (18,2)	402 (22,7)	0,80 (0,64; 0,99)	0,0425	-0,05 (-0,09; 0,00) NNT = 22 (12; 220)	0,0294

Zdarzenia niepożądane		TIV-HD1 n (%)	QIV-HD n (%)	TIV-HD1 vs QIV-HD			
				RR (95%CI)	wartość p	RD (95%CI)	wartość p
	Dreszcze (N=440)	20 (4,5)	95 (5,4)	0,85 (0,53; 1,35)	0,4860	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,4632
3. stopnia	Gorączka (N=437)	1 (0,2)	3 (0,2)	1,34 (0,14; 12,88)	0,7981	0,00 (0,00; 0,01)	0,8142
	Ból głowy (N=440)	2 (0,5)	11 (0,6)	0,73 (0,16; 3,28)	0,6823	0,00 (-0,01; 0,01)	0,6516
	Zmęczenie (N=440)	3 (0,7)	13 (0,7)	0,93 (0,27; 3,24)	0,9058	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9037
	Ból mięśni (N=440)	3 (0,7)	16 (0,9)	0,75 (0,22; 2,57)	0,6515	0,00 (-0,01; 0,01)	0,6218
	Dreszcze (N=440)	3 (0,7)	3 (0,3)	2,39 (0,57; 9,98)	0,2306	0,00 (0,00; 0,01)	0,3356
miejscowe							
dowolnego nasilenia	Zasinienie (N=439)	6 (1,4)	23 (1,3)	1,05 (0,43; 2,56)	0,9166	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9178
	Rumień (N=440)	30 (6,8)	110 (6,2)	1,10 (0,74; 1,62)	0,6454	0,01 (-0,02; 0,03)	0,6543
	Stwardnienie (N=439)	17 (3,9)	66 (3,7)	1,04 (0,61; 1,75)	0,8940	0,00 (-0,02; 0,02)	0,8951
	Ból (N=440)	172 (39,1)	731 (41,3)	0,95 (0,83; 1,08)	0,3947	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,3865
	Obrzęk (N=439)	23 (5,2)	86 (4,9)	1,08 (0,69; 1,68)	0,7491	0,00 (-0,02; 0,03)	0,7543
3. stopnia	Zasinienie (N=439)	0 (0,0)	0 (0,0)	4,01 (0,08; 201,99)	0,4870	0,00 (0,00; 0,00)	1,0000
	Rumień (N=440)	1 (0,2)	2 (0,2)	0,37 (0,05; 2,82)	0,3343	0,00 (-0,01; 0,00)	0,1794
	Stwardnienie (N=439)	0 (0,0)	1 (0,1)	0,57 (0,03; 11,09)	0,7131	0,00 (-0,01; 0,00)	0,3771
	Ból (N=440)	1 (0,2)	2 (0,2)	0,33 (0,04; 2,57)	0,2926	0,00 (-0,01; 0,00)	0,1316
	Obrzęk (N=439)	0 (0,0)	1 (0,1)	0,37 (0,02; 6,59)	0,4949	0,00 (-0,01; 0,00)	0,1739

RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); b.d. – brak danych; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); AESI – zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse event of special interest*); NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*)

4.2.3. Analiza dodatkowa – skuteczność i bezpieczeństwo – badania wtórne

Wyniki opracowań wtórnych – przeglądy systematyczne Veroniki 2024 i Chahine 2021

Celem przeglądu systematycznego Veroniki 2024 była ocena skuteczności szczepionek na grypę o dowolnej walentności, w populacji osób w wieku 60 lat i starszych. Z kolei celem przeglądu Chahine 2021 była ocena immunogenności, skuteczności i bezpieczeństwa wysokodawkowej czterowalentnej szczepionki przeciw grypie, w populacji osób w starszym wieku. Oba włączone przeglądy systematyczne otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności wg AMSTAR 2. Wyniki przedstawione w przeglądzie Chahine 2021 pochodzą z badania QHD00013. W przeglądzie Veroniki 2024 ekstrahowano wyniki NMA dotyczące porównania TIV-HD i QIV-HD.

Szczegóły dotyczące metodyki, wyników oraz wniosków autorów przeglądów i wniosków opisanych w AKL wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka 2 badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (źródło: Veroniki 2024, Chahine 2021 i AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski autorów
Veroniki 2024 Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową <u>Cel:</u> ocena skuteczności szczepionek na grypę o dowolnej walentności w populacji osób w wieku 60 lat i starszych. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research Drug Safety and Effectiveness Network (DMC-166263).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Ovid MEDLINE, JBI Evidence-Based Practice Database, Embase, PsycINFO, Cochrane Evidence-Based Medicine <u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> do 31.03.2022 r. (aktualizacja wyszukiwania: 20.06.2022 r.) <u>Populacja:</u> osoby w wieku 60 lat i starsze. <u>Interwencja:</u> jakiekolwiek szczepionki przeciw grypie, które były dopuszczone do obrotu w Kanadzie lub w Stanach Zjednoczonych w momencie przeprowadzania przeglądu. <u>Komparatory:</u> inne szczepionki przeciw grypie, placebo lub inna szczepionka dopuszczona do obrotu. <u>Punkty końcowe:</u> Pierwszorzędowe: laboratoryjnie potwierdzona grypa i choroba grypopodobna. Drugorzędowe m.in.: śmiertelność całkowita, liczba zdarzeń niepożądanych o charakterze naczyniowym, hospitalizacje z powodu ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych i choroby grypopodobnej, liczba wizyt	Wyniki (ekstrahowano wyniki NMA dotyczące porównania ocenianego w niniejszym raporcie, tj. TIV-HD vs QIV-HD): <u>Śmiertelność całkowita:</u> - Analiza podstawowa, uwzględniająca 20 badań, 140 577 pacjentów, 9 interwencji: - 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 interwencji: - 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 ≥50%, uwzględniająca 16 badań, 102 519 pacjentów, 6 interwencji: - TIV-HD vs QIV-HD: OR = 1,33 (95% CI: 0,22; 7,99), p=0,75. <u>Bezpieczeństwo:</u> Występowanie naczyniowych zdarzeń niepożądanych: - Analiza podstawowa, uwzględniająca 8 badań, 57 677 pacjentów i 5 typów szczepionek: - 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 szczepionek: - TIV-HD vs QIV-HD: IRR = 1,50 (95% CI: 0,52; 4,34), p=0,45 Wnioski autorów przeglądu: - Analiza danych wskazuje na skuteczność trójwalentnych, inaktywowanych, wysokodawkowych oraz rekombinowanych szczepionek w ochronie osób starszych przed grypą. - Szczepionka rekombinowana może zmniejszać śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do innych analizowanych szczepień, jednakże dowody to potwierdzające są niepewne. - Analiza wskazuje na możliwy związek wyższej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny u osób starszych otrzymujących szczepionki adjuwantowe. - Porównawcza skuteczność poszczególnych szczepionek (np. w zakresie śmiertelności) pozostaje niepewna. - Wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na nieprecyzyjne i niejednorodne efekty oraz niski poziom pewności dowodów z uwzględnionych badań RCT.

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski autorów
	na oddziale ratunkowym z powodu choroby grypopodobnej. <u>Typ włączonych badań:</u> badania RCT. <u>Liczba włączonych badań:</u> 41. <u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność.	Konieczne są kolejne wysokiej jakości badania RCT, obejmujące wiele sezonów grypowych, w celu oceny związku między czynnikami, tj. stan osłabienia czy choroby współistniejące a skutecznością szczepionki. Wnioski przedstawione w AKL wnioskodawcy: 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 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.
Chahine 2021 Przegląd systematyczny bez metaanalizy <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 zadeklarowali potencjalny konflikt interesów (Merck & Co, Inc, Paratek Pharmaceuticals, Inc.). <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Pubmed oraz Google Scholar. <u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> 2010–kwiecień 2020 r. <u>Populacja:</u> osoby w starszym wieku (≥65 lat). <u>Interwencja:</u> wysokodawkowe, czterowalentne, inaktywowane szczepionki przeciw grypie (HD-IIV4). <u>Komparatory:</u> Nie zdefiniowano. <u>Punkty końcowe:</u> Nie zdefiniowano. <u>Typ włączonych badań:</u> badania kliniczne z lub bez randomizacji, badania obserwacyjne <u>Liczba włączonych badań:</u> 8. <u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność.	Wyniki – badanie QHD00013 (w publikacji Chahine 2021 wyniki dotyczą porównania QIV-HD vs TIV-HD1+TIV-HD2, wyniki przedstawione poniżej zostały przekształcone tak, aby odpowiadały ocenianemu problemowi klinicznemu) <u>Ocena immunogenności:</u> 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) - 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) - 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) 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) - A/H3N2: - SCR, TIV-HD1+TIV-HD2: 50,5% - SCR, QIV-HD: 49,8% - różnica SCR TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD: 0,71 (95% CI: -3,42; 4,83) - B/Victoria: - SCR, TIV-HD1: 39,0% - SCR, QIV-HD: 36,5% - różnica SCR TIV-HD1 vs QIV-HD: 2,41 (95% CI: -2,70; 7,66)

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski autorów
		<u>Bezpieczeństwo:</u> Przewidywane miejscowe reakcje niepożądane, TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD • Ból w miejscu wkłucia: 35,5% vs 41,0% • Rumień w miejscu wkłucia: 5,7% vs 6,2% Przewidywane ogólnoustrojowe reakcje niepożądane, TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD • Ból mięśni: 17,5% vs 21,3% • Ból głowy: 11,0% vs 12,0% • Zmęczenie: 10,6% vs 11,1% Nieprzewidywane AEs, TIV-HD1+TIV-HD2 vs QIV-HD Dowolne nieprzewidywane (unsolicited) 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): 5,4% vs 4,5% • SAEs uznane za związane ze szczepieniem: 0,0% vs <0,1%¹¹ • AESI: 0,2% vs <0,1% Wnioski autorów przeglądu: • Wykazano, że wysokodawkowe, czterowalentne, inaktywowane szczepionki są bezpieczne i immunogenne w porównaniu do trójwalentnych, inaktywowanych szczepionek. Wysokodawkowe trójwalentne, inaktywowane szczepionki okazały się skuteczniejsze niż trójwalentne inaktywowane szczepionki. • Wydaje się, że wysokodawkowe, czterowalentne, inaktywowane szczepionki wiążą się z większą liczbą działań niepożądanych niż czterowalentne, inaktywowane szczepionki i wysokodawkowe, trójwalentne, inaktywowane szczepionki. • Chociaż szczepionka HD-IIV4 jest użyteczna u wszystkich osób starszych, może być szczególnie użyteczna u osób o większym ryzyku powikłań grypy, takich jak osoby z chorobami współistniejącymi oraz osoby przebywające w placówkach opieki długoterminowej. Wnioski przedstawione w AKL wnioskodawcy: 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 antygeny 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 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 zamieszkujących placówki opieki długoterminowej.

TIV-HD – wysokodawkowa trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. *Trivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine*); QIV-HD – wysokodawkowa czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. *Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine*); IRR – współczynnik występowania (ang. *incidence rate ratio*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. *Geometric Mean of Titer*); GMTR – stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (ang. *Geometric Mean Titer Ratio*); SCR – odsetek serokonwersji miana przeciwciał (ang. *Seroconversion Rate*)

5. Ocena analizy ekonomicznej

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Efluelda (trójwalentna inaktywowana, wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie, TIV-HD) porównano z inną, aktualnie objętą refundacją w ramach wykazu aptecznego, szczepionką Efluelda Tetra (czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie, QIV-HD).

Populacja docelowa

Pacjenci w wieku ≥ 60 lat.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 1-roczny horyzont czasowy.

Model

Model analizy ekonomicznej przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 365. Porównano koszty wnioskowanej technologii (trójwalentnej szczepionki przeciw grypie Efluelda) oraz aktualnie stosowanej szczepionki czterowalentnej wysokodawkowej Efluelda Tetra (również wytwarzanej przez wnioskodawcę), która zostanie zastąpiona przez szczepionkę Efluelda po jej wprowadzeniu na wykaz apteczny.

Wnioskowane jest objęcie refundacją szczepionki trójwalentnej Efluelda w zakresie wskazań, pokrywających się z zakresem obecnych wskazań refundacyjnych szczepionki Efluelda Tetra. W analizie wnioskodawcy założono także, zgodnie z zaleceniami WHO, że wraz z wprowadzeniem wnioskowanej technologii, inne obecnie refundowane czterowalentne szczepionki przeciw grypie (Influvac Tetra i Vaxigrip Tetra) zostaną zastąpione przez odpowiednie produkty trójwalentne (Influvac i Vaxigrip).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca, na podstawie analizy klinicznej, przyjął założenie o „*braku spodziewanych różnic w skuteczności*” nowo wprowadzanych szczepionek trójwalentnych (TIV) względem obecnie dostępnych szczepionek czterowalentnych (QIV) w sytuacji braku obecności od marca 2020 r. wirusa B/Yamagata obecnego w szczepionkach czterowalentnych.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty nabycia szczepionek przeciw grypie. Przyjęto, że ze względu na dostępność obecnie refundowanych szczepionek czterowalentnych w całym zakresie wnioskowanych wskazań, zarówno koszty podania szczepionki, jak i koszty leczenia grypy nie będą różniące w porównywanych scenariuszach.

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, cena zbytu netto produktu Efluelda [redacted]. Przyjęto również, że po przejściu ze szczepionek QIV na TIV, utrzymane zostaną inne warunki refundacji, w tym kwalifikacja do grupy limitowej (założono, że produkt Efluelda po objęciu refundacją znajdzie się w grupie limitowej „247.2, Szczepionki przeciw grypie - wysokodawkowe”), poziom refundacji (50%) oraz obecność szczepionek na wykazie leków przysługujących bezpłatnie

świadczeniobiorcom powyżej 65 r.ż. (w analizie podstawowej założono brak obecności produktu Efluelda w wykazie D2).

Tabela 17. Wnioskowane warunki objęcia refundacją szczepionki Efluelda

Kryterium	Efluelda, trójwalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, wysokodawkowa
Zawartość opakowania jednostkowego	1 amp.-strzyk. 0,7 ml z igłą
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę
Cena zbytu netto	
Urzędowa cena zbytu	
Cena hurtowa	
Cena hurtowa brutto	
Cena detaliczna	
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „247.2, Szczepionki przeciw grypie - wysokodawkowe”
Wysokość limitu finansowania	
Poziom odpłatności	50%
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	
Instrument dzielenia ryzyka	Nie zaproponowano

Wszystkie przyjęte w analizie założenia kosztowe przedstawiono w rozdz. 6 AE wnioskodawcy oraz w aneksie do analiz wnioskodawcy.

Użyteczności

Ze względu na przyjętą technikę analizy ekonomicznej (CMA) nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy (1 rok) w analizie nie uwzględniano dyskontowania.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej.

Interwencja	Koszt z perspektywa płatnika publicznego [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Efluelda		
Efluelda Tetra	81,72	163,44
Różnica (Efluelda vs Efluelda Tetra)		

Średni koszt szczepienia jednego pacjenta wnioskowaną technologią (szczepionka Efluelda) oraz technologią opcjonalną (szczepionka Efluelda Tetra) jest [redacted] i wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował cenę wnioskowanego leku zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. dla scenariusza, w którym różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (Efluelda Tetra) jest równa zero.

Tabela 19. Wyniki analizy progowej

Technologia	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Efluelda, trójwalentna inaktywowana, wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie		

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto, przy której koszt zastosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt stosowania komparatora o najkorzystniejszym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych, jest

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził obliczenia alternatywnych scenariuszy testujących cenę wnioskowanej technologii oraz uwzględniających objęcie jej wykazem D2.

Tabela 20. Scenariusze testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
AW 1	Cena zbytu netto Efluelda (zmiana +/- 5%)		
AW 2			
AW 3	Efluelda/Efluelda Tetra obecne w wykazie D2	Bark szczepionek wysokodawkowych w wykazie D2	Obecność szczepionek wysokodawkowych w wykazie D2

wyłącznie w wariantach ze zmianą ceny szczepionki Efluelda (zmiana kosztu o +/- 5%)

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości

Scenariusz	Koszt - Efluelda	Koszt komparatora	Różnica kosztów	Progowa CZN Efluelda
Perspektywa NFZ				
Analiza podstawowa		81,72 zł		128,11 zł
AW 1		81,72 zł		128,11 zł
AW 2		81,72 zł		128,11 zł
AW 3		155,27 zł		128,11 zł
Perspektywa wspólna				
Analiza podstawowa		163,44 zł		128,11 zł
AW 1		163,44 zł		128,11 zł
AW 2		163,44 zł		128,11 zł

Scenariusz	Koszt - Efluelda	Koszt komparatora	Różnica kosztów	Progowa CZN Efluelda
AW 3		163,44 zł		128,11 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca jako komparator przyjął szczepionkę Efluelda Tetra, uzasadniając swój wybór m. in. założeniem, że czterowalentna szczepionka Efluelda Tetra zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię, tj. trójwalentną szczepionkę Efluelda (TIV-HD). Zdaniem analityków Agencji dla prawidłowości przeprowadzonego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W związku z tym, wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej, powinien uwzględnić dodatkowo szczepionki Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra, które obecnie są objęte refundacją w przedmiotowej populacji docelowej.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE/?	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie RCT (badanie QHD00013), w którym interwencję stanowiła szczepionka czterowalentna (QIV-HD) a komparator szczepionka trójwalentna (TIV-HD). Na potrzeby analizy własnej, wnioskodawca zaprezentował wyniki odwrotnie, traktując TIV-HD jako interwencję a QIV-HD jako komparator, a także przeprowadził obliczenia własne, w celu przedstawienia porównania dowodzącego spełnienia kryteriów <i>non-inferiority</i> . W opinii analityków Agencji opieranie wnioskowania z analizy klinicznej na podstawie punktów końcowych związanych jedynie z immunogennością i bezpieczeństwem a także na podstawie wyników porównań, stanowiących obliczenia własne wnioskodawcy, stanowi istotne ograniczenie analizy klinicznej, a jej wyniki należy interpretować z ostrożnością. W związku z tym, założenie o porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem komparatora charakteryzuje się znaczną niepewnością. Zdaniem analityków Agencji jako podstawową technikę AE należałoby zatem uznać analizę kosztów użyteczności.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 1-roczy horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	–	Ze względu na przyjęty horyzont czasowy (1 rok) w analizie nie uwzględniano dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	–	Ze względu na przyjętą technikę analizy ekonomicznej (CMA) nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	–	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy ekonomicznej.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Ze względu na fakt, iż analizę ekonomiczną oparto na wynikach analizy klinicznej, wszelkie ograniczenia AKL są zasadne również w przypadku AE.
- Wnioskodawca jako jedyny komparator uwzględnił szczepionkę Efluelda Tetra. Zdaniem analityków Agencji, wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej, powinien uwzględnić wszystkie szczepionki przeciw grypie objęte refundacją w przedmiotowej populacji docelowej, tj. dodatkowo Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych podtrzymano stanowisko o zasadności przyjęcia szczepionki Efluelda Tetra jako jedynego komparatora, przedstawiając następujące argumenty: *„Efluelda (TIV-HD) jest bezpośrednim następcą szczepionki Efluelda Tetra (QIV-HD). W praktyce klinicznej wysokodawkowa szczepionka trójwalentna Efluelda nie będzie konkurować z preparatami innych producentów w większym stopniu niż robiła to dotychczas wysokodawkowa wersja czterowalentna”* oraz *„Porównywanie nowej szczepionki trójwalentnej (Efluelda) ze szczepionkami czterowalentnymi innych producentów (Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra) byłoby metodologicznie błędne, ponieważ preparaty QIV zawierają antygen, który z punktu widzenia epidemiologicznego jest obecnie uznany za niewskazany”*.
- Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). W związku z ograniczeniami analizy klinicznej, złożenie o porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem komparatora charakteryzuje się znaczną niepewnością. Co za tym idzie, jako podstawową technikę analityczną powinno się rozważyć analizę użyteczności kosztów lub ewentualnie analizę kosztów konsekwencji. Analitycy Agencji w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazali na zasadność przeprowadzenia analizy ekonomicznej w oparciu o CUA. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo podtrzymał stanowisko, uzasadniając, iż *„szczepionka QIV została opracowana jako rozszerzenie TIV o dodatkowy szczep wirusa grypy typu B (...), aby zapewnić szerszą ochronę w sytuacji współkrążenia obu linii. Jednakże, jeśli jedna z linii (...) nie występuje już w obiegu epidemiologicznym, przewaga QIV nad TIV w zakresie pokrycia antygenowego przestaje mieć znaczenie kliniczne. (...) W takiej sytuacji obie szczepionki zapewniają de facto identyczny zakres ochrony przed aktualnie krążącymi szczepami wirusa grypy. Brak różnic w skuteczności klinicznej implikuje brak różnic w wynikach zdrowotnych. (...) W konsekwencji analiza kosztów-użyteczności, której celem jest porównanie kosztów względem różnic w efektach zdrowotnych, nie wnosi dodatkowej wartości informacyjnej, ponieważ inkrementalny efekt zdrowotny wynosi zero lub jest pomijalny.”*

Natomiast należy zwrócić uwagę, że rzeczywista różnica kosztów ocenianej interwencji oraz komparatora [redacted] w porównaniu do wyników przedstawionych w analizie wnioskodawcy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Przyjęto, iż wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący sezony 2026/2027 (07.2026–06.2027) oraz 2027/2028 (07.2027–06.2028).

Struktura modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsi.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących szczepionkę Efluelda wyniesie odpowiednio [] w I roku oraz [] w II roku refundacji.

Szczegóły oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Lp.	Parametr	I rok	II rok	Źródło
A	Osoby dorosłe od ukończenia 60. roku życia	9 978 984		Ludność w wieku ≥ 60 lat; GUS 2025
B	Liczba pacjentów zaszczepionych w jednym sezonie	1 560 093		Prognoza na podstawie raportów refundacyjnych NFZ
C	Liczba zaszczepionych pacjentów w wieku 65 lat i więcej	888 757		Dane sprzedażowe szczepionek przeciw grypie na wykazie leków refundowanych, wg grup wiekowych, w okresie sierpień-grudzień 2024 (dane NFZ)
D	Łączna liczba zaszczepionych pacjentów (brak podziału na wiek)	1 399 881		Dane sprzedażowe szczepionek przeciw grypie na wykazie leków refundowanych, w okresie sierpień-grudzień 2024 (dane NFZ)
E	Udział zaszczepionych pacjentów w wieku 65 lat i więcej w populacji wszystkich zaszczepionych	63%		C/D
F	Oszacowanie liczby zaszczepionych pacjentów w wieku 60+ lat	990 473		B*E

Lp.	Parametr	I rok		II rok		Źródło
G	Udział pacjentów w wieku 65+ lat w grupie pacjentów w wieku 60+ lat	90%				Dane CeZ 2024/2025
H	Liczba zaszczepionych pacjentów w wieku 60–64 lat	110 053				(1-G)/G*F
I	Liczba z zaszczepionych pacjentów w wieku 60+ lat	1 100 525				F+H
J	Liczba osób w wieku 60–64 lat w poszczególnych latach	Rok 2024: 2 247 695	Rok 2026: 2 128 757	Rok 2027: 2 097 801	Prognoza ludności 2023-2060, GUS	
K	Zmiana struktury wiekowej / wzrost liczby szczepionych w populacji 60–64 lat vs 2024/2025	-5,3%		-6,7%		J: I rok: (rok 2026-rok 2024) / rok 2024 J: II rok: (rok 2027-rok 2024) / rok 2024
L	Liczba osób w wieku 65+ lat w poszczególnych latach	Rok 2024: 7 706 885	Rok 2026: 7 936 602	Rok 2027: 8 018 323	Prognoza ludności 2023-2060, GUS	
M	Wzrost liczby szczepionych w wieku 65+ lat vs 2024/2025	3,0%		4,0%		L: I rok: (rok 2026-rok 2024) / rok 2024 L: II rok: (rok 2027-rok 2024) / rok 2024
N	Liczba zaszczepionych pacjentów przeciw grypie w wieku 60–64 lat	104 229		102 713		H*K
O	Liczba zaszczepionych pacjentów przeciw grypie w wieku 65+ lat	1 019 995		1 030 498		F*M
P	Deklarowana wielkość dostaw Efluelda Tetra (60+ r.ż.) w sezonie 2024/2025					
R	Rzeczywista liczba zaszczepionych Efluelda Tetra 2024/2025					
S	Odsetek realizacji deklarowanych dostaw Efluelda Tetra 2024/2025					
T	Deklarowana wielkość dostaw Efluelda (60+ r.ż.)					
U	Liczba pacjentów, którzy przyjmą szczepionkę Efluelda w scenariuszu nowym					

Udziały w rynku

W analizie podstawowej, w scenariuszu istniejącym przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują produkt Efluelda Tetra, tj. 100%. Z kolei w scenariuszu nowym przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosowali produkt Efluelda, tj. 100%.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 24. Udziały rynkowe poszczególnych interwencji w scenariuszu istniejącym i nowym

Interwencja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Efluelda	0%	0%	100%	100%
Efluelda Tetra	100%	100%	0%	0%

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszt szczepionki.

Szczegółowe dane przedstawione w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA oraz w rozdz. 2. AE/BIA wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, objęcie finansowaniem szczepionki Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę w zakresie zarejestrowanych wskazań

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty Efluelda Tetra (QIV-HD)	1 723 347	2 154 184	3 446 694	4 308 368
Koszty pozostałe*	55 559 620	55 809 752	58 632 577	58 830 023
Koszty sumaryczne	57 282 967	57 963 936	62 079 271	63 138 390
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty Efluelda Tetra (QIV-HD)	0	0	0	0
Koszty pozostałe*	55 559 620	55 809 752	58 632 577	58 830 023
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty Efluelda Tetra (QIV-HD)	-1 723 347	-2 154 184	-3 446 694	-4 308 368
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

*Koszty szczepionek Vaxigrip Tetra (QIV) / Vaxigrip (TIV) oraz Influvac Tetra (QIV) / Influvac (TIV)

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił jednokierunkowe analizy wrażliwości, uwzględniające alternatywne wartości.

Szczegółowe założenia testowane w ramach analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zestawienie scenariuszu analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet (źródło: rozdz. 9.4.1. BIA/AE wnioskodawcy)

Wariant analizy wrażliwości	Założenie w analizie wrażliwości	Założenie w analizie podstawowej	Źródło/uzasadnienie wnioskodawcy
AW 1			Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2			Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Obecność szczepionek wysokodawkowych na wykazie D2 leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 r.ż.	Brak szczepionek wysokodawkowych na wykazie D2 leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 r.ż.	Hipotetyczny wariant zakładający objęcie wykazem D2 również szczepionek wysokodawkowych

Z perspektywy NFZ największy wpływ na wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w I. i II. roku analizy ma wariant AW 3, uwzględniający obecność szczepionek wysokodawkowych na wykazie D2 leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 r. ż. Przyjęcie wariantu AW 3 generuje wydatków płatnika publicznego o ok. w I. i II. roku analizy.

Z kolei największy wpływ na wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w I. i II. roku analizy ma wariant AW 1, . Przyjęcie wariantu AW 1 generuje wydatków płatnika publicznego o ok. w I. i II. roku analizy.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości: koszty inkrementalne

Wariant analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
AW 1				
AW 2				
AW 3				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowanie przyszłej populacji zaszczepionej szczepionką Efluelda oparto o zadeklarowane wielkości dostaw z wniosku refundacyjnego skorygowane o historyczne dane sprzedażowe, co nie jest podejściem właściwym ze względu na fakt, że parametr ten jest określany przez wnioskodawcę. Ponadto, BIA nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z dostępnych baz danych. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że liczebność przyszłej populacji zaszczepionej szczepionką Efluelda w wariancie podstawowym oszacowano przyjmując poziom wykorzystania zadeklarowanych wielkości dostaw z wniosku refundacyjnego, wyznaczony na podstawie historycznej liczby zaszczepionych QIV-HD w pierwszym sezonie po objęciu refundacją produktu Efluelda Tetra (2024/2025). Innymi słowy, zadeklarowane wielkości dostaw odpowiednio skorygowano o dane epidemiologiczne z raportów refundacyjnych, celem

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<i>odzwierciedlenia rzeczywistego, dotychczasowego poziomu stosowania wnioskowanej technologii. Uzyskana prognoza nie jest zatem parametrem określonym przez wnioskodawcę, gdyż uwzględnia dane sprawozdawcze dotyczące pacjentów z populacji w wieku ≥60 lat zaszczepionych szczepionką wysokodawkową.</i>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości zawierającą analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 13. AE/BIA wnioskodawcy):

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

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Głównym ograniczeniem analizy jest sposób oszacowania przyszłej populacji zaszczepionej szczepionką Efluelda. Zastosowane podejście opiera się na odsetku wykorzystania zadeklarowanej wielkości dostaw produktu Efluelda Tetra z wniosku refundacyjnego 2024/2025, który następnie przeniesiono na deklarowaną wielkość dostaw szczepionki Efluelda z wniosku refundacyjnego złożonego na potrzeby niniejszej AWA. Takie rozwiązanie jest obarczone znaczną niepewnością, gdyż bazuje na deklaracji wnioskodawcy, która została skorygowana o historyczne dane sprzedażowe.
- BIA nie uwzględnia wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z dostępnych baz danych. Uwzględnienie takiego wariantu jest zasadne, ponieważ umożliwiłoby odniesienie uzyskanych wyników do rzeczywistej częstości występowania choroby oraz faktycznych potrzeb zdrowotnych populacji.
- Ponadto, ograniczeniem analizy jest brak przeprowadzenia dodatkowych analiz wrażliwości, w tym w szczególności wariantów uwzględniających zmienność parametrów, np. poziomu wyszczepialności. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że przyjęty zakres ceny szczepionki jest arbitralny i miał na celu wyłącznie ocenę wrażliwości wyników analizy na jednostkową zmianę parametru; nie reprezentuje zatem rzeczywistych, alternatywnych propozycji cenowych dla wnioskowanej technologii. Poziom wyszczepialności nie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej, gdyż w CMA porównywano koszty w przeliczeniu na jednego zaszczepionego.

Podobnie, struktura wiekowa zaszczepionych nie wpływa na koszty porównywanych szczepionek, gdyż założony poziom odpłatności jest jednakowy we wszystkich wskazaniach, a w analizie podstawowej nie zakładano obecności szczepionek wysokodawkowych na wykazie D2 leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 r.ż.

-

rzeczywiste wydatki inkrementalne mogą różnić się od przedstawionych BIA wnioskodawcy

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki Efluelda do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.03.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Efluelda*, *trivalent high-dose inactivated influenza vaccine*, *TIV-HD* i *Fluzone Trivalent*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuskiej agencji HTA (HAS 2025) oraz australijskiej agencji HTA (PBAC 2018/PBAC 2019).

Francuska agencja HAS zaleca preferencyjne stosowanie szczepionki Efluelda u osób w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu ze szczepionkami o standardowej dawce, w ramach krajowej strategii szczepień przeciw grypie sezonowej.

Z kolei eksperci australijskiej agencji PBAC w 2018 r., zalecili uznanie szczepionki Fluzone High-Dose za szczepionkę stosowaną w ramach ustawy o zdrowiu publicznym w celu aktywnej immunizacji przeciw grypie u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat. Ponadto, w 2019 r. agencja PBAC zaleciła podwyższenie ceny inaktywowanej trójwartentnej szczepionki przeciw grypie.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Efluelda

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025	Do stosowania u osób od 65. roku życia	HAS zaleca, aby szczepionka Efluelda (i szczepionka Fludax) była stosowana preferencyjnie u osób w wieku 65 lat i starszych w porównaniu ze szczepionkami w dawce standardowej, w ramach francuskiej strategii szczepień przeciw grypie sezonowej. HAS traktuje szczepionki adjuwantowe i wysokodawkowe jako równoważne. Jednocześnie w opinii HAS podkreśla się, że to zalecenie nie wyklucza stosowania szczepionek w dawce standardowej u osób ≥ 65 lat. Eksperti HAS zwracają również uwagę na konieczność zwiększenia wyszczepialności przeciw grypie w populacji 65+, która pozostaje niewystarczająca względem celu 75% określonego przez Światową Organizację Zdrowia. Podkreśla również konieczność wzmocnienia szczepień wśród pracowników ochrony zdrowia, gdzie wskaźnik 19% w sezonach 2022–2023 i 2023–2024 pozostaje daleko poniżej celu $\geq 70\%$ wyznaczonego w krajowej strategii prewencji zakażeń i antybiotykooporności na lata 2022–2025. HAS przypomina o pozytywnym wpływie wysokiej wyszczepialności przeciw grypie w sytuacji kocykulacji wirusa SARS-CoV-2 i wirusów grypy, co pozwala zmniejszyć obciążenie systemu opieki zdrowotnej, a także o znaczeniu wzmacniania „gestów barierowych” w celu ograniczenia szerzenia się grypy w czasie epidemii (HAS 2025a). W maju 2025 r. opublikowano wyniki oceny HTA produktu leczniczego Efluelda (szczepionka przeciw grypie trójwartentna, inaktywowana, zawierająca fragmenty wirionu, 60 µg HA/szczep), gdzie w ocenie <i>Service Médical Rendu</i> (SMR) zgodnie z rekomendacjami HAS obowiązującymi od 6 lutego 2025 r. świadczenie medyczne zapewniane przez tę szczepionkę uznano za istotne. W ocenie <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i> (ASMR) uznano, że szczepionka Efluelda wnosi niewielką poprawę świadczenia medycznego (ASMR IV) w porównaniu z innymi szczepionkami rekomendowanymi w profilaktyce grypy sezonowej u dorosłych ≥ 65 lat, zgodnie

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		z obowiązującymi rekomendacjami HAS. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe elementy Komisja HAS wydała pozytywną opinię dotyczącą wpisania szczepionki Efluelda na listę produktów leczniczych refundowanych dla ubezpieczonych społecznie oraz listę produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w instytucjach publicznych, w ramach profilaktyki grypy sezonowej u osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami HAS (opinie z 6 lutego 2025 r. i 10 kwietnia 2025 r.) oraz w dawkowaniu określonym w dokumentacji rejestracyjnej (HAS 2025b).
PBAC 2019/2018	Do stosowania u osób od 65. roku życia	PBAC BAC zalecili w 2018 r., aby inaktywowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie (Fluzone High-Dose, TIV-HD) została uznana za wyznaczoną szczepionkę stosowaną w ramach ustawy o zdrowiu publicznym w celu aktywnej immunizacji przeciw grypie u dorosłych w wieku ≥ 65 lat. W rekomendacji z 2019 r. eksperci tej agencji zalecili podwyższenie ceny inaktywowanej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie (Fluzone High-Dose, TIV-HD) stosowanej w ramach <i>National Health (Immunisation Program – Designated Vaccines)</i>, dla aktywnej immunizacji przeciw grypie u dorosłych w wieku ≥ 65 lat.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Efluelda jest finansowana w 7 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna	Analiza Kliniczna, Efluelda trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie, Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 września sierpnia 2025 r., AESTIMO, Kraków 2025.
Analiza Problemu Decyzyjnego	Analiza Problemu Decyzyjnego, Efluelda trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie, Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 września sierpnia 2025 r., AESTIMO, Kraków 2025.
Analiza wpływu na budżet płatnika / Analiza ekonomiczna	Analiza wpływu na budżet płatnika, Analiza ekonomiczna, Efluelda trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie, Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 września sierpnia 2025 r., AESTIMO, Kraków 2025.
Odpowiedź na wymagania minimalne 2026	Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań, Efluelda trójwalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (TIV-HD) szczepionka przeciw grypie do stosowania w zakresie wskazania rejestracyjnego do zapobiegania grypie, AESTIMO.

Badania pierwotne i wtórne

Chahine 2019	Chahine E.B., High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Quadrivalent for Older Adults, Ann Pharmacother 2021; 55(1):89-97. DOI:10.1177/1060028020935645
Chang 2019	Chang L.J.et al., 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
Veroniki 2024	Veroniki A.A. et al., 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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAAI 2026	Slimovitch J, Lockey RF, Arroyo AC, Smith A, Ballow M, Baptist AP, Teng M, Nanda A, Mullur J, Allakhverdi Z, Nyenhuis SM, Cardet JC. Recommended Vaccines for Immu-nocompetent Older Adults: Work Group Report of the AAAAI Allergy and Asthma in Older Adults Committee. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026 Mar 12:S2213-2198(26)00123-6. doi: 10.1016/j.jaip.2025.09.040. Epub ahead of print
AIOM/AMD/SID /SIE/SIF/2025	Gallo M, Lasagna A, Renzelli V, Morviducci L, Cortellini A, Monami M, Marino G, Gori S, Verzé M, Ragni A, Tuveri E, Sciacca L, D'Oronzo S, Giuffrida D, Natalicchio A, Giorgino F, Marrano N, Zatelli MC, Montagnani M, Felicetti F, Mazzilli R, Fogli S, Franchina T, Argentiero A, Candido R, Perrone F, Aimaretti G, Avogaro A, Silvestris N, Faggiano A. Vaccination of people with solid tumors and diabetes: existing evidence and recommendations. A position statement from a multidisciplinary panel of scientific societies. J Endocrinol Invest. 2025 Aug;48(8):1717-1738. doi: 10.1007/s40618-025-02586-5.
ATAGI/NHMRC 2026	AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION (ATAGI) CLINICAL ADVICE STATEMENT ON THE ADMINISTRATION OF SEASONAL INFLUENZA VACCINES IN 2026. Issue date: 27 February 2026. Dostępne on-line pod adresem: https://www.health.gov.au/resources/publications/atagi-statement-on-the-administration-of-seasonal-influenza-vaccines-in-2026?language=en
CDC/ACIP 2025	Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Reed C, Dugan VG, Daskalakis DC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2025-26 Influenza Season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2025 Aug 28;74(32):500-507. doi: 10.15585/mmwr.mm7432a2.
FDHA-FOPH 2026	FDHA-FOPH. Richtlinien und Empfehlungen. Schweizerischer Impfplan 2026. Stand Februar 2026. Dostępne on-line pod adresem: https://www.bag.admin.ch/dam/de/sd-web/Oj0BSN-w-Ggs/Schweizerischer%20Impfplan_2026_DE_Web_final.pdf
HAS 2025	HAS. Vaccin antigrippal EFLUELDA : transition du vaccin antigrippal EFLUELDA, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Recommandation vaccinale. Validé par le Collège le 6 février 2025 - Mis en ligne le 13 févr. 2025. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590199/fr/vaccin-antigrippal-efluelda-transition-du-vaccin-antigrippal-efluelda-de-sa-forme-quadrivalente-a-une-forme-trivalente-dans-la-strategie-de-vaccina-tion-contre-la-grippe-saisonniere

HAS 2025a	HAS. Vaccination contre la grippe saisonnière des personnes de 65 ans et plus. Place des vaccins Efluelda et Fluad. Recommandation vaccinale - Validé par le Collège le 10 avril 2025 - Mis en ligne le 09 mai 2025. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3604446/fr/vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-des-personnes-de-65-ans-et-plus-place-des-vaccins-efluelda-et-fluad
HAS 2025b	HAS. EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche) - Vaccin antigrippal. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 21 mai 2025 - Mis à jour le 27 mai 2025. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3606853/fr/efluelda-vaccin-antigrippal-trivalent-inactive-a-virion-frag-mente-60-g-ha/souche-vaccin-antigrippal
IDSA 2026	Nellore A, Goepfert P, Tan CS, Bajema K, Belden K, Blumberg D, Katz MJ, Kaul D, Sharma T, Anjan S, Ariza-Heredia EJ, Magana F, Minniear T, Loveless J, Kaur D, York E, Falck-Ytter Y, Baden L. IDSA 2025 Guidelines on the use of vaccines for the prevention of seasonal COVID-19, Influenza, and RSV infections in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2026 Mar 2:ciag114. doi: 10.1093/cid/ciag114. Epub ahead of print.
JCVI 2025	JCVI statement on influenza vaccines for 2026 to 2027. Independent report. Published 16 July 2025. Dostępne online pod adresem: https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-2026-to-2027-jcvi-advice-16-july-2025/jcvi-statement-on-influenza-vaccines-for-2026-to-2027#operational-considerations
KLR 2019	Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S., Jankowska-Zduńczyk A, Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019).
NACI 2025	An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2025–2026. Dostępne online pod: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-seasonal-influenza-vaccines-2025-2026.html
NIPH 2025	NIPH. The influenza vaccine – information for the public. Published 29.09.2025. Dostępne on-line pod adresem: https://www.fhi.no/en/va/vaccines-for-adults/vaccines-in-the-adult-immunisation-programme/vaccines-in-the-adult-immunisation-programme/the-influenza-vaccine---information-for-the-public/
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
PBAC 2018	Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting 5.21 Inactivated trivalent influenza vaccine (Split Virion) suspension for injection, 180mcg single dose in 0.5mL, Fluzone High-Dose, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Inactivated-trivalent-influenza-vaccine-psd-march-2018
PBAC 2019	PBAC. Public Summary Document - November 2019 PBAC meeting 7.03 HIGH DOSE INACTIVATED TRIVALENT INFLUENZA VACCINE (SPLIT VIRION), Injection 0.5 mL, Fluzone High-Dose, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/high-dose-inactivated-trivalent-influenza-vaccine-split-virion
PSP/PSC/PSD/PSIDCM/PSGG/SGGPSIM 2024	Froes F, Timóteo A, Almeida B, Raposo JF, Oliveira J, Carrageta M, Duque S, Morais A. Influenza vaccination in older adults and patients with chronic disorders: A position paper from the Portuguese Society of Pulmonology, the Portuguese Society of Cardiology, the Portuguese Society of Diabetology, the Portuguese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, the Portuguese Society of Geriatrics and Gerontology, and the Study Group of Geriatrics of the Portuguese Society of Internal Medicine. Pulmonology. 2024 Sep-Oct;30(5):422-436. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.003.
PTK 2025	Welnicki M, Kamiński K, Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Jankowski P, Gil R, Mitkowski P, Mamcarz A, Wysocki J. Influenza vaccination as part of cardiovascular prevention — expert opinion supported by the Working Group on Cardiovascular Pharma-cotherapy and Working Group on Prevention and Epidemiology Section of the Polish Cardiac Society. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska) 2026; 84 (2): 301-308. Published online: 2025-11-13. Dostępne on-line pod adresem: https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/109619
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.

RSGG 2024	Prada GI, Băjenaru OL, Chelu GC, Matei-Lincă CM, Nuță CR, Moscu SG. Protecting the elderly from influenza in the context of immune system senescence. Elderly aged 65 and over are vulnerable to influenza and its associated complications.: Position paper by the Romanian Society of Gerontology and Geriatrics. J Med Life. 2024 Jul;17(7):746-754. doi: 10.25122/jml-2024-0274
SEPAR 2026	de Miguel-Díez J, Torres-Castro R, Sanz Herrero F, Menéndez Villanueva R, Solís Gómez B, Quirós Fernández S, Pérez Rojo R, Mora Cuesta VM, Entrenas Castillo M, Serrano Fernández L, Cabrera Martínez MM, Mediano O, García-Ortega A, García Rivero JL, de la Rosa-Carrillo D. SEPAR Recommendations on Vaccination for Chronic Respiratory Patients. Arch Bronconeumol. 2026 Mar;62(3):177-184. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2025.06.005.
STIKO 2026	Robert Koch Institut – STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut 2026. AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH Epidemiologisches Bulletin Januar 2026; 4. 22.
Pozostałe publikacje	
ChPL Efluelda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Efluelda (12.2025)
clinicaltrials.gov NCT03282240	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03282240
Kuchar 2025	Kuchar E. i in. Grypa, Interna – Mały Podręcznik https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.1 .
Study Protocol QHD00013	Sanofi Pasteur, Safety and Immunogenicity of High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine Administered by Intramuscular Route in Subjects Aged 65 Years and Older, Clinical Trial Protocol.
PSO	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z 31 października 2025 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026 (Dz. Urz. Min. Zdrowia 2025, poz. 85)
WHO 2023	Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023–2024 northern hemisphere influenza season. Pobrano z: https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season (dostęp: 07.04.2026 r.)