

**ANALIZA KLINICZNA Z ELEMENTAMI ANALIZY PROBLEMU
ZDROWOTNEGO**

Wersja 2.0



**INFLUVAC® – TRÓJWALENTNA INAKTYWOWANA SZCZEPIONKA
PRZECIW GRYPIE W POPULACJI DOROSŁYCH, MŁODZIEŻY
ORAZ DZIECI W WIEKU OD SZÓSTEGO MIESIĄCA**



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 16.01.2026 (v.1.0)

W dniu 31.03.2026 analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OTOW.4130.5.2025.3.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (v2.0).

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

nadzór nad postępem prac, problem zdrowotny, aktualna praktyka kliniczna, podsumowanie niezaspokojonych potrzeb, opracowanie metodyki przeglądu systematycznego, formułowanie wniosków, ograniczenia, dyskusja

[REDACTED]

epidemiologia, wytyczne praktyki klinicznej, charakterystyka interwencji i komparatorów, opracowanie metodyki przeglądu systematycznego, kwalifikacja badań, ekstrakcja danych, poszerzona analiza bezpieczeństwa

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Viatris Poland

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy	13
2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	14
2.1. Opis jednostki chorobowej	14
2.1.1. Definicja	14
2.1.2. Etiologia i patogenezę.....	14
2.2. Rozpoznanie i przebieg.....	16
2.3. Profilaktyka.....	18
2.3.1. Szczepienia ochronne.....	18
2.3.2. Profilaktyka farmakologiczna	19
2.4. Leczenie	20
2.5. Rokowanie	20
2.6. Wskaźniki epidemiologiczne	21
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	27
3.1. Podsumowanie zaleceń	27
3.2. Analiza zidentyfikowanych wytycznych.....	28
4. AKTUALNE FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ W DANYM WSKAZANIU	33
4.1. Szczepienia ochronne.....	33
4.2. Profilaktyka farmakologiczna	35
5. REKOMENDACJE FINANSOWE	36
6. PLAN I ZAKRES ANALIZY KLINICZNEJ	37
6.1. Definicja problemu zdrowotnego.....	37
6.2. Uzasadnienie wyboru komparatora	37
6.3. Zakres analizy klinicznej	38
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	40
7.1. Etap I – Influvac® vs komparatory (badania RCT)	40
7.1.1. Wyniki przeszukania	40
7.1.2. Charakterystyka badań	40
7.1.3. Wyniki badań klinicznych	41

7.1.4.	Podsumowanie	52
7.2.	Etap II – TIV ogółem vs QIV ogółem (przeгляд parasolowy)	52
7.2.1.	Wyniki przeszukania	52
7.2.2.	Charakterystyka i wyniki zidentyfikowanych przeglądów	53
7.3.	Etap III – skuteczność szczepionek przeciw grypie w zależności od preparatu	58
7.3.1.	Wyniki przeszukania	58
7.3.2.	Charakterystyka badań	59
7.3.3.	Wyniki badań	60
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	64
9.	WNIOSKI	66
10.	OGRANICZENIA	67
11.	DYSKUSJA	69
	BIBLIOGRAFIA	71
	SPIS TABEL	75
	SPIS RYSUNKÓW	77
	SPIS WYKRESÓW	78
ANEKS A.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	79
A.1.	Influvac, szczepionka przeciw grypie, (antygeny powierzchniowe: hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowana	79
A.2.	Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygeny powierzchniowe: hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowana	81
A.3.	Vaxigrip, szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	84
A.4.	Vaxigrip Tetra, szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	87
ANEKS B.	METODYKA	90
B.1.	Wyszukiwanie dowodów naukowych	90
B.1.1.	Etap I	90
B.1.2.	Etap II	90
B.1.3.	Etap III	91
B.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	91
B.2.1.	Etap I	91
B.2.2.	Etap II	92
B.2.3.	Etap III	92
B.3.	Strategia wyszukiwania	93

B.4.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.....	93
B.5.	Selekcja badań klinicznych	94
B.6.	Ocena wiarygodności dowodów naukowych	94
B.6.1.	Badania pierwotne	94
B.6.2.	Opracowania wtórne	95
B.7.	Ekstrakcja danych	96
B.8.	Analiza statystyczna.....	96
ANEKS C.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA	98
C.1.	Strategia wyszukiwania - etap I	98
C.2.	Strategia wyszukiwania - etap II	99
C.3.	Strategia wyszukiwania – etap III.....	100
ANEKS D.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	101
D.1.	Wyniki przeszukiwania.....	101
ANEKS E.	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH.....	105
E.1.	Badania wykluczone – etap I	105
E.2.	Badania wykluczone – etap II	106
E.3.	Badania wykluczone – etap III	107
ANEKS F.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....	109
F.1.	Badania RCT.....	109
F.2.	Badania RWD	117
ANEKS G.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	120
ANEKS H.	FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE	121
H.1.	Formularze do charakterystyk badań.....	121
H.2.	Formularze do ekstrakcji wyników	123
H.3.	Formularze do charakterystyki i wyników przeglądów systematycznych	123
H.4.	Formularze do oceny wiarygodności dowodów naukowych	124
H.4.1.	Badania kliniczne RCT (narzędzie Cochrane)	124
H.4.2.	Przeglądy systematyczne (narzędzie AMSTAR2).....	127
H.4.3.	Formularz do oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle-Ottawa (NOS) ..	130

Indeks skrótów

AAFP	Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych (<i>American Academy of Family Physicians</i>)
AAP	Amerykańska Akademia Psychiatrii (<i>American Academy of Pediatrics</i>)
ACIP	Komitet doradczy ds. praktyk szczepień (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AGDoH	Australijski Rządowy Departament Zdrowia (<i>Australian Government Department of Health</i>)
aIIV	Szczepionka przeciwko grypie adjuwantowa (<i>Adjuvanted inactivated influenza vaccine</i>)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARI	Ostra infekcja układu oddechowego (<i>Acute Respiratory Infection</i>)
Bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
ccIIV	Szczepionki produkowane na hodowlach komórkowych (<i>Trivalent cell culture-based inactivated influenza vaccine</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
COVID-19	Choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (<i>Coronavirus disease 2019</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (<i>End Stage Renal Disease</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GBS	Syndrom Guillain-Barre (<i>Guillain-Barre Syndrome</i>)
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny / Główny Inspektor Sanitarny
GMFI	Średnia geometryczna wzrostu miana (<i>Geometric Mean Fold Increase</i>)
GMR	Iloraz średnich geometrycznych miana przeciwciał (<i>Geometric Mean Titre Ratio</i>)
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał (<i>Geometric Mean Titre</i>)
HD-IV	Szczepionka przeciwko grypie inaktywowana wysokodawkowa (<i>High-dose inactivated influenza vaccine</i>)
HI	Hamujące hemaglutynacje (<i>Hemagglutination Inhibition</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności

	<i>(Human immunodeficiency virus)</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
HR	Ryzyko względne <i>(Hazard Ratio)</i>
ICD-10/11	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób wersja 10/11 <i>(International Classification of Diseases version 10/11)</i>
IIV	Szczepionka przeciwko grypie inaktywowana <i>(Inactivated influenza vaccine)</i>
IRR	Iloraz współczynników zapadalności <i>(Incidence Rate Ratio)</i>
JCVI	Wspólny Komitet ds. Szczepień i Uodpornienia <i>(Joint Committee on Vaccination and Immunisation)</i>
KLR	Kolegium Lekarzy Rodzinnych
LAIV	Szczepionki żywe, atenuowane <i>(Live attenuated vaccine)</i>
MACE	Główne zdarzenia sercowo-naczyniowe <i>(Major Adverse Cardiac Events)</i>
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych <i>(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)</i>
NACI	Krajowy Komitet Doradczy ds. Szczepień <i>(National Advisory Committee on Immunization)</i>
NCI	Nowe choroby przewlekłe <i>(New chronic illness)</i>
Nd	Nie dotyczy
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NMA	Metaanaliza sieciowa <i>(Network metaanalysis)</i>
NNH	Liczba osób, które należałoby leczyć, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej <i>(Number needed to harm)</i>
NNT	Liczba osób, jaką trzeba leczyć w celu wyleczenia <i>(Number needed to treat)</i>
NNV	Liczba osób, która musi być zaszczepiona by uniknąć jednego zachorowania <i>(Number Needed to Vaccinate)</i>
NS	Nieistotne statystycznie
PLC	Placebo
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
OPZCI	Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Infekcyjnych
OR	Iloraz szans <i>(Odds Ratio)</i>
QIV	Czterowalentna szczepionka przeciw grypie <i>(Quadrivalent Influenza Vaccine)</i>
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne <i>(Randomized Controlled Trial)</i>
RI	Choroby układu oddechowego <i>(Respiratory Infection)</i>
RIV	Szczepionka rekombinowana <i>(Recombinant influenza vaccine)</i>
RNA	Kwas rybonukleinowy <i>(Ribonucleic acid)</i>

RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (<i>Respiratory syncytial virus</i>)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SARS-CoV-2	Koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2 (<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>Treatment-emergent adverse events</i>)
TIV	Trójwartenna szczepionka przeciw grypie (<i>Trivalent Influenza Vaccine</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VE	Skuteczność szczepionki / Efektywność rzeczywista szczepionki (<i>Vaccine Efficacy / Vaccine Effectiveness</i>)
VN	Neutralizujące wirusa (<i>Virus neutralization</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem niniejszej analizy klinicznej z elementami problemu decyzyjnego jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Influvac® – trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (TIV; ang. *trivalent influenza vaccine*) w populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.

Wniosek, którego elementem jest niniejsza analiza, stanowi odpowiedź na aktualne zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA), zgodnie z którymi od sezonu 2025/2026 zasadne jest stosowanie szczepionek trójwalentnych zamiast czterowalentnych.

■ Podsumowanie analizy problemu zdrowotnego

Grypa pozostaje jedną z najczęstszych infekcji wirusowych układu oddechowego, szczególnie w sezonie jesienno-zimowym. W wielu przypadkach przebiega łagodnie i ustępuje samoistnie, jednak u części pacjentów – zwłaszcza z grup szczególnego ryzyka – może prowadzić do poważnych powikłań, pogorszenia stanu zdrowia, a nawet śmierci. Co ważne z perspektywy systemu ochrony zdrowia, z uwagi na sezonowy charakter zachorowań, który nakłada się na wzmożoną aktywność innych patogenów oddechowych, takich jak RSV czy SARS-CoV-2, okres jesienno-zimowy wiąże się z istotnym wzrostem liczby pacjentów zgłaszających się do placówek medycznych. W efekcie rośnie presja na system ochrony zdrowia – zarówno w podstawowej opiece zdrowotnej, jak i w leczeniu szpitalnym – co może skutkować m.in. przeciążeniem zasobów, wydłużonym czasem oczekiwania na pomoc czy wzrostem liczby hospitalizacji.

Najlepszym sposobem zapobiegania grypie pozostają szczepienia, rekomendowane w szerokiej populacji pacjentów powyżej 6. miesiąca życia, u których nie występują przeciwwskazania. W Polsce w ostatnich latach dochodziło do zmian w refundacji szczepień ochronnych przeciw grypie i stopniowego rozszerzania zakresu populacji objętej refundacją i obecnie obejmuje zarówno dzieci od 6. miesiąca życia, młodzież, jak i osoby dorosłe i starsze, niezależnie od występowania czynników ryzyka. W chwili obecnej na liście refundacyjnej znajdują się trzy czterowalentne szczepionki przeciw grypie – Influvac Tetra®, Vaxigrip Tetra® oraz Efluelda Tetra®, których skład pozostaje w zgodzie z dotychczasowymi zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Na sezony epidemiczne 2025/2026 oraz 2026/2027 WHO rekomenduje odejście od dotychczasowego składu szczepionek czterowalentnych na rzecz preparatów trójwalentnych – bez komponentu B/Yamagata, którego krążenie w populacji nie zostało potwierdzone od 2020 roku. Do tej rekomendacji przychyliła się również Europejska Agencja Leków (EMA), wskazując na potrzebę stopniowego wycofywania szczepionek zawierających nieaktywny składnik.

Aby dostosować praktykę kliniczną do tych wytycznych, konieczna jest zmiana w refundowanych preparatach tak, by odpowiadały nowym rekomendacjom. W związku z tym wnioskujemy o objęcie refundacją trójwalentnej szczepionki Influvac®, bez zmiany populacji objętej refundacją. Zakres wskazań pozostaje niezmienny i obejmuje populację dorosłych oraz dzieci od 6. miesiąca życia, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

Metodyka

Analiza została zrealizowana zgodnie z wcześniej przygotowanym, szczegółowym protokołem, opracowanym w oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT, 2016) oraz obowiązujące Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla raportów HTA.

Analizę w wersji 2.0 uzupełniono w odpowiedzi na pismo AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań dla raportów HTA. W związku z tym konieczna była modyfikacja protokołu przeglądu, dokonana przed rozpoczęciem prac.

Poniżej przedstawiono definicję problemu decyzyjnego zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe dla analizy klinicznej).

Definicja problemu decyzyjnego

Obszar	Definicja
Populacja	Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.
Interwencja	Influvac, trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (TIV - <i>trivalent influenza vaccine</i>)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Influvac Tetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie; QIV - <i>quadrivalent influenza vaccine</i>), • Vaxigrip Tetra (QIV), • Vaxigrip (TIV)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność szczepionki (immunogenność) • Laboratoryjnie potwierdzona grypa • Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa

W celu identyfikacji badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorami przeprowadzono przegląd systematyczny bezpośrednich badań randomizowanych (etap I).

Ze względu na to, że dla zadanego pytania klinicznego w ramach etapu I zidentyfikowano jedynie ograniczone dane – badania oceniające Influvac® w porównaniu z Influvac Tetra® jedynie w zakresie punktów końcowych dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa – zakres analizy rozszerzono o etap II, tj. przegląd parasolowy ukierunkowany na ocenę wpływu TIV na istotne klinicznie punkty końcowe dot. skuteczności i bezpieczeństwa, w porównaniu z preparatami QIV.

W ramach etapu III przeprowadzono przegląd badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych produktów leczniczych uwzględnionych w analizie, rozszerzając przeszukiwanie względem etapu I o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. W przypadku braku badań oceniających preparat Influvac® w porównaniu z komparatorami w zakresie analizowanych klinicznych punktów końcowych dotyczących skuteczności, dopuszczono wykorzystanie wyników dla jego czterowalentnego odpowiednika (Influvac Tetra®).

■ Wyniki analizy klinicznej

Etap I

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dwa badania pierwotne porównujące immunogenność i bezpieczeństwo przedmiotowej interwencji – szczepionki Influvac® (TIV) – z komparatorem czyli czterowalentną szczepionką Influvac Tetra® (QIV), które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy:

- van de Witte 2008 wielośrodkowe badanie randomizowane fazy 3., prowadzone w populacji osób dorosłych,
- Vesikari 2020 wielośrodkowe badanie randomizowane fazy 3., prowadzone w populacji dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat.

Nie zidentyfikowano badań zaprojektowanych w celu formalnego wykazania równoważności skuteczności klinicznej szczepionek TIV (Influvac®) i QIV (Influvac Tetra®) w zapobieganiu istotnym klinicznie punktom końcowym.

Analiza uwzględnionych badań wykazała, że zarówno w populacji osób starszych, dorosłych, młodzieży, jak i dzieci, obie szczepionki wykazują zbliżoną aktywność immunologiczną, wyrażoną jako średnie geometryczne miano przeciwciał przeciwciał swoistych dla szczepów zawartych w preparatach. Analiza poziomu odpowiedzi serologicznej wskazuje, że znamienna różnica immunologiczna między QIV a TIV występuje wyłącznie w przypadku porównania dotyczącego dodatkowego szczepu typu B, obecnego jedynie w szczepionce czterowalentnej. Jednocześnie profil bezpieczeństwa obu preparatów pozostaje zbliżony.

Etap II

Do przeglądu włączono trzy opracowania wtórne, które dostarczają wiarygodnych danych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek trójwalentnych (TIV) w porównaniu do czterowalentnych (QIV) w analizowanej populacji:

- Minozzi 2022 – przegląd meta-analizą sieciową, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo szczepień przeciwko grypie w populacji zdrowych dorosłych, dzieci i młodzieży oraz osób starszych,
- Veroniki 2024 – przegląd meta-analizą sieciową, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo szczepień przeciwko grypie w populacji osób starszych ≥ 60 roku życia,
- Wei 2023 – przegląd meta-analizą, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo szczepień przeciwko grypie w populacji zdrowych dzieci od 6 do 35 miesiąca życia.

W metaanalizach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w zakresie wpływu na ryzyko wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie, choroby grypopodobnej, hospitalizacji z dowolnej przyczyny, zgonów z powodu grypy ani zgonów ogółem.

Ogólny profil bezpieczeństwa obu typów szczepionek oceniono jako porównywalny. Wprawdzie w jednej z analiz odnotowano jednak, że w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy szczepionka czterowalentna wiązała się z nieco wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji miejscowych (o 12%) w porównaniu do szczepionki trójwalentnej, przy jednoczesnym niższym ryzyku zgłaszanych zdarzeń niespodziewanych ogółem (o 8%). Różnice te nie zostały jednak potwierdzone w metaanalizach innych autorów.

Etap III

Zidentyfikowano 2 badania porównujące skuteczność rzeczywistą poszczególnych preparatów szczepionek przeciwko grypie, w tym Influvac Tetra (czterowalenty odpowiednik ocenianej interwencji – Influvac) oraz Vaxigrip Tetra (komparator – czterowalenty odpowiednik Vaxigrip):

- Faksova 2025 – populacyjne badanie kohortowe oparte na rejestrach krajów nordyckich, obejmujące osoby ≥ 65 lat w sezonie 2024/2025, wykorzystujące podejście emulacji badania randomizowanego;
- DRIVE – europejska inicjatywa badawcza realizująca wielośrodkowe badania obserwacyjne (głównie w schemacie TND) w sezonach 2018-2022.

W badaniu Faksova 2025, obejmującym populację osób ≥ 65 lat w sezonie 2024/2025, skuteczność szczepionki Influvac Tetra wyniosła 33,0% w zapobieganiu grypie typu A oraz 30,6% w zapobieganiu hospitalizacjom, natomiast dla Vaxigrip Tetra odpowiednio 36,9% i 43,9%. W programie DRIVE skuteczność w sezonie 2018/2019 wynosiła 60% dla Influvac Tetra® oraz 41-47% dla Vaxigrip Tetra®, natomiast w kolejnych latach odnotowano zróżnicowane wyniki, co mogło mieć związek z wpływem pandemii COVID-19 na epidemiologię grypy oraz funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia.

Analiza pośrednią metodą Buchera nie wykazała istotnych różnic pomiędzy preparatami dla większości punktów końcowych.

Co istotne, uzyskane wyniki dla szczepionek czterowalentnych mogą stanowić podstawę do wnioskowania o ich trójwalentnych odpowiednikach, co znajduje potwierdzenie w wynikach analiz etapu I i II oraz informacjach zawartych w Charakterystykach Produktów Leczniczych, wskazujących na zbliżony skład, identyczny proces wytwarzania oraz porównywalne właściwości preparatów w obrębie danego producenta.

Wnioski końcowe

Zmiana polegająca na przejściu ze szczepionek czterowalentnych na trójwalentne wynika bezpośrednio z aktualnych zaleceń WHO oraz EMA i ma charakter techniczny, związany z optymalizacją składu szczepionek w odpowiedzi na brak wykrywalnej transmisji jednego ze szczepów wirusa grypy typu B.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że redukcja liczby antygenów nie przekłada się na pogorszenie efektywności klinicznej, a proponowana zmiana umożliwi dostosowanie strategii szczepień bez pogorszenia poziomu ochrony zdrowia publicznego.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej z elementami problemu decyzyjnego jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Influvac® – trójwartentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (TIV; ang. *trivalent influenza vaccine*) w populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.

Obecnie refundacją objęte są szczepionki czterwartentne (QIV; ang. *quadrivalent influenza vaccine*), w tym szczepionka Influvac Tetra®, wytwarzana przez tego samego producenta i oparta na technologii porównywalnej z technologią wnioskowaną. Zgodnie jednak z aktualnymi rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w związku z brakiem potwierdzonych w ostatnich latach przypadków jednego ze szczepów wirusa grypy, wskazuje się na zasadność przejścia na szczepionki trójwartentne (TIV) [1, 2]. Wniosek, którego elementem jest niniejsza analiza, stanowi odpowiedź na te zalecenia.

2. Opis problemu zdrowotnego

2.1. Opis jednostki chorobowej

2.1.1. Definicja

Grypa to ostra choroba zakaźna wywołana przez wirusy grypy, które atakują układ oddechowy. Wyróżniamy dwa rodzaje tej choroby:

- grypę sezonową występującą co roku w okresie epidemicznym (w Polsce okres ten obejmuje miesiące od października do kwietnia),
- grypę pandemiczną, która pojawia się jako światowa epidemia co dekadę/kilka dekad i jest wywołana przez nowe warianty lub podtypy wirusa [3].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 grypa przypisana jest do trzech kodów:

- J09 – grypa spowodowana zidentyfikowanym wirusem grypy odzwierzęcej lub pandemicznym,
- J10 – grypa wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy,
- J11 – grypa, wirus niezidentyfikowany [4, 5].

W klasyfikacji ICD-11 grypie nadano następujące kody w ramach kategorii *01 Wybrane choroby zakaźne lub pasożytnicze*:

- 1E30 - Grypa wywołana przez zidentyfikowany wirus grypy sezonowej,
- 1E31 - Grypa wywołana przez zidentyfikowany wirus grypy odzwierzęcej lub pandemicznej,
- 1E32 - Grypa, wirus niezidentyfikowany [5].

2.1.2. Etiologia i patogenez

Grypa u ludzi jest wywoływana przez trzy typy wirusa RNA należące do rodziny ortomyksowirusów (typy A, B i C). Typ A wirusa można poddać dalszej klasyfikacji na podtypy w zależności od swoistości antygenowej białek powierzchniowych wirusa: hemaglutyniny (podtyp H) oraz neuraminidazy (podtyp N) [3, 6].

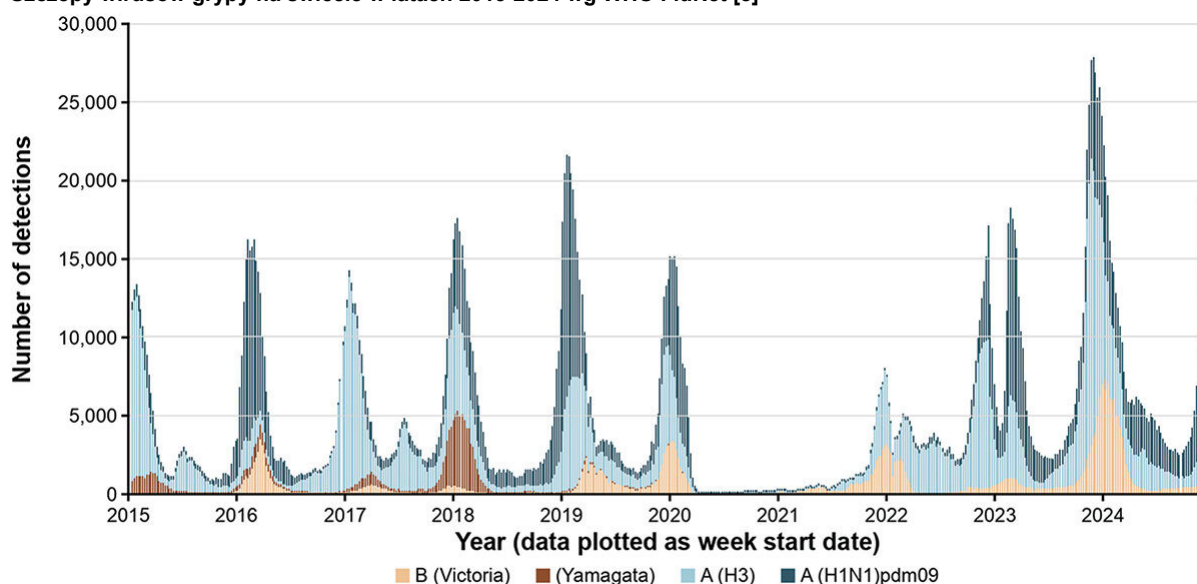
Wirusy grypy można również klasyfikować według gatunków zwierząt, z których są izolowane (np. grypa „ptasia”, grypa „świńska”). Należy jednak zwrócić uwagę, że wśród wirusów zagrażających człowiekowi, tylko wirusy grypy typu A mogą zakażać także inne zwierzęta. Dla typów B i C jedynym rezerwuarem jest organizm ludzki [6, 7].

Zgodnie z danymi WHO na świecie dominują obecnie wirusy typu A, w szczególności podtypy A(H1N1), A(H3N2). Mniejszy, choć nadal istotny udział w zachorowaniach mają również wirusy grypy typu B – aktualnie reprezentowane przez linie B/Victoria (Wykres 1). Jak wskazuje WHO, w ostatnich sezonach obserwowano stopniowy zanik wcześniej krążących szczepów linii B/Yamagata, przy czym od 2020

roku nie odnotowano żadnego nowego przypadku zachorowania wywołanego tym podtypem wirusa (Wykres 1) [8].

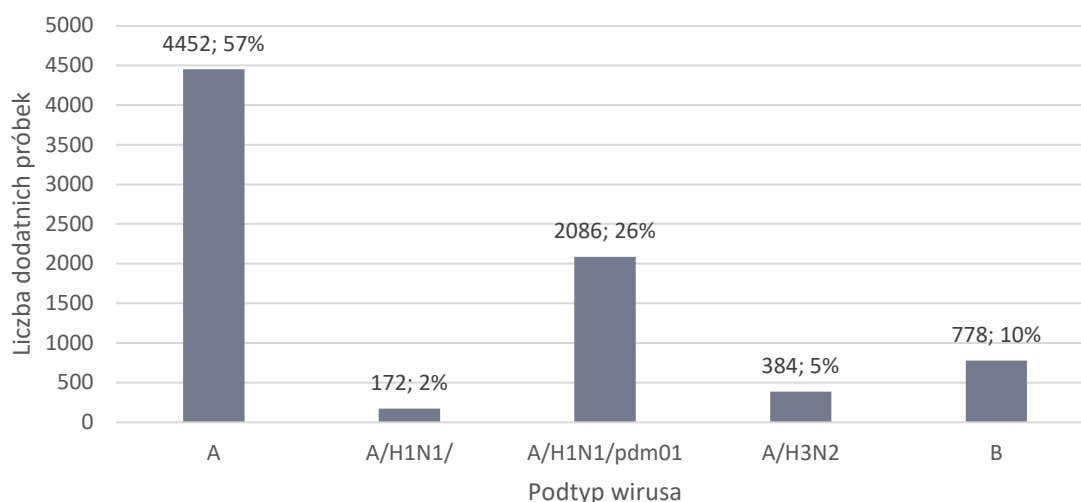
Również w Polsce w strukturze zachorowań dominowały szczepy wirusa grypy typu A (Wykres 2, Wykres 3) [9]. Należy jednak podkreślić, że udział poszczególnych szczepów wirusa grypy wykazuje istotną zmienność pomiędzy kolejnymi sezonami epidemicznymi. Z tego względu kluczowe znaczenie ma ciągle monitorowanie zmienności wirusa oraz, w razie potrzeby, wdrażanie działań dostosowujących praktykę kliniczną do aktualnej sytuacji epidemiologicznej, w tym m.in. odpowiednie modyfikowanie składu szczepionek przeciw grypie [8].

Wykres 1.
Szczepy wirusów grypy na świecie w latach 2015-2024 wg WHO FluNet [8]

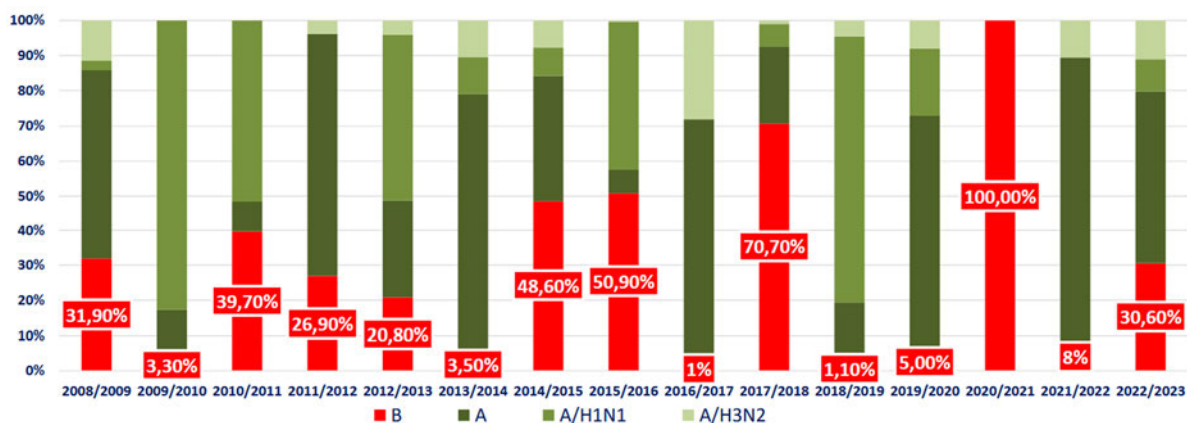


The chart above is displayed for Global in all sites for week start dates 31 December 2014–31 December 2024

Wykres 2.
Szczepy wirusów grypy w sezonie epidemicznym 2024/2025 wśród pozytywnie zdiagnozowanych próbek w Polsce wg NIZP-PZH [10]



Wykres 3.
Procentowy udział laboratoryjnie potwierdzonych szczepów wirusa grypy w Polsce w poszczególnych sezonach epidemicznych od 2008 r. [11]



Wirusy grypy A odznaczają się dużą i trudną do przewidzenia zmiennością antygenową, która może być wynikiem dwóch procesów:

- punktowe spontaniczne mutacje materiału genetycznego (przesunięcie antygenowe - antigenic drift),
- reasortacje materiału genetycznego u jednego osobnika zakażonego kilkoma rodzajami wirusa i w ten sposób tworzenie całkiem nowego zestawu genów (skok antygenowy – *antigenic shift*) [3].

Duża zmienność wirusów grypy powoduje dynamiczne narastanie oporności na leki i konieczność corocznego tworzenia zaktualizowanego składu szczepionki przeciw grypie [12, 13].

Zakażenie wirusem grypy następuje najczęściej przez bezpośredni kontakt z zakażonym człowiekiem lub zwierzęciem, a także drogą kropelkową/powietrzną, rzadziej pośrednio przez kontakt ze skażonymi powierzchniami. Co istotne, osoba zakażona może stanowić zagrożenie dla innych osób zanim jeszcze pojawią się u niej objawy choroby. Szacuje się, że jeden chory zaraża średnio 4 osoby z bliskiego otoczenia [7, 14].

2.2. Rozpoznanie i przebieg

Ze względu na szereg niecharakterystycznych objawów rozpoznanie zakażenia wirusem grypy następuje poprzez potwierdzony dodatni wynik w badaniu wirusologicznego. Na podstawie obrazu klinicznego można rozpoznać jedynie tzw. chorobę grypopodobną, gdyż wiele drobnoustrojów wywołuje zbliżone objawy [14].

Grypa pojawia się gwałtownie wraz z towarzyszącymi jej objawami ze strony układu oddechowego (kaszel, katar, ból gardła) oraz objawami ogólnoustrojowymi (gorączka powyżej 38°C, złe samopoczucie, dreszcze, ból i sztywność mięśni, bóle głowy, ból klatki piersiowej, brak apetytu, wymioty, nudności) [14].

W zależności od wieku i stanu pacjenta przebieg choroby może być różny. U niektórych pacjentów przebiega ona w sposób stosunkowo łagodny bez powikłań, u innych przebieg może być ciężki. Opisano także sytuacje, gdy u pacjentów, którzy wcześniej zgłosili się do lekarza z powodu niepowikłanej grypy, nagle pojawiają się objawy alarmowe (objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego czy objawy ciężkiego odwodnienia i gorączki), które w większości przypadków są wskazaniem do natychmiastowej hospitalizacji. Takim przebiegiem charakteryzuje się choroba postępująca (nasilająca się) [14].

Choroba, bez powikłań, trwa około 7 dni (średnio 3-5 dni). Kaszel i złe samopoczucie mogą natomiast utrzymywać się przez ponad 2 tygodnie [14].

Ryzyko zakażenia wirusem grypy dotyczy wszystkich grup wiekowych, przy czym są grupy bardziej zagrożone niż inne:

- Do osób z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby lub powikłań po zakażeniu należą: kobiety w ciąży (zwłaszcza II i III trymestr) i podczas połogu, dzieci poniżej 59 miesięcy, osoby w podeszłym wieku, osoby z przewlekłymi schorzeniami (takimi jak przewlekłe choroby serca, płuc, nerek, metabolizmu, ze schorzeniami neurologicznymi, wątroby lub hematologicznymi) oraz osoby w stanach immunosupresji (takich jak HIV/AIDS, otrzymujące chemioterapię lub sterydy, po przeszczepach);
- Pracownicy służby zdrowia są narażeni na wysokie ryzyko zakażenia wirusem grypy ze względu na zwiększoną ekspozycję na pacjentów. Grupa ta zwiększa także ryzyko dalszego rozprzestrzeniania się wirusa szczególnie poprzez kontakt z osobami wrażliwymi (patrz wyżej) [3, 15]

Powodem ciężkiego przebiegu grypy jest często zaostrzenie już istniejących chorób przewlekłych lub wystąpienie nowej choroby. Najczęstsze ciężkie powikłania grypowe wymagające hospitalizacji obejmują:

- objawy ze strony układu oddechowego (zapalenie płuc – pierwotne grypowe lub wtórne bakteryjne),
- objawy ze strony układu nerwowego (drgawki, zaburzenia świadomości, encefalopatia, zapalenie mózgu, ogniskowe ubytki neurologiczne, zespół Guillaina-Barrégo czy ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego),
- zaostrzenie przewlekłej choroby podstawowej,
- wtórne powikłania (w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność nerek lub niewydolność wielonarządowa, sepsa, rozpad mięśni szkieletowych) [14].

Wielonarządowe powikłania pogrypowe mogą wywoływać poważne konsekwencje, w tym prowadzić do stałego inwalidztwa. Najcięższą możliwą konsekwencją powikłania pogrypowego jest zgon pacjenta [16].

Należy zwrócić uwagę, iż powikłania pogrypowe mogą wystąpić u każdego pacjenta. Ryzyko ich pojawienia, podobnie jak ryzyko cięższego przebiegu infekcji, wzrasta jednak w populacjach szczególnie obciążonych [3].

2.3. Profilaktyka

Postępowanie profilaktyczne zapobiegające zakażeniu wirusem grypy obejmuje:

- metody swoiste, do których zalicza się:
 - szczepienia ochronne,
 - profilaktykę farmakologiczną: oseltamiwir, zanamiwir
- metody nieswoiste:
 - zgłaszanie przypadków grypy do Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej,
 - izolację chorych,
 - środki ochrony osobistej (np. higiena rąk, noszenie maseczek na twarz w sytuacji bliskiego kontaktu z chorym oraz przez chorego) [3].

2.3.1. Szczepienia ochronne

Szczepienia uznawane są za najskuteczniejszą metodę profilaktyki zakażeń wirusem grypy [17].

Na rynku europejskim dostępnych jest kilka typów szczepionek przeciwko grypie, które różnią się zarówno technologią produkcji, jak i składem oraz mechanizmem działania:

1. **Szczepionki inaktywowane** – zawierają zabite (inaktywowane) wirusy grypy i są najpowszechniej stosowane. Wśród nich wyróżnia się:
 - a. **Szczepionki typu split** – zawierają rozszczepione cząstki wirusa (np. Vaxigrip Tetra®).
Preparaty tego typu mogą być dostępne zarówno w wersji standardowej (*standard-dose*), jak i w wariacie wysokodawkowym (*high-dose*), zawierającym zwiększoną ilość antygenów – zazwyczaj czterokrotnie wyższą dawkę hemaglutyniny. Wariant high-dose przeznaczony jest głównie dla osób starszych, u których odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być osłabiona (np. Efluelda Tetra®).
 - b. **Szczepionki typu subunit** – zawierają oczyszczone białka wirusa – hemaglutyninę i neuraminidazę (np. Influvac® i Influvac Tetra®).
Niektóre szczepionki typu subunit dostępne są w wersji **adjuwantowej** – zawierają dodatek substancji wzmacniającej odpowiedź immunologiczną, takiej jak MF59 (np. *Fluad Tetra*®, stosowany w populacji 65+)
2. **Szczepionki żywe, atenuowane (LAIV)** – zawierają osłabione, ale zdolne do replikacji wirusy grypy. Podawane są donosowo i stosowane głównie u dzieci i młodzieży (np. *Fluenz Tetra*®).
3. **Szczepionki produkowane na hodowlach komórkowych (ccIIV)** – wytwarzane przy użyciu linii komórkowych ssaków, a nie tradycyjnie w jajach kurzych (np. *Flucelvax Tetra*®). Ta technologia

eliminuje ryzyko mutacji wirusa związanych z adaptacją do środowiska jajowego, co może poprawiać zgodność antygenową szczepionki z krążącymi szczepami.

4. **Szczepionki rekombinowane (RIV)** – produkowane bez udziału wirusów i bez konieczności użycia jaj kurzych, z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA (np. *Supemtek Tetra*®).

Różnice dotyczą także liczby uwzględnionych szczepów wirusa – szczepionki mogą być **trójwalentne** (TIV – *trivalent influenza vaccine*) lub **czterowalentne** (QIV – *quadrivalent influenza vaccine*), w zależności od liczby zawartych antygenów wirusa grypy typu A i B. Preparaty trójskładnikowe zawierają dwie linie wirusa typu A oraz jedną typu B. Formuła czteroskładnikowa poszerzona jest o antygeny kolejnego szczepu wirusa B.

Preparaty TIV i QIV w obrębie danego producenta stanowią odrębne produkty lecznicze, jednak – jak wynika z charakterystyk produktów leczniczych – są wytwarzane w tym samym procesie technologicznym, a ich skład w znacznym stopniu się pokrywa [18]. Różnice pomiędzy nimi mają charakter ilościowy (liczba antygenów), a nie jakościowy i wynikają wyłącznie z obecności dodatkowego antygeny wirusa typu B w wariantcie czterowalentnym [19]. W konsekwencji dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są wspólne lub wzajemnie odnoszone pomiędzy preparatami danego producenta [18–20].

Każdego roku skład szczepionek jest aktualizowany zgodnie z zaleceniami WHO w zależności od rejonu geograficznego (por. szerzej w Rozdz. 3). Zmiany te wprowadzane są na każdy sezon epidemiczny w ramach tego samego produktu leczniczego i nie wiążą się ze zmianą jego statusu rejestracyjnego.

2.3.2. Profilaktyka farmakologiczna

W ramach swoistych metod zapobiegania zakażeniu wirusem grypy można stosować profilaktykę farmakologiczną w postaci preparatów zawierających oseltamiwir czy zanamiwir (inhibitory neuraminidazy). Wskazaniami do stosowania tych leków w profilaktyce jest ekspozycja na wirusa grypy u osób w wieku po 1 roku życia (po 6 roku życia w przypadku produktu leczniczego Oseltix oraz Tamivil oraz w wieku ≥ 5 lat w przypadku produktu leczniczego Relenza) po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy. W wyjątkowych sytuacjach (np. gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) dopuszcza się stosowanie powyższych leków jako profilaktykę sezonową wśród dorosłych i dzieci przez okres nie dłuższy niż 6 tyg. (w przypadku niektórych produktów leczniczych dopuszczono stosowanie do 12 tyg. u pacjentów z obniżoną odpornością). Należy zaznaczyć, że preparaty z oseltamiwirem i zanamiwirem nie zastępują szczepienia przeciwko grypie [3, 21–27].

2.4. Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów infekcji wirusem grypy u pacjentów, którzy nie należą do grupy wysokiego ryzyka, standardowo rozpoczyna się leczenie objawowe. Pacjentom zaleca się również, aby pozostali w domu, aby zminimalizować ryzyko zarażenia innych w społeczności. Leczenie koncentruje się na łagodzeniu objawów grypy, takich jak gorączka, ból głowy. Pacjenci powinni monitorować stan swojego zdrowia i w razie potrzeby zwrócić się o dodatkową pomoc medyczną [3].

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju ciężkiej lub powikłanej choroby (patrz Rozdz. 2.2) leczenie objawowe należy możliwie wcześnie uzupełnić lekami przeciwwirusowymi takimi jak inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir, zanamiwir) [3].

W niektórych przypadkach (ciężki przebieg, choroba postępująca lub w wyniku powikłań) konieczne może być rozpoczęcie leczenia szpitalnego, w tym na oddziałach intensywnej terapii, gdzie dostępna jest tlenoterapia i wentylacja mechaniczna. U pacjentów hospitalizowanych m.in. z ciężką postacią zapalenia płuc oprócz leków przeciwwirusowych stosuje się także antybiotykoterapię [3].

2.5. Rokowanie

U większości osób zdrowych grypa jest zazwyczaj chorobą samoograniczającą się, przebiegającą w sposób niepowikłany, jednak nawet u dotychczas zdrowych osób przebieg grypy może być ciężki, może dochodzić do rozwoju powikłań narządowych lub nadkażeń bakteryjnych, niewydolności układu krążenia i do nagłej śmierci [28].

Ryzyko wystąpienia powikłań grypy zależy od wieku oraz od dodatkowych obciążeń zdrowotnych. Szczególnie narażone na ciężki przebieg grypy są dzieci poniżej 2 roku życia oraz dorośli w wieku 65 lat lub starsi. Śmiertelność grypy sezonowej wynosi 0,1-0,5% (tzn. umiera 1-5 na 1000 osób, które zachorowały), przy czym ok. 90% zgonów występuje u osób po 60 r.ż. [29].

Najczęstsze powikłania grypy to zapalenie ucha środkowego oraz angina paciorkowcowa. W cięższych przypadkach, niejednokrotnie prowadzących do hospitalizacji może pojawić się zapalenie płuc, rzadziej – zapalenie mięśnia sercowego, mózgu i opon mózgowych. Zdarzają się sytuacje, gdzie grypa powoduje zaostrzenie istniejących chorób przewlekłych (Tabela 1) [29, 30].

Tabela 1.
Częstość występowania wybranych powikłań grypy [30]

Powikłanie	Dzieci i młodzież	Dorośli
Zgon ^a	15/1000 niemowląt do ukończenia 6. m.ż. 5/1000 dzieci w wieku <15 lat	23-56/1000 osób w wieku 15-64 lat 151/1000 osób w wieku ≥65 lat
Hospitalizacja	190/100 000 zachorowań u dzieci do ukończenia 5. r.ż.	46/100 000 zachorowań u dorosłych w wieku ≥65 lat
	9-16/100 000 zachorowań u dzieci w wieku szkolnym, młodzieży i dorosłych	

Powikłanie	Dzieci i młodzież	Dorośli
Drgawki gorączkowe ^a	40/1000 dzieci ≤5 lat	-
Drgawki bez gorączki ^a	40/1000	-
Encefalopatia ^a	<10/1000	12/1000
Zapalenie ucha środkowego ^a	100/1000	-
Zapalenie płuc ^a	230/1000	350/1000
Niewydolność oddechowa ^a	-	110/1000
Zapalenie oskrzelików ^a	130/1000 dzieci <2 lat	-
Ostre zapalenie oskrzeli ^a	10/1000	-
Zapalenie mięśnia sercowego ^a	<10/1000	11/1000
Zapalenie mózgu	-	2/1000
Zespół Guillaina i Barrego	-	17,2/1 000 000 zachorowań

a) częstość u chorych hospitalizowanych

2.6. Wskaźniki epidemiologiczne

Zgodnie z danymi WHO każdego roku na świecie dochodzi do około miliarda zakażeń wirusem grypy, z czego 3–5 milionów przypadków ma ciężki przebieg, a 290–650 tysięcy zgonów jest związanych z powikłaniami pogrypowymi. W krajach rozwiniętych zgony związane z grypą dotyczą przede wszystkim osób w wieku powyżej 65 lat [15, 31].

Zachorowania na grypę w krajach umiarkowanej strefy klimatycznej występują sezonowo w okresie zimy, natomiast w strefie tropikalnej w ciągu całego roku. W Polsce sezon epidemiczny grypy liczony jest od października do maja. Zakażenia wirusem grypy występują powszechnie w Polsce przez cały sezon epidemiczny, zaś szczyt zachorowań przypada na okres od stycznia do marca [32, 33].

Każdego roku w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań oraz podejrzeń zachorowań na grypę w zależności od sezonu epidemicznego. Jak poinformował Główny Inspektorat Sanitarny (GIS) w sezonie grypowym 2024/2025 zachorować mogło nawet od 2 do 2,5 miliona osób [34]. Szacuje się również, że hospitalizacji z powodu grypy mogło wymagać nawet około 25 tysięcy pacjentów. Zgodnie z doniesieniami GIS w sezonie 2024/2025 odnotowano prawie 1000 zgonów z powodu grypy, a 90% z nich dotyczyło osób po 60 r.ż. [34, 35].

Raport o chorobach zakaźnych – Centrum e-Zdrowia

Od końca sierpnia 2025 r. dostępne jest narzędzie (interaktywny dashboard na portalu ezdrowie.gov.pl) do monitorowania informacji statystycznych o wybranych chorobach zakaźnych w Polsce, który obejmuje między innymi dane o zachorowaniach na grypę oraz rozpowszechnieniu szczepień przeciwko temu wirusowi [36]. Źródłem danych są informacje raportowane przez podmioty lecznicze (zdarzenia medyczne, wpisy w kartach szczepień), realizowane recepty czy zwolnienia ZUS, uzupełnione o dane demograficzne. Dane o zachorowaniach obliczone są na podstawie danych ze

zdarzeń medycznych oraz zwolnień ZUS z rozpoznaniem J10 oraz J11 (wraz z rozszerzeniami) na podstawie klasyfikacji ICD-10 [36, 37].

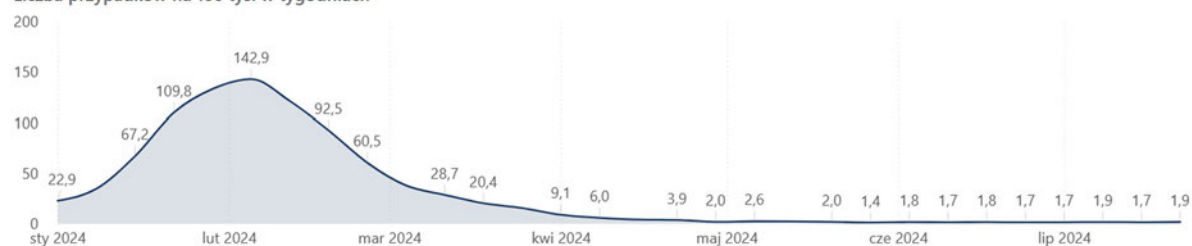
Współczynnik zachorowalności w poszczególnych tygodniach sezonów epidemicznych w latach 2023-2026 przedstawiono poniżej (Wykres 4, Wykres 6) [37].

Wykres 4.

Liczba przypadków zachorowań na grypę na 100 tys. mieszkańców w sezonie 2023/2024 (A), 2024/2025 (B) oraz 2025/2026 (C) [37]

A

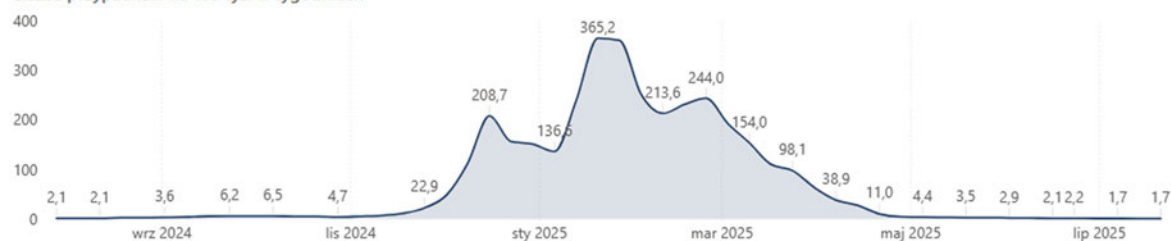
Liczba przypadków na 100 tys. w tygodniach



Dane dla sezonu 2023/2024 dostępne od 1.01.2024 do 28.07.2024

B

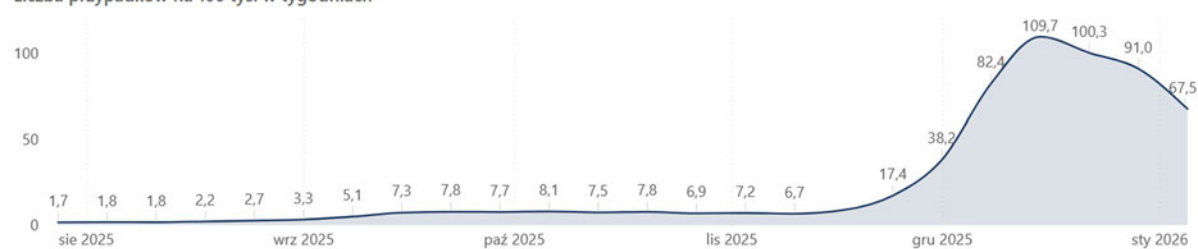
Liczba przypadków na 100 tys. w tygodniach



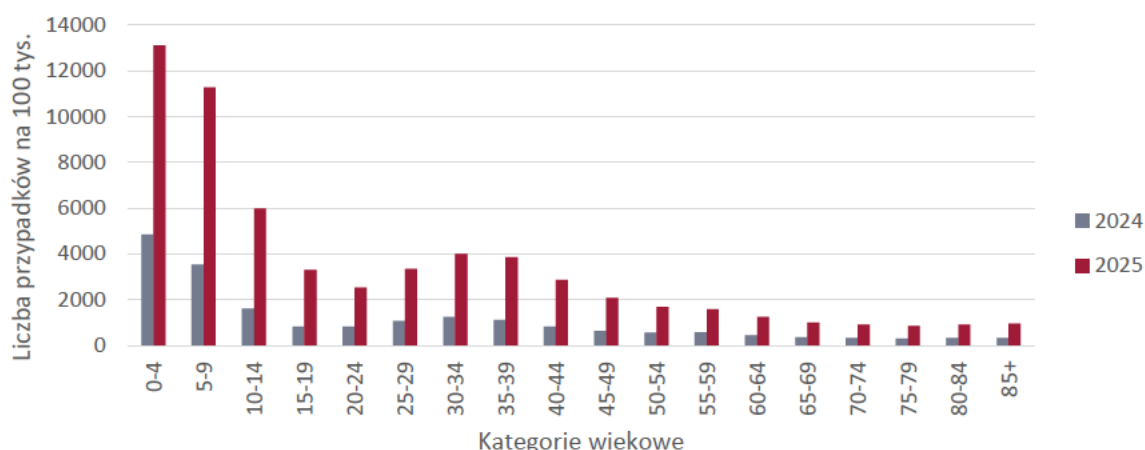
Dane dla sezonu 2024/2025 raportowane od 29.07.2024 do 27.07.2025

C

Liczba przypadków na 100 tys. w tygodniach



Dane dla sezonu 2025/2026 raportowane od 28.07.2025 do 11.01.2026.

Wykres 5.**Liczba przypadków zachorowań na gripę na 100 tys. mieszkańców w roku 2024 oraz 2025 wg kategorii wiekowych [37]**

Na wykresie przedstawiono zsumowane liczby przypadków dla poszczególnych tygodni danego roku.

Dane NIZP-PZH

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania grypy w Polsce do niedawna publikował Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Do lipca 2023 roku instytut regularnie udostępniał szczegółowe meldunki epidemiologiczne dotyczące liczby zachorowań oraz podejrzeń zachorowań na gripę, opracowywane na podstawie danych przekazywanych przez placówki medyczne.

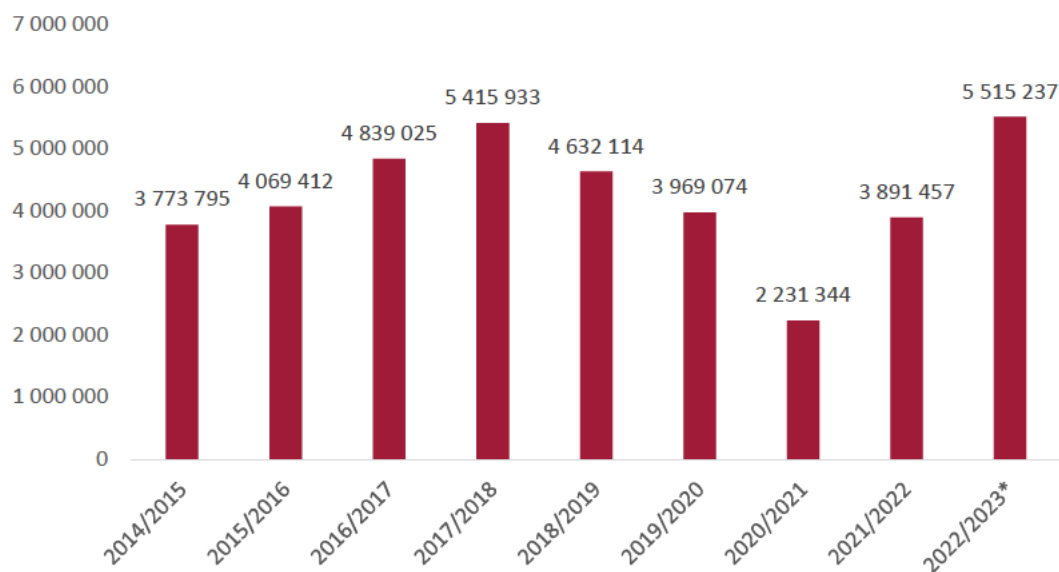
W związku z nowelizacją Programu Badań Statystycznych Statystyki Publicznej na 2023 rok oraz zniesieniem obowiązku przekazywania przez świadczeniodawców części sprawozdań, zaprzestano dalszej publikacji tych meldunków [17, 38].

Zgodnie z danymi NIZP-PZH, w sezonach grypowych w latach 2014–2023 liczba przypadków grypy lub jej podejrzeń w Polsce wahała się od 2,2 do 5,4 mln, co wskazuje na znaczną zmienność zachorowalności pomiędzy kolejnymi sezonami epidemicznymi (Wykres 6, Tabela 2) [17, 39]. W tym samym okresie, według danych meldunkowych, hospitalizacji z powodu grypy lub jej podejrzenia wymagało corocznie około 12–32 tys. pacjentów, najczęściej w związku z objawami ze strony układu oddechowego lub powikłaniami ze strony układu krążenia (Wykres 7, Tabela) [17, 40].

Liczba zgonów z powodu grypy w Polsce jest trudna do precyzyjnego oszacowania, ponieważ choroba ta często nie jest wskazywana jako bezpośrednia przyczyna zgonu w dokumentacji medycznej. Zgodnie z meldunkami NIZP-PZH w latach 2014–2023 raportowano od 0 do 150 zgonów z powodu grypy lub jej powikłań w poszczególnych sezonach epidemicznych, przy czym liczby te są najprawdopodobniej istotnie zaniżone [36]. Dane NIZP-PZH wskazują ponadto, że zgony z powodu grypy lub jej powikłań najczęściej odnotowuje się w populacji osób starszych, tj. w wieku powyżej 65 lat (Tabela 4) [17].

Wykres 6.

Liczba przypadków grypy lub jej podejrzenia w Polsce w latach 2014-2023 [17, 35, 41]



* dane za okres od 1 września 2022 roku do 30 kwietnia 2023 roku

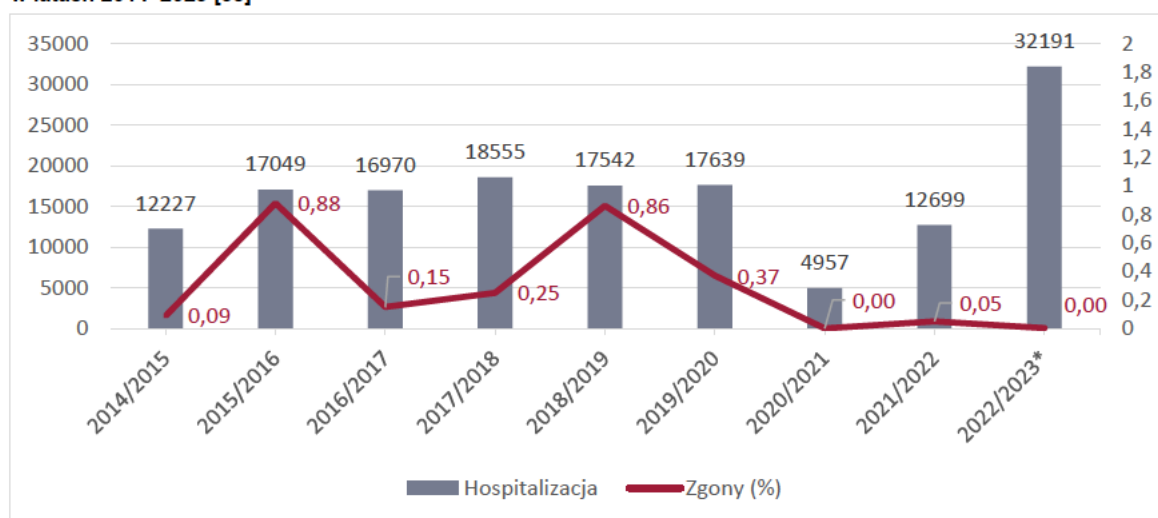
Tabela 2.

Struktura wiekowa zachorowań i podejrzeń zachorowań na gripę w Polsce w latach 2018-2023 [17, 35]

Sezon grypowy	0-4	5-14	15-64	65+	Razem
01.09.2018 – 31.08.2019	1 130 357 (24%)	969 782 (21%)	2 087 306 (45%)	444 669 (10%)	4 632 114
01.09.2019 – 31.08.2020	927 376 (23%)	868 621 (22%)	1 796 280 (45%)	376 797 (9%)	3 969 074
01.09.2020 – 31.08.2021	552 735 (25%)	354 004 (16%)	1 106 709 (50%)	217 896 (10%)	2 231 344
01.09.2021 – 31.08.2022	1 002 651 (26%)	846 659 (22%)	1 678 732 (43%)	363 415 (9%)	3 891 457
01.09.2022 – 30.04.2023	1 157 057 (21%)	1 342 861 (24%)	2 510 047 (46%)	505 272 (9%)	5 515 237

Wykres 7.

Liczba hospitalizacji z powodu grypy lub jej podejrzenia oraz odsetek zgonów z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014-2023 [35]



*dane za okres od 1 września 2022 r. do 30 kwietnia 2023 r.

Tabela 3.
Struktura przyczyn skierowania do szpitala z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2018–2023 [17]

Sezon grypowy (1.09 – 31.08)	Objawy ze strony układu krążenia	Objawy ze strony układu oddechowego	Inne przyczyny	Razem ^a
2018/2019	483	16 318	1784	17 542
2019/2020	513	16 209	2167	17 639
2020/2021	185	4 480	361	4 957
2021/2022	318	11 740	890	12 699
2022/2023 ^b	762	30 279	2 297	32 191

a) przyczyn skierowania do szpitala może być kilka; b) dane za okres od 1 września 2022 roku do 30 kwietnia 2023 roku

Tabela 4.
Struktura wiekowa pacjentów ze zgonem z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2023 [17]

Sezon grypowy (1.09 – 31.08)	0-4	5-14	15-64	65+	Razem
2014/2015	0 (0%)	0 (0%)	9 (82%)	2 (18%)	11
2015/106	3 (2%)	2 (1%)	79 (56%)	56 (40%)	140
2016/2017	0 (0%)	0 (0%)	5 (20%)	20 (80%)	25
2017/2018	0 (0%)	0 (0%)	19 (40%)	28 (60%)	47
2018/2019	1 (1%)	0 (0%)	71 (47%)	78 (52%)	150
2019/2020	0 (0%)	5 (8%)	17 (26%)	43 (66%)	65
2020/2021	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
2021/2022	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	5 (83%)	6
2022/2023 ^a	1 (1%)	0 (0%)	20 (17%)	99 (83%)	120

a) dane za okres od 1 września 2022 roku do 30 kwietnia 2023 roku

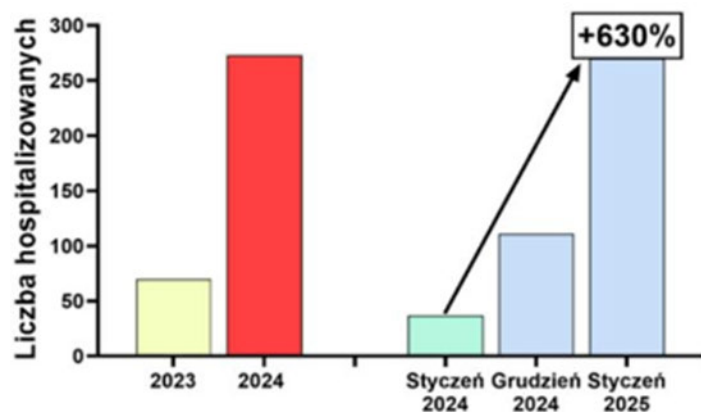
Projekt FluTer

Wyniki wieloośrodkowego projektu FluTer, prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, wskazują na istotny wzrost obciążenia oddziałów chorób zakaźnych z powodu grypy w roku 2025 względem wcześniejszych okresów. W styczniu 2025 roku liczba hospitalizacji z tego powodu była ponad sześciokrotnie wyższa niż w styczniu 2024 roku i dotyczyła głównie pacjentów w wieku powyżej 65 lat (Wykres 8) [36, 42]. Równocześnie odnotowano około czterokrotny wzrost wskaźnika śmiertelności na oddziałach zakaźnych w porównaniu z poprzednim sezonem epidemicznym (Wykres 9) [36, 42].

Zdaniem autorów projektu FluTer obserwowane dane epidemiologiczne z sezonu 2024/2025 mogą wskazywać na wystąpienie tzw. epidemii wyrównawczej po okresie pandemii COVID-19. Na skalę tego zjawiska wpływają również niekorzystne trendy demograficzne, w tym postępujące starzenie się populacji, a także wysokie rozpowszechnienie chorób przewlekłych. Dodatkowym istotnym czynnikiem pozostaje utrzymujący się od lat niski poziom wyszczepialności przeciw grypie w Polsce [42].

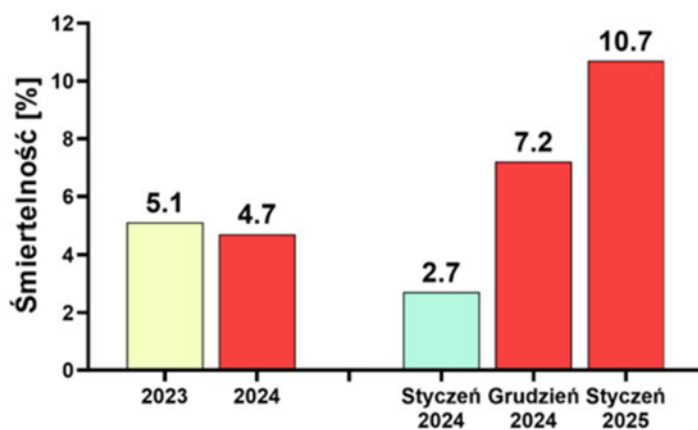
Wykres 8.

Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu grypy na oddziałach zakaźnych biorących udział w projekcie FluTer w grudniu 2024 i styczniu 2025 [36]



Wykres 9.

Wskaźnik wewnątrzszpitalnej śmiertelności pacjentów z powodu grypy odnotowany na oddziałach zakaźnych biorących udział w projekcie FluTer w grudniu 2024 i styczniu 2025 r. [42]



3. Wytyczne praktyki klinicznej

3.1. Podsumowanie zaleceń

Zgodnie z krajowymi oraz międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej, **szczepienia przeciwko grypie są zalecane – z powodów epidemiologicznych – wszystkim osobom powyżej 6. miesiąca życia**, z wyjątkiem tych, u których występują przeciwwskazania do szczepienia. Profilaktyka grypy w postaci szczepień jest szczególnie rekomendowana osobom należącym do grup zwiększonego ryzyka, w tym narażonym na ciężki przebieg choroby lub powikłania pogrypowe.

Skład szczepionek przeciwko grypie ustalany jest co roku na podstawie zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i dostosowywany do prognozowanego składu krążących szczepów wirusa w danym sezonie. Rekomendacje na sezon 2025/2026 oraz 2026/2027 dla naszej strefy geograficznej przedstawiono poniżej (Tabela 5) [1, 43].

Tabela 5.
Rekomendowany przez WHO skład szczepionek przeciw grypie

Hodowla	Rekomendowany skład szczepionek trójwalentnych na sezon 2025/2026 ^a [1]	Rekomendowany skład szczepionek trójwalentnych na sezon 2026/2027 [43]
Szczepionka hodowana na zarodkach kurzych	<ul style="list-style-type: none"> • A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 • A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) • B/Austria/1359417/2021 (linia Victoria) 	<ul style="list-style-type: none"> • A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09 • A/Darwin/1454/2025 (H3N2) • B/Tokyo/EIS13-175/2025 (linia Victoria)
Szczepionka z hodowli z linii komórkowej lub rekombinowane	<ul style="list-style-type: none"> • A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09 • A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) • B/Austria/1359417/2021 (linia Victoria) 	<ul style="list-style-type: none"> • A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09 • A/Darwin/1415/2025 (H3N2) • B/Pennsylvania/14/2025 (linia Victoria)

^aDla szczepionek czterowalentnych WHO wskazuje jako rekomendowany dodatkowy szczep B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata).

Eksperti WHO podkreślili, że trwający brak potwierdzonych przypadków krążenia wirusów grypy linii B/Yamagata od marca 2020 roku wskazuje na bardzo niskie ryzyko zakażenia tym szczepem. W związku z tym, zgodnie z wcześniejszym stanowiskiem, Komitet Doradczy WHO ds. składu szczepionek przeciw grypie uznał, że **dalsze uwzględnianie antygeny B/Yamagata w szczepionkach czterowalentnych nie jest już zasadne, a jego eliminacja ze składu szczepionek powinna zostać przeprowadzona możliwie jak najszybciej** [1].

W ślad za rekomendacjami WHO, Europejska Agencja Leków (EMA) również wydała stanowisko, zalecając **stopniowe przejście od szczepionek QIV do TIV**, które nie zawierają składnika B/Yamagata [2].

Działania WHO i EMA zostały poparte także przez opinie niezależnych ekspertów, wskazując na konieczność usunięcia z rynku szczepionek ze szczepem B/Yamagata w składzie. Jak podkreślają eksperci, systematyczne monitorowanie krążących szczepów wirusa grypy oraz odpowiednie dostosowywanie składu szczepionek ma na celu utrzymanie wysokiej skuteczności szczepień, wzmacnianie zaufania do szczepionek przeciw grypie oraz zwiększanie ich akceptacji

i wyszczepialności w populacji. Działania te zapewniają również dostępność adekwatnych opcji w przyszłym rozwoju szczepionek, przyczyniając się do zachowania istotnej roli corocznych szczepień przeciw grypie w ochronie zdrowia publicznego [8].

Aktualne rekomendacje WHO znajdują odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej na sezon 2025/2026, które przewidują pojawianie się na rynku szczepionek TIV zamiast QIV, zgodnie za stanowiskiem WHO. W polskim kalendarzu szczepień zalecanych na rok 2026 GIS nie wskazuje wprost na konieczność zastąpienia szczepionek QIV szczepionkami TIV. Dokument ten odwołuje się jednak do aktualnych zaleceń WHO, podkreślając, że skład szczepionek przeciw grypie jest uzależniony od bieżących rekomendacji Organizacji.

3.2. Analiza zidentyfikowanych wytycznych

Odnaleziono łącznie 17 opracowań dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w odniesieniu do szczepień na grypę w populacji dzieci i dorosłych (Tabela 6). Niektóre spośród dokumentów przedstawiają wytyczne na nadchodzący sezon grypowy 2026/2027.

Tabela 6.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące szczepień na grypę

Organizacja	Tematyka	Referencje
Wytyczne polskie		
Główny Inspektor Sanitarny	Program szczepień ochronnych na rok 2026	[44]
Polskie Towarzystwo Wakcynologii	Szczepienia przeciwko grypie w populacji osób starszych w Polsce – podsumowanie sezonu 2024/2025	[45]
Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Zakaźnych 2024	Zalecenia dot. koadministracji szczepionek w profilaktyce zakażeń układu oddechowego u dorosłych	[46]
Stanowisko ekspertów FluForum 2020 ^a	Profilaktyka grypy w sezonie 2020/2021	[40]
Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej 2020 ^c	Profilaktyka, diagnostyka i leczenie grypy u dorosłych – zalecenia dla lekarzy POZ	[47]
Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej 2019 ^b	Postępowanie w grypie u dzieci – zalecenia dla lekarzy POZ	[48]
Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) 2019	Ogólne wskazania dotyczące szczepień przeciwko grypie	[49]
Wytyczne zagraniczne		
Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)	Zalecane szczepionki w sezonie 2026/27	[50]
	Zalecane szczepionki w sezonie 2025/26	[51]
WHO	Zalecane szczepionki w sezonie 2025/2026	[1]
	Zalecane szczepionki w sezonie 2026/2027 ^d	[43]
Advisory Committee Statement/ National Advisory Committee on Immunization (ACS/NACI) 2025	Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek na sezon 2025/2026	[52]

Organizacja	Tematyka	Referencje
Australian Government Department of Health (AGDoH) 2025	Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek przeciwko grypie	[53]
Green Book 2025	Zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie	[54]
American Academy of Pediatrics (AAP)	Zalecenia dotyczące zapobiegania grypie u dzieci na sezon 2025-2026	[55]
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2025	Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek na sezon 2025/2026	[56]
The American Academy of Family Physicians (AAFP)	Zapobieganie i kontrola grypy sezonowej za pomocą szczepionek – rekomendacje na sezon 2025/2026	[57]
WHO The Strategic Advisory Group of Experts (WHO SAGE) 2022	Ogólne zalecenia dotyczące szczepień	[58]

a) wytyczne opracowane na podstawie rekomendacji GIS (2020) oraz ACIP (2010) – w związku z tym, że odnaleziono bardziej aktualne wersje wymienionych dokumentów, odstąpiono od prezentowania zaleceń przedstawionych w wytycznych; b) zalecenia zgodne z programem szczepień ochronnych (PSO) na 2019 roku oraz wytycznymi APP (2018-2019), ACIP (2018-2019) – w związku z tym, iż odnaleziono bardziej aktualne wersje wymienionych dokumentów, odstąpiono od prezentowania zaleceń przedstawionych w wytycznych PTMR; c) zalecenia zgodne z programem szczepień ochronnych (PSO) na 2019 roku oraz wytycznymi WHO (2019) – w związku z tym, iż odnaleziono bardziej aktualne wersje wymienionych dokumentów, odstąpiono od prezentowania zaleceń przedstawionych w wytycznych PTMR; d) uzupełniono w wersji 2.0 dokumentu.

Ogólne zalecenia dotyczące szczepień

W zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej jako rekomendowane wskazuje się szczepienia ochronne przeciwko grypie u wszystkich osób, u których nie występują przeciwwskazania do ich stosowania, w tym w szczególności w grupach ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (Tabela 7). Rekomendowane jest podawanie szczepionek przeciwko grypie razem z innymi szczepionkami (przeciwko COVID-19, pneumokokom, RSV, krztuścowo) na jednej wizycie, o ile jest to uzasadnione wskazaniami [46].

Wśród grup szczególnego ryzyka znajdują się m.in. osoby starsze oraz dzieci w wieku od 6 do 60 miesiąca, a także osoby z przewlekłymi chorobami (niezależnie od wieku). Szczepienia przeciwko grypie są również szczególnie zalecane kobietom w ciąży lub planującym ciążę, osobom otyłym oraz osobom z obniżoną odpornością.

W wytycznych zwrócono uwagę, że należy również podjąć działania zmierzające do zaszczepienia osób stanowiących ryzyko przeniesienia zakażenia na osoby z grypy ryzyka tj. personelu medycznego, pensjonariuszy ośrodków opieki długoterminowych, a także pracowników placówek sprawujących opiekę nad nimi. Szczepienia przeciwko grypie są również zalecane osobom mającym kontakt domowy lub sprawującym opiekę nad osobami dorosłymi (z podwyższonym ryzykiem ciężkich powikłań grypy) lub dziećmi (szczególnie w wieku <6 miesięcy).

Ekspertki wskazują również na pilną potrzebę zwiększenia akceptacji i dostępności szczepień przeciwko grypie wśród osób starszych w Polsce, szczególnie z wykorzystaniem szczepionek wysokodawkowych. Rekomendowane działania obejmują szeroko zakrojoną edukację społeczną w duchu „*healthy ageing*”, wsparcie dla placówek opieki długoterminowej oraz zniesienie barier finansowych. Kluczowe jest również zaangażowanie personelu medycznego oraz przeciwdziałanie dezinformacji [45].

Głównymi przeciwwskazaniami uwzględnionymi we wszystkich odnalezionych wytycznych jest układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki bądź alergia na substancje zawarte w szczepionce lub użyte podczas procesu produkcyjnego.

Tabela 7.
Zalecenia szczepień przeciwko grypie w populacji ogólnej w podziale na poszczególne grupy wiekowe

Grupa wiekowa	KLR 2019 [49]	GIS 2025 [59]	ACIP 2025 [56]	ACS/NACI 2025 [52]	Green Book 2025 [54]	AGDoH 2025 [53]	AAP [55]	AAFP [57]	WHO SAGE 2022 [58]
<6 mies.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6 – 24 mies.	✓	✓	✓ ^a	✓ ^a	✓	✓	✓	✓	✓
24 – 60 mies.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5 – 18 lat	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
18 – 49 lat	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ND	✓	✓
≥50 lat	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ND	✓	✓
>55 lat	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ND	✓	✓
≥65 lat	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ND	✓	✓

✓ Zalecane w populacji ogólnej; ✓ Szczególnie zalecane; ✓ Zalecane w wybranych grupach ryzyka; ND – nie dotyczy; a) Dzieci w wieku 6 – 59 miesięcy; c) dzieci w wieku od 2 do <17 lat; d) zalecenie dla pacjentów w grupie ryzyka
a) dzieci w wieku od 6 mies. do 10 lat; b) BMI ≥30; c) dzieci w wieku od 6 miesięcy do ukończenia 18 lat

Zalecenia dotyczące typu i walentności szczepionek

Inaktywowana szczepionka przeciw grypie zalecana jest w przypadku wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 6. miesiąc życia, u których nie występują przeciwwskazania do zastosowania tej szczepionki. U pacjentów z przeciwwskazaniami (tj. kobiety w ciąży, pacjenci z chorobami przewlekłymi itp.) nie zaleca się stosowania szczepionek żywych atenuowanych. W przypadku większości pacjentów wystarczające jest podanie jednej dawki szczepionki, natomiast dzieciom w wieku od 6 miesięcy do <9 lat, które otrzymują szczepionkę przeciwko grypie po raz pierwszy, zaleca się przyjęcie 2 dawek szczepionki (Tabela 8).

W wytycznych podkreśla się, że szczepionki przeciw grypie są przygotowywane zgodnie z rekomendacjami WHO [54]. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej uwzględniają te zalecenia, wskazując na zasadność stosowania szczepionek trójwartennych (TIV) zamiast szczepionek czterowalennych (QIV) [1, 50, 51, 54–57]. W wytycznych amerykańskich i brytyjskich przewidziano, że już od sezonu 2025/2026 dostępne będą wyłącznie preparaty TIV, co oznacza pełne odejście od stosowania szczepionek QIV [50, 51, 54–56]. Odmiennie sytuacja przedstawia się jedynie w zaleceniach australijskich, w których nadal uwzględniono szczepionki QIV; wynikało to jednak z ich dostępności w sezonie epidemicznym, którego dotyczyły te rekomendacje (2025/2026) [53].

W polskim kalendarzu szczepień zalecanych na 2026 rok nie sformułowano jednoznacznego zalecenia dotyczącego zastąpienia szczepionek czterowalentnych preparatami trójwalentnymi. GIS odwołuje się jednak do aktualnych zaleceń WHO, podkreślając, że skład szczepionek przeciw grypie jest uzależniony od bieżących rekomendacji Organizacji [44].

Tabela 8.
Rekomendowane rodzaje szczepień

Typ szczepionki	ACIP 2025 [56]	ACS/NACI 2025 [52]	JCVI 2025 [50]	AGDoH 2025 [53]	AAP [55]	AAFP [57]	WHO SAGE 2022 [58]
Szczepionki trójwalentne							
IIV3 (na bazie jaja kurzego)	≥6 mies.	≥6 mies.	<65 lat	-	≥6 mies.	-	✓ ^a
cclIV3	≥6 mies.	≥6 mies.	✓ ^a	-	≥6 mies.	-	-
HD-IIV3	≥65 lat	≥65 lat	Od 18 do 64 lat ≥65 lat	-	-	Od 18 do 64 lat ≥65 lat	-
alIV3	≥65 lat	Od 6 do 23 mies.; ≥65 lat	≥65 lat	-	-	Od 18 do 64 lat ≥65 lat	✓ ^a
RIV3	≥9 lat	≥18 lat	≥18 lat ≥65 lat	-	≥9 lat	≥65 lat	✓ ^a
LAIV3	Od 2 do 49 r.ż.	Od 2 do 59 lat	Od 2 do 18 r.ż.	-	od 2 do 49 r.ż.	✓ ^a	
Szczepionki czterowalentne							
IIV4 (na bazie jaja kurzego)	-	≥6 mies.	-	≥6 mies.	-	-	✓ ^a
cclIV4	-	≥6 mies.	-	≥6 mies.	-	-	
HD-IIV4 (na bazie jaja kurzego)	-	≥65 lat	-	≥60 lat	-	-	✓ ^a
alIV4	-	Od 6 do 23 mies.; ≥65 lat	-	≥65 lat	-	-	✓ ^a

Typ szczepionki	ACIP 2025 [56]	ACS/NACI 2025 [52]	JCVI 2025 [50]	AGDoH 2025 [53]	AAP [55]	AAFP [57]	WHO SAGE 2022 [58]
RIV4	-	≥18 lat	-	-	-	-	✓ ^a
LAIV4	-	od 2 do 59 lat	-	-	-	-	✓ ^a

Zalecenia ogólne: Dopuszczalna opcja alternatywna; **Zalecane u pacjentów z wybranymi grupami ryzyka:** Opcja alternatywna u pacjentów z wybranymi grupami ryzyka; a) według wskazań producenta szczepionki.

Szczepionki czterowalentne: RIV4 – szczepionka rekombinowana (ang. *recombinant influenza vaccine, quadrivalent*); IIV4 – szczepionka inaktywowana (ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*); LAIV4 – szczepionka żywa atenuowana (ang. *live attenuated influenza vaccine, quadrivalent*); HD-IIV4 – szczepionka inaktywowana wysokodawkowa (ang. *high-dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent*); aIIV4 – szczepionka adjuwantowa (ang. *adjuvanted inactivated influenza vaccine, quadrivalent*); **Szczepionki trójwartenne:** IIV3 – szczepionka inaktywowana (ang. *trivalent inactivated influenza vaccine*); cIIV3 – szczepionka inaktywowana, wytworzona w hodowli komórkowej (ang. *trivalent cell culture-based inactivated influenza vaccine*); HD-IIV3 – szczepionka inaktywowana wysokodawkowa (ang. *high-dose inactivated influenza vaccine, trivalent*); aIIV3 – szczepionka adjuwantowa (ang. *adjuvanted egg-based trivalent inactivated influenza vaccine*); LAIV3 – szczepionka żywa atenuowana, trójwartenna (ang. *live attenuated influenza vaccine, trivalent*); RIV3 – szczepionka rekombinowana (ang. *recombinant influenza vaccine, trivalent*).

4. Aktualne finansowanie świadczeń w danym wskazaniu

4.1. Szczepienia ochronne

Według Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026 opublikowanego jako komunikat GIS, szczepienia przeciwko grypie sezonowej znajdują się w wykazie szczepień zalecanych [44]

Na rynku polskim dostępne są obecnie (w sezonie 2025/2026) 3 szczepionki przeciw grypie:

- **Influvac Tetra®**, inaktywowana szczepionka podjednostkowa (sub-unit) zawierająca powierzchniowe białka wirusa grypy: hemaglutyninę i neuraminidazę.
- **Vaxigrip Tetra®**, inaktywowana szczepionka zawierająca rozszczepione wirusy grypy (typu split).
- **Efluelda Tetra®**, inaktywowana szczepionka zawierająca rozszczepione wirusy grypy (typu split) ze zwiększoną zawartością antygenów (*high-dose*) do podawania osobom starszym [60].

Refundowane szczepionki przeciw grypie dostępne są na receptę z 50-procentową odpłatnością. Dodatkowo, szczepionki Influvac Tetra® oraz Vaxigrip Tetra® są dostępne bezpłatnie dla dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do 18. roku życia, osób w wieku 65 lat i więcej, kobiet w ciąży oraz w okresie połogu (Tabela 9, Tabela 10) [60, 61].

Do października 2023 r. refundacją objęta była również szczepionka Fluenz Tetra® – donosowa, żywa szczepionka atenuowana, przeznaczona do stosowania w populacji pediatrycznej. Obecnie preparat ten nie jest dostępny na rynku polskim i nie znajduje się w wykazie leków refundowanych [36].

Obecnie w ramach refundacji w Polsce nie są dostępne szczepionki przeciw grypie, które odpowiadałyby aktualnym zaleceniom WHO. Wszystkie szczepionki przeciw grypie dostępne obecnie na rynku polskim są czterowalentne. Zmiany w zaleceniach WHO dotyczące składu szczepionek na sezon 2025/2026 oraz 2026/2027 omówiono w rozdziale 3.1.

Tabela 9.
Dostępne w Polsce szczepienia przeciw grypie – warunki refundacyjne

Wskazanie refundacyjne	Influvac Tetra®	Vaxigrip Tetra®	Efluelda Tetra®
Dzieci i młodzież w wieku od 6 m.ż do 18. r.ż.	Bezpłatnie	Bezpłatnie	-
Kobiety w ciąży	Bezpłatnie	Bezpłatnie	-
Osoby w wieku 18-64 lat	50%	50%	50% ^a
Osoby w wieku 65+	Bezpłatnie	Bezpłatnie	50%

Na zielonym tle wpisano poziom odpłatności szczepionki w danej populacji.

a) wskazanie rejestracyjne preparatu ogranicza populację do osób w wieku 60+.

Tabela 10.
Dostępne w Polsce szczepienia przeciw grypie – wartość refundacji [61]

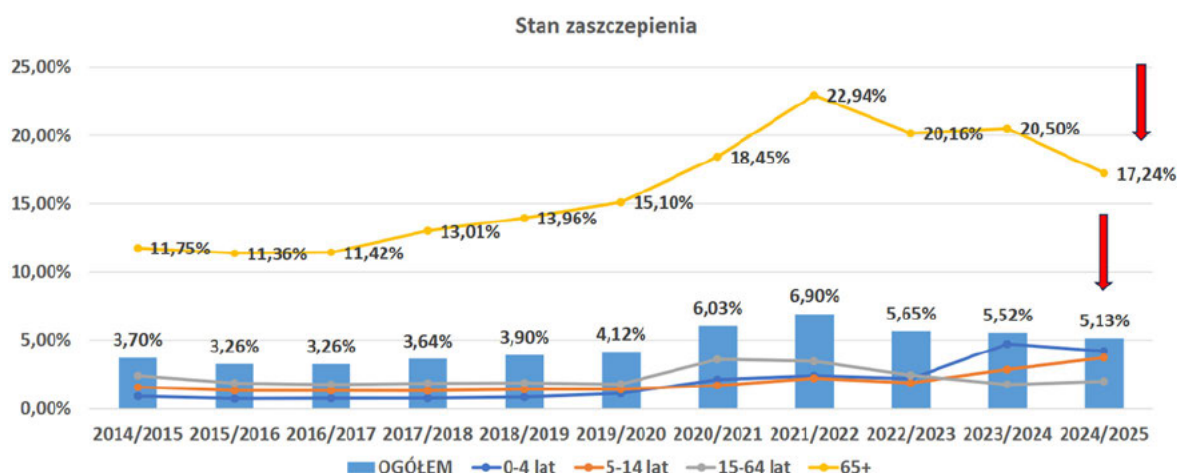
Nazwa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gr. limitowa: 247.0, Szczepionki przeciw grypie				
Influvac Tetra®	40,61 zł	52,81 zł	52,81 zł	26,41 zł
Vaxigrip Tetra®	41,04 zł	53,26 zł		26,86 zł
Gr. limitowa: 247.2, Szczepionki przeciw grypie - wysokodawkowe				
Efluelda Tetra®	138,36 zł	163,44	163,44 zł	81,72 zł

Jak przedstawiono w Raporcie Epidemiologicznym Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Chorób Infekcyjnych (OPZCI), średni poziom wyszczepialności przeciw grypie w populacji polskiej w latach 2014–2025 wahał się od 3% do 7% (Wykres 10).

W sezonie 2024/2025 odnotowano wyszczepialność na poziomie 5,13% w populacji ogólnej, przy czym najwyższy odsetek zaszczepionych zaobserwowano w grupie osób powyżej 65. roku życia.

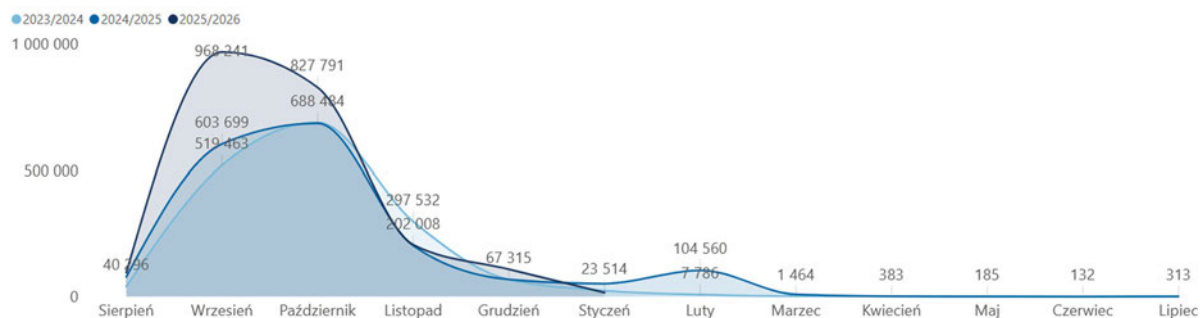
W sezonie grypowym 2025/2026 (stan na dzień 11.01.2026 r.) przeciwko grypie w Polsce zaszczepiło się 2,22 mln osób, co oznacza wyraźny wzrost w porównaniu z poprzednimi sezonami. W sezonie 2024/2025 liczba zaszczepionych wyniosła bowiem 1,81 mln osób, natomiast w sezonie 2023/2024 – 1,65 mln (Wykres 11) [37].

Wykres 10.
Poziom wyszczepialności przeciwko grypie w populacji polskiej [10]

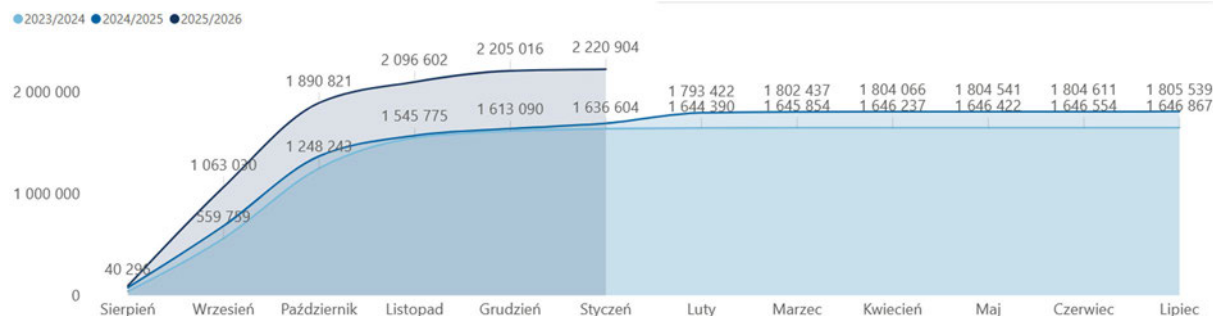


Wykres 11.
Liczba osób zaszczepionych przeciwko grypie w sezonach epidemicznych od 2023 r.: w poszczególnych miesiącach (A) oraz przyrostowo (B) [37]

A



B



Stan danych z dnia 11.01.2026 r.

4.2. Profilaktyka farmakologiczna

Żaden z leków przeciwwirusowych stosowanych w profilaktyce zakażeń wirusem grypy nie jest aktualnie objęty refundacją na terenie naszego kraju [61].

5. Rekomendacje finansowe

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących stosowania szczepionki na grypę Influvac® przeszukano strony uznanych agencji HTA oraz instytucji ochrony zdrowia działających na terenie.

- Polski (AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji),
- Wielkiej Brytanii (NICE, ang. National Institute for Health and Care Excellence),
- Szkocji (SMC, ang. Scottish Medicines Consortium),
- Irlandii (NCPE, ang. National Centre for Pharmacoeconomics),
- Australii (PBAC, ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee),
- Kanady (CDA, ang. Canada's Drug Agency),
- Francji (HAS, fr. Haute Autorité de Santé),
- Niemiec (IQWiG, niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).

Jedyną instytucją, która opublikowała rekomendację refundacyjną dotyczącą szczepionki Influvac, jest francuska agencja HAS [63]. Agencja ta wydała pozytywną opinię w zakresie stosowania szczepionki w profilaktyce grypy u dorosłych oraz dzieci od 6. miesiąca życia, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami szczepień.

Tabela 11.
Rekomendacje finansowe agencji HTA dot. finansowania szczepionki na grypę Influvac®

Agencja HTA	AOTMiT	NICE	SMC	NCPE	PBAC	CDA	HAS	IQWiG
Rekomendacja	-	-	-	-	-	-	Pozytywna [63]	-

6. Plan i zakres analizy klinicznej

6.1. Definicja problemu zdrowotnego

W wyniku analizy problemu decyzyjnego przygotowano propozycję PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) (Tabela 12). Charakterystykę ocenianej interwencji oraz komparatora przedstawiono w Aneks A.

Tabela 12.
Definiowanie problemu decyzyjnego – etap I

Obszar	Definicja
Populacja	Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.
Interwencja	Produkt leczniczy Influvac (trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie; TIV - <i>trivalent influenza vaccine</i>)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Influvac Tetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie; QIV - <i>quadrivalent influenza vaccine</i>), • Vaxigrip Tetra (QIV), • Vaxigrip (TIV)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność szczepionki (immunogenność) • Laboratoryjnie potwierdzona grypa • Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa

6.2. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami WHO oraz EMA rekomendowane jest stopniowe wycofywanie dotychczas stosowanych szczepionek czterowalentnych na rzecz szczepionek trójwalentnych (szczegóły w Rozdziale 3). Aby dostosować praktykę kliniczną do tych wytycznych, konieczna jest zmiana w refundowanych preparatach tak, by odpowiadały nowym rekomendacjom.

W związku z tym wnioskujemy o objęcie refundacją **trójwalentnej szczepionki Influvac®**, bez zmiany **populacji** objętej refundacją. Zakres wskazań pozostaje niezmienny i obejmuje populację dorosłych oraz dzieci od 6. miesiąca życia, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być technologia, która zostanie zastąpiona w wyniku wdrożenia nowego preparatu. Głównym komparatorem jest więc **Influvac Tetra®** – szczepionka tego samego producenta, o identycznym wskazaniu, mechanizmie działania i typie (inaktywowana, podjednostkowa), różniąca się jedynie składem antygenowym – obecnością dodatkowego szczepu wirusa grypy typu B (linia Yamagata). Dodatkowo jako komparatory w analizach HTA uwzględniono także inne preparaty stosowane w analizowanej populacji, w tym refundowaną szczepionkę **Vaxigrip Tetra®** oraz jej trójwalentny odpowiednik – **Vaxigrip®**. Choć ten ostatni preparat

nie podlega obecnie finansowaniu ze środków publicznych, można przypuszczać, że – analogicznie do preparatów Influvac® / Influvac Tetra® – w odpowiedzi na zalecenia WHO dotyczące składu szczepionek przeciw grypie, nastąpi przejście z preparatów czterowalentnych na trójwalentne.

W refundacji znajduje się również preparat Efluelda Tetra® – czterowalentna, inaktywowana szczepionka wysokodawkowa przeznaczona dla osób w wieku 60 lat lub starszych. Należy jednak podkreślić, że jest to szczepionka innego typu niż pozostałe komparatory oraz analizowana interwencja – stanowi preparat wysokodawkowy (*high-dose*) stosowany w ograniczonej populacji pacjentów, podczas gdy zarówno szczepionki Influvac®, jak i Vaxigrip® są preparatami o standardowej dawce (*standard-dose*) i szerszym wskazaniu rejestracyjnym. Dodatkowo preparaty te są finansowane w ramach odrębnych grup limitowych – szczepionki standardowej dawki (m.in. Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra®) w grupie 247.0, natomiast szczepionki wysokodawkowe (Efluelda Tetra®) w grupie 247.2, co wskazuje na ich odrębne miejsce w systemie refundacyjnym oraz brak bezpośredniej zamienności terapeutycznej.

W związku z powyższym można przypuszczać, że wprowadzenie nowego produktu do refundacji (Influvac) nie będzie prowadziło do zastępowania szczepionki Efluelda Tetra® ani jej trójwalentnego odpowiednika (Efluelda®). Decyzja dotycząca zastosowania szczepionki wysokodawkowej lub standardowej podejmowana jest bowiem na wcześniejszym etapie i można przyjąć, że preparaty te nie są stosowane zamiennie. Dodatkowo dane z aktualnej praktyki klinicznej wskazują na bardzo niskie wykorzystanie szczepionki Efluelda Tetra®, co potwierdza, że jest ona stosowana wyłącznie w wyselekcjonowanej populacji pacjentów.

6.3. Zakres analizy klinicznej

W celu identyfikacji badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorami przeprowadzono przegląd systematyczny bezpośrednich badań randomizowanych (etap I).

Ze względu na to, że dla zadanego pytania klinicznego w ramach etapu I zidentyfikowano jedynie ograniczone dane – badania oceniające Influvac® w porównaniu z Influvac Tetra® jedynie w zakresie punktów końcowych dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa – zakres analizy rozszerzono o etap II, tj. przegląd parasolowy ukierunkowany na ocenę wpływu TIV na istotne klinicznie punkty końcowe dot. skuteczności i bezpieczeństwa, w porównaniu z preparatami QIV.

W ramach etapu III przeprowadzono przegląd badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych produktów leczniczych uwzględnionych w analizie, rozszerzając przeszukiwanie względem etapu I o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Szczegółową metodykę analizy klinicznej Aneks A. Poniżej zestawiono najważniejsze założenia dla poszczególnych etapów analizy (Tabela 13).

Tabela 13.
Podsumowanie założeń dla kolejnych etapów analizy klinicznej

Obszar	Etap I	Etap II	Etap III
Opis	Przegląd w kierunku badań randomizowanych (RCT, ang. <i>Randomized clinical trials</i>) bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami	Przegląd parasolowy ukierunkowany na ocenę wpływu TIV (niezależnie od preparatu) na istotne klinicznie punkty końcowe dot. skuteczności i bezpieczeństwa, w porównaniu z QIV	Przegląd w kierunku badań bezpośrednio porównujących skuteczność analizowanych szczepionek przeciw grypie z uwzględnieniem konkretnych preparatów (produktów leczniczych)
Populacja	Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.	Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca	Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Influvac (TIV) 	<ul style="list-style-type: none"> • TIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Influvac (TIV) lub w przypadku braku dostępności takich badań Influvac Tetra (QIV)^a
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Influvac Tetra (QIV), • Vaxigrip Tetra (QIV), • Vaxigrip (TIV) 	<ul style="list-style-type: none"> • QIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Influvac Tetra (QIV), • Vaxigrip Tetra (QIV), • Vaxigrip (TIV)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność • Grypa potwierdzona laboratoryjnie • Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> • Grypa potwierdzona laboratoryjnie • Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> • Grypa potwierdzona laboratoryjnie • Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy • Śmiertelność
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami, niezależnie od metodyki

Zakres analizy został rozszerzony w odpowiedzi na pismo AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA (v.2.0). Zmiany w protokole przeglądu opisano w Aneks B. a) ze względu na ograniczoną dostępność tego typu danych dopuszczono uwzględnienie także badań porównujących preparat Influvac Tetra® z pozostałymi komparatorami.

7. Wyniki analizy klinicznej

7.1. Etap I – Influvac® vs komparatory (badania RCT)

7.1.1. Wyniki przeszukania

Zidentyfikowano dwa badania pierwotne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo przedmiotowej interwencji – szczepionki Influvac® (TIV) – z jednym z komparatorów Influvac Tetra®, w populacji osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych oraz w grupie dzieci i młodzieży.

W obu badaniach ocenę oparto na analizie stężenia przeciwciał oznaczanych testem zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, *hemagglutination-inhibition*) po podaniu inaktywowanej szczepionki przeciw grypie. Choć parametr ten nie jest bezpośrednio skorelowany z kliniczną ochroną przed zachorowaniem na grypę, jest on powszechnie stosowany jako standardowy wskaźnik aktywności immunologicznej szczepionek [64]. Celem badań było wykazanie nie gorszości (*non-inferiority*) szczepionki QIV względem TIV w zakresie odpowiedzi immunologicznej wobec wszystkich szczepów wirusa zawartych w obu szczepionkach, a także wyższości (*superiority*) QIV względem dodatkowych szczepów obecnych wyłącznie w szczepionce czterowalentnej.

Nie zidentyfikowano badań RCT, które oceniałyby preparat Influvac® w porównaniu z Influvac Tetra® w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących skuteczności, ani badań porównujących go z innymi preparatami.

7.1.2. Charakterystyka badań

Van de Witte 2018

Porównania aktywności szczepionki Influvac® (szczepionka inaktywowana TIV) ze szczepionką czterowalentną Influvac Tetra® (szczepionka inaktywowana QIV) dokonano w pracy Van de Witte 2018 (INFQ3001) – randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3., zaprojektowanym w celu oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa przedmiotowej interwencji.

Do badania włączono łącznie 1930 pacjentów, z czego 1538 zostało zrandomizowanych do grupy QIV (antygeny dla szczepów A(H1N1), A(H3N2), B/Victoria, B/Yamagata) zaś 442 osoby otrzymały dawkę TIV (odpowiednio 221 osób z antygenami szczepu B/Yamagata, A(H1N1) i A(H3N2) oraz 221 osób z antygenami szczepu B/Victoria, A(H1N1) i A(H3N2)). Szczepionki podawano w jednej dawce domięśniowej 0,5 ml.

Skuteczność (immunogenność) i bezpieczeństwo szczepień oceniano 22 dni po zastosowaniu szczepionek. Dodatkowo SAE oraz wystąpienie nowych chorób przewlekłych oceniano do 183 dni po otrzymaniu szczepienia.

Na podstawie oceny wiarygodności przeprowadzonej za pomocą skali Cochrane (RoB2) ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Van de Witte 2018 uznano za niskie.

Dokładną charakterystykę badania Van de Witte 2018 oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w aneksie.

Vesikari 2020

Badanie Vesikari 2020 to randomizowane, podwójnie zaślepienie trójramienne badanie oceniające immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki QIV (Influvac Tetra®) w porównaniu z TIV wśród dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat.

Do badania włączono 1200 pacjentów, którzy byli losowo przydzielani do grup QIV (n = 402), TIV_(Vic) ze szczepem B z linii Victoria (n = 404) lub TIV_(Yam) ze szczepem B z linii Yamagata (n = 394). Pacjentów podzielono na grupy wiekowe w stosunku 2:1: małe dzieci (3-8 lat) oraz starsze dzieci i młodzież (9-17 lat). Immunogenność oceniano do 29 dnia lub 57 dnia od podania pierwszej dawki szczepionki. Bezpieczeństwo było oceniane do 6 miesięcy po szczepieniu.

Na podstawie oceny wiarygodności przeprowadzonej za pomocą skali Cochrane (RoB2) ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Vesikari 2020 uznano za niskie.

Dokładną charakterystykę badania Vesikari 2020 oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w aneksie.

7.1.3. Wyniki badań klinicznych

7.1.3.1. Aktywność immunologiczna

W badaniach zaobserwowano, że zarówno w populacji osób starszych, dorosłych, młodzieży, jak i dzieci, obie szczepionki wykazują zbliżoną aktywność immunologiczną, wyrażoną jako średnie geometryczne miano przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) – ang. *geometric mean titre*, GMT – przeciwciał swoistych dla szczepów zawartych w preparatach (Tabela 14). Analiza poziomu odpowiedzi serologicznej wskazuje, że znamienna różnica immunologiczna między QIV a TIV występuje wyłącznie w przypadku porównania dotyczącego dodatkowego szczepu typu B, obecnego jedynie w szczepionce czterowalentnej.

Po szczepieniu odwrócone skumulowane krzywe rozkładu mian analizowanych przeciwciał (HI i VN (ang. *virus neutralization*)) dla szczepów grypy należących do wspólnej linii były zbliżone, co wskazuje

na porównywalną aktywność immunologiczną obu ocenianych szczepionek wobec tych samych szczepów wirusa (Rysunek 1, Rysunek 2).

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że celem badań było wykazanie nie gorszości QIV względem TIV, co zostało potwierdzone zarówno w badaniu Van de Witte 2008, jak i Vesikari 2020 – w każdym przypadku górna granica 95% przedziału ufności dla GMR przeciwciał HI swoistych dla danego szczepu nie przekroczyła predefiniowanego marginesu 1,5 (Rysunek 3, Rysunek 5). Większą skuteczność QIV względem TIV wykazano natomiast (zgodnie z planem analizy statystycznej badań) wyłącznie w odniesieniu do aktywności względem przeciwciał swoistych dla szczepów B obecnych tylko w składzie szczepionki QIV (Rysunek 4, Rysunek 6).

Tabela 14.
Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w populacji badaniu Van de Witte 2018 oraz Vesikari 2020

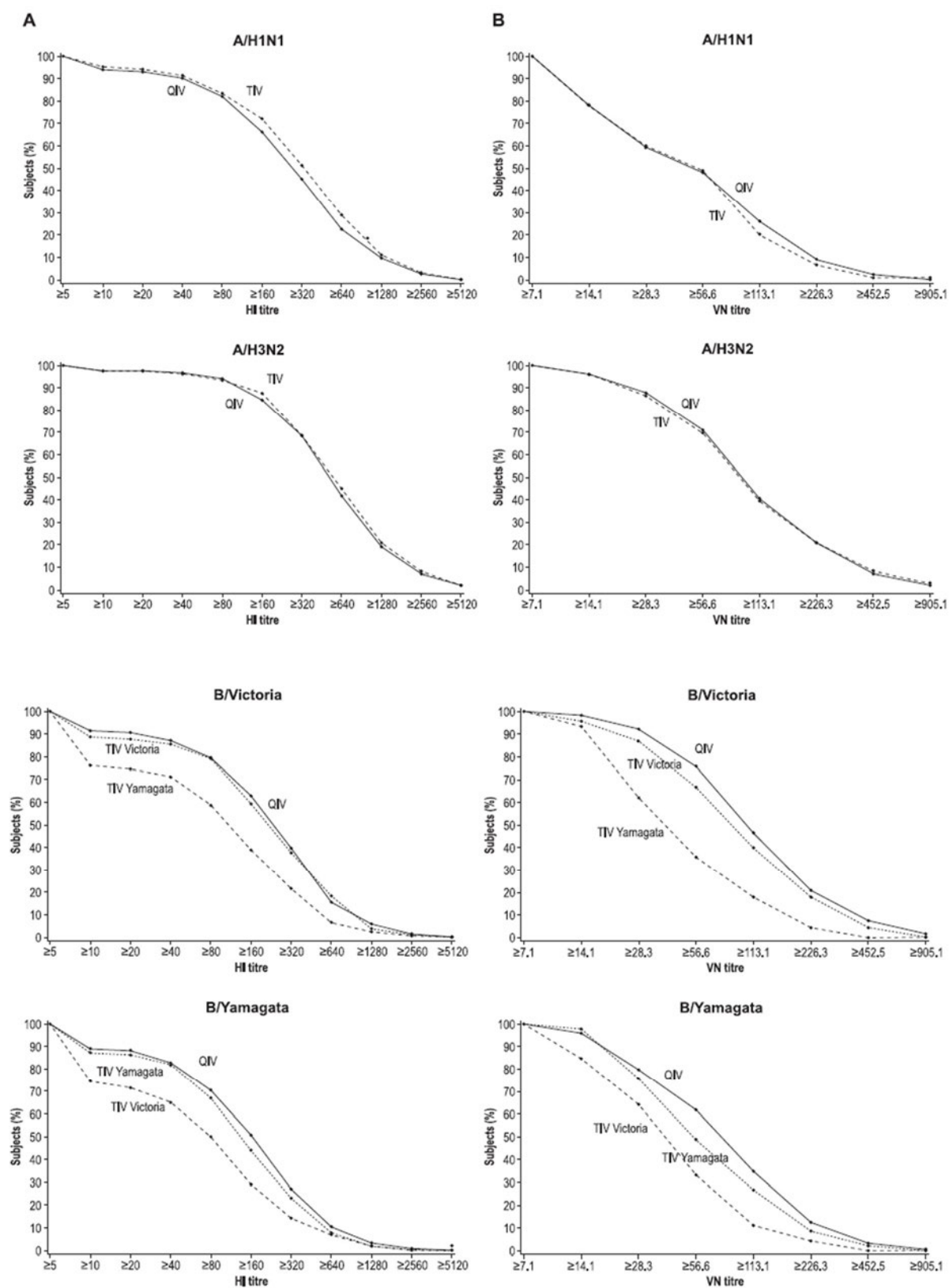
Antygen szczepu	Grupa	GMT (SD) po szczepieniu (Van de Witte 2018)		GMT (SD) po szczepieniu (Vesikari 2020)		
		Populacja osób dorosłych (18-60 lat)	Populacja osób starszych ≥61	Populacja dzieci unprimed (3-8 lat)	Populacja dzieci primed (3-8 lat)	Populacja dzieci (9-17 lat)
A(H3N2)	TIV ^a	473,5 (3,7)	357,4 (3,7)	1328,4 (3,4)	986,1 (3,7)	1283,3 (3,1)
	QIV	442,4 (3,2)	348,5 (3,8)	1423,6 (3,5)	1026,7 (3,3)	1072,1 (2,7)
A(H1N1)	TIV ^a	310,1 (3,9)	157,7 (4,0)	666,0 (3,3)	455,8 (3,7)	784,5 (2,8)
	QIV	272,2 (3,7)	127,2 (4,2)	640 (2,7)	399,5 (4,1)	637,5 (2,6)
B/Vic	TIV _(Vic)	184,7 (4,5)	106,6 (4,6)	295,4 (4,9)	316,6 (4,0)	496,0 (4,7)
	TIV _(Yam)	85,1 (5,1)	48,0 (5,6)	65,7 (6,8)	81,8 (6,6)	206,8 (4,8)
	QIV	214,0 (3,6)	109,4 (4,7)	249,4 (4,4)	291,5 (3,9)	396,9 (4,3)
B/Yam	TIV _(Vic)	81,7 (4,8)	27,3 (4,3)	11,8 (4,4)	84,3 (5,1)	56,6 (6,6)
	TIV _(Yam)	128,7 (3,8)	57,4 (4,2)	344,0 (3,0)	177,8 (4,5)	332,1 (4,9)
	QIV	162,5 (3,8)	63,7 (4,1)	268,0 (3,4)	234,1 (4,1)	352,6 (3,7)

a) analiza łączna dla TIV.

Znamiennie niższa aktywność w porównaniu do komparatora - GMT względem szczepu niezawartego w analizowanej szczepionce.

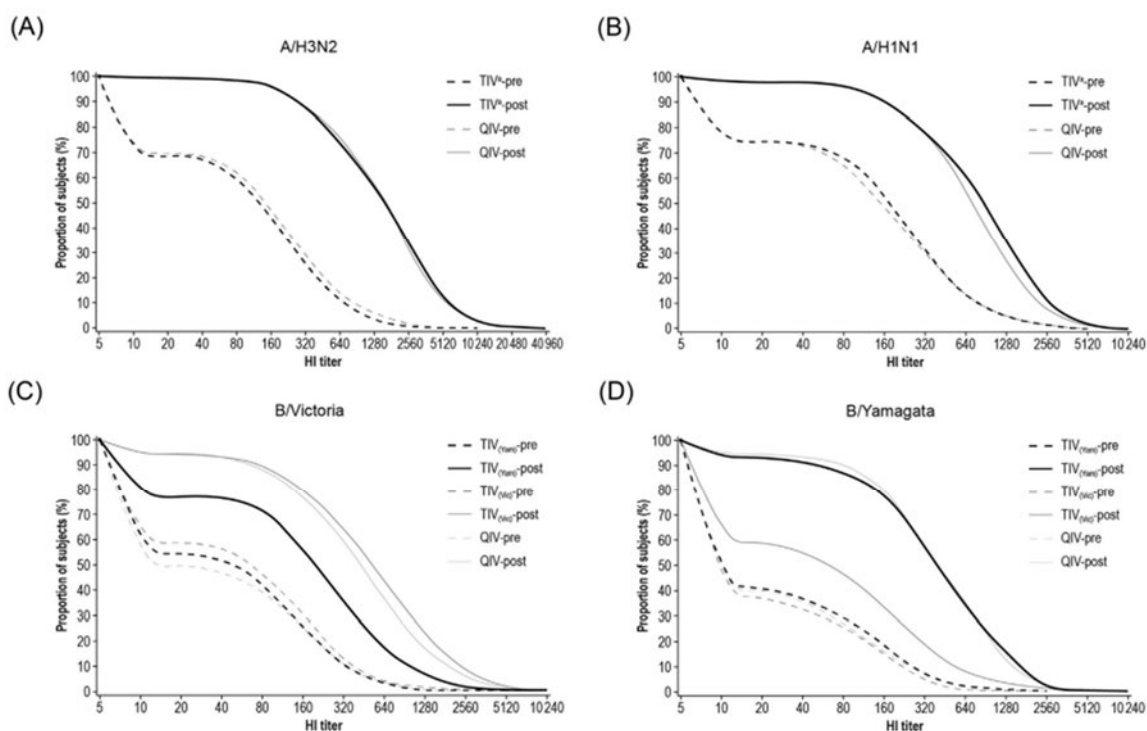
Rysunek 1.

Odwrócone skumulowane krzywe rozkładu mian przeciwciał HI (A) oraz VN (B) u osób ≥ 18 . roku życia przed i po szczepieniu szczepionką QIV lub TIV, dla każdego z czterech szczepów wirusa; badanie Van de Witte 2018



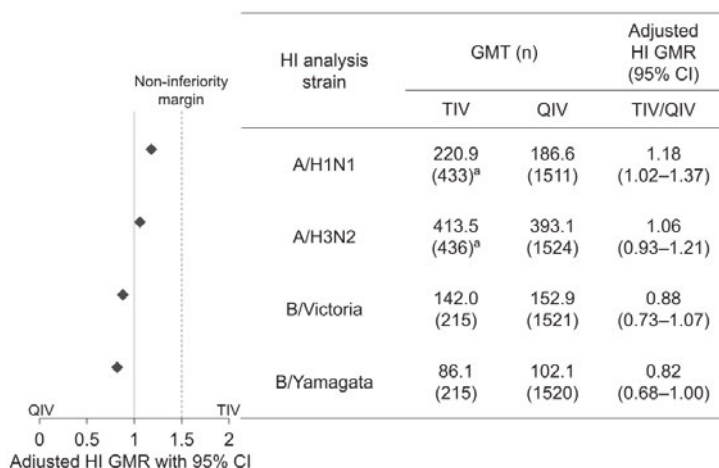
Rysunek 2.

Odwrócone skumulowane krzywe rozkładu mian przeciwciał HI przed i po szczepieniu dla szczepów A(H3N2) (A), A(H1N1) (B), B/Victoria (C) oraz B/Yamagata (D) u osób zaszczepionych szczepionką QIV, TIV(viC) lub TIV(yaM); badanie Vesikari 2020

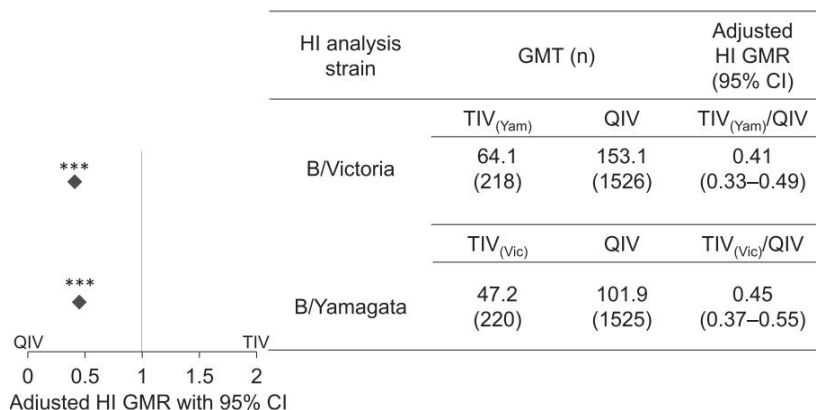


Rysunek 3.

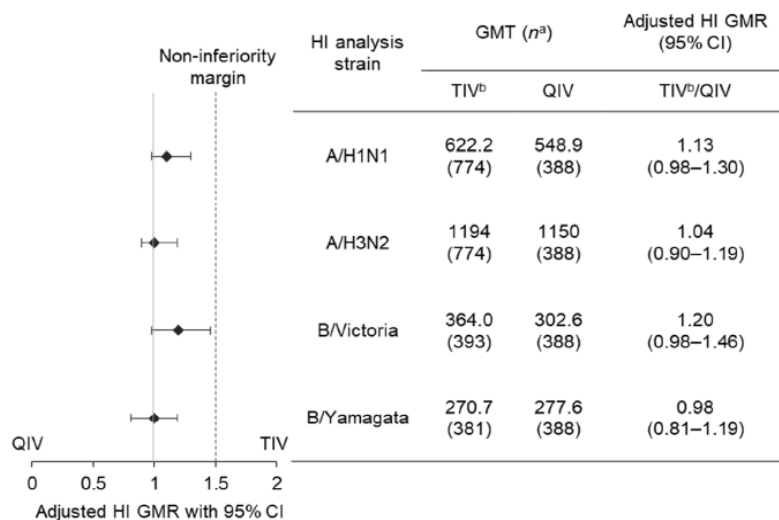
Analiza *non-inferiority* dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy nieróżnicujące (szczepionki zawierają te same antygeny); badanie Van de Witte 2018



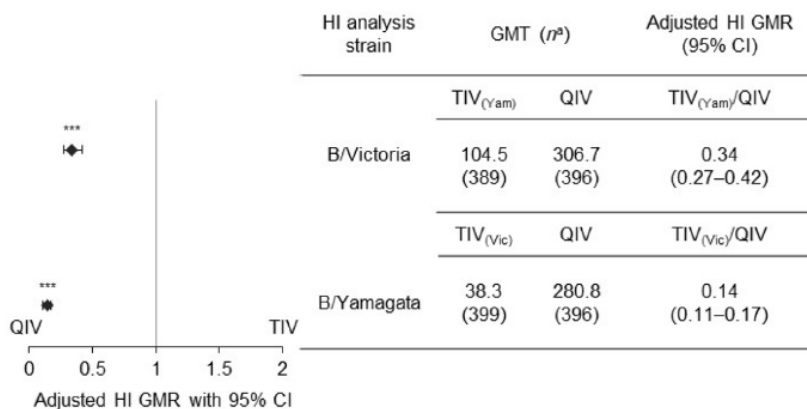
Rysunek 4.
Analiza superiority dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥18 lat – szczepy dodatkowe (różnicujące) zawarte tylko w QIV; badanie Van de Witte 2018



Rysunek 5.
Analiza non-inferiority dla immunogenności u pacjentów włączonych do badania Vesikari 2020



Rysunek 6.
Analiza superiority dla immunogenności u pacjentów włączonych do badania Vesikari 2020



7.1.3.2. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil bezpieczeństwa szczepionki TIV jest porównywalny ze szczepionką QIV. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy preparatami w zakresie ryzyka wystąpienia AE, SAE, AE związanych z interwencją, AE prowadzących do przerwania udziału w badaniu ani zgonów w początkowym okresie obserwacji (faza immunizacji) – niezależnie od analizowanej grupy wiekowej (Tabela 15, Tabela 16).

Również w fazie długoterminowej obserwacji nie zaobserwowano różnic w tych punktach końcowych wśród osób dorosłych do 60. roku życia oraz w populacji dzieci i młodzieży. W grupie osób starszych (≥ 61 lat) zaobserwowano natomiast wyższą częstość SAE oraz nowych zachorowań na choroby przewlekłe (NCI, ang. *new chronic illness*) w grupie osób zaszczepionych TIV w porównaniu z QIV. Żadne z tych zdarzeń nie zostało ocenione jako potencjalnie związane z zastosowaną interwencją.

W długoterminowej fazie obserwacji w obu badaniach nie odnotowano zdarzeń prowadzących do przerwania udziału w badaniu ani zgonów, z wyjątkiem jednego przypadku w grupie QIV w badaniu van de Witte 2018.

W populacji osób dorosłych (zarówno < 60 . roku życia, jak i w grupie starszych pacjentów) do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy, zmęczenie oraz ból w miejscu podania szczepionki (Tabela 17, Rysunek 7, Rysunek 8). Statystycznie istotne różnice pomiędzy szczepionkami odnotowano w przypadku bólu stawów i rumienia – ryzyko ich wystąpienia było odpowiednio o 60% i 87% niższe w grupie otrzymującej TIV w porównaniu do QIV.

W grupie dzieci i młodzieży wśród działań niepożądanych występujących u ponad 10% pacjentów raportowano także: drażliwość, senność, utratę apetytu, objawy żołądkowo-jelitowe, ból mięśni, złe samopoczucie oraz – w przypadku reakcji miejscowych – rumień, obrzęk i stwardnienie w miejscu podania (Tabela 18, Rysunek 9). Istotną statystycznie różnicę pomiędzy TIV i QIV odnotowano jedynie w odniesieniu do objawów żołądkowo-jelitowych, których ryzyko wystąpienia było o 36% niższe w grupie szczepionej TIV.

Tabela 15.
Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych w ramach badania van de Witte 2018

Punkt końcowy	Populacja dorosłych 18-60 lat				Populacja dorosłych ≥61			
	TIV (N=222) ^a , n (%)	QIV (N=768), n (%)	TIV vs QIV		TIV (N=219) ^a , n (%)	QIV (N=767), n (%)	TIV vs QIV	
			RR [95% CI]	RD [95%CI]			RR [95% CI]	RD/NNI [95%CI]
Faza immunizacji (do 22 po szczepieniu)								
AE – dowolne (<i>unsolicited</i>)	8 (3,6)	37 (4,8)	0,75 [0,35; 1,58]	-0,01 [-0,04; 0,02]	6 (2,7)	29 (3,8)	0,72 [0,30; 1,72]	-0,01 [-0,04; 0,02]
SAE	0 (0)	2 (0,3)	0,69 [0,03; 14,31]	-0,003 [-0,010; 0,005]	1 (0,5)	4 (0,5)	0,88 [0,10; 7,79]	-0,001 [-0,011; 0,010]
AE z możliwością związku przyczynowego	2 (0,9)	4 (0,5)	1,73 [0,32; 9,38]	0,004 [-0,010; 0,017]	2 (0,9)	6 (0,8)	1,17 [0,24; 5,74]	0,001 [-0,013; 0,015]
AE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	0 (0)	x	x	0 (0)	0 (0)	x	x
Zgon	0 (0)	0 (0)	x	x	0 (0)	0 (0)	x	x
Długoterminowa ocena bezpieczeństwa (22-183 dni od szczepienia)								
SAE	4 (1,8)	10 (1,3)	1,38 [0,44; 4,37]	0,00 [-0,01; 0,02]	9 (4,1)	4 (1,8)	7,88 [2,45; 25,34]	NNH = 27 [15; 109]
NCI	3 (1,4)	10 (1,3)	1,04 [0,29; 3,74]	0,00 [-0,02; 0,02]	5 (2,3)	3 (1,4)	5,84 [1,41; 24,23]	0,019 [-0,001; 0,039]
SAE/NCI z możliwością związku przyczynowego	0 (0)	0 (0)	x	x	0 (0)	0 (0)	x	x
AE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	1 (0,1)	1,15 [0,05; 28,12]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0 (0)	0 (0)	x	x
Zgon	0 (0)	1 (0,1)	1,15 [0,05; 28,12]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0 (0)	0 (0)	x	x

Bold – wyniki istotne statystycznie; NCI – nowe choroby przewlekłe

a) analiza łączna dla TIV.

Tabela 16.

Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w trakcie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w ramach badania Vesikari 2020

Punkt końcowy	TIV (N=798) ^a , n (%)	QIV (N=402), n (%)	TIV vs QIV	
			RR [95% CI]	RD [95% CI]
Faza immunizacji				
Dowolne TEAE	180 (22,6)	76 (18,9)	1,19 [0,94; 1,52]	0,04 [-0,01; 0,08]
TESAE	4 (0,5)	2 (0,5)	1,01 [0,19; 5,48]	0,00 [-0,01; 0,01]
TEAE z możliwością związku przyczynowego	12 (1,5)	3 (0,7)	2,02 [0,57; 7,10]	0,008 [-0,004; 0,019]
TEAE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	0 (0)	x	x
Zgon	0 (0)	0 (0)	x	x
Długoterminowa ocena bezpieczeństwa				
TESAE	4 (0,5)	2 (0,5)	1,01 [0,19; 5,48]	0,00 [-0,01; 0,01]
NCI	3 (0,4)	0 (0)	3,53 [0,18; 68,19]	0,004 [-0,002; 0,009]
AESI	1 (0,1)	1 (0,2)	0,50 [0,03; 8,03]	-0,001 [-0,007; 0,004]
TESAE/NCI/AESI z możliwością związku przyczynowego	0 (0)	0 (0)	x	x
TEAE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	0 (0)	x	x
Zgon	0 (0)	0 (0)	x	x

AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, NCI – nowe choroby przewlekłe, TESAE – poważne zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem

a) Analiza łączna dla TIV

Tabela 17.

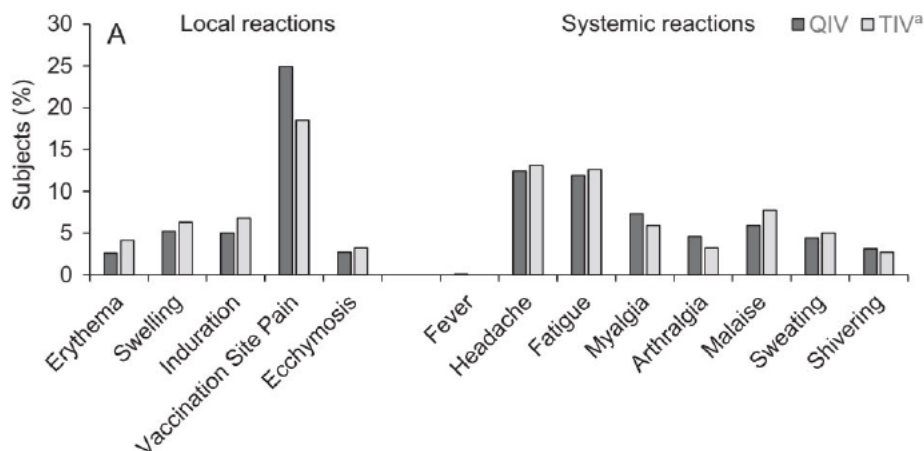
Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe w populacji dorosłych i osób starszych (18-60; ≥61) w badaniu Van de Witte 2018

Punkt końcowy	Populacja dorosłych 18-60				Populacja dorosłych ≥61			
	TIV (N=222), n (%)	QIV (N=768), n (%)	TIV vs QIV		TIV (N=219), n (%)	QIV (N=767), n (%)	TIV vs QIV	
			RR [95% CI]	RD/NNH (95% CI)			RR [95% CI]	RD/NNH (95% CI)
Zdarzenia ogólnoustrojowe								
Ból głowy	29 (13,1)	95 (12,4)	1,06 [0,72; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	16 (7,2)*	61 (7,9)*	0,92 [0,54; 1,56]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Zmęczenie	28 (12,5)	99 (12,9)	0,98 [0,66; 1,45]	-0,003 [-0,052; 0,047]	15 (6,8)	77 (10,6)	0,68 [0,40; 1,16]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Ból mięśni*	13 (5,8)	57 (7,4)	0,79 [0,44; 1,41]	-0,02 [-0,05; 0,02]	11 (4,9)	57 (7,5)	0,68 [0,36; 1,27]	-0,02 [-0,06; 0,01]
Ból stawów*	8 (3,5)	37 (4,8)	0,75 [0,35; 1,58]	-0,01 [-0,04; 0,02]	5 (2,2)	44 (5,7)	0,40 [0,16; 0,99]	NNH = 28 [16; 113]
Złe samopoczucie*	17 (7,5)	45 (5,9)	1,31 [0,76; 2,24]	0,02 [-0,02; 0,06]	9 (4,3)	47 (6,1)	0,67 [0,33; 1,35]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Pocenie się*	11 (4,9)	32 (4,2)	1,19 [0,61; 2,32]	0,01 [-0,02; 0,04]	9 (4,0)	45 (5,9)	0,70 [0,35; 1,41]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Dreszcze*	6 (2,8)	24 (3,1)	0,86 [0,36; 2,09]	-0,004 [-0,029; 0,020]	6 (2,7)	35 (4,6)	0,60 [0,26; 1,41]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Gorączka*	0	1 (<1)	0,15 [0,05; 28,12]	-0,001 [-0,008; 0,006]	2 (1,0)	7 (1,0)	1,00 [0,21; 4,78]	0,00 [-0,01; 0,01]
Zdarzenia miejscowe								
Ból w miejscu podania	41 (18,5)	191 (24,9)	0,74 [0,549; 1,005]	-0,064 [-0,124; - 0,005]	13 (5,8)	58 (7,6)	0,78 [0,44; 1,41]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Rumień*	9 (3,9)	21 (2,7)	1,48 [0,69; 3,19]	0,01 [-0,02; 0,04]	1 (<1)	27 (3,5)	0,13 [0,02; 0,95]	NNH = 32 [21; 67]
Obrzęk*	14 (6,2)	39 (5,1)	1,24 [0,69; 2,25]	0,01 [-0,02; 0,05]	7 (3,3)	37 (4,8)	0,66 [0,30; 1,47]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Stwardnienie*	15 (6,7)	38 (5)	1,37 [0,77; 2,44]	0,02 [-0,02; 0,05]	5 (2,1)	29 (3,8)	0,60 [0,24; 1,54]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Wybroczyny*	8 (3,4)	22 (2,9)	1,26 [0,57; 2,79]	0,01 [-0,02; 0,03]	4 (1,7)	21 (2,7)	0,67 [0,23; 1,92]	-0,01 [-0,03; 0,01]

*Dane procentowe odczytane z wykresu

Rysunek 7.

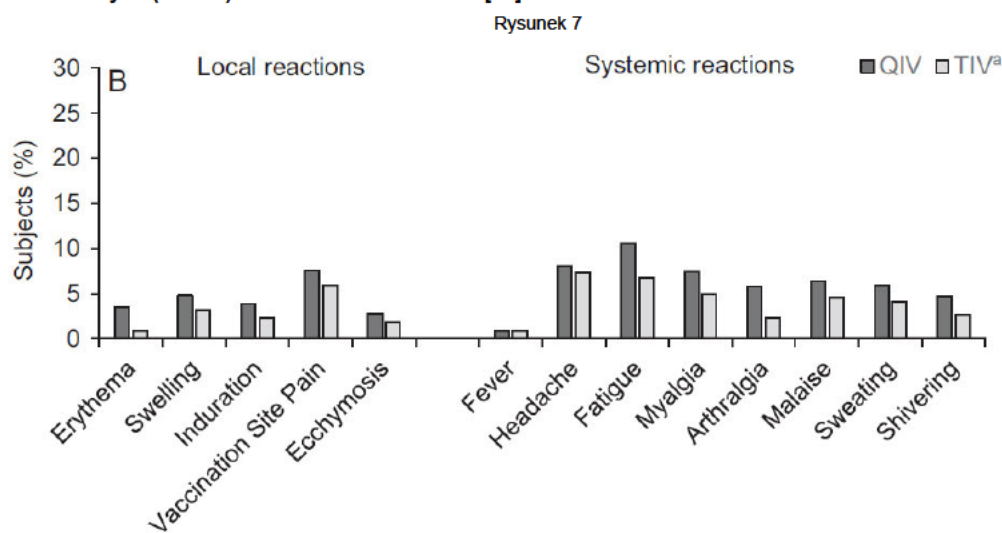
Lokalne i systemowe (ogólnoustrojowe) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (18-60 lat) z badania de Witte 2018 [65]



a) Analiza łączna dla TIV.

Rysunek 8.

Lokalne i systemowe (ogólnoustrojowe) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (≥61 lat) z badania de Witte 2018 [65]



a) Analiza łączna dla TIV.

Tabela 18.

Szczegółowe zdarzenia ogólnoustrojowe w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w badaniu Vesikari 2020

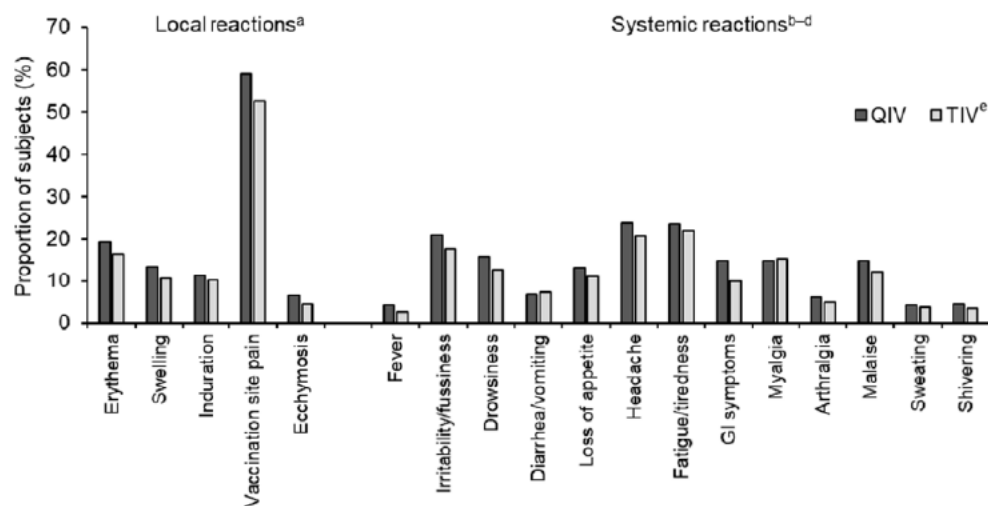
Punkt końcowy	TIV, (N=798), n (%)	QIV (N=402), n (%)	TIV vs QIV	
			RR [95% CI]	RD/NNH (95% CI)
Zdarzenia ogólnoustrojowe				
Gorączka*	20 (2,5)	17 (4,2)	0,59 [0,31; 1,12]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Zmęczenie	176 (22,1)	95 (23,6)	0,93 [0,75; 1,16]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Ból głowy	167 (20,9)	96 (24,0)	0,88 [0,70; 1,09]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Drażliwość / marudność	142 (17,8)	84 (21,0)	0,85 [0,67; 1,08]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Senność*	98 (12,3)	64 (15,9)	0,77 [0,58; 1,03]	-0,04 [-0,08; 0,01]
Wymioty/biegunka*	55 (6,9)	26 (6,6)	1,07 [0,68; 1,67]	0,004 [-0,026; 0,034]

Punkt końcowy	TIV, (N=798), n (%)	QIV (N=402), n (%)	TIV vs QIV	
			RR [95% CI]	RD/NNH (95% CI)
Utrata apetytu*	85 (10,7)	53 (13,1)	0,81 [0,59; 1,11]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Objawy jelitowo-żołądkowe*	77 (9,6)	59 (14,6)	0,66 [0,48; 0,90]	NNH = 19 [11; 99]
Ból mięśni*	117 (14,7)	57 (14,3)	1,03 [0,77; 1,39]	0,005 [-0,037; 0,047]
Ból stawów*	37 (4,6)	23 (5,8)	0,81 [0,49; 1,34]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Złe samopoczucie*	93 (11,7)	57 (14,2)	0,82 [0,60; 1,12]	-0,03 [-0,07; 0,02]
Pocenie się*	29 (3,6)	16 (4,0)	0,91 [0,50; 1,66]	-0,003 [-0,027; 0,020]
Dreszcze*	25 (3,2)	18 (4,4)	0,70 [0,39; 1,27]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zdarzenia lokalne				
Ból w miejscu podania szczepionki*	422 (52,9)	235 (58)	0,90 [0,81; 1,01]	-0,056 [-0,115; 0,004]
Rumień*	128 (16,0)	73 (18,2)	0,88 [0,68; 1,15]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Obrzęk*	80 (10)	52 (12,9)	0,78 [0,56; 1,08]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Stwardnienie*	73 (9,2)	44 (11)	0,84 [0,59; 1,19]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Wybroczyny*	33 (4,1)	24 (6,3)	0,69 [0,42; 1,16]	-0,02 [-0,05; 0,01]

*Dane procentowe odczytane z wykresu.

Rysunek 9.

Lokalne i systemowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w badaniu Vesikari 2020 [66]



7.1.4. Podsumowanie

Podsumowując, nie zidentyfikowano badań zaprojektowanych w celu formalnego wykazania równoważności skuteczności klinicznej szczepionek TIV (Influvac®) i QIV (Influvac Tetra®) w zapobieganiu istotnym klinicznie punktom końcowym. Niemniej, wyniki dwóch dostępnych badań sugerują, że odpowiedź immunologiczna wobec wspólnych szczepów wirusa grypy jest porównywalna w obu przypadkach, niezależnie od grupy wiekowej, co pośrednio może wskazywać na podobną skuteczność kliniczną. Profil bezpieczeństwa obu szczepionek również jest porównywalny.

7.2. Etap II – TIV ogółem vs QIV ogółem (przegląd parasolowy)

7.2.1. Wyniki przeszukania

Do przeglądu włączono trzy opracowania wtórne, które dostarczają wiarygodnych danych umożliwiających ocenę skuteczności względem istotnych klinicznie punktów końcowych i bezpieczeństwa TIV) w porównaniu do QIV w analizowanej populacji. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla typów szczepionek odpowiadającym ocenianej interwencji i komparatorowi, tj. szczepionek inaktywowanych, trój- lub czterowalentnych, w standardowej dawce (nie *high-dose*).

Proces selekcji badań źródłowych został szczegółowo opisany w Aneks A.

Zidentyfikowane opracowania prezentują wyniki metaanaliz, w których dokonano porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek TIV i QIV w oparciu o wyniki badań randomizowanych. Prezentowane dane obejmują analizę we wszystkich grupach wiekowych uwzględnionych w analizowanym wskazaniu, to jest pacjentów dorosłych (Minozzi 2022), w tym osoby starsze (Minozzi 2022, Veronika 2024), a także dzieci i młodzież (Minozzi 2022, Wei 2023).

W metaanalizach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w zakresie wpływu na ryzyko wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie), choroby grypopodobnej, hospitalizacji z dowolnej przyczyny, zgonów z powodu grypy ani zgonów ogółem.

W 2 z 3 przeglądów, w tym najbardziej komplementarnym przeglądzie Minozzi 2022, nie raportowano różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w częstości występowania działań niepożądanych ogółem, zarówno ogólnoustrojowych, jak i miejscowych, a także zdarzeń szczegółowych. Jedynie w przeglądzie Wei 2023, uwzględniającym badania prowadzone wśród dzieci od 6. do 35. miesiąca życia, raportowano niewielkie różnice w pojedynczych punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa. W metaanalizie wykazano bowiem, że szczepienie z zastosowaniem QIV, w porównaniu z TIV w analizowanej populacji pediatrycznej wiąże się z wyższym ryzykiem zdarzeń miejscowych (o 12%; RR = 1,12 [1,01; 1,25]), przy jednocześnie niższym ryzyku zdarzeń

niespodziewanych (*unsolicited*) ogółem (o 8%; RR = 0,92 [0,86; 0,98]). Wśród zdarzeń szczegółowych różnicę pomiędzy szczepionkami odnotowano wyłącznie w przypadku biegunki – u dzieci zaszczepionych QIV ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było o 44% niższe w porównaniu ze szczepionką trójwartenną (RR = 0,56 [0,36; 0,88]).

Poniżej przedstawiono podsumowanie charakterystyki oraz wyników przeglądów uwzględnionych w analizie.

7.2.2. Charakterystyka i wyniki zidentyfikowanych przeglądów

7.2.2.1. Przegląd systematyczny Minozzi 2022

Tabela 19.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Minozzi 2022 [67]

Minozzi 2022	
Metodyka	Omówienie
<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dorosłych, dzieci i młodzieży oraz osób starszych</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od roku 1991 do 15 grudnia 2020 roku</p> <p>Populacja: osoby zdrowe</p> <p>Interwencja: Szczepienie przeciwko grypie (szczepionki trójwartenne i czterowalentne)</p> <p>Komparatory: brak interwencji lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: potwierdzone laboratoryjnie zachorowania na grypę, hospitalizacja, bezpieczeństwo, zgony</p>	<p>Włączone badania: Przeszukano bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (od 1991 do 15.12.2020) • MEDLINE (od 1991 do 15.12.2020) • Embase (od 1991 do 15.12.2020) • oraz referencje odpowiednich publikacji (np. poprzednio opublikowanych przeglądów systematycznych). <p>W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 13 439 publikacji (po usunięciu duplikatów), z których wykluczono 13 046 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 393 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 162 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: wykorzystanie punktów końcowych opierających się tylko na wynikach testów serologicznych, brak kontroli w postaci placebo lub standardowego postępowania terapeutycznego, niewłaściwa interwencja. Finalnie wykorzystano 231 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 220 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie sieciowej, NMA).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Ponad połowę badań włączonych do przeglądu (58%) uznano za obarczone niskim ryzykiem błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej), 42% zostało uznanych za obarczone niejasnym ryzykiem błędu zaś pozostałe jedno badanie cechowało się wysokim ryzykiem błędu. W kategorii utajnienia procesu randomizacji: 40% badań miało niskie ryzyko błędu, 3% wysokie oraz 58% niepewne. W przypadku oceny procesu zaślepienia uczestników badania i personelu: 45% badań przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędu, 44% do wysokiego ryzyka i 11% do niepewnego. Z kolei w przypadku oceny procesu zaślepienia podczas oceny punktów końcowych: 55% badań przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędu, 27% do wysokiego ryzyka i 19% do niejasnego. Większość badań została natomiast oceniona jako badania o niskim ryzyku błędu utraty (97%) i błędu raportowania (93%).</p>

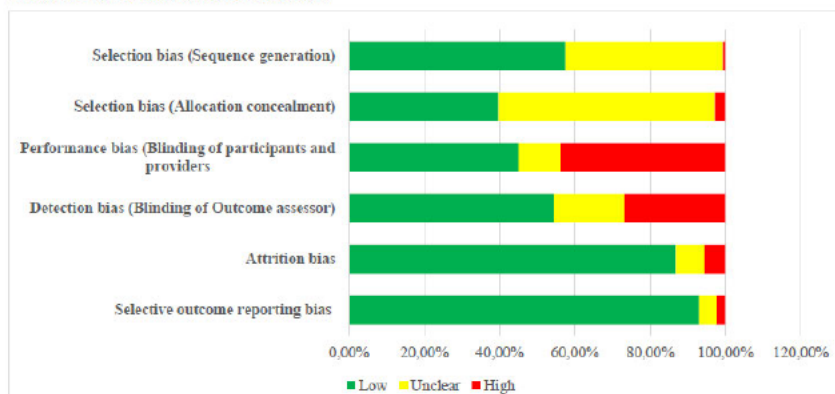
Minozzi 2022

Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA) badań RCT

Źródła finansowania: Dyrekcja Generalna ds. Opieki Społecznej, region Lombardia (Włochy)

Konflikt interesów: dwóch autorów zgłosiło historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Cochrane risk of bias results across studies

**Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych:**

Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego.

Podsumowanie autorów publikacji:

Szczepionki 4-walentne inaktywowane pozwoliły na zmniejszenie odsetka osób starszych, dorosłych oraz młodzieży i dzieci, u których dojdzie do rozwoju grypy. Wśród populacji dzieci wyższą skutecznością cechują się szczepionki żywe atenuowane w porównaniu z inaktywowanymi, z kolei wśród osób dorosłych i wśród populacji osób starszych możliwe jest stosowanie szczepionek różnego typu.

Ocena AMSTAR2: Niska jakość

Wyniki NMA

Punkt końcowy	Interwencja vs komparator	Liczba badań w sieci	N w sieci	RR [95%CrI]
Populacja: dorośli, w tym osoby starsze (≥18 lat)				
Grypa potwierdzona laboratoryjnie	TIV vs QIV	40	209 095	1,41 [0,9; 2,15]
Hospitalizacje	TIV vs QIV	21	59 193	1 [0,28; 3,23]
Zgony z dowolnej przyczyny	TIV vs QIV	31	174 705	0,85 [0,42; 1,43]
Infekcja grypopodobna	TIV vs QIV	30	83 537	0,93 [0,61; 1,41]
AE systemowe	TIV vs QIV	121	220 595	1,02 [0,95; 1,1]
AE miejscowe	TIV vs QIV	123	223 093	1,13 [0,95; 1,35]
Populacja: osoby starsze (≥61 lat)				
Grypa potwierdzona laboratoryjnie	TIV vs QIV	12	107 265	0,68 [0,18; 2,27]
AE systemowe	TIV vs QIV	44	107 701	1,13 [0,97; 1,32]
Populacja: dzieci i młodzież (<18 lat)				
Hospitalizacje	TIV vs QIV	13	50 249	0,59 [0,08; 3,57]
Zgony z dowolnej przyczyny	TIV vs QIV	15	42 834	0,46 (0,05; 3,31)
Infekcja grypopodobna	TIV vs QIV	16	37 165	1,57 [0,7; 3,66]
AE systemowe	TIV vs QIV	59	77 208	0,98 [0,87; 1,12]

Minozzi 2022				
AE miejscowe	TIV vs QIV	55	64 004	1,05 [0,9; 1,22]
Populacja: dzieci do 5 r.ż.				
Grypa potwierdzona laboratoryjnie	TIV vs QIV	19	53 973	0,8 [0,27; 2,44]
AE systemowe	TIV vs QIV	33	54 146	0,96 [0,79; 1,19]

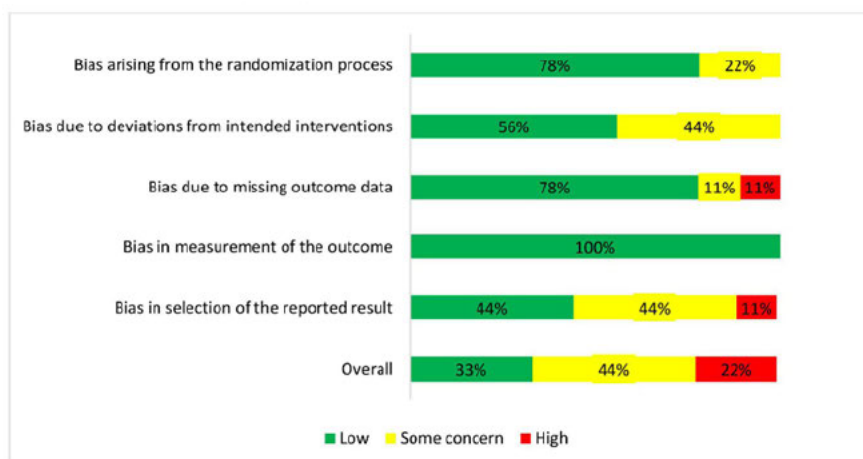
Przedstawiono wyłącznie wyniki dot. ocenianego porównania, tj. inaktywowanych szczepionek TIV w standardowej dawce, bez adjuwantu vs inaktywowane szczepionki QIV w standardowej dawce, bez adjuwantu.

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. **Zielony** – różnica istotna statystycznie na korzyść TIV. **Niebieski** – różnica nieistotna statystycznie. **Czerwony** – różnica istotna statystycznie na korzyść QIV.

7.2.2.2. Przegląd systematyczny Veroniki 2024

Tabela 20.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Veroniki 2024 [68]

Veroniki 2024																													
Metodyka	Omówienie																												
<p>Cel: Porównanie skuteczności szczepionek na grypę o różnej walentności wśród osób dorosłych ≥ 60 r.ż.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 20.06.2022 r.</p> <p>Populacja: pacjenci ≥ 60 r.ż. (w przeglądzie uwzględniano również populację ogólną, jeśli można było wyodrębnić grupę ≥ 60 r.ż.)</p> <p>Interwencja: Szczepionki na grypę o różnej walentności</p> <p>Komparatory: Inne szczepionki na grypę, PLC lub inne zarejestrowane szczepionki</p> <p>Punkty końcowe: wystąpienie laboratoryjnie potwierdzonej grypy i choroby grypopodobnej, bezpieczeństwo,</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z meta-analizą</p> <p>Źródła finansowania: Canadian Institutes of Health Research Drug Safety and Effectiveness Network</p> <p>Konflikt interesów: nie zadeklarowano</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy: • Medline • JBI (Joanna Briggs Institute) Evidence-Based Medicine database • Embase, • PsycINFO • Cochrane Evidence-Based Medicine database <p>W wyniku przeszukania zidentyfikowano 6858 publikacji, z których wykluczono 3433 na podstawie analizy abstraktu, a 3425 analizowano na podstawie pełnego tekstu. Ostatecznie do przeglądu włączono 41 badań (obejmujących 206 032 uczestników) i 15 raportów. Trzech z siedmiu zapytanych autorów dostarczyło dodatkowych danych i wyników. Spośród 41 badań RCT 26 zostało uwzględnionych w analizie ilościowej.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Ocena ryzyka błędu systematycznego badań opisujących pierwszorzędowy punkt końcowy wykazała niskie ryzyko w przypadku 2 badań raportujących grypę potwierdzoną laboratoryjnie, 9 (45%) badania opisujące śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, 4 (50%) badania opisujące AE o charakterze naczyniowym, 3 (33%) badania raportujące wystąpienie choroby grypopodobnej i 1 badanie RCT (50%) opisujące wizyty na oddziale ratunkowym.</p> <p>Laboratory-confirmed influenza (LCI) (n=9)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bias Category</th> <th>Low</th> <th>Some concern</th> <th>High</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bias arising from the randomization process</td> <td>55%</td> <td>33%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>Bias due to deviations from intended interventions</td> <td>55%</td> <td>44%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Bias due to missing outcome data</td> <td>78%</td> <td>22%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Bias in measurement of the outcome</td> <td>100%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Bias in selection of the reported result</td> <td>44%</td> <td>44%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>22%</td> <td>44%</td> <td>33%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legend: Low (green), Some concern (yellow), High (red)</p>	Bias Category	Low	Some concern	High	Bias arising from the randomization process	55%	33%	11%	Bias due to deviations from intended interventions	55%	44%	0%	Bias due to missing outcome data	78%	22%	0%	Bias in measurement of the outcome	100%	0%	0%	Bias in selection of the reported result	44%	44%	11%	Overall	22%	44%	33%
Bias Category	Low	Some concern	High																										
Bias arising from the randomization process	55%	33%	11%																										
Bias due to deviations from intended interventions	55%	44%	0%																										
Bias due to missing outcome data	78%	22%	0%																										
Bias in measurement of the outcome	100%	0%	0%																										
Bias in selection of the reported result	44%	44%	11%																										
Overall	22%	44%	33%																										

Influenza-like illness (ILI) (n=9)

Podsumowując, ocenę ryzyka dla badań opisujących wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje z powodu ostrej choroby układu oddechowego (ARI, ang. *acute respiratory illness*) i infekcji grypopodobnej oraz wyniki hospitalizacji szpitalnych oceniono jako budzącą pewne lub duże obawy.

Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych:

Dla każdego punktu końcowego przeprowadzono porównanie za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analyses*) z zastosowaniem modelu losowego oraz metaanalizy parami (ang. *pairwise meta-analysis*). Gdy dostępne były ≥ 2 badania: dla danych dychotomicznych obliczono OR, natomiast dla danych ciągłych IRR, z 95% CI. Interwencje zostały uszeregowane według ich skuteczności przy użyciu statystyki P-score.

Podsumowanie autorów publikacji:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między szczepionkami QIV vs TIV w zakresie potwierdzonej laboratoryjnie grypy, choroby grypopodobnej oraz bezpieczeństwa w populacji osób starszych. Wskazano również, że pewność dowodów była niska

Ocena AMSTAR2: wysoka jakość

Wyniki NMA

Punkt końcowy	Interwencja vs komparator	Liczba badań w sieci	N w sieci	OR/RR [95%CI]
Grypa potwierdzona laboratoryjnie	TIV vs QIV	9	52 202	OR = 0,88 [0,39; 1,99] RR = 0,90 [0,44; 1,66]
Zgony ogółem	TIV vs QIV	20	140 577	OR = 1,04 [0,86; 1,27]
Wyniki metaanalizy parami (ang. <i>pairwise meta-analysis</i>)				
Punkt końcowy	Interwencja vs komparator	Liczba badań dla porównania	N dla porównania	OR [95%CI]
Zgony ogółem	QIV vs TIV	3	3864	1,08 [0,38; 3,09]
Zgony spowodowane gripą	QIV vs TIV	1	1741	3,01 [0,12; 73,19]

Przedstawiono wyłącznie wyniki dot. ocenianego porównania, tj. inaktywowanych szczepionek TIV w standardowej dawce, bez adjuwantu vs inaktywowane szczepionki QIV w standardowej dawce, bez adjuwantu. Wyniki istotne statystycznie **pogrubiono**. **Zielony** – różnica istotna statystycznie na korzyść TIV. **Niebieski** – różnica nieistotna statystycznie. **Czerwony** – różnica istotna statystycznie na korzyść QIV.

7.2.2.3. Przegląd systematyczny Wei 2023

Tabela 21.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Wei 2023 [69]

Wei 2023				
Metodyka	Omówienie			
<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie w populacji dzieci od 6 do 35 miesiąca życia</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 2013 r. do marca 2023 r.</p> <p>Populacja: zdrowe dzieci od 6 do 35 miesiąca życia</p> <p>Interwencja: Szczepienie przeciwko grypie (szczepionki czterowalentne)</p> <p>Komparatory: Szczepienie przeciwko grypie (szczepionki trójwalentne)</p> <p>Punkty końcowe: aktywność szczepionki (wskaźnik serokonwersji, wskaźnik seroprotekcji), bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT</p> <p>Źródła finansowania: National Natural Science Foundation</p> <p>Konflikt interesów: Nie zgłoszono potencjalnych konfliktów interesów wśród autorów.</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy: • PubMed, • EMBASE, • Cochrane Library, • oraz dodatkowe czasopisma, np. Vaccine; sprawdzono również referencje odszukanych publikacji. <p>W wyniku przeszukania zidentyfikowano 228 rekordów, z których wykluczono 184 na podstawie analizy tytułów i abstraktów. Na podstawie pełnych tekstów analizowano 37 artykułów, z czego wykluczono 25 i ostatecznie w przeglądzie ujęto 12 badań RCT spełniających kryteria włączenia.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>Włączone badania są niejednorodne w zakresie miejsca przeprowadzenia badań, różnych sezonów epidemicznych, różnych historii narażenia pacjentów (niektórzy pacjenci mogli przejść zakażenie grypą jeszcze przed zaszczepieniem) oraz różnych producentów szczepionek. Włączone w przeglądzie badania miały również różną proporcję uczestników szczepionych i nieszczepionych, co może wpłynąć na wyniki. Dodatkowo analiza porównywała jedynie szczepionki nieadjuwantowe i inaktywowane QIV do inaktywowanych TIV, zatem wyniki nie powinny być ekstrapolowane dla wszystkich typów szczepionek (np. atenuowanych i adjuwantowych).</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych:</p> <p>Dane z odnalezionych przeglądów zostały sklasyfikowane i uporządkowane. Dane dychotomiczne (ryzyko względne, RR) dla serokonwersji i seroprotekcji oraz częstości występowania AE zostały połączone, a łączne efekty przedstawiono za pomocą wykresów typu <i>forest plot</i> z uwzględnieniem skorygowanego RR oraz 95% CI. Badania z małą liczebnością próby oceniono za pomocą wykresów lejkowych (<i>funnel plots</i>). Heterogeniczność badań oceniono za pomocą testu I^2 – wartości $I^2 > 75\%$ uznano za wskazujące na wysoką heterogeniczność i w takich przypadkach zastosowano model efektów losowych. W celu identyfikacji źródła heterogeniczności (związanej z rasą, wiekiem lub regionem) przeprowadzono analizę podgrup lub analizę wrażliwości.</p> <p>Podsumowanie autorów publikacji:</p> <p>U dzieci od 6 do 35 miesiąca życia immunogenność QIV i TIV była podobna. QIV miał znacznie wyższą immunogenność przeciwko linii B (co jest spodziewanym wynikiem ze względu na skład tych szczepionek). QIV, w porównaniu do TIV, powodował także częstsze występowanie spodziewanych AE w miejscu wstrzyknięcia. Odnalezione badania wykazywały spójność w obszarze pomiaru wskaźników immunogenności. Analiza jakości wykazała akceptowalną i stosunkowo niską ilość błędów selekcji, implementacji, pomiaru i raportowania.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Krytycznie niska jakość</p>			
Wyniki porównania				
Punkt końcowy	Interwencja vs komparator	Liczba badań dla porównania	N dla porównania	RR [95%CrI]
Spodziewane AE miejscowe (<i>solicited local AE</i>)	QIV vs TIV	5	8091	1,12 [1,01; 1,25]
Spodziewane AE systemowe (<i>solicited systemic AE</i>)	QIV vs TIV	5	8093	1,00 [0,93; 1,06]
Niespodziewane AE ogółem (<i>unsolicited AE</i>)	QIV vs TIV	6	6725	0,92 [0,86; 0,98]
SAE	QIV vs TIV	5	8669	1,08 [0,81; 1,45]
Ból/tkliwość	QIV vs TIV	6	7039	1,09 [0,95; 1,26]

Wei 2023				
Rumień	QIV vs TIV	5	6437	1,05 [0,82; 1,36]
Obrzęk	QIV vs TIV	5	6437	1,85 [1,00; 3,44]
Stwardnienie	QIV vs TIV	2	5804	1,58 [0,67; 3,76]
Krwawienie	QIV vs TIV	1	3484	5,39 [0,70; 41,71]
Swędzenie	QIV vs TIV	1	2320	4,00 [0,45; 35,73]
Gorączka	QIV vs TIV	5	6438	1,01 [0,92; 1,11]
Ból głowy	QIV vs TIV	2	1557	0,74 [0,28; 1,99]
Złe samopoczucie	QIV vs TIV	1	1622	0,77 [0,43; 1,38]
Ból mięśni	QIV vs TIV	2	1757	1,32 [0,39; 4,45]
Dreszcze	QIV vs TIV	2	1821	0,55 [0,18; 1,69]
Wymioty	QIV vs TIV	3	2196	1,13 [0,70; 1,82]
Drażliwość	QIV vs TIV	3	2762	1,06 [0,92; 1,22]
Senność	QIV vs TIV	3	2296	1,00 [0,79; 1,27]
Biegunka	QIV vs TIV	3	2654	0,56 [0,36; 0,88]

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. **Zielony** – różnica istotna statystycznie na korzyść TIV. **Niebieski** – różnica nieistotna statystycznie. **Czerwony** – różnica istotna statystycznie na korzyść QIV. Przedstawiono wyłącznie wyniki dot. ocenianego porównania, tj. inaktywowanych 3- lub 4-walentnych szczepionek, w standardowej dawce, bez adjuwantu.

7.3. Etap III – skuteczność szczepionek przeciw grypie w zależności od preparatu

7.3.1. Wyniki przeszukania

Nie zidentyfikowano badań oceniających preparat Influvac® w porównaniu z komparatorami w zakresie analizowanych klinicznych punktów końcowych skuteczności, w związku z czym dopuszczono wykorzystanie wyników dla jego czterowalentnego odpowiednika (Influvac Tetra®).

Możliwość wnioskowania na ich podstawie uzasadniają wyniki etapu I oraz etapu II niniejszej analizy. W etapie I wykazano porównywalność immunogenności trójwalentnej szczepionki Influvac® i jej czterowalentnego odpowiednika, natomiast wyniki etapu II wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy szczepionkami TIV i QIV jako klasami preparatów. Wnioski te są spójne z zapisami w Charakterystykach Produktów Leczniczych, w których dane dla szczepionek TIV i QIV są prezentowane i wykorzystywane zamiennie, co, jak wskazują autorzy, wynika z zastosowania tego samego procesu technologicznego oraz częściowo wspólnego składu (por. szerzej w rozdz. 2.3.1).

Zidentyfikowane badania stanowią obszerne analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, oparte na dużych rejestrach i bazach danych funkcjonujących w krajach europejskich. Dostarczają one informacji na temat skuteczności rzeczywistej poszczególnych preparatów stosowanych w immunizacji przeciwko grypie, odzwierciedlając ich efektywność w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

7.3.2. Charakterystyka badań

Faksova 2025

Badanie Faksova 2025 [70] miało charakter obserwacyjnego, populacyjnego badania kohortowego opartego na danych rejestrowych z krajów nordyckich (Dania, Finlandia oraz jeden region Szwecji). Analiza objęła osoby w wieku ≥ 65 lat i dotyczyła sezonu grypowego 2024/2025. W badaniu zastosowano podejście emulacji badania randomizowanego (*target trial emulation*), wykorzystując połączone rejestry zdrowotne umożliwiające śledzenie szczepień, hospitalizacji, wyników badań laboratoryjnych oraz zgonów na poziomie indywidualnym.

Populację badania stanowiły osoby zaszczepione przeciw grypie sezonowej oraz osoby niezaszczepione, które dopasowano w stosunku 1:1 pod względem wieku, płci, regionu oraz chorób współistniejących. Obserwację prowadzono od 14. dnia po szczepieniu przez maksymalnie 18 tygodni. Punkty końcowe obejmowały laboratoryjnie potwierdzone zakażenia grypą typu A i B, hospitalizacje związane z grypą oraz zgony związane z zakażeniem.

Dodatkowo przeprowadzono analizę uzupełniającą z wykorzystaniem metodyki *test-negative design* (TND), która pozwoliła na oszacowanie skuteczności szczepionek na podstawie porównania odsetka zaszczepionych wśród pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem testu na obecność wirusa grypy.

DRIVE

Program DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness*) [71] to europejska inicjatywa typu publiczno-prywatnego, uruchomiona w 2017 r. w ramach *Innovative Medicines Initiative* (IMI), której celem było generowanie corocznych, wiarygodnych danych dotyczących skuteczności szczepionek przeciw grypie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Projekt angażował szeroką sieć partnerów – instytucje zdrowia publicznego, ośrodki akademickie oraz producentów szczepionek – i wykorzystywał ujednolicone protokoły badawcze. Kluczowym założeniem programu było uzyskiwanie danych dotyczących skuteczności poszczególnych preparatów szczepionek, co odpowiadało wymaganiom regulacyjnym EMA dotyczącym monitorowania skuteczności poszczególnych szczepionek po ich dopuszczeniu do obrotu.

W ramach programu DRIVE realizowano badania obserwacyjne z wykorzystaniem dwóch głównych podejść metodologicznych: TND, polegającego na porównaniu odsetka osób zaszczepionych wśród pacjentów z objawami choroby, u których potwierdzono zakażenie (wynik dodatni), oraz wśród pacjentów z podobnymi objawami, u których zakażenia nie stwierdzono (wynik ujemny), a także klasycznych populacyjnych badań kohortowych. W niniejszej analizie zaprezentowano wyłącznie wyniki badań TND dla kolejnych sezonów epidemiologicznych (2018–2022), ponieważ opublikowane wyniki badań kohortowych nie uwzględniały szczegółowych danych dla poszczególnych preparatów szczepionek.

Główny punkt końcowy analiz realizowanych w ramach programu DRIVE stanowiła przede wszystkim skuteczność szczepionek przeciw grypie w zapobieganiu laboratoryjnie potwierdzonym zakażeniom wirusem grypy. W badaniach typu TND podstawą oceny skuteczności była różnica w odsetku zaszczepionych pomiędzy pacjentami z dodatnim i ujemnym wynikiem testu w kierunku grypy, co umożliwiało oszacowanie efektywności szczepionek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7.3.3. Wyniki badań

W badaniu Faksova 2025, przeprowadzonym w krajach nordyckich, oceniono efektywność rzeczywistą szczepień przeciw grypie w populacji osób ≥ 65 . roku życia w sezonie 2024/2025. Wykazano, że skuteczność w zapobieganiu hospitalizacjom związanym z grypą dla wszystkich szczepionek ogółem wyniosła 46,8% (Tabela 22). W odniesieniu do laboratoryjnie potwierdzonych zakażeń wirusem grypy efektywność wyniosła 38,1% dla typu A oraz 63,7% dla typu B. Natomiast skuteczność w zapobieganiu zgonom związanym z grypą oszacowano na 63,2%.

W szczegółowej analizie w warstwach, w zależności od zastosowanego preparatu, skuteczność rzeczywistą szczepionki Influvac Tetra® oszacowano na 33,0% w zapobieganiu grypie typu A oraz 30,6% w zapobieganiu hospitalizacjom związanym z grypą. Dla porównania, skuteczność szczepionki Vaxigrip Tetra® wyniosła odpowiednio 36,9% oraz 43,9%.

Tabela 22.
Efektywność rzeczywista szczepionek Influvac Tetra® oraz Vaxigrip Tetra® u osób w wieku ≥ 65 lat w sezonie 2024-2025 – Faksova 2025 [70]

Grupa badania	Szczepionki p/grypie ogółem, VE [95% CI] (%)	Influvac Tetra, VE [95% CI] (%)	Vaxigrip Tetra, VE [95% CI] (%)	Influvac Tetra vs Vaxigrip Tetra ^a , VE [95% CI] (%)
Grypa typu A potwierdzona laboratoryjnie	38,1 [31,3; 44,8]	33,0 [-10,8; 76,8]	36,9 [30,1; 43,8]	-6 [-134; 52]
Grypa typu B potwierdzona laboratoryjnie	63,7 [44,2; 83,1]	bd	77,4 [59,0; 95,8]	bd
Hospitalizacja z powodu grypy	46,8 [40,8; 52,9]	30,6 [-7,8; 69,1]	43,9 [23,7; 63,6]	-24 [-156; 40]
Zgony związane z grypą	63,2 [53,6; 72,8]	bd	54,2 [-13,9; 100,0]	bd

VE [95%] (%) obliczono jako 1-RR na podstawie skumulowanych częstości występowania zdarzeń wśród osób zaszczepionych i niezaszczepionych. Przedziały ufności obliczono metodą delty i ograniczono, jeśli były wyższe niż 100%; Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. a) wyniki porównania metodą Buchera; obliczenia własne.

W analizach prowadzonych w ramach europejskiego programu DRIVE skuteczność rzeczywistą szczepionki Influvac Tetra® w zapobieganiu laboratoryjnie potwierdzonej grypie w pierwszym analizowanym sezonie (2018/2019) wyniosła 60% w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) (Tabela 23). W kolejnych sezonach, na które przypadała również pandemia COVID-19, odnotowano istotną zmienność wyników – skuteczność w POZ lub w warunkach szpitalnych mieściła się w zakresie od -95% do 23%. W przypadku szczepionki Vaxigrip Tetra® skuteczność w sezonie 2018/2019 wyniosła odpowiednio 41% w POZ oraz 47% w warunkach szpitalnych, natomiast w kolejnych latach wahała się od -19% do 50%.

Analiza porównawcza przeprowadzona metodą Buchera nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie skuteczności rzeczywistej dla większości punktów końcowych, ocenianych zarówno w badaniu Faksova 2025, jak i w ramach programu DRIVE. Istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie w pojedynczych analizach: w badaniu DRIVE dla skuteczności względem wirusa grypy typu A(H1N1) w sezonie 2019/2020 oraz w badaniu Faksova 2025 – dla laboratoryjnie potwierdzonej grypy w warunkach szpitalnych w populacji ≥65 lat w sezonie 2024/2025, przy czym miały one charakter odosobniony i nie znalazły potwierdzenia w pozostałych obserwacjach (Tabela 23, Tabela 24).

Tabela 23.
Efektywność rzeczywista (względem laboratoryjnie potwierdzonej grypy) szczepionek Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra – DRIVE [71, 72]

Typ/podtyp wirusa	Influvac Tetra, VE [95% CI] (%)	Vaxigrip Tetra, VE [95% CI] (%)	Vaxigrip Tetra vs Influvac Tetra ^a , VE [95% CI] (%)
Sezon grypowy 2018/2019			
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej			
Dowolny	60 [-422; 97]	41 [-2; 66]	-48 [-1962; 89]
A	59 [-424; 97]	37 [-10; 64]	-54 [-2056; 89]
A(H1N1)	41 [-644; 95]	49 [-8; 76]	14 [-1078; 94]
A(H3N2)	bd	25 [-50; 63]	bd
Szpitalne			
Dowolny	bd	47 [-12; 75]	bd
A	bd	47 [-12; 75]	bd
A(H1N1)	bd	65 [-9; 89]	bd
A(H3N2)	bd	3 [-202; 69]	bd
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale łącznie			
Dowolny	-11,9 [-151,9; 50,3]	40,0 [-2,9; 65,0]	46 [-42; 80]
Sezon grypowy 2019/2020			
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej			
Dowolny	-95 [-879; 80]	32 [-13; 59]	65 [-160; 95]
A	-132 [-1099; 72]	31 [-19; 60]	70 [-110; 96]
A(H1N1)	-754 [-7749; 7]	21 [-53; 59]	91 [6; 99]
A(H3N2)	bd	41 [-28; 73]	bd
Typ B	bd	18 [-130; 71]	bd
B/Victoria	bd	8 [-688; 89]	bd
Szpitalne			
Dowolny	-25 [-188; 48]	-19 [-142; 56]	5 [-219; 72]
Typ A	17 [-125; 70]	6 [-99; 59]	-13 [-307; 69]
A(H1N1)	-4 [-247; 69]	-15 [-192; 63]	-11 [-442; 77]
A(H3N2)	-40 [-674; 75]	-328 [-2283; 23]	-206 [-3363; 73]

Typ/podtyp wirusa	Influvac Tetra, VE [95% CI] (%)	Vaxigrip Tetra, VE [95% CI] (%)	Vaxigrip Tetra vs Influvac Tetra ^a , VE [95% CI] (%)
B	-176 [-811; 17]	-207 [-1183; 74]	-11 [-996; 89]
B/Victoria	-190 [-1667; 52]	-407 [-2589; 4]	-75 [-1936; 85]
Sezon grypowy 2021/2022			
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej			
Dowolny	-13 [-302; 68]	3 [-110; 56]	14 [-280; 81]
A	-13 [-302; 68]	3 [-110; 56]	14 [-280; 81]
A(H3N2)	-21 [-335; 66]	5 [-112; 58]	21 [-255; 83]
Szpitala			
Dowolny	23 [-1050; 95]	50 [-92; 87]	35 [-1249; 97]
A	23 [-1050; 95]	50 [-92; 87]	35 [-1249; 97]
A(H3N2)	17 [-1109; 94]	44 [-85; 83]	33 [-1137; 96]

VE [95% CI] (%) obliczono za pomocą regresji logistycznej, stosując wzór $VE=(1-OR)*100\%$, gdzie OR to iloraz szans porównujący prawdopodobieństwo wystąpienia grypy u osób zaszczepionych i niezaszczepionych. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. a) wyniki porównania metodą Buchera.

Tabela 24.
Efektywność rzeczywista (względem laboratoryjnie potwierdzonej grypy) szczepionek Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra w sezonie grypowym 2021/2022 wg kategorii wiekowych – DRIVE [73]

Kategoria wiekowa	Influvac Tetra, VE [95% CI] (%)	Vaxigrip Tetra, VE [95% CI] (%)	Influvac Tetra vs Vaxigrip Tetra ^a , VE [95% CI] (%)
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej			
Wiek od 6 mies. do 17 lat	-163 [-2964; 77]	74 [-1; 94]	-912 [-16 941; -415]
Wiek 18-64 lat	-13 [-302; 68]	3 [-110; 56]	-16 [-415; 74]
Wiek 65+	bd	81 [22; 95]	bd
Szpitala			
Wiek od 6 mies. do 17 lat	-208 [-2491; 63]	58 [-16; 85]	-633 [-7650; 31]
Wiek 18-64 lat	23 [-1050; 95]	50 [-92; 87]	-54 [-3100; 93]
Wiek 65+	-268 [-911; -34]	32 [-135; 81]	-441 [-2616; -8]

VE [95% CI] (%) obliczono za pomocą regresji logistycznej, stosując wzór $VE=(1-OR)*100\%$, gdzie OR to iloraz szans porównujący prawdopodobieństwo wystąpienia grypy u osób zaszczepionych i niezaszczepionych. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. a) wyniki porównania metodą Buchera; obliczenia własne.

W obu analizach – Faksova 2025 oraz programu DRIVE – istotnym ograniczeniem była niska precyzja oszacowań skuteczności dla poszczególnych preparatów szczepionek. W szczególności dla szczepionki Influvac Tetra[®] raportowane przedziały ufności były szerokie i obejmowały wartość 0, co wskazuje na brak istotności statystycznej uzyskanych wyników. Najprawdopodobniej wynika to z relatywnie niskiego wykorzystania tego preparatu w analizowanych populacjach oraz, w konsekwencji, ograniczonej liczby zdarzeń i osobolat obserwacji w porównaniu z innymi szczepionkami. Należy podkreślić, że analizy skuteczności dla poszczególnych preparatów co do zasady wymagają bardzo dużych liczebności prób, ze względu na konieczność uwzględnienia wielu marek szczepionek oraz licznych stratyfikacji, co utrudnia uzyskanie precyzyjnych oszacowań. Dodatkowo, jak wskazano w badaniu Faksova 2025, bezpośrednie porównania pomiędzy poszczególnymi szczepionkami były

utrudnione ze względu na istotne różnice pomiędzy grupami pacjentów (m.in. w zakresie wieku, momentu szczepienia oraz regionu), co ogranicza możliwość wnioskowania porównawczego.

Dodatkowym czynnikiem utrudniającym interpretację wyników były okoliczności związane z pandemią COVID-19, która przypadała na część analizowanych w ramach DRIVE sezonów (2019/2020 i 2020/2021). Pandemia istotnie wpłynęła na epidemiologię grypy, prowadząc do zmniejszonej transmisji wirusa, a także na organizację systemu ochrony zdrowia, dostępność świadczeń oraz praktyki diagnostyczne. Zwiększona liczba wykonywanych testów oraz jednoczesne stosowanie środków zapobiegających transmisji SARS-CoV-2 mogły wpływać na obserwowaną częstość zdarzeń oraz uzyskiwane oszacowania skuteczności. Ponadto, przeciążenie personelu medycznego oraz ograniczona dostępność danych dotyczących konkretnych preparatów szczepionek stanowiły dodatkowe wyzwania metodologiczne w ramach programu DRIVE.

Należy również uwzględnić ograniczenia wynikające z obserwacyjnego charakteru analiz. Nie można wykluczyć występowania błędu selekcji (*selection bias*), w szczególności w kontekście zmieniających się w czasie pandemii zachowań związanych z korzystaniem z opieki zdrowotnej, które mogły różnić się pomiędzy krajami i okresami. W badaniach typu TND może to wpływać na porównywalność grup oraz uzyskiwane oszacowania skuteczności szczepionek. Dodatkowo, pomimo zastosowanych metod kontroli zmiennych zakłócających, istnieje ryzyko występowania resztkowego wpływu czynników zakłócających (*residual confounding*), wynikającego zarówno z błędów pomiaru, jak i nieuwzględnionych zmiennych.

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Influvac opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji.

Dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, obejmują raporty łączone dotyczące wszystkich wprowadzonych do obrotu szczepionek na grypę. Od czasu wprowadzenia szczepionek na rynek, odnotowano łącznie 349 947 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po ich zastosowaniu. Zdecydowaną większość raportowanych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Wysoką częstotliwością odznaczały się wśród nich gorączka, ból czy rumień w miejscu podania szczepionki. Znaczącą część raportowanych epizodów stanowiły także zaburzenia ze strony układu nerwowego (głównie ból i zawroty głowy) oraz objawy skórne i tkanki podskórnej (najczęściej wysypka, rumień czy świąd) (Tabela 25) [74]. Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [74].

W 2025 roku zgłoszono 11 380 rekordów dotyczących zastosowania szczepionek na grypę [74].

Tabela 25.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na 13.01.2026) [74]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	1968
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7507
Zaburzenia serca	8088
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	378
Zaburzenia słuchu i błędnika	5642
Zaburzenia endokrynologiczne	341
Zaburzenia wzroku/oka	13 415

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	48 196
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	216 873
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	934
Zaburzenia układu immunologicznego	9867
Infekcje i infestacje	35 969
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	39 497
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	31 879
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 157
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	70 615
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	647
Zaburzenia układu nerwowego	92 939
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	1063
Problemy z produktem	1597
Zaburzenia psychiczne	14 103
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 193
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1244
Zaburzenia układu oddechowego	43 946
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	73 275
Okoliczności społeczne	4246
Procedury chirurgiczne i medyczne	4127
Zaburzenia naczyniowe	15 599

9. Wnioski

Szczepienia przeciwko grypie stanowią skuteczną i szeroko rekomendowaną strategię zapobiegania zakażeniom wirusem grypy oraz ich powikłaniom. Skład antygenowy szczepionek jest corocznie aktualizowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), co znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach Europejskiej Agencji Leków (EMA). W aktualnym sezonie 2025/2026, jak również w zbliżającym się 2026/2027, zalecane jest stosowanie szczepionek trójwalentnych (TIV), które stopniowo zastępują dotychczas stosowane szczepionki czterowalentne (QIV).

W przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano, że szczepionki TIV charakteryzują się porównywalną skutecznością względem szczepionek QIV w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych, takich jak: ryzyko wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie, choroby grypopodobnej, hospitalizacji oraz zgonów (zarówno związanych z grypą, jak i z dowolnej przyczyny). Równocześnie obserwuje się zbliżony profil bezpieczeństwa obu typów szczepionek. Wnioski te znajdują potwierdzenie w danych dotyczących ocenianej interwencji – szczepionki Influvac®, dla której wykazano porównywalną immunogenność i bezpieczeństwo w stosunku do Influvac Tetra®. Odpowiedź immunologiczna przeciwko wspólnym szczepom wirusa grypy (dwa szczepy typu A oraz jeden typu B – linia Victoria) jest zbliżona dla obu preparatów, co wskazuje na równoważność ich podstawowego działania immunoprophylaktycznego.

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w efektywności szczepionek Influvac Tetra® oraz Vaxigrip Tetra® w zapobieganiu laboratoryjnie potwierdzonej grypie oraz hospitalizacjom związanym z grypą. Mając na uwadze wykazaną porównywalność TIV i QIV, a także fakt, że – zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego – dane dotyczące obu typów szczepionek są w dużej mierze wykorzystywane zamiennie (ze względu na podobny skład oraz identyczny proces wytwarzania), zasadne jest ekstrapolowanie wyników dotyczących szczepionek czterowalentnych na ich trójwalentne odpowiedniki.

W konsekwencji dostępne dane sugerują porównywalną skuteczność szczepionki Influvac® względem komparatorów uwzględnionych w analizie. Należy jednak podkreślić, że wnioski te opierają się na analizach pośrednich i danych obserwacyjnych, przy ograniczonym dostępie do bezpośrednich badań porównawczych, co wiąże się z ograniczoną pewnością wnioskowania.

10. Ograniczenia

- Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących szczepionkę Influvac® (TIV) z analizowanymi komparatorami w zakresie skuteczności klinicznej. Wnioskowanie oparto w związku z tym głównie na wynikach dotyczących immunogenności, wskazujących na porównywalną odpowiedź immunologiczną wobec wspólnych szczepów wirusa grypy, a także na metaanalizach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek trój- i czterowalentnych jako klas preparatów (TIV vs QIV). Dodatkowo uwzględniono dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące szczepionek czterowalentnych, w tym porównania Influvac Tetra® i Vaxigrip Tetra®. Podejście to umożliwia przybliżoną ocenę efektów klinicznych, jednak nie zastępuje bezpośrednich porównań między konkretnymi produktami.
- Ze względu na brak badań bezpośrednich dla ocenianej interwencji i komparatorów, część wniosków opiera się na ekstrapolacji wyników – w szczególności na przeniesieniu danych dotyczących szczepionek czterowalentnych (Influvac Tetra®, Vaxigrip Tetra®) na ich trójwalentne odpowiedniki. Pomimo uzasadnienia wynikającego z podobieństwa składu i procesu wytwarzania, podejście to wiąże się z dodatkową niepewnością.
- Analizy oparte na danych obserwacyjnych są obarczone ryzykiem błędu selekcji (selection bias) oraz wpływu czynników zakłócających, które mogą nie być w pełni kontrolowane. Dodatkowo badania te nie były projektowane z myślą o bezpośrednim porównaniu skuteczności pomiędzy preparatami, a różnice w dostępności szczepionek w poszczególnych regionach i grupach wiekowych mogły wpływać na strukturę analizowanych populacji. Nierównomierna liczebność grup oraz konieczność prowadzenia analiz w licznych podgrupach (stratyfikacje) przełożyły się na szerokie przedziały ufności dla części oszacowań skuteczności, co ogranicza precyzję i interpretowalność wyników.
- Nie przeprowadzono aktualizacji zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, a ich jakość metodologiczna oceniona zgodnie z restrykcyjnym narzędziem AMSTAR2 jest różnorodna (od krytycznie niskiej do wysokiej). Niemniej jednak, mimo różnic w jakości metodologicznej, przeglądy te dostarczają spójnych wniosków wskazujących na brak istotnych różnic pomiędzy szczepionkami TIV i QIV w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, co pozwala na ich wykorzystanie w niniejszej analizie jako uzupełnienie danych immunologicznych.
- Analiza została przeprowadzona w odniesieniu do populacji ogólnej i nie zawiera oddzielnych wyników dla specyficznych grup, takich jak kobiety w ciąży, pacjenci z chorobami przewlekłymi (np. kardiologicznymi, pulmonologicznymi), osoby w immunosupresji czy z innymi czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu grypy. Choć osoby z tych grup wchodzą w skład populacji objętej wnioskiem refundacyjnym, ograniczenie to uznaje się za zasadne ze względu na brak zmian w definicji populacji docelowej względem obecnie refundowanego preparatu oraz brak odrębnych rekomendacji terapeutycznych dla tych podgrup w kontekście wyboru szczepionki TIV vs QIV.
- Skład antygenowy szczepionek przeciwko grypie jest corocznie aktualizowany zgodnie z rekomendacjami WHO, w związku z czym może różnić się pomiędzy poszczególnymi sezonami

epidemicznymi. W niniejszej analizie uwzględniono badania dotyczące szczepionek trój- i czterowalentnych niezależnie od ich szczegółowego składu antygenowego, przyjmując, że odpowiadał on rekomendacjom obowiązującym w danym sezonie. Oznacza to, że skład analizowanych szczepionek mógł różnić się od składu rekomendowanego w aktualnym lub przyszłych sezonach. Ograniczenie to ma jednak charakter techniczny i nie wpływa istotnie na wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, co znajduje odzwierciedlenie w praktyce regulacyjnej – zarówno EMA, jak i krajowe organy rejestracyjne nie wymagają corocznej ponownej oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek, a jedynie aktualizacji dokumentacji rejestracyjnej w zakresie składu antygenowego. Należy jednocześnie zaznaczyć, że rekomendacje WHO dotyczące składu szczepionek na kolejny sezon publikowane są z ograniczonym wyprzedzeniem czasowym (w marcu poprzedzającym sezon epidemiczny), co w praktyce ogranicza możliwość prowadzenia nowych badań klinicznych dla każdego sezonu.

11. Dyskusja

Grypa to ostra wirusowa choroba zakaźna układu oddechowego, która w większości przypadków przebiega łagodnie i ustępuje samoistnie w ciągu około tygodnia. Niemniej jednak u części pacjentów – zwłaszcza w grupach ryzyka, takich jak osoby starsze, dzieci, kobiety w ciąży czy pacjenci z chorobami przewlekłymi – może dochodzić do cięższego przebiegu klinicznego lub groźnych powikłań, wymagających hospitalizacji, a w skrajnych przypadkach nawet prowadzących do zgonu [3]. Z tego względu, mimo często łagodnego przebiegu, grypa pozostaje istotnym problemem zdrowia publicznego.

Z uwagi na dużą sezonowość występowania – szczyt zachorowań przypada zwykle od jesieni do wiosny – grypa stanowi istotne wyzwanie epidemiologiczne i systemowe. Należy podkreślić, że w okresie jesienno-zimowym nakłada się ona na inne infekcje wirusowe, takie jak RSV czy SARS-CoV-2, co potęguje presję na system ochrony zdrowia. Wzmożone obciążenie placówek podstawowej opieki zdrowotnej oraz oddziałów szpitalnych w tym okresie istotnie ogranicza ich wydolność organizacyjną i kliniczną, prowadząc często do wzrostu liczby hospitalizacji i wydłużonego czasu oczekiwania na świadczenia zdrowotne [33, 75–77]. W tym kontekście działania profilaktyczne, w tym szczepienia ochronne, mają szczególne znaczenie systemowe.

Szczepienia przeciw grypie pozostają najskuteczniejszą metodą profilaktyki tej choroby. Zalecane są szeroko – również w Polsce – wszystkim osobom, u których nie stwierdzono przeciwwskazań, ze szczególnym uwzględnieniem grup podwyższonego ryzyka [51, 78–80]. W ostatnich latach zakres refundacji szczepień sukcesywnie rozszerzono i obecnie obejmuje ona dzieci od 6. miesiąca życia, dorosłych, a także osoby starsze – niezależnie od występowania dodatkowych czynników ryzyka [81]. Wśród preparatów objętych refundacją znajdują się czterowalentne szczepionki przeciw grypie, w tym Influvac Tetra® i Vaxigrip Tetra®, zawierające dwa szczepy wirusa grypy typu A oraz dwa typu B, zgodnie z dotychczasowymi zaleceniami WHO.

Na sezon epidemiczny 2025/2026 WHO zarekomendowała istotną zmianę w zakresie składu szczepionek przeciw grypie. Ze względu na brak wykrywalnej transmisji jednego z dotychczas uwzględnianych szczepów wirusa grypy typu B, zalecono stopniowe przejście z preparatów czterowalentnych na trójwalentne [1]. Rekomendacja ta została następnie potwierdzona w stanowisku EMA [2] oraz znalazła odzwierciedlenie w stanowiskach ekspertów klinicznych, którzy wskazują, że dostosowywanie składu szczepionek do aktualnie krążących szczepów wirusa pozostaje kluczowym elementem utrzymania skuteczności szczepień i ich akceptacji w populacji, a także zapewnienia zasadności corocznych programów szczepień ochronnych [8]. Aktualizacja zaleceń epidemiologicznych i regulatorowych uzasadnia potrzebę dostosowania polityki szczepień ochronnych. W konsekwencji zmiana ta ma charakter racjonalizacji, a nie zmiany jakościowej w podejściu do profilaktyki.

Jak wykazano w analizie klinicznej, szczepionka trójwalentna Influvac® cechuje się porównywalną immunogennością względem szczepionki Influvac Tetra® w odniesieniu do wspólnych szczepów wirusa grypy, co przemawia za zbliżoną skutecznością obu preparatów [65, 66]. Jednocześnie dane z

metaanaliz wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy szczepionkami trój- i czterowalentnymi jako klasami preparatów w zakresie kluczowych punktów końcowych klinicznych, takich jak laboratoryjnie potwierdzona grypa, choroba grypopodobna, hospitalizacje czy zgony [67–69]. Szczepionki te charakteryzują się także podobnym profilem bezpieczeństwa [65–67]. Wyniki te są spójne z mechanizmem działania szczepionek przeciw grypie, w którym kluczowe znaczenie ma odpowiedź immunologiczna wobec krążących szczepów wirusa, a nie sama liczba antygenów zawartych w preparacie. Dodatkowo dane z rzeczywistej praktyki klinicznej nie wskazują na istotne różnice w efektywności pomiędzy szczepionkami Influvac Tetra® i Vaxigrip Tetra® [70, 72, 73], co – przy uwzględnieniu porównywalności szczepionek TIV i QIV – stanowi przesłankę do ekstrapolacji wyników na szczepionkę Influvac®.

W związku z powyższym, **wprowadzenie do refundacji szczepionki trójwalentnej Influvac® stanowiłoby odpowiedź na aktualne zalecenia międzynarodowe. Na podstawie dostępnych danych zasadnym wydaje się stwierdzenie, że redukcja liczby antygenów w szczepionce nie przekłada się na pogorszenie jej efektywności klinicznej, o ile skład pozostaje zgodny z aktualnymi rekomendacjami epidemiologicznymi. W konsekwencji proponowana zmiana nie wiąże się z pogorszeniem jakości ochrony przed grypą, a jej wdrożenie umożliwiłoby sprawne dostosowanie krajowej strategii szczepień do zmieniającej się sytuacji epidemiologicznej – bez kompromisu w zakresie ochrony zdrowia publicznego.**

Bibliografia

1. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2025-2026 northern hemisphere influenza season. Dostęp: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2025-2026-nh-influenza-season> (9.6.2025).
2. EMA. (2025) EU recommendations for 2025/2026 seasonal flu vaccine composition. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-2025-2026-seasonal-flu-vaccine-composition> (10.6.2025).
3. Szczekliak A, Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2019*. 2019.
4. ICD-10 Version:2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J09-J18> (18.6.2025).
5. Rejestr Systemów Kodowania. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-11 - polska wersja językowa. Dostęp: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd11/99ICD1/2023-01/mms/details> (11.6.2025).
6. CDC. (2024) Types of Influenza Viruses. Dostęp: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses-types.html> (16.6.2025).
7. Boktor SW, Hafner JW. Influenza *StatPearls* Treasure Island (FL) 2020.
8. Fisman D, Pérez-Rubio A, Postma M, Smith DS, Mould-Quevedo J. (2025) Maintaining the value of influenza vaccination – the shift from quadrivalent to trivalent vaccines: an expert review. *Expert Review of Vaccines* 24(1):499–508.
9. Wiercińska M. (2022) Grypa - rodzaje, przyczyny, leki i powikłania. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/grypa/grypasezonowa/79643.grypa> (18.6.2025).
10. Ogólnopolski Program Zwalczenia Chorób Infekcyjnych. (2025) Raport epidemiologiczny sezon grypowy 2024/25. Dostęp: https://opzgi.opzci.pl/wp-content/uploads/2025/06/Raport_grypowy_sezon-2024-25.pdf (8.1.2026).
11. Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy - Epidemiologia. Raport grypowy sezon 2022/2023. Dostęp: https://opzci.pl/wp-content/uploads/2023/11/Raport-grypowy_sezon-2022-23-23-30.04.2023.pdf (9.6.2025).
12. Global Influenza Programme. Dostęp: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines> (18.6.2025).
13. History of the Influenza vaccine. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-influenza-vaccination> (18.6.2025).
14. Brydak L. (2022) Szczepionka przeciw grypie. Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/> (18.6.2025).
15. (2025) Influenza (Seasonal). Dostęp: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (15.1.2026).
16. (2021) Powikłania pogrypowe mogą wystąpić u każdego, niezależnie od wieku i stanu zdrowia. Dostęp: <https://www.termedia.pl/koronawirus/Powiklania-pogrypowe-moga-wystapic-u-kazdego-niezaleznie-od-wieku-i-stanu-zdrowia,44579.html> (18.6.2025).
17. (2023) Zachorowania na grypę w Polsce. Dostęp: <http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> (18.6.2025).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/49462/characteristic> (25.3.2026).
19. (2025) Charakterystyka Produktu Leczniczego Efluelda. Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2025/09/Efluelda-ChPL-2025-2026.pdf> (30.3.2026).
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxigrip. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/50032/characteristic> (25.3.2026).
21. (2025) Charakterystyka Produktu leczniczego Ebilfumin. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebilfumin-epar-product-information_en.pdf (18.6.2025).
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oseltix. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41557/characteristic> (18.6.2025).
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Segosana. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41270/characteristic> (18.6.2025).
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamivil. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36011/characteristic> (18.6.2025).
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Relenza. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17806/characteristic> (18.6.2025).

26. Zachary K. (2025) Seasonal influenza in adults: Role of antiviral prophylaxis for prevention. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-adults-role-of-antiviral-prophylaxis-for-prevention> (11.6.2025).
27. Tamiflu kapsułki twarde - działanie, dawkowanie, cena, refundacja | Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/66797,Tamiflu-kapsulki-twarde> (18.6.2025).
28. Ghebrehewet S., Macpherson P., Ho A. (2016) Influenza. *BMJ (Online)* 355(i6258):1.
29. (2022) Grypa nie jest lekką chorobą.... Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-zyrardow/grypa-nie-jest-lekka-choroba> (18.6.2025).
30. Ściubisz M. (2016) Ryzyko związane ze szczepieniami i chorobami, którym szczepienia zapobiegają – cz. 2: grypa. Dostęp: https://www.mp.pl/grypa/artykuly/artykuly_przegladowe/147823,ryzyko-zwiazane-zeschepieniami-ichorobami-ktorym-szczepienia-zapobiegaja (18.6.2025).
31. (2019) Global Influenza Strategy 2019-2030. WHO Dostęp: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1> (18.6.2025).
32. (2022) Kiedy najlepiej zaszczepić się przeciw grypie? Szczepienia Info, Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/kiedy-najlepiej-zaszczepic-sie-przeciw-grypie/> (18.6.2025).
33. Brydak L. (2022) Szczepionka przeciw grypie. Gdzie i jak często grypa występuje na świecie? Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/?strona=4#ile-zachorowan-na-grype-wystapilo-w-polsce-w-sezonie-grypowym-2021/2022> (18.6.2025).
34. Sezon grypowy 2025/2026 - Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Warszawie - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/psse-warszawa/sezon-grypowy-20252026> (14.1.2026).
35. Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Infekcyjnych. Raporty epidemiologiczne na kolejne sezony grypowe. Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Infekcyjnych. Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Infekcyjnych Dostęp: <https://opzci.pl/materialy/> (10.6.2025).
36. Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Infekcyjnych. (2025) Raport epidemiologiczny WRZESIEŃ 2025. Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Infekcyjnych Dostęp: <https://opzci.pl/wp-content/uploads/2025/09/Raport-epidemiologiczny-1.pdf> (12.1.2025).
37. Centrum e-Zdrowia. (2025) Raport o chorobach zakaźnych. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/raport-o-chorobach-zakaznych> (9.1.2025).
38. Biuletyny, meldunki, informacje epidemiologiczne. Dostęp: https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (10.6.2025).
39. Rajska M. Grypa - Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krakowie. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/wsse-krakow/grypa> (18.6.2025).
40. Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2020/2021. FluForum 2020 Dostęp: http://opzj.cn-panel.pl/resources/news/Rekomendacje_i_podsumowanie_sezonu.pdf (17.6.2025).
41. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce - 2023 r. Dostęp: https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/index_mp.html (10.6.2025).
42. Projekt FLuTer. Zrozumieć lepiej grypę – wciąż aktualny problem. Dostęp: <https://wil.org.pl/aktualnosci/projekt-fluter-zrozumiec-lepiej-grype-wciaz-aktualny-problem/> (12.1.2026).
43. Recommendations for influenza vaccine composition for the 2026-2027 northern hemisphere season. Dostęp: <https://www.who.int/news/item/27-02-2026-recommendations-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2026-2027-northern-hemisphere-season> (27.3.2026).
44. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2025 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2025/85/akt.pdf (12.1.2026).
45. Małecka I, Wysocki J, Mastalerz-Migas A, Biesiada A, Neumann-Podczaska A, Kokoszka-Paszkot J, Targowski T. (2025) Szczepienia przeciwko grypie w populacji osób starszych w Polsce – podsumowanie sezonu 2024/2025. Polskie Towarzystwo Wakcynologii Dostęp: <https://ptwakc.org.pl/2025/05/24/szczepienia-przeciwko-grypie-w-populacji-osob-starszych-w-polsce-podsumowanie-sezonu-2024-2025/> (18.6.2025).
46. Antczak A, Konstany M, Kuchar E, Mastalerz-Migas A, Nitsch-Osuch A, Parczewski M, Wysocki J. (2024) Zalecenia polskich ekspertów na 2024 rok dotyczące koadministracji szczepionek osobom dorosłym w profilaktyce zakażeń układu oddechowego. OPZCZ Dostęp: https://opzci.pl/wp-content/uploads/2024/08/Rekomendacje-ekspertow-OPZCI_082024_WWW.pdf (18.6.2025).
47. Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Mamcarz A, Sybilski A, Wełnicki M, Duda-Król W, Antczak A. (2020) Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of INFLUENZA in adults for Primary care physiciAnS: FLU COMPAS PCP – ADULTS. *fmpcr* 22(1):81–96.
48. Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Jackowska T, Kuchar E, Sybilski A. (2019) ReCOMmendations for the treatment of INFLUENZA in children for Primary care physiciAnS – COMPAS INFLUENZA. *fmpcr* 21(2):189–198.
49. (2019) Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy 2019 - wytyczne KLRwP. Kolegium Lekarzy Rodzinnych Dostęp: https://mlodzilekarzerodzinni.pl/wp-content/uploads/2020/01/KLRwPGrypa2019-wydaniespecjalne.www_.pdf (17.6.2025).

50. JCVI. (2025) JCVI statement on influenza vaccines for 2026 to 2027. Dostęp: <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> (13.1.2026).
 51. JCVI. (2024) JCVI statement on influenza vaccines for 2025 to 2026. Dostęp: <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-2025-to-2026-jcvi-advice/jcvi-statement-on-influenza-vaccines-for-2025-to-2026> (17.6.2025).
 52. Canada PHA of. (2025) Statement on seasonal influenza vaccines for 2025–2026. Dostęp: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-seasonal-influenza-vaccines-2025-2026/naci-statement-2025-04-30.pdf> (17.6.2025).
 53. Health AGD of. (2025) Influenza (flu). Australian Government Department of Health Dostęp: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu> (17.6.2025).
 54. (2025) Influenza: the green book, chapter 19. Dostęp: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6838317b5150d70c85aafab9/Green-book-chapter-19-influenza-28May2025.pdf> (17.6.2025).
 55. Committee on Infectious Diseases. (2025) Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2025–2026: Policy Statement. *Pediatrics* 156(6):e2025073620.
 56. Grohskopf LA. (2025) 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* 74:1–14.
 57. American Academy of Family Physicians. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: 2025–26 recommendations. Dostęp: https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/influenza/Clinical%20Guidance%20for%20Seasonal%20Influenza_NOV25.pdf (14.1.2025).
 58. (2022) Vaccines against influenza WHO position paper – May 2022. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 97(19):185–208.
 59. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2024 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2025. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/93/akt.pdf (12.6.2025).
 60. Szczepionka przeciw grypie. Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/> (12.6.2025).
 61. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, dla których ustalono cenę zbytu netto. Dostęp: <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2026/18/> (18.3.2026).
- [REDACTED]
63. HAS. (2025) Influvac. HAS opinia. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-08/influvac_120225_summary_ct21083.pdf (23.3.2026).
 64. Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37540/characteristic> (18.6.2025).
 65. Witte S van de, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. (2018) A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine* 36(40):6030–6038.
 66. Vesikari T, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, Van de Witte S. (2019) Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in children and adolescents: A phase III randomized study. *Int J Infect Dis* 92(29–37):1.
 67. Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. (2022) Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 46:101331.
 68. Veroniki AA, Thirugnanasampanthar SS, Konstantinidis M, Dourka J, Ghassemi M, Neupane D, Khan P, Nincic V, Corry M, Robson R, Parker A, Soobiah C, Sinilaite A, Doyon-Plourde P, Gil A, et al. (2024) Trivalent and quadrivalent seasonal influenza vaccine in adults aged 60 and older: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 29(4):239–254.
 69. Wei X, Tan X, Guan Q, Zhang R, Lei S, Wei S. (2023) Immunogenicity and safety of quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6 to 35 months: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 19(2):2256510.
 70. Faksova K, Thiesson EM, Pihlström N, Baum U, Biering-Sørensen T, Poukka E, Leino T, Ljung R, Hviid A. (2026) Brand-specific influenza vaccine effectiveness in three Nordic countries during the 2024-2025 season: a target trial emulation study based on registry data. *Lancet Reg Health Eur* 60:101518.
 71. (2017) DRIVE | IHI Innovative Health Initiative. Dostęp: <http://www.ihl.europa.eu/projects-results/project-factsheets/drive> (26.3.2026).
 72. Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik. (2023) Analiza kliniczna: Vaxigrip Tetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Dostęp:

- https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/071/AW/71_AWA_OT.423.0.15.2023_AKL_VaxigripTetra_REOPTR.pdf (26.3.2026).
73. Stuurman AL, Carmona A, Bicler J, Descamps A, Levi M, Baum U, Mira-Iglesias A, Bellino S, Hoang U, Lusignan S de, Bonaiuti R, Lina B, Rizzo C, Nohynek H, Díez-Domingo J, et al. (2023) Brand-specific estimates of influenza vaccine effectiveness for the 2021–2022 season in Europe: results from the DRIVE multi-stakeholder study platform. *Front. Public Health* 11:.
 74. Upsalla Monitoring Centre. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (17.6.2025).
 75. Fougerolles TR de, Baïssas T, Perquier G, Vitoux O, Crépey P, Bartelt-Hofer J, Bricout H, Petitjean A. (2024) Public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination in risk groups in France, Italy, Spain and the UK: state of play and perspectives. *BMC Public Health* 24(1):1222.
 76. Hanage WP, Schaffner W. (2024) Burden of Acute Respiratory Infections Caused by Influenza Virus, Respiratory Syncytial Virus, and SARS-CoV-2 with Consideration of Older Adults: A Narrative Review. *Infectious Diseases and Therapy* 14(Suppl 1):5.
 77. Władysław M, Reczek M, Kostrzewska K. Znaczenie nowoczesnej diagnostyki laboratoryjnej w systemie opieki zdrowotnej. Infekcje dróg oddechowych. HTA Consulting Dostęp: https://hta.pl/wp-content/uploads/2025/04/Znaczenie_nowoczesnej_diagnostyki_laboratoryjnej_Zeszyt4_IDO_2025_web.pdf (17.6.2025).
 78. Committee on Infectious Diseases, O’Leary ST, Campbell JD, Ardura MI, Bryant KA, Caserta MT, Espinosa C, Frenck RW, Healy CM, John CC, Kourtis AP, Milstone A, Myers A, Pannaraj P, Ratner AJ, et al. (2024) Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2024–2025: Policy Statement. *Pediatrics* 154(4):e2024068507.
 79. Grohskopf LA, Ferdinands JM, Blanton LH, Broder KR, Loehr J. (2024) Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024–25 Influenza Season. *MMWR* 73(5):1–25.
 80. Makowiec-Dyrda M, Windak A, Drzewiecki A, Lukas W, Chlabicz S, Tomasik T, Kochan T, Garlicki A, Buczkowski K, Jankowska-Zduńczyk. (2019) Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytoczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019). *Medycyna Praktyczna* Dostęp: https://mlodzilekarzerodzinni.pl/wp-content/uploads/2020/01/KLRwPGrypa2019-wydaniespecjalne.www_.pdf (18.6.2025).
 81. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (14.1.2026).
 82. Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35346/characteristic> (8.3.2023).
 83. (2023) Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. INFLUVAC TETRA® – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku od szóstego miesiąca. HTA Consulting Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/016/AW/16_AW_OT.423.0.7.2023_APD_AKL_Influvac_Tetra.pdf (1.6.2025).
 84. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Chapter 10: Umbrella Reviews [w:] Aromataris E, [w:] Munn Z (red.). *JBIM Manual for Evidence Synthesis* 2020.
 85. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V (red.). (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0. Dostęp: www.training.cochrane.org/handbook (18.6.2025).
 86. OHRI. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Dostęp: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (11.12.2025).
 87. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
 88. Stuurman AL, Bicler J, Carmona A, Descamps A, Díez-Domingo J, Muñoz Quiles C, Nohynek H, Rizzo C, Riera-Montes M, DRIVE Public Partners. (2021) Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe - Results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine* 39(29):3964–3973.
 89. Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez-Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M, DRIVE Public Partners. (2020) Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 38(41):6455–6463.

Spis tabel

Tabela 1.	Częstość występowania wybranych powikłań grypy [30].....	20
Tabela 2.	Struktura wiekowa zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce w latach 2018-2023 [17, 35].....	24
Tabela 3.	Struktura przyczyn skierowania do szpitala z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2018–2023 [17].....	25
Tabela 4.	Struktura wiekowa pacjentów ze zgonem z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2023 [17].....	25
Tabela 5.	Rekomendowany przez WHO skład szczepionek przeciw grypie	27
Tabela 6.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące szczepień na grypę	28
Tabela 7.	Zalecenia szczepień przeciwko grypie w populacji ogólnej w podziale na poszczególne grupy wiekowe	30
Tabela 8.	Rekomendowane rodzaje szczepień.....	31
Tabela 9.	Dostępne w Polsce szczepienia przeciw grypie – warunki refundacyjne	33
Tabela 10.	Dostępne w Polsce szczepienia przeciw grypie – wartość refundacji [61]	34
Tabela 11.	Rekomendacje finansowe agencji HTA dot. finansowania szczepionki na grypę Influvac®	36
Tabela 12.	Definiowanie problemu decyzyjnego – etap I	37
Tabela 13.	Podsumowanie założeń dla kolejnych etapów analizy klinicznej.....	39
Tabela 14.	Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w populacji badaniu Van de Witte 2018 oraz Vesikari 2020	42
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych w ramach badania van de Witte 2018	47
Tabela 16.	Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w trakcie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w ramach badania Vesikari 2020.....	48
Tabela 17.	Szczegółowe zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe w populacji dorosłych i osób starszych (18-60; ≥61) w badaniu Van de Witte 2018.....	49
Tabela 18.	Szczegółowe zdarzenia ogólnoustrojowe w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w badaniu Vesikari 2020	50
Tabela 19.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Minozzi 2022 [67]	53
Tabela 20.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Veroniki 2024 [68]	55
Tabela 21.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Wei 2023 [69]	57
Tabela 22.	Efektywność rzeczywista szczepionek Influvac Tetra® oraz Vaxigrip Tetra® u osób w wieku ≥65 lat w sezonie 2024-2025 – Faksova 2025 [70].....	60
Tabela 23.	Efektywność rzeczywista (względem laboratoryjnie potwierdzonej grypy) szczepionek Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra – DRIVE [71, 72]	61
Tabela 24.	Efektywność rzeczywista (względem laboratoryjnie potwierdzonej grypy) szczepionek Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra w sezonie grypowym 2021/2022 wg kategorii wiekowych – DRIVE [73].....	62
Tabela 25.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na 13.01.2026) [74]	64
Tabela 26.	Bardzo częste (≥1/10) oraz częste (≥1,100 do <1/10) działania niepożądane produktu Influvac [18].....	80
Tabela 27.	Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Influvac Tetra [64]	82
Tabela 28.	Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Vaxigrip [20]	85
Tabela 29.	Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Vaxigrip [82]	88
Tabela 30.	Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap I	91
Tabela 31.	Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap II	92
Tabela 32.	Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap III	92
Tabela 33.	Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap I	98
Tabela 34.	Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap I	98
Tabela 35.	Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap I	98

Tabela 36.	Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap II	99
Tabela 37.	Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap II	99
Tabela 38.	Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap II	99
Tabela 39.	Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap I	100
Tabela 40.	Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap I	100
Tabela 41.	Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap I	100
Tabela 42.	Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap I	105
Tabela 43.	Lista badań wykluczonych z przeglądu (przeszukanie aktualizacyjne) – etap I.....	105
Tabela 44.	Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap II	106
Tabela 45.	Lista badań wykluczonych z przeglądu (przeszukanie aktualizacyjne) – etap II.....	107
Tabela 46.	Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap III	107
Tabela 47.	Charakterystyka badania Van de Witte 2018 [65]	109
Tabela 48.	Charakterystyka badania Vesikari 2020 [66]	110
Tabela 49.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Van de Witte 2018 na podstawie Cochrane Handbook.....	112
Tabela 50.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Vesikari 2020 na podstawie Cochrane Handbook.....	114
Tabela 51.	Charakterystyka badań RWD – metodyka.....	117
Tabela 52.	Charakterystyka badania DRIVE – charakterystyka populacji.....	118
Tabela 53.	Charakterystyka badania Faksova 2025 – charakterystyka populacji	119
Tabela 54.	Ocena wiarygodności badań bez randomizacji w skali NOS	119
Tabela 55.	Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych.....	120
Tabela 56.	Formularz do charakterystyki badań RCT	121
Tabela 57.	Formularz do charakterystyki badań RWD – charakterystyka metodyki.....	122
Tabela 58.	Formularz do charakterystyki badań RWD – charakterystyka populacji	122
Tabela 60.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	123
Tabela 62.	Formularz do charakterystyki i wyników przeglądów systematycznych.....	123
Tabela 63.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	124
Tabela 64.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	127

Spis rysunków

Rysunek 1. Odwrócone skumulowane krzywe rozkładu mian przeciwciał HI (A) oraz VN (B) u osób ≥ 18 . roku życia przed i po szczepieniu szczepionką QIV lub TIV, dla każdego z czterech szczepów wirusa; badanie Van de Witte 2018.....	43
Rysunek 2. Odwrócone skumulowane krzywe rozkładu mian przeciwciał HI przed i po szczepieniu dla szczepów A(H3N2) (A), A(H1N1) (B), B/Victoria (C) oraz B/Yamagata (D) u osób zaszczipionych szczepionką QIV, TIV(viC) lub TIV(yaM); badanie Vesikari 2020	44
Rysunek 3. Analiza <i>non-inferority</i> dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy nieróżnicujące (szczepionki zawierają te same antygeny); badanie Van de Witte 2018 ..	44
Rysunek 4. Analiza <i>superiority</i> dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy dodatkowe (różnicujące) zawarte tylko w QIV; badanie Van de Witte 2018.....	45
Rysunek 5. Analiza <i>non-inferority</i> dla immunogenności u pacjentów włączonych do badania Vesikari 2020	45
Rysunek 6. Analiza <i>superiority</i> dla immunogenności u pacjentów włączonych do badania Vesikari 2020	45
Rysunek 7. Lokalne i systemowe (ogólnoustrojowe) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (18-60 lat) z badania de Witte 2018 [65]	50
Rysunek 8. Lokalne i systemowe (ogólnoustrojowe) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (≥ 61 lat) z badania de Witte 2018 [65].	50
Rysunek 9. Lokalne i systemowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w badaniu Vesikari 2020 [66]	51
Rysunek 10. Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku badań RCT porównujących ocenianą interwencję z komparatorami (etap I).....	102
Rysunek 11. Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku przeglądów systematycznych (etap II)	103
Rysunek 12. Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, w tym danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (etap III).....	104

Spis wykresów

Wykres 1.	Szczepy wirusów grypy na świecie w latach 2015-2024 wg WHO FluNet [8].....	15
Wykres 2.	Szczepy wirusów grypy w sezonie epidemicznym 2024/2025 wśród pozytywnie zdiagnozowanych próbek w Polsce wg NIZP-PZH [10]	15
Wykres 3.	Procentowy udział laboratoryjnie potwierdzonych szczepów wirusa grypy w Polsce w poszczególnych sezonach epidemicznych od 2008 r. [11].....	16
Wykres 4.	Liczba przypadków zachorowań na grypę na 100 tys. mieszkańców w sezonie 2023/2024 (A), 2024/2025 (B) oraz 2025/2026 (C) [37].....	22
Wykres 5.	Liczba przypadków zachorowań na grypę na 100 tys. mieszkańców w roku 2024 oraz 2025 wg kategorii wiekowych [37].....	23
Wykres 6.	Liczba przypadków grypy lub jej podejrzenia w Polsce w latach 2014-2023 [17, 35, 41] ..	24
Wykres 7.	Liczba hospitalizacji z powodu grypy lub jej podejrzenia oraz odsetek zgonów z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2023 [35].....	24
Wykres 8.	Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu grypy na oddziałach zakaźnych biorących udział w projekcie FluTer w grudniu 2024 i styczniu 2025 [36].....	26
Wykres 9.	Wskaźnik wewnętrzshpitalnej śmiertelności pacjentów z powodu grypy odnotowany na oddziałach zakaźnych biorących udział w projekcie FluTer w grudniu 2024 i styczniu 2025 r. [42].....	26
Wykres 10.	Poziom wyszczepialności przeciwko grypie w populacji polskiej [10].....	34
Wykres 11.	Liczba osób zaszczepionych przeciwko grypie w sezonach epidemicznych od 2023 r.: w poszczególnych miesiącach (A) oraz przyrostowo (B) [37]	35

Aneks A. Charakterystyka interwencji i komparatorów

A.1. Influvac, szczepionka przeciw grypie, (antygeny powierzchniowe: hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowana

Szczepionka ta jest zgodna z zaleceniami WHO dla półkuli północnej i zaleceniami UE na sezon 2025/2026 [18].

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02 [18].

Postać farmaceutyczna: bezbarwna, klarowna zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce [18].

Mechanizm działania: Szczepionka Influvac wywołuje czynne uodpornienie przeciw szczepom wirusa grypy zawartym w szczepionce. Influvac indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutyninie. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Stężenie przeciwciał oznaczone w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, *hemagglutination-inhibition*) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie nie zostało skorelowane z ochroną przed wirusami grypy, ale zostało użyte do pomiaru aktywności szczepionki. Odpowiedź immunologiczna jest uzyskiwana zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili zaszczepienia [18].

Wskazania do stosowania: Szczepionka Influvac jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w celu zapobiegania zachorowaniu na grypę. Szczepionka Influvac powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami [18].

Dawkowanie i sposób podawania:

- Dorośli: 0,5 ml;
- Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: 0,5 ml;
- Dzieci poniżej 9. roku życia, które nie były wcześniej szczepione lub nie zostały w pełni zaszczepione sezonową szczepionką przeciw grypie sezonowej: druga dawka 0,5 ml powinna zostać podana w odstępie trwającym co najmniej 4 tygodnie;
- Dzieci poniżej 6. miesiąca życia: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Influvac. Brak dostępnych danych [18].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną ChPL oraz na jakikolwiek składnik mogący występować w ilościach śladowych, taki jak pozostałości jaja kurzego (albumina jaja kurzego, białka kurze), formaldehyd, bromek trimetylocetyloaminowy, polisorbata 80 lub gentamycynę [18].

Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 26) [18].

Tabela 26.
Bardzo częste ($\geq 1/10$) oraz częste ($\geq 1,100$ do $< 1/10$) działania niepożądane produktu Influvac [18]

Populacja	Dorośli i osoby starsze (≥ 18 lat)	Dzieci od 6 do 35 miesięcy	Dzieci od 3 do 5 lat	Dzieci od 6 do 17 lat
Ból głowy	Bardzo często ^a	-	-	Bardzo często
Senność	-	Bardzo często	Bardzo często	-
Potliwość	Często	Bardzo często	Często	Często
Utrata apetytu	-	Bardzo często	Bardzo często	-
Nudności	-	-	-	Bardzo często
Ból brzucha	-	-	-	Bardzo często
Biegunka	-	Bardzo często	Często	Bardzo często
Wymioty	-	Bardzo często	Często	Bardzo często
Drażliwość/rozdrażnienie	-	Bardzo często	Bardzo często	-
Ból mięśni	Często	-	-	Bardzo często
Ból stawów	Często	-	-	Często
Uczucie zmęczenia	Bardzo często	-	-	Bardzo często
Gorączka	-	Bardzo często	Często	Często
Złe samopoczucie	Często	-	-	Bardzo często
Dreszcze	Często	-	-	Często
Ból	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaczerwienienie	Często	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Często	Często	Bardzo często	Bardzo często
Stwardnienie	Często	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zasinienie	Często	Często	Często	Często

a) Zgłoszone jako częste u osób starszych (w wieku ≥ 61 lat)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinien być zapewniony nadzór i odpowiednia pomoc, na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki [18].

U pacjentów z chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrym zakażeniem szczepienie należy przełożyć [18].

Szczepionki Influvac nie należy w żadnym wypadku podawać donaczyniowo [18].

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, szczepionka Influvac powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym [18].

Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia [18].

Szczepionka Influvac nie jest skuteczna wobec wszystkich istniejących szczepów wirusa grypy. Szczepionka Influvac jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana, a także przed szczepami blisko spokrewnionymi. Tak jak inne szczepionki, Influvac może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób [18].

Odpowiedź ze strony układu immunologicznego u pacjentów z wrodzoną lub nabytą immunosupresją może być niewystarczająca [18].

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od sodu”. Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od potasu” [18].

Status rejestracyjny

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipiec 2024 [18].

Podmiot odpowiedzialny: Viatris Healthcare Limited [18].

A.2. Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygeny powierzchniowe: hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowana

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02 [64].

Postać farmaceutyczna: bezbarwna, klarowna zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej ampułkostrzykawce [64].

Mechanizm działania: Influvac *Tetra*® indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutyninie, które neutralizują wirusy grypy. Szczepionka daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w czasie 2-3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne i pokrewne szczepom w szczepionce jest różny, zazwyczaj od 6 do 12 miesięcy od momentu szczepienia [64].

Wskazania do stosowania: szczepionka czterowalentna Influvac *Tetra*® wskazana jest do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy w profilaktyce grypy. Wskazana jest zwłaszcza u osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań pogrypowych [64].

Dawkowanie i sposób podawania:

- Dorośli: zalecana dawka produktu leczniczego Influvac *Tetra*® to pojedyncze podanie 0,5 ml zawiesiny, domięśniowo lub głęboko podskórnice [64].
- Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 17 lat: jedna dawka 0,5 ml; dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach [64].
- Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Influvac *Tetra*® [64].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą czy jakikolwiek ze składników mogących występować w ilościach śladowych (pozostałości jaja kurzego – albumina jaja kurzego, białka kurze; formaldehyd; bromek cetylotrimetyloamoniowy; polisorbitat 80 lub gentamycynę). Szczepienie należy przełożyć u pacjentów z gorączką lub ostrą infekcją [64].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 27) [64].

Tabela 27.
Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Influvac Tetra [64]

Populacja	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1,100 do <1/10)
Dorośli i osoby starsze	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy^a • Uczucie zmęczenia • Reakcja miejscowa: ból 	<ul style="list-style-type: none"> • Potliwość • Ból mięśni, ból stawów • Złe samopoczucie, dreszcze • Reakcje miejscowe: zaczerwienienie, obrzęk, siniak, stwardnienie
Dzieci i młodzież (≥6 mies. - 17 lat)	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy^b • Senność^c • Potliwość^d • Utrata apetytu^e • Mdłości^b • Ból brzucha^b • Biegunka^e • Wymioty^e • Drażliwość/rozdrażnienie^c • Ból mięśni^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Ból stawów^b • Dreszcze^b • Reakcja miejscowa: siniak

Populacja	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1,100 do <1/10)
	<ul style="list-style-type: none"> • Uczucie zmęczenia^b • Gorączka^d • Złe samopoczucie^b • Reakcje miejscowe: ból, zaczerwienienie, obrzęk^f, stwardnienie^f 	

a) ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie przez populację o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z przyjętą szczepionką; b) zgłoszone u dzieci w wieku od 6 do 17 lat; c) zgłoszone u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat; d) zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 17 lat; e) zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 5 lat; f) zgłoszone u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Szczepionki Influvac *Tetra*® nie należy w żadnych okolicznościach podawać donaczyniowo [64].
- Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania szczepionki osobom z trombocytopenią czy zaburzeniami krzepnięcia, gdyż istnieje ryzyko krwawień po podaniu domięśniowym [64].
- Podczas dokonywania wstrzyknięć zawsze zapewniony powinien być nadzór i odpowiednia pomoc w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki [64].
- Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku podawania równocześnie z innymi szczepionkami, szczepienia należy dokonywać w różne kończyny i mieć na uwadze, że działania niepożądane mogą się w takim wypadku nasilać [64].
- Reakcje lękowe, omdlenia czy hiperwentylacja mogą pojawić się przed lub podczas szczepienia (reakcja psychogenna na wkłucie igły). Omdleniu mogą też towarzyszyć objawy neurologiczne takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje, toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia [64].
- Szczepionka Influvac *Tetra*® nie jest skuteczna w zapewnieniu ochrony przed wszystkimi istniejącymi szczepami wirusa grypy, lecz jedynie tymi, z których została przygotowana [64].
- Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, Influvac *Tetra*® może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób [64].
- Wśród pacjentów z wrodzoną czy nabytą immunosupresją odpowiedź immunologiczna może być osłabiona i niewystarczająca [64].
- Po szczepieniu przeciw grypie zaobserwowano fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych metodą ELISA wykrywających przeciwciała przeciwko HIV-1, wirusowi zapalenia wątroby typu C, a zwłaszcza HTLV-1. Zakłócenia nie występowały podczas badań przeprowadzanych metodą Western Blot [64].
- Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce oraz mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w dawce, co oznacza, że jest „wolny od sodu” oraz „wolny od potasu” [64].

Status rejestracyjny: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 wrzesień 2017 r.; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.05.2022 [64].

Podmiot odpowiedzialny: Viatris Healthcare Limited [64].

A.3. Vaxigrip, szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana

Szczepionka ta jest zgodna z zaleceniami WHO dla półkuli północnej i zaleceniami UE na sezon 2025/2026 [20]

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02 [20].

Postać farmaceutyczna: zawiesina do wstrzykiwań; po delikatnym wstrząśnięciu bezbarwna, opalizująca ciecz [20].

Mechanizm działania: Szczepionka Vaxigrip zapewnia czynne uodpornienie przeciw trzem szczepom wirusa grypy (dwóm podtypom A i jednemu typowi B) zawartym w szczepionce. Powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w ciągu 2–3 tygodni, które neutralizują wirusy grypy.

U niemowląt poniżej 6. miesiąca życia ochrona może wynikać z transportu przeciwciał przez łożysko po szczepieniu kobiet w ciąży.

Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition, HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi miana przeciwciał anty-HA $\geq 1:40$, uznawane za miana przeciwciał chroniące przed grypą, stwierdzano do 50% osób badanych.

Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Zaleca się coroczne szczepienie ze względu na zmienność wirusa oraz ograniczony czas utrzymywania się odporności [20].

Wskazania do stosowania:

Szczepionka Vaxigrip jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz typ wirusa grypy B:

- czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,
- bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku <6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży [20].

Zastosowanie szczepionki Vaxigrip powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

Dawkowanie i sposób podawania:

- Dorośli: jedna dawka 0,5 ml
- Dzieci i młodzież (≥ 6 mies. – 17 lat): jedna dawka 0,5 ml; u dzieci < 9 lat wcześniej nieszczepionych – druga dawka po ≥ 4 tygodniach
- Niemowlęta < 6 miesięcy: brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (czynne uodpornienie) [20].

Sposób podawania: domięśniowo (preferowane) lub podskórnie [20].

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancje czynne, substancje pomocnicze lub składniki obecne w ilościach śladowych (m.in. białka jaja kurzego, neomycyna, formaldehyd, octoxynol-9) [20].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 27) [20].

Tabela 28.
Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Vaxigrip [20]

Populacja	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1,100$ do $< 1/10$)
Dorośli i osoby starsze	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból mięśni • Ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka^b, dreszcze, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
Dzieci od 6. do 24. miesiąca życia	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszone łaknienie^c • Nietypowy płacz • Drażliwość • Senność • Wymioty • Ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia • Gorączka 	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia • Wstrzyknięcia • Krwaki w miejscu wstrzyknięcia
Dzieci od 24. do 35. miesiąca życia	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia • Krwaki w miejscu wstrzyknięcia • Gorączka • Złe samopoczucie 	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia • Krwaki w miejscu wstrzyknięcia • Dreszcze
Dzieci w wieku 3-8 lat	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból mięśni • Ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia • Złe samopoczucie • Dreszcze 	<ul style="list-style-type: none"> • Krwaki w miejscu wstrzyknięcia • Gorączka

Populacja	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1,100 do <1/10)
Dzieci w wieku 9-17 lat	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból mięśni • Ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia • Złe samopoczucie • Dreszcze 	<ul style="list-style-type: none"> • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia • Krwiak w miejscu wstrzyknięcia • Gorączka

a) Często u osób starszych; b) Niezbyt często u osób starszych;

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
- Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.
- Szczepienie należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką do czasu ustąpienia gorączki.
- W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki Vaxigrip donaczyniowo.
- Szczepionkę należy podawać ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.
- Omdlenie (zastabnięcie) może wystąpić po szczepieniu lub nawet przed nim jako psychogenna reakcja na wkłucie igły; należy wdrożyć procedury zapobiegające urazom oraz umożliwiające kontrolę takich reakcji.
- Szczepionka zapewnia ochronę wyłącznie przed szczepami wirusa grypy zawartymi w jej składzie.
- Tak jak inne szczepionki, może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.
- Nie wszystkie niemowlęta poniżej 6. miesiąca życia, urodzone przez kobiety szczepione w czasie ciąży, będą chronione.
- U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.
- Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) i sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest uznawana za „wolną od potasu” i „wolną od sodu” [20].

Status rejestracyjny: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2024 r. [20].

Podmiot odpowiedzialny: Sanofi Winthrop Industrie [20].

A.4. Vaxigrip Tetra, szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana

Szczepionka ta jest zgodna z zaleceniami WHO dla półkuli północnej i zaleceniami UE na sezon 2025/2026 [82]

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02 [82].

Postać farmaceutyczna: zawiesina do wstrzykiwań; po delikatnym wstrząśnięciu bezbarwna, opalizująca ciecz [82].

Mechanizm działania: Szczepionka Vaxigrip zapewnia czynne uodpornienie przeciw trzem szczepom wirusa grypy (dwóm podtypom A i jednemu typowi B) zawartym w szczepionce. Powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w ciągu 2–3 tygodni, które neutralizują wirusy grypy.

U niemowląt poniżej 6. miesiąca życia ochrona może wynikać z transportu przeciwciał przez łożysko po szczepieniu kobiet w ciąży.

Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutynie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition, HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi miana przeciwciał anty-HA $\geq 1:40$, uznawane za miana przeciwciał chroniące przed grypą, stwierdzano do 50% osób badanych.

Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Zaleca się coroczne szczepienie ze względu na zmienność wirusa oraz ograniczony czas utrzymywania się odporności [82].

Wskazania do stosowania:

Szczepionka Vaxigrip jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz typ wirusa grypy B:

- czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,
- bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku <6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży [82].

Zastosowanie szczepionki Vaxigrip powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

Dawkowanie i sposób podawania:

- Dorośli: jedna dawka 0,5 ml

- Dzieci i młodzież (≥6 mies. – 17 lat): jedna dawka 0,5 ml; u dzieci <9 lat wcześniej nieszczepionych – druga dawka po ≥4 tygodniach
- Niemowlęta <6 miesięcy: brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (czynne uodpornienie) [82].

Sposób podawania: domięśniowo (preferowane) lub podskórnie [82].

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancje czynne, substancje pomocnicze lub składniki obecne w ilościach śladowych (m.in. białka jaja kurzego, neomycyna, formaldehyd, octoxynol-9).

Szczepienie należy odroczyć u pacjentów z chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą chorobą [82].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 27) [82].

Tabela 29.
Bardzo częste oraz częste działania niepożądane produktu Vaxigrip [82]

Populacja	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1,100 do <1/10)
Dorośli i osoby starsze	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból mięśni • Złe samopoczucie^a • Ból w miejscu wstrzyknięcia 	<ul style="list-style-type: none"> • Dreszcze • Gorączka^b • Rumień w miejscu wstrzyknięcia • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
Dzieci od 6. do 35. miesiąca życia	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy^c • Wymioty^d • Ból mięśni^e • Drażliwość^f • Utrata apetytu^f • Nietypowy płacz^g • Złe samopoczucie^e • Gorączka • Senność^g • Ból/tkliwość i rumień w miejscu wstrzyknięcia 	<ul style="list-style-type: none"> • Dreszcze^e • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia • Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia
Dzieci w wieku 3-17 lat	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Ból mięśni • Złe samopoczucie, dreszcze^h • Ból w miejscu wstrzyknięcia • Rumień w miejscu wstrzyknięcia^h • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia^h 	<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka • Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia

a) Często u osób starszych; b) Niezbyt często u osób starszych; c) Zgłoszone u dzieci w wieku od 24. miesiący; d) Niezbyt często u dzieci w wieku od 24. miesiący; e) Rzadko u dzieci w wieku poniżej 24. miesiący; f) Rzadko u dzieci w wieku od 24. miesiący; g) Zgłoszone u dzieci w wieku poniżej 24. miesiący; h) Często u dzieci w wieku od 9 do 17 lat.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę oraz numer serii podawanego produktu.
- Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie odpowiedniego leczenia oraz nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

- Szczepionki VaxigripTetra nie wolno w żadnym przypadku podawać donaczyniowo.
- Szczepionkę należy podawać ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u nich wystąpić krwawienie.
- Omdlenie (zastabnięcie) może wystąpić po szczepieniu lub nawet przed jego wykonaniem jako psychogenna reakcja na wkłucie igły; należy wdrożyć procedury zapobiegające urazom związanym z omdleniem oraz umożliwiające kontrolę takich reakcji.
- Szczepionka VaxigripTetra zapewnia ochronę wyłącznie przed szczepami wirusa grypy zawartymi w jej składzie.
- Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.
- Nie wszystkie niemowlęta poniżej 6. miesiąca życia, urodzone przez kobiety szczepione w czasie ciąży, będą chronione.
- U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.
- Szczepienie może wpływać na wyniki badań serologicznych.
- Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) i sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że jest uznawana za „wolną od potasu” i „wolną od sodu” [82].

Status rejestracyjny: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopada 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2021 [82].

Podmiot odpowiedzialny: Sanofi Winthrop Industrie [82].

Aneks B. Metodyka

B.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Systematyczne przeglądy literatury przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy klinicznej stanowiły aktualizację wyszukiwań wykonanych w 2023 roku w ramach analizy przygotowanej dla produktu Influvac Tetra® (zlecenie nr 16/2023) [83].

Ze względu na różnice w założeniach PICO pomiędzy obiema analizami, odpowiednio dostosowano kryteria włączenia i wykluczenia, jak również strategie wyszukiwania. Struktura i zakres oryginalnego przeszukania były na tyle szerokie, że można uznać, iż obejmowały one wszystkie badania spełniające obecnie obowiązujące kryteria włączenia. Spośród publikacji uwzględnionych w przeglądzie z 2023 roku oraz nowych pozycji zidentyfikowanych w ramach aktualizacji, wybrano te, które spełniały obowiązujące kryteria włączenia, zgodnie ze szczegółowym protokołem opracowanym przed rozpoczęciem prac nad niniejszym przeglądem systematycznym.

W odpowiedzi na uwagi z pisma OTOW.4130.5.2025.3.TG dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego, zmodyfikowano protokół przeglądu systematycznego. Ze względu na szeroki zakres strategii wyszukiwania zastosowanych w etapach I i II, nie wprowadzono zmian w strategiach wyszukiwania oraz nie dokonowano ponownego przeszukania baz medycznych, natomiast dokonano modyfikacji kryteriów włączenia i wykluczenia oraz ponownie zweryfikowano publikacje wcześniej wykluczone na etapie selekcji badań. Dodatkowo przegląd systematyczny poszerzono o etap III w celu identyfikacji dodatkowych danych dotyczących skuteczności ocenianej interwencji względem komparatorów.

B.1.1. Etap I

W pierwszym etapie analizy poszukiwano badań pierwotnych z randomizacją pozwalających ocenić aktywność, skuteczność i bezpieczeństwo przedmiotowej interwencji w porównaniu do komparatora.

B.1.2. Etap II

Ze względu na ograniczony materiał dowodowy odnaleziony w pierwszym kroku analizy, zdecydowano o poszerzeniu pytania klinicznego. W tym przypadku, kierując się bogactwem materiału dowodowego zdecydowano się przeprowadzić przegląd parasolowy (*umbrella review*) [84] z uwzględnieniem najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych z meta-analizą.

B.1.3. Etap III

W ramach etapu III przeprowadzono przeszukiwanie w celu identyfikacji badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorami, z uwzględnieniem dowodów pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. W przypadku braku bezpośrednich danych dla ocenianej interwencji (Influvac®) dopuszczono również wykorzystanie wyników dla jej czterowalentnego odpowiednika (Influvac Tetra®) w porównaniu z właściwymi komparatorami.

Ze względu na zidentyfikowanie przeglądu systematycznego wysokiej jakości, którego pytanie kliniczne było zgodne z zakresem niniejszej analizy – opracowanego w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Vaxigrip Tetra® (AESTIMO 2023) [72] – wykorzystano go jako źródło badań pierwotnych, a następnie przeprowadzono aktualizację wyszukiwania od daty jego ostatniego przeszukania.

B.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

B.2.1. Etap I

Dla etapu I analizy przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

Tabela 30.
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap I

Obszar	Włączenie	Wykluczenie
Populacja	Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca życia	Opracowania uwzględniające wyłącznie populacje szczególnego ryzyka, pracowników ochrony zdrowia, kobiety w ciąży itp. Wykluczano badania prowadzone wyłącznie w krajach, w których zgodnie z zaleceniami WHO stosuje się szczepienia dla półkuli południowej.
Interwencja	Influvac – szczepionka inaktywowana TIV, podanie zgodne z ChPL	Pozostałe
Komparator	Influvac Tetra – szczepionka inaktywowana QIV, podanie zgodne z ChPL Vaxigrip – szczepionka inaktywowana QIV, podanie zgodne z ChPL Vaxigrip Tetra – szczepionka inaktywowana QIV, podanie zgodne z ChPL	Pozostałe
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Aktywność szczepionki (immunogenność, seroprotekcja, serokonwersja), Laboratoryjnie potwierdzona grypa, Hospitalizacje, z powodu zakażenia wirusem grypy, Śmiertelność, Profil bezpieczeństwa: AE/SAE ogółem, AE/SAE miejscowe, AE/SAE układowe 	Pozostałe (m.in. specyficzne punkty dotyczące bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.)
Rodzaje badań	• Randomizowane badania kliniczne	Pozostałe
Dodatkowe ograniczenia	• Prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane nie wcześniej niż w 2010 roku.	

B.2.2. Etap II

Dla etapu II analizy przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

Tabela 31.
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap II

Obszar	Włączenie	Wykluczenie
Populacja	Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.	Opracowania uwzględniające wyłącznie populacje szczególnego ryzyka, pracowników ochrony zdrowia, kobiety w ciąży itp. Wykluczano przeglądy uwzględniające badania prowadzone wyłącznie w krajach, w których zgodnie z zaleceniami WHO stosuje się szczepienia dla półkuli południowej
Interwencja	Szczepionka inaktywowana TIV	Opracowania dotyczące wyłącznie innych szczepionek m.in. monowalentnych, adjuwantowych lub żywych atenuowanych. Dotyczące podań dawek niestandardowych lub zasadności podań wielokrotnych.
Komparator	Szczepionka inaktywowana QIV	PLC, brak komparatora, inne szczepionki
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoryjnie potwierdzona grypa, Hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy, Śmiertelność, Profil bezpieczeństwa: AE/SAE ogółem, AE/SAE miejscowe, AE/SAE układowe 	<ul style="list-style-type: none"> Pozostałe (m.in. immunogenność preparatów) Wykluczano przeglądy ukierunkowane na ocenę ryzyka specyficznych PK dotyczących bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.)
Rodzaje badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne systematyczne opublikowane w postaci pełnego tekstu z meta-analizą 	<ul style="list-style-type: none"> Pozostałe
Dodatkowe ograniczenia	<ul style="list-style-type: none"> Prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane nie wcześniej niż w 2017 roku. W analizie uwzględniono najbardziej aktualne opracowania uwzględniające najszerszą bazę dowodową dla danego punktu końcowego. 	

B.2.3. Etap III

Dla etapu III analizy przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

Tabela 32.
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap III

Obszar	Włączenie	Wykluczenie
Populacja	Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca życia	Opracowania uwzględniające wyłącznie populacje szczególnego ryzyka, pracowników ochrony zdrowia, kobiety w ciąży itp. Wykluczano badania prowadzone wyłącznie w krajach, w których zgodnie z zaleceniami WHO stosuje się szczepienia dla półkuli południowej.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Influvac – szczepionka inaktywowana TIV, podanie zgodne z ChPL 	W przypadku braku dostępności badań dla ocenianej interwencji dopuszczano badania porównujące Influvac Tetra z analizowanymi komparatorami.

Obszar	Włączenie	Wykluczenie
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Influvac Tetra – szczepionka inaktywowana QIV, podanie zgodne z ChPL • Vaxigrip – szczepionka inaktywowana QIV, podanie zgodne z ChPL • Vaxigrip Tetra– szczepionka inaktywowana QIV, podanie zgodne z ChPL 	Pozostałe
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoryjnie potwierdzona grypa, • Hospitalizacje, z powodu zakażenia wirusem grypy, • Śmiertelność, • Profil bezpieczeństwa: AE/SAE ogółem, AE/SAE miejscowe, AE/SAE układowe 	• Pozostałe
Rodzaje badań	• Badania porównawcze niezależnie od metodyki	• Pozostałe
Dodatkowe ograniczenia	• Prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim	

B.3. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Aneks C). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

B.4. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),

- EMBASE,
- Cochrane.

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej w ramach etapu I i II dokonano 8 stycznia 2026 r., natomiast w ramach etapu III 23 marca 2026 r. Przeszukane bazy danych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneks C.

B.5. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy.

B.6. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

B.6.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias*) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration [85]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność – i obejmuje siedem kluczowych parametrów:

- generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycie kodu alokacji,
- zaślepienie uczestników i personelu,
- zaślepienie osób oceniających wyniki,
- analiza danych niekompletnych,
- metoda pomiaru wyników,
- selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Badania z niepewną oceną RoB2 należy traktować jako badania o mniejszej mocy w metaanalizie. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie H.4.1. Ocena przeprowadzona przez jednego z analityków (■■) podlegała walidacji przez drugiego analityka (■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji,
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Ocenę wiarygodności badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) [86], według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0-4 pkt),
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0-2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy / narażenia (0-3 pkt).

Formularz skali NOS dla badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych przedstawiono w Aneksie H.4.

B.6.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR2. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie H.4.2.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde opracowanie scharakteryzowano pod względem:

- Celu analizy,
- Przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem,
- Populacji docelowej,
- Interwencji,
- Komparatora,
- Punktów końcowych,
- Metodyki – typ badań włączonych, przeszukane bazy, informacje o kumulacji danych,
- Źródeł finansowania,
- Konflikty interesów.

B.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (■), a jej poprawność została zweryfikowana przez drugiego analityka (■).

B.8. Analiza statystyczna

W pierwszej kolejności przedstawiano wyniki analiz statystycznych raportowanych przez autorów badań pierwotnych; w przypadku braku takich danych uzupełniano je własnymi obliczeniami. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, hazard ratio). W pierwszej kolejności uwzględniano wyniki w populacji ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych danych, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Dodatkowo raportowano wartości p statystyk raportowanych przez autorów prac źródłowych.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem zostało przeprowadzone metodą Büchera [87].

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- W_{AK} - łączny efekt dla A vs K,
- W_{BK} - łączny efekt dla B vs K,
- W_{AB} - łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W_p}$ ($\underline{W_p}$) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - W_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})}$$

$p = AK, BK$, $u(1 - \frac{\alpha}{2})$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych

wzorów: $\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB})$, $\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB})$.

W obliczeniach wykorzystano raportowane przez autorów badania wartości skuteczności szczepionki (VE), po odpowiednim przekształceniu do wartości RR lub OR (zgodnie z metodyką przyjętą przez autorów badania).

W przypadku, gdy VE była raportowana jako:

$$VE = (1 - RR) \times 100\% \text{ lub } VE = (1 - OR) \times 100\%$$

wartości RR (lub OR) obliczono ze wzoru odwrotnego:

$$RR = 1 - \frac{VE}{100} \text{ lub } OR = 1 - \frac{VE}{100}$$

Wynik końcowy przedstawiono jako względną skuteczność szczepionki (VE) interwencji względem komparatora (po przekształceniu z RR/OR), wraz z 95% przedziałem ufności.

Aneks C. Strategia wyszukiwania

C.1. Strategia wyszukiwania - etap I

Tabela 33.
Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	((trivalent OR quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin* OR vaccination)	2997
#2	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	2 204 967
#3	#1 AND #2	897
	#1 AND #2 Filters: from 2023/2/20 - 3000/12/12	113
Data przeszukania: 26.05.2025 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 8.01.2026 Powtórzenie procesu selekcji pełnych tekstów w odpowiedzi na zmiany w protokole (v.2.0): 23.03.2026		

Tabela 34.
Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	((trivalent OR quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin* OR vaccination) AND [embase]/lim	3447
#2	'randomized controlled trial' OR random OR rct OR (single OR double OR treble OR triple AND (blind OR mask)) OR (single AND blind) OR (double AND blind) OR (triple AND blind) OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random AND controlled AND study) OR (random AND controlled AND trial) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate)) AND [embase]/lim	2 203 866
#3	#1 AND #2	1079
	#1 AND #2 AND [20-02-2023]/sd	164
Data przeszukania: 26.05.2025 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 8.01.2026 wtórzenie procesu selekcji pełnych tekstów w odpowiedzi na zmiany w protokole (v.2.0): 23.03.2026		

Tabela 35.
Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	((trivalent OR quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin* OR vaccination)	1545
#2	#1 in Trials	1506
	Opublikowane po 20.02.2023	176

Lp.	Search term	Wynik
		Data przeszukania: 26.05.2025 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 8.01.2026 wtórzenie procesu selekcji pełnych tekstów w odpowiedzi na zmiany w protokole (v.2.0): 23.03.2026

C.2. Strategia wyszukiwania - etap II

Tabela 36.
Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap II

Lp.	Search term	Wynik
#1	(influenza OR flu) AND (vaccin* OR vaccination OR immunization)	74 735
#2	influenza vaccine[MeSH Terms]	28 567
#3	#1 OR #2	74 735
#4	meta-analysis OR systematic review	540 410
#5	#3 AND #4	1 441
#6	#3 AND #4 Filters: from 2023/2/20	288
		Data przeszukania: 26.05.2025 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 8.01.2026

Tabela 37.
Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap II

Lp.	Search term	Wynik
#1	('influenza'/exp OR influenza OR flu) AND [embase]/lim	191 396
#2	(vaccin* OR vaccination OR immunization) AND [embase]/lim	691 598
#3	#1 AND #2	76 033
#4	('influenza vaccine'/exp) AND [embase]/lim	41 836
#5	#3 OR #4	76 033
#6	('meta analysis' OR 'systematic review') AND [embase]/lim	732 759
	#5 AND #6	2 688
#7	#5 AND #6 AND [20-02-2023]/sd	595
		Data przeszukania: 26.05.2025 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 8.01.2026

Tabela 38.
Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap II

Lp.	Search term	Wynik
#1	(influenza OR flu) AND (vaccin* OR vaccination OR immunization)	6130
#2	influenza vaccine[MeSH Terms]	2125
#3	#1 OR #2	6130
#4	#1 OR #2 i COCHRANE REVIEW	209

Lp.	Search term	Wynik
#5	Opublikowane po 20.02.2023	27

Data przeszukania: 26.05.2025
Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 8.01.2026

C.3. Strategia wyszukiwania – etap III

Tabela 39.
Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	Influvac OR Influvac Tetra OR Vaxigrip OR Vaxigrip Tetra	171
#2	#1 AND (("2023/06/19"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	19

Data przeszukania: 23.03.2026

Tabela 40.
Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	Influvac OR Influvac Tetra OR Vaxigrip OR Vaxigrip Tetra	289
#2	#1 AND [19-06-2023]/sd	130

Data przeszukania: 23.03.2026

Tabela 41.
Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	Influvac OR Influvac Tetra OR Vaxigrip OR Vaxigrip Tetra	142
#2	Custom range date: 19/06/2023	20

Data przeszukania: 23.03.2026

Aneks D. Wyniki wyszukiwania

D.1. Wyniki przeszukiwania

Etap I

Do niniejszej analizy włączono 2 badania zidentyfikowane w ramach oryginalnego przeszukania (przeprowadzonego na potrzeby analizy z 2023 r.) – Van de Witte 2018 oraz Vesikari 2020 [65, 66].

Następnie przeprowadzono przeszukiwanie aktualizacyjne zgodnie z opisaną wyżej metodologią. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty włączono 9 pozycji, jednak spośród nich nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 10).

Etap II

Kryteria włączenia i wykluczenia do niniejszej analizy spełniał jeden przegląd zidentyfikowany w ramach oryginalnego przeszukania (przeprowadzonego na potrzeby analizy z 2023 r.) – Minozzi 2023 [83].

Następnie przeprowadzono przeszukiwanie aktualizacyjne zgodnie z opisaną wyżej metodologią. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 29 publikacji. Spośród nich zidentyfikowano 2 nowe przeglądy spełniające kryteria włączenia.

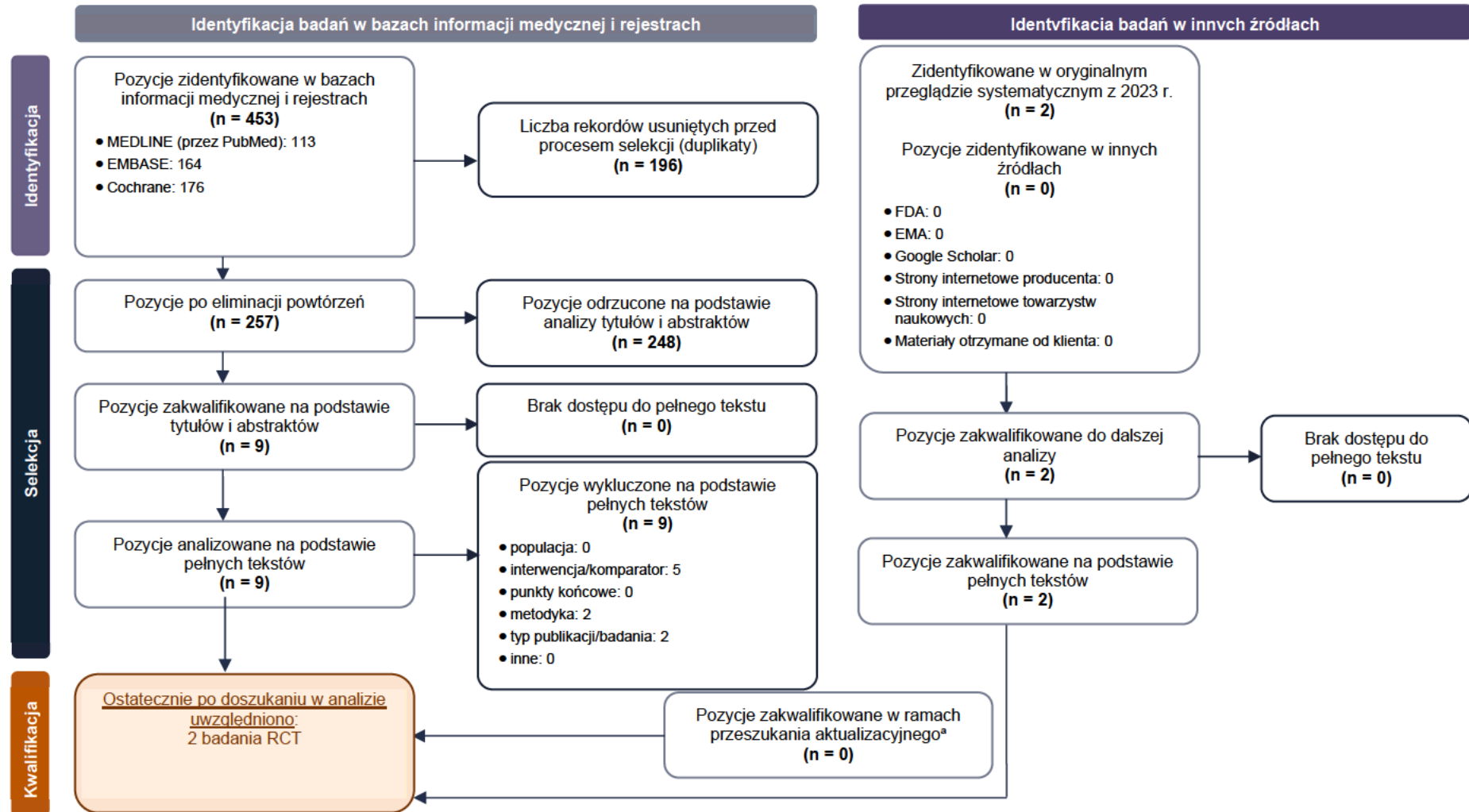
Ostatecznie w analizie uwzględniono 3 przeglądy systematyczne. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 11).

Etap III

W ramach etapu III do analizy zakwalifikowano dwie analizy danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej: publikacje dot. projektu DRIVE [71–73, 88, 89] oraz badanie Faksova 2025 [70].

Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 12).

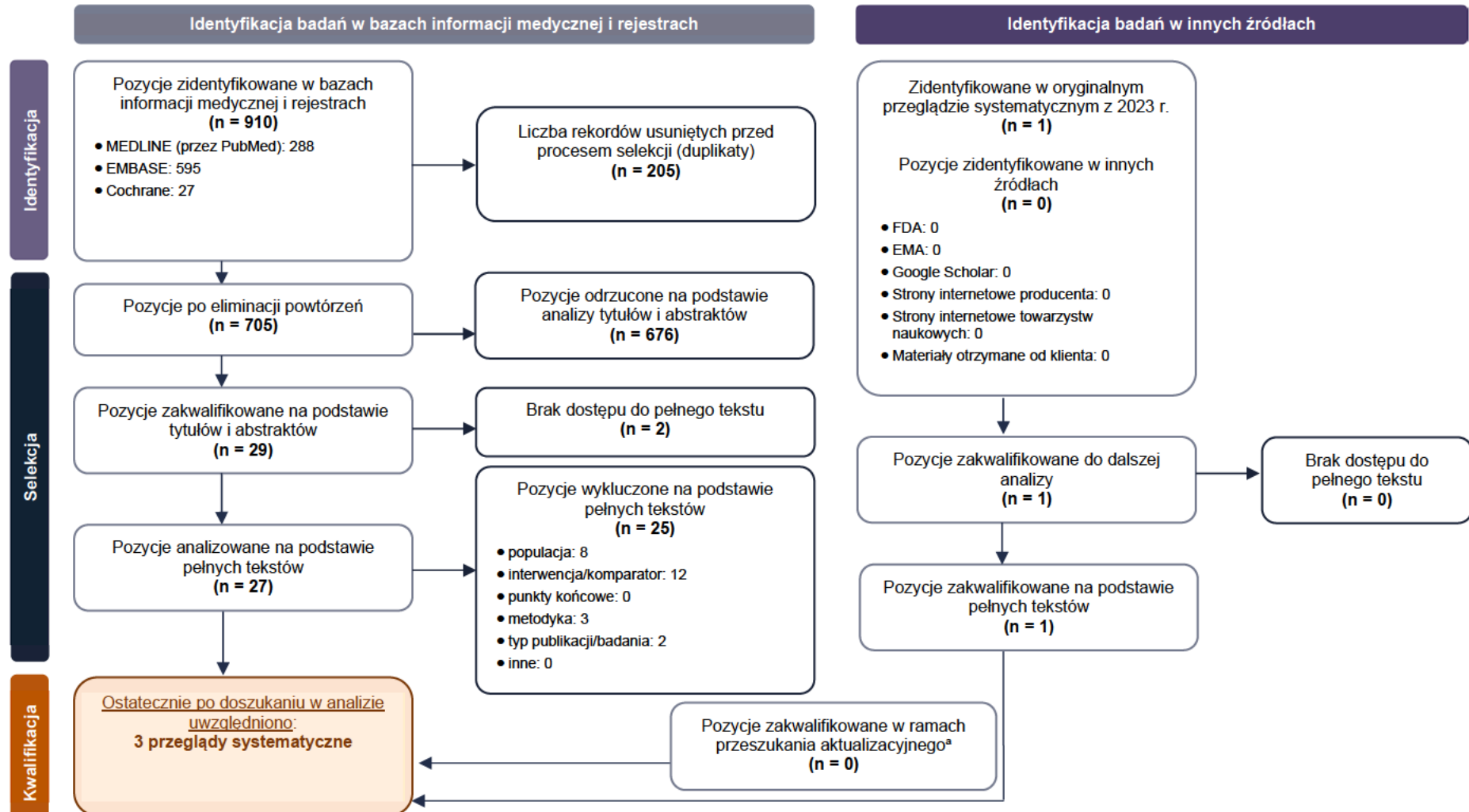
Rysunek 10. Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku badań RCT porównujących ocenianą interwencję z komparatorami (etap I)



23.03.2026 przeprowadzono ponowną selekcję na podstawie pełnych tekstów w odpowiedzi na zmiany w protokole (v.2.0 AK). Nie zidentyfikowano dodatkowych rekordów, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

a) W ramach przeszukania aktualizacyjnego nie zakwalifikowano żadnego rekordu do etapu selekcji na podstawie pełnych tekstów.

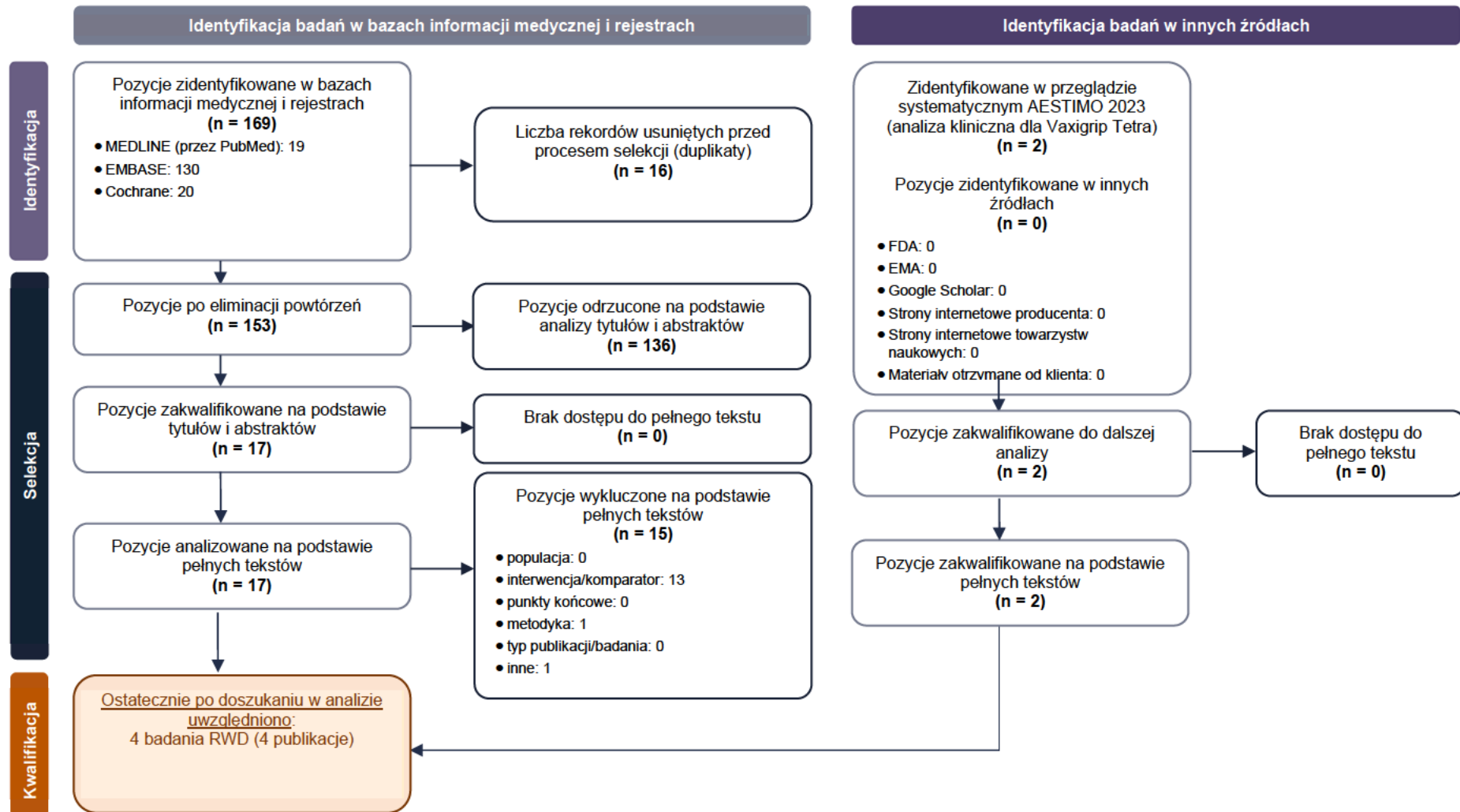
Rysunek 11.
Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku przeglądów systematycznych (etap II)



23.03.2026 przeprowadzono ponowną selekcję na podstawie pełnych tekstów w odpowiedzi na zmiany w protokole (v.2.0 AK). Nie zidentyfikowano dodatkowych rekordów, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

a) W ramach przeszukania aktualizacyjnego odnaleziono dwa rekordy, które zakwalifikowano do etapu selekcji na podstawie pełnych tekstów, jednak zostały wykluczone z powodu niezgodnej interwencji (Tabela 45).

Rysunek 12. Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, w tym danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (etap III)



Aneks E. Lista badań wykluczonych

E.1. Badania wykluczone – etap I

Tabela 42.
Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap I

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Fadlyana 2023	PLoS One. 2023 Aug 24;18(8):e0281566	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia (badanie prowadzone w Indonezji - południowa półkula)
2.	NCT05779020 2023	Immunogenicity and Safety of Butantan Quadrivalent Influenza Vaccine (Split Virion, Inactivated) in Infants and Children. 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05779020 .	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia (badanie prowadzone w Brazylii - południowa półkula)
3.	Coleman 2023	Vaccines. 2023;11(10):1607	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
4.	Dbaiabo 2020	Pediatric Infectious Disease Journal. 2020;39:E1-E10	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
5.	NCT06049927 2023	A Phase III Clinical Trial of Quadrivalent Influenza Vaccine in Healthy Subjects Aged 6 to 35 Months. 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06049927 .	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (produkt niedostępny w Polsce)
6.	Peikert A 2024	Journal of the American College of Cardiology. 2024;83:2003	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (szczepionka typu high-dose)
7.	Wang 2024	Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2425149	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
8.	Carregaro 2023	BMC Infectious Diseases. 2023;23(1):563.	Metodyka	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (opracowanie wtórne systematyczne)
9.	Veroniki 2024	BMJ Evid Based Med. 2024 Jul 23;29(4):239-254	Metodyka	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (opracowanie wtórne systematyczne)

Tabela 43.
Lista badań wykluczonych z przeglądu (przeszukanie aktualizacyjne) – etap I

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
-----	---------	--------------	---------------------	-----------------------

Nie zakwalifikowano żadnego rekordu do etapu przeszukania na podstawie pełnych tekstów

E.2. Badania wykluczone – etap II

Tabela 44.
Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap II

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Burgos 2022	Revista Argentina de Cardiologia. 2022;91:5-17	Populacja	Populacja szczególnego ryzyka
2.	de Bruin 2023	BMJ Glob Health. 2023 Oct;8(10):e012376	Populacja	Populacja szczególnego ryzyka
3.	Jaiswal 2022	European Journal of Preventive Cardiology. 2022;29:1881-1892	Populacja	Populacja szczególnego ryzyka
4.	Moa 2023	Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 15;19(3):2271304	Populacja	Populacja szczególnego ryzyka
5.	Okoli 2021	Vaccine. 2021;39:1225-1240	Populacja	Opracowanie skupiające się na szczególnej populacji - kobiety w ciąży
6.	Puspitasari 2023	PLoS ONE. 2023;18(2):e0281160	Populacja	Populacja szczególnego ryzyka
7.	Tunacao-Sandalo 2023	European Heart Journal. 2023;44:134-135	Populacja	Populacja szczególnego ryzyka
8.	Wolfe 2023	BMJ Open. 2023 Sep 6;13(9):e066182	Populacja	Opracowanie skupiające się na szczególnej populacji - kobiety w ciąży
9.	Coleman 2023	Vaccines (Basel). 2023 Oct 17;11(10):1607	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
10.	Domnich 2024	PLoS One. 2024 Dec 30;19(12):e0310677	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (szczepionka adjuwantowa)
11.	Jones-Gray 2023	The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11:27-44	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji
12.	O Murchu 2023	Reviews in Medical Virology. 2023;33(3):e2329	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia (szczepionka trójwalentna adjuwantowa)
13.	Pontiroli 2024	J Med Virol. 2024 Jan;96(1):e29343	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji
14.	Presa 2025	Eur Respir Rev. 2025 Jan 8;34(175):240144	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji
15.	Stuurman 2023	Front Public Health. 2023 Jul 20;11:1195409	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji
16.	Tavabe 2023	BioMed Research International. 2023; 2023:2606854	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji
17.	van Heuvel 2023	Antimicrob Resist Infect Control. 2023 Jul 14;12(1):70	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji
18.	Guo 2024	Vaccine. 2024 Mar 19;42(8):1883-1891	Komparator	Brak wyników porównania pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem
19.	Martins 2023	Vaccines (Basel). 2023 Aug 4;11(8):1322	Komparator	Brak wyników porównania pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
20.	Tadount 2024	Open Forum Infect Dis. 2024 Apr 24;11(5):ofae222	Komparator	Brak wyników porównania pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem
21.	Carregaro 2023	BMC Infect Dis. 2023 Aug 29;23(1):563	Metodyka	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (przegląd systematyczny bez meta-analazy)
22.	Donzelli 2019	International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16(22):4347	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne
23.	Postma 2023	Vaccines. 2023;11(6):1089	Metodyka	Metodyka niezgodna z kryteriami włączenia (przegląd systematyczny bez meta-analazy)
24.	Andrew 2025	J Am Geriatr Soc. 2025 Mar;73(3):675-678	Typ publikacji	Komentarz do przeglądu niespełniającego kryteriów włączenia
25.	Kassianos 2024	Germes. 2024 Sep 30;14(3):301-305	Typ publikacji	Komentarz do przeglądu niespełniającego kryteriów włączenia
26.	Sun 2023	Journal of Alzheimer's Disease. 2023;92:667-678	Inne	Brak dostępu do pełnego tekstu
27.	Vollaard 2023	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2023;167:D7829	Inne	Brak dostępu do pełnego tekstu

Tabela 45.
Lista badań wykluczonych z przeglądu (przeszukanie aktualizacyjne) – etap II

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Gilmore 2025	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2025;211(Abstracts):A3019-A3019	Interwencja	Brak wyników porównania pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem
2.	Alqahtani 2025	Bahrain Medical Bulletin. 2025;47:2212-2216	Interwencja	Brak wyników porównania pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem

E.3. Badania wykluczone – etap III

Tabela 46.
Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap III

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Abou Chakra 2025	Emerging Microbes and Infections. 2025;14:1, 2466699.	Interwencja	Brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej interwencji
2.	Amaral de Avila Machado 2025	Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2025;21:1, 24756216.	Interwencja	Interwencja niezgodna z analizowaną

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
3.	Amaral de Avila Machado 2025	Hum Vaccin Immunother. 2025 Dec;21(1):2475616.	Interwencja	Interwencja niezgodna z analizowaną
4.	Domnich 2023	Vaccine. 2023;41:4861-4866.	Interwencja	Brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej interwencji
5.	Domnich 2024	International Journal of Infectious Diseases. 2024;147:107202.	Interwencja	Brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej interwencji
6.	Dos Santos 2024	Drug Safety. 2024;47:365-375.	Interwencja	Interwencja niezgodna z analizowaną
7.	Emborg 2025	Eurosurveillance. 2025;30(12):pii=2500174.	Interwencja	Brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej interwencji
8.	Martinez-Baz I. 2022	Eurosurveillance. 2022;27(26):pii=2200488.	Interwencja	Brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej interwencji
9.	Martinez-Baz I. 2025	International Journal of Infectious Diseases. 2025;151:107364.	Interwencja	Brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej interwencji
10.	Nealon 2024	International Journal of Infectious Diseases. 2024;145:107103.	Interwencja	Brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej interwencji
11.	Perez-Gimeno G. 2024	Eurosurveillance. 2024;29(40):pii=2400618.	Interwencja	Brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej interwencji
12.	Palma-Garcia A. 2025	Journal of Pediatrics. 2025;282:114558.	Interwencja	Interwencja niezgodna z analizowaną
13.	Yang 2024	Vaccines (Basel). 2024 Aug 7;12(8):892.	Interwencja	Interwencja niezgodna z analizowaną
14.	Boccalini 2018	Journal of preventive medicine and hygiene. 2018;59:E1-E86.	Język	Publikacja w języku włoskim
15.	Enssle 2023	Blood. 2023;142:4737.	Metodyka	Badanie nieporównawcze

Aneks F. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

F.1. Badania RCT

Tabela 47.
Charakterystyka badania Van de Witte 2018 [65]

Van de Witte 2018 [65]			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny odpowiedzi immunologicznej oraz bezpieczeństwa 3- i 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie w populacji osób dorosłych (w wieku ≥ 18 do ≤ 60 lat oraz w wieku ≥ 61 lat)			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek >18 lat w dniu szczepienia; 2. Stabilny stan zdrowia.		1. Znana nadwrażliwość na którykolwiek komponent szczepionki; 2. Syndrom Guillain Barre w wywiadzie; 3. Zastosowanie jakiegokolwiek szczepienia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub szczepienia przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 4. Obniżona odporność; 5. Nadużywanie narkotyków, alkoholu lub inne zachowania w wywiadzie, które zdaniem badacza uniemożliwiają uczestnictwo w badaniu; 6. Stosowanie terapii wpływającej na odporność w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.	
Oceniane punkty końcowe			
Immunogenność, profil bezpieczeństwa			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	QIV	TIV _(Vic)	TIV _(Yam)
Liczba pacjentów	1538	221	221
Wiek, średnia (SD)	55,9 (17,6)	55,4 (18,0)	55,0 (17,6)
Grupa wiekowa, [%]	18-60	50	51
	≥ 61	50	49
Mężczyźni, [%]	43	45	43
Rasa biała, [%]	99	100	100
Interwencja i komparator			
Schemat badania	TIV _(Vic) vs TIV _(Yam) vs QIV		
Interwencje	TIV ze szczepem B linii Victoria vs TIV ze szczepem B linii Yamagaya vs QIV (Influvac Tetra) Jedna dawka domięśniowo 0,5 ml, zawierająca 15 µg hemaglutyniny dla każdego szczepu wirusa		
Kointerwencje	nd		
Okres obserwacji po zakończonym leczeniu	Skuteczność i bezpieczeństwo: 7 i 22 dni Bezpieczeństwo (SAE oraz nowe choroby przewlekłe): do 183 dni		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		

Van de Witte 2018 [65]	
Randomizacja	Poprawna, z wykorzystaniem IWRS
Ukrycie kodu alokacji	Poprawne (IWRS)
Zaślepienie	Podwójne (zaślepienie osoby poddane szczepieniu oraz badacze) – prawidłowe wykonanie (identyczne ampulko-strzykawki)
Utrata z badania	<p>QIV: 8/1538 (0,5%), opis prawidłowy (2 – wycofanie zgody, 3 – AE, 2 – utrata w okresie obserwacji, 1 – czynniki administracyjne)</p> <p>TIV(Vic): 1/221 (0,5%), opis prawidłowy (1 – wycofanie zgody)</p> <p>TIV(Yam): 2/221 (0,9%), opis prawidłowy (1 – wycofanie zgody, 1 – utrata w okresie obserwacji)</p>
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dziennik domowy w okresie 7 dni po szczepieniu. Po okresie 7 dni zadano ogólne pytania dotyczące wszystkich niedogodności po szczepieniu. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowano do końca trwania badania.
Testowana hipoteza wyjściowa	Analiza pierwszorzędowa: <i>non-inferiority</i> Analiza drugorzędowa: <i>superiority</i>
Metoda analizy wyników	PP/mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Niemcy, Węgry, Łotwa, Litwa)
Sponsor badania	Abbott Biologicals B.V. i Mylan

Tabela 48.
Charakterystyka badania Vesikari 2020 [66]

Vesikari 2020 [66]	
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III oceniające immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanej 4-walentnej szczepionki (QIV) w porównaniu z 3-walentną szczepionką (TIV) u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>7. Wiek: 3-17 lat</p> <p>8. Stabilny stan zdrowia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Występowanie gorączki lub ostrej infekcji w dniu pierwszego szczepienia; 2. Uczulenie na którykolwiek składnik szczepionki; 3. Poważna reakcja niepożądana na jakąkolwiek szczepionkę przeciwko grypie w wywiadzie; 4. Zespół Guillain Barre w wywiadzie; 5. Otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie lub potwierdzone laboratoryjnie zakażenie grypą w ciągu 6 miesięcy od włączenia do nadania; 6. Potwierdzony lub podejrzewany stan immunosupresyjny lub niedobór odporności; 7. Przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; 8. Występowanie jakichkolwiek stanów, które w opinii badacza mogą zakłócić działanie szczepionki (w tym np. krwawienie, zaburzenia i ostre lub postępujące klinicznie istotne zaburzenia płucne, nieprawidłowości czynnościowe układu sercowo-naczyniowego, wątroby lub nerek)
Oceniane punkty końcowe	
Immunogenność, profil bezpieczeństwa	
Charakterystyka populacji	

Vesikari 2020 [66]			
Cecha populacji	QIV	TIV _{Vic}	TIV _{Yam}
Liczba pacjentów	402	404	394
Wiek w latach, średnia (SD)	7,4 (4,0)	7,7 (3,9)	7,6 (3,9)
Grupa wiekowa, [%]	3-8 lat	67	66
	9-17 lat	33	34
Mężczyźni, [%]	52	49	55
Rasa biała, [%]	99	99	99
Interwencja i komparator			
Schemat badania	QIV vs TIV _(Vic) vs TIV _(Yam)		
Interwencje	QIV (Influvac Tetra), TIV szczepem B z linii Victoria (TIV(Vic)) lub TIV szczepem B z linii Yamagata (TIV(Yam))		
Kointerwencje	nd		
Okres obserwacji po zakończonym leczeniu	Immunogenność – do 29 (pacjenci „primed” [™]) lub 57 dnia (pacjenci „unprimed” [™]) Bezpieczeństwo – do 7 dni od szczepienia i do 6 miesięcy (w ogólnej ocenie bezpieczeństwa)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A		
Randomizacja	Poprawna (randomizacja 1:1:1 z wykorzystaniem scentralizowanego systemu elektronicznego). Pacjentów stratyfikowano 2:1 wg wieku (3-8 oraz 9-17 lat)		
Ukrycie kodu alokacji	Poprawne (system interaktywnych odpowiedzi)		
Zaślepienie	Podwójne (zaślepienie pacjentów i badaczy: strzykawki o identycznym wyglądzie pakowane w jednakowych porcjach)		
Utrata z badania	QIV: 3/402 (<1%); wycofanie zgody – 2; utrata w trakcie okresu obserwacji – 1 TIV _{Vic} : 1/404 (<1%); utrata w trakcie okresu obserwacji – 1 TIV _{Yam} : 1/394 (<1%); wycofanie zgody – 1		
Metody implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dzienniczek uczestnika – wszystkie reakcje były zapisywane do 7 dni po szczepieniu. Niezamierzone zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zapisywano do 29 dnia. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, nowe choroby przewlekłe oraz zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu rejestrowane było do 6 miesiąca.		
Testowana hipoteza wyjściowa	Analiza pierwszorzędowa: Non-inferiority Analiza drugorzędowa: Superiority		
Metoda analizy wyników	PP, ITT, mITT		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (28 ośrodków w Estonii, Finlandii, Niemczech, na Węgrzech, Litwie i w Polsce)		
Sponsor badania	Abbott Biologicals B.V. and Mylan		

TIV_(Vic) – 3-walentna szczepionka; szczep B z linii Wiktorii; TIV_(Yam) – 3-walentna szczepionka; szczep B z linii Yamagata
a) Pacjenci „unprimed”, wg opisu były to dzieci w wieku 3-8 lat, które nie otrzymywały wcześniej szczepienia przeciwko grypie (pełnych dwóch dawek); pacjenci „primed” to pozostali pacjenci (wiek ≥9lat i <9 lat i otrzymanie co najmniej 2 dawek szczepionki przeciwko grypie).

Tabela 49.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Van de Witte 2018 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Van de Witte 2018	
Projekt badania		
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	QIV	Komparator: TIV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		Immunogenność
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		-
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, identyczne interwencje	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Brak szczegółowych informacji na temat metody analizy wyników – wykorzystano podejście per protocol oraz mITT	BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Brak istotnego wpływu na wyniki. Analizę przeprowadzono dla pacjentów, dla których wyniki były dostępne	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Niska utrata z badania 11/1980 (0,6%), opis prawidłowy	I
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Immunogenność oceniana jako średnie geometryczne stosunki hamowania hemaglutyniny oznaczane obiektywnie, laboratoryjnie	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak informacji	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia laboranta wykonującego pomiar nie ma wpływu na ocenę, obiektywny punkt końcowy	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi powszechnie w badaniach klinicznych. Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 22 dniach od szczepienia.	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Pomiar punktów końcowych dotyczących immunogenności był obiektywny (testy laboratoryjne)	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 50.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Vesikari 2020 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Vesikari 2020
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	QIV
Komparator:	TIV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Immunogenność
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	-
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
 Protokół badania
 Plan analizy statystycznej (SAP)
 Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 Abstrakty konferencyjne dot. badania
 Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 Wniosek do komisji etyki badań
 Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 Osobista komunikacja z badaczem
 Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa (IXRS)	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, identyczne interwencje	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Brak szczegółowych informacji na temat metody analizy wyników	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Brak istotnego wpływu na wyniki. Analizę przeprowadzono dla pacjentów, dla których wyniki były dostępne	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Niska utrata z badania, opis prawidłowy	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Immunogenność oceniana mianami poszczepiennymi HI, VN i NI	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak informacji	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia laboranta wykonującego pomiar nie ma wpływu na ocenę, obiektywny punkt końcowy	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi powszechnie w badaniach klinicznych. Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem po 29 dniach od szczepienia.	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Pomiar punktów końcowych dotyczących immunogenności był obiektywny	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

F.2. Badania RWD

Tabela 51.
Charakterystyka badań RWD – metodyka

Cecha	DRIVE [71–73, 88, 89]	Faksova 2025 [70]
Metodyka badania	Badanie kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative design</i> (TND) ^a	Symulacja badania klinicznego (ang. <i>target trial emulation</i>) ^a
Typ wg AOTMIT	IVC	IVC
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 6 miesięcy, stwierdzenie chorób grypopodobnych w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej, zgodnie z definicją ECDC^b bądź jako nagłego wystąpienia gorączki, objawów ze strony układu oddechowego i bólu stawów bądź ostrego zakażenia dróg oddechowych o ciężkich przebiegu w trakcie hospitalizacji, zgodnie z definicją IMOVE+ 2017/18^c lub zgodnie z definicją ECDC, bez nagłego wystąpienia, pobranie wymazu do potwierdzenia laboratoryjnego grypy w ciągu < 8 dni po wystąpieniu objawów. 	Wiek ≥ 65 lat, Miejsce stałego pobytu w Danii, Finlandii lub Szwecji w okresie objętym badaniem
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Przeciwwskazanie do wykonania szczepienia przeciw grypie, osoby, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie i spowodowała ona wizytę w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej lub hospitalizację, w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu < 48 godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu ≥ 48 godzin po przyjęciu do szpitala. 	bd
Interwencja	Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra	Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluad Tetra, Efluelda Tetra
Komparator	Brak szczepienia	Brak szczepienia
Oceniane punkty końcowe	Laboratoryjnie potwierdzona grypa ogółem i wg typu (A, A(H1N1), A(H3N2), B, B/Yamagata, B/Victoria)	Laboratoryjnie potwierdzona (PCR) grypa typu A lub B, hospitalizacja z powodu grypy, zgon związany z grypą
Okres zbierania danych	3 sezony infekcyjne: 2018/2019, 2019/2020, 2021/2022	Sezon infekcyjny 2024/2025

Cecha	DRIVE [71–73, 88, 89]	Faksova 2025 [70]
Baza danych	Dokumentacje medyczne (platforma DRIVE)	Rejestry krajowe
Lokalizacja	Wieloośrodkowe (Europa)	Wieloośrodkowe (Dania, Finlandia, Szwecja)
Źródło finansowania	Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (grant nr 777363), European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme, EFPIA	EMA
Ocena w skali NOS	7/9	9/9

a) W ramach projektu DRIVE prowadzono także populacyjne badanie kohortowe, jednak nie raportowano wyników w podziale na poszczególne produkty lecznicze w związku z czym wyników tych nie uwzględniono w analizie;
b) Nagłe wystąpienie objawów + co najmniej jeden z objawów ogólnoustrojowych (gorączka lub podwyższona temperatura ciała (ang. feverishness), złe samopoczucie, ból głowy i ból mięśni) + co najmniej jeden z trzech objawów ze strony układu oddechowego (kaszel, ból gardła i duszność);
c) osoba hospitalizowana, u której występuje co najmniej jeden objaw ogólnoustrojowy (gorączka lub podwyższona temperatura ciała (ang. feverishness), złe samopoczucie, ból głowy i ból mięśni) + co najmniej jeden z trzech objawów ze strony układu oddechowego (kaszel, ból gardła i duszność); objawy musiały wystąpić przy przyjęciu do szpitala lub w ciągu 48 godzin od przyjęcia;
d) uzupełniająco w opracowaniu uwzględniono wyniki analizy typu TND.

Tabela 52.
Charakterystyka badania DRIVE – charakterystyka populacji

Cecha	DRIVE [71–73, 88, 89]					
	2018/2019		2019/2020		2021/2022	
Sezon	Jednostki POZ	Szpitala	Jednostki POZ	Szpitala	Jednostki POZ	Szpitala
Ramię badania						
N	4467	4884	2241	1057	1629	833
Wiek od 6 mies. do 17 lat, n (%)	2010 (45,0)	1595 (32,7)	bd	bd	189 (11) ^a	211 (4) ^a
Wiek 18-64 lat, n (%)	2036 (45,6)	1095 (22,4)	bd	bd	181 (18) ^a	206 (14) ^a
Wiek 65+, n (%)	421 (9,4)	2194 (44,9)	bd	bd	41 (41) ^a	211 (65) ^a
Liczba mężczyzn, n (%)	2315 (51,8)	2579 (52,8)	1069 (47,7)	509 (48,2)	bd	bd
Co najmniej jedna choroba przewlekła, n (%)	928 (20,8)	3158 (64,7)	541 (24,1)	662 (62,6)	bd	bd
Ciąża, n (%)	15 (0,7)	25 (1,1)	16 (1,4)	25 (4,6)	bd	bd
Zaszczepienie w poprzednim sezonie, n (%)	285 (6,4)	1502 (30,8)	187 (8,3)	221 (20,9)	bd	bd
0 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy, n (%)	418 (9,4)	bd	356 (15,9)	64 (6,1)	bd	bd
1-5 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy, n (%)	1756 (39,3)	bd	845 (37,7)	81 (7,7)	bd	bd
>5 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy, n (%)	312 (7,0)	bd	109 (4,9)	32 (3,0)	bd	bd
0 hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	bd	2311 (47,)	1325 (59,1)	501 (47,4)	bd	bd
1-2 hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	bd	1086 (22,2)	46 (2,1)	275 (26,0)	bd	bd
>2 hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	bd	337 (6,9)	2 (0,1)	63 (6,0)	bd	bd

a) Dane raportowano w opracowaniu Stuurman 2023 [73].

Tabela 53.
Charakterystyka badania Faksova 2025 – charakterystyka populacji

Cecha		Faksova 2025	
Sezon		2024/2025 ^a	
Ramię badania		Osoby zaszczepione	Brak szczepienia
N		1 164 686	1 164 686
Wiek, średnia (SD)		75,4 (7,3)	75,4 (7,3)
Choroby współistniejące, n (%)	Choroby autoimmunologiczne	61 727 (5,3)	58 011 (5,0)
	Nowotwór złośliwy	150 410 (12,9)	142 635 (12,2)
	Przewlekła choroba płuc	56,345 (4,8)	54,110 (4,6)
	Choroby układu sercowo-naczyniowego	311 783 (26,8)	317 891 (27,3)
	Cukrzyca	117 826 (10,1)	123 804 (10,6)
	Choroba nerek	30 427 (2,6)	32 150 (2,8)
	Liczba chorób współistniejących, n (%)	0	635 941 (54,6)
1		367 483 (31,6)	367 483 (31,6)
2		128 104 (11,0)	128 104 (11,0)
>2		33 158 (2,8)	33 158 (2,8)
Zastosowana szczepionka, n (%)	Influvac Tetra (SU-SD)	36 098 (3,1)	nd
	Vaxigrip Tetra (SV-SD)	688 822 (59,1)	nd
	Efluelda Tetra (SV-HD)	37 246 (3,2)	nd
	Fluad Tetra (SU-SD-Adj)	402 490 (34,6)	nd
	Flucelvax Tetra	20 (<1) ^b	nd
	Fluarix Tetra	0 (0) ^b	nd
	Fluenz	10 (<1) ^b	nd

a) Charakterystyka po dopasowaniu;

b) Odstąpiono od analizy ze względu na małą liczbę pacjentów leczonych daną szczepionką.

Tabela 54.
Ocena wiarygodności badań bez randomizacji w skali NOS

Badanie	NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE									
	Selekcja pacjentów (maks. 4)				Porównywalność grup (maks.2)		Wyniki (maks. 3)			Łącznie (maks. 9 punktów)
DRIVE	1	1	1	0	1	1	1	1	0	7/9
Faksova 2025	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9

Aneks G. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych opracowań wtórnych

Tabela 55.
Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej ^a przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Veroniki 2024 [68]	T	T	T	C	T	T	T	T	T	BBNR	T	T	BBNR	T	T	T	T	Wysoka jakość	
Minozzi 2022 [67]	T	T	T	T	T	T	T	T	T	BBNR	T	T	BBNR	T	T	T	N	T	Niska jakość
Wei 2023 [69]	T	T	N	N	T	N	N	C	T	BBNR	N	T	BBNR	N	N	T	T	T	Krytycznie niska jakość

a) Rating overall confidence: high, moderate, low, critically low.

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBR – brak badań randomizowanych; BBNR – brak badań bez randomizacji.

Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks H. Formularze wykorzystane w analizie

H.1. Formularze do charakterystyk badan

Tabela 56.
Formularz do charakterystyki badań RCT

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Oceniane punkty końcowe		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		
Liczba pacjentów		
Wiek, średnia (SD)		
Grupa wiekowa, [%]	18-60	≥61
Mężczyźni, [%]		
Rasa biała, [%]		
Interwencja i komparator		
Schemat badania		
Interwencje		
Kointerwencje		
Okres obserwacji po zakończonym leczeniu		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		
Randomizacja		
Ukrycie kodu alokacji		
Zaślepienie		
Utrata z badania		
Metody implementacji danych utraconych		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		
Testowana hipoteza wyjściowa		
Metoda analizy wyników		

Lokalizacja badania
Sponsor badania

Tabela 57.
Formularz do charakterystyki badań RWD – charakterystyka metodyki

Cecha	
Metodyka badania	
Typ wg AOTMiT	
Kryteria włączenia	•
Kryteria wykluczenia	•
Interwencja	
Komparator	
Oceniane punkty końcowe	
Okres zbierania danych	
Baza danych	
Lokalizacja	
Źródło finansowania	
Ocena w skali NOS	

Tabela 58.
Formularz do charakterystyki badań RWD – charakterystyka populacji

Cecha		
Sezon		
Ramię badania	Osoby zaszczepione	Brak szczepienia
N		
Wiek, średnia (SD)		
Choroby współistniejące, n (%)	Choroby autoimmunologiczne	
	Nowotwór złośliwy	
	Przewlekła choroba płuc	
	Choroby układu sercowo-naczyniowego	
	Cukrzyca	
	Choroba nerek	
	0	
Liczba chorób współistniejących, n (%)	1	
	2	
	>2	
Influvac Tetra (SU-SD)		

Cecha	
Zastosowana szczepionka, n (%)	Vaxigrip Tetra (SV-SD)
	Efluelda Tetra (SV-HD)
	Fluad Tetra (SU-SD-Adj)
	Flucelvax Tetra
	Fluarix Tetra
	Fluenz

H.2. Formularze do ekstrakcji wyników

Tabela 59.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	Interwencja, n (%)	Komparator, n (%)	Porównanie	Wynik porównania pośredniego
---------------	--------------------	-------------------	------------	------------------------------

H.3. Formularze do charakterystyki i wyników przeglądów systematycznych

Tabela 60.
Formularz do charakterystyki i wyników przeglądów systematycznych

Metodyka	Omówienie			
Cel:	Włączone badania:			
Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:	Ograniczenia włączonych badań:			
Populacja:				
Interwencja:				
Komparatory:	Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych:			
Punkty końcowe:	Podsumowanie autorów publikacji:			
Metodyka:	Ocena AMSTAR2:			
Źródła finansowania:				
Konflikt interesów:				
Wyniki NMA				
Punkt końcowy	Interwencja vs komparator	Liczba badań w sieci	N w sieci	RR [95%CrI]
Populacja:				

H.4. Formularze do oceny wiarygodności dowodów naukowych

H.4.1. Badania kliniczne RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 61.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	<input type="text"/>	
Projekt badania		
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	<input type="text"/>	Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
	<input type="text"/>	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
	<input type="text"/>	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / PT / PN / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	<u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji Opracowania wtórne (formularz AMSTAR2)

H.4.2. Przeglądy systematyczne (narzędzie AMSTAR2)

Tabela 62.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی
<p>12. NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی
<p>13. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analیزی lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی
<p>14. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>16. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی
<p>17. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

H.4.3. Formularz do oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle-Ottawa (NOS)

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać maksymalnie dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej:

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności*,
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności*,
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze),
- d) nie określono metody doboru kohorty.

2. Dobór kohorty bez narażenia:

- a) z tej samej społeczności co narażona kohorta*,
- b) z innego środowiska (z innej populacji),
- c) nie określono metod doboru kohorty bez narażenia.

3. Stwierdzenie narażenia:

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)*,
- b) ustrukturyzowany wywiad*,
- c) raportowane przez pacjenta w formie pisemnej,
- d) nie określono.

4. Porównywalność

Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy:

- a) w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.)*,
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.)*,

5. Punkt końcowy

Ocena wystąpienia punktu końcowego:

- a) niezależna ocena z zaślepieniem*,
- b) odwołanie do dokumentacji*,
- c) raportowane przez pacjenta,
- d) nie określono.

6. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) Tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)*,
- b) nie.

7. Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów*,
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > _____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych*,
- c) < _____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych,
- d) nie określono.