


AESTIMO

Analiza Kliniczna

VaxigripTetra[®]

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie



Wersja 1.0
Kraków 2020

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 7 sierpnia 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA KLINICZNA	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Metodyka	18
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	18
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	19
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	21
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	22
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	22
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	23
2.2 Ocena bezpieczeństwa	23
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	23
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	23
2.5 Analiza statystyczna.....	24
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	25
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
5 Badania oceniające efektywność szczepienia – VaxigripTetra vs PBO.....	37
5.1 Opis metodyki włączonych badań	37
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	44
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	44
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	45
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	46
5.4 Skuteczność kliniczna.....	48
5.4.1 Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa	49
5.4.1.1 Analiza w podgrupach.....	50
5.4.1.2 Dodatkowa analiza ze względu na sezon grypowy i formulację preparatu.....	51
5.4.1.3 Analiza wrażliwości	52

5.4.2	Dodatkowe wskaźniki skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę.	53
5.5	Bezpieczeństwo	55
6	Ocena immunogenności szczepionki VaxigripTetra	57
6.1	Opis metodyki włączonych badań	57
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	58
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	58
6.2.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	63
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	66
6.4	Ocena immunogenności	67
6.4.1	Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR)	69
6.4.1.1	Populacja osób dorosłych	69
6.4.1.2	Populacja dzieci	70
6.4.1.3	Ocena biernego uodpornienia noworodków matek otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra	73
6.4.2	Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)	73
6.4.2.1	Populacja osób dorosłych	73
6.4.2.2	Populacja dzieci	74
6.4.3	Odsetek chorych uzyskujących seroprotekcję (SPR)	77
6.4.3.1	Populacja osób dorosłych	77
6.4.3.2	Populacja dzieci	78
6.4.4	Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA	79
6.5	Bezpieczeństwo	81
6.5.1	Populacja osób dorosłych	81
6.5.2	Populacja dzieci	86
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	91
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	98
9	Badania w toku	100
10	Wyniki	102
11	Dyskusja	111
12	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	116
13	Wnioski końcowe	119

14	Załączniki.....	120
14.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	120
14.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	120
14.1.2	Skala Jadad.....	121
14.1.3	Skala NICE	121
14.1.4	Skala AMSTAR 2	122
14.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	130
14.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	132
14.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 133	
14.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	137
14.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	138
14.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	139
14.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	141
14.8.1	Badanie porównujące szczepionkę VaxigripTetra z brakiem szczepienia.....	141
14.8.2	Badania na podstawie których oceniano immunogenność szczepionki VaxigripTetra..	149
14.8.2.1	Cadorna-Carlos 2015	149
14.8.2.2	Choi 2018.....	152
14.8.2.3	Lu 2016	154
14.8.2.4	Ojeda 2019.....	156
14.8.2.5	Pepin 2013	160
14.8.2.6	Pepin 2016	162
14.8.2.7	Sesay 2018	165
14.8.2.8	Vesikari 2020.....	168
	Wkład autorów w opracowanie raportu	171
	Spis Tabel	172
	Spis Wykresów.....	174
	Piśmiennictwo	174

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA (ang. <i>geometric mean antibody titer</i>)
GMTR	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anti-HA (miana przed i po szczepieniu)
HAI	test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>hemagglutination-inhibition</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IIV3	szczepionka inaktywowana trójwalentna przeciw grypie
ILI	choroba grypopodobna (z ang. <i>influenza-like illness</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QIV	szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SCR	częstość serokonwersji (z ang. <i>seroconversion rate</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SPR	częstość seroprotekcji (z ang. <i>seroprotection rate</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TIV	szczepionka inaktywowana trójwalentna przeciw grypie
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, dorosłych (do ukończenia 65 roku życia), w tym kobiet w ciąży oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży, a także grup ryzyka (osoby przewlekle chore i personel medyczny)

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook*

for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny produktu VaxigripTetra w docelowej populacji chorych.

Ze względu na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek wskazane przez organy rejestracyjne (EMA, FDA), w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. W ocenie immunogenności kluczowe jest wykazanie istotnej odpowiedzi immunologicznej wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA.

Do analizy skuteczności klinicznej produktu VaxigripTetra włączano poprawnie przeprowadzone według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Dorośli, w tym kobiety w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia (uodpornienie czynne); niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży (uodpornienie bierne)
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** VaxigripTetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite; jakość życia; immunogenność i osiągnięcie za-

lecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA: średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT), stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR), odsetek serokonwersji, odsetek seroprotekcji; zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje; bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną – porównawcza ocena efektywności klinicznej i immunogenności; Badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej – ocena immunogenności i bezpieczeństwa.

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

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

Wyniki

W celu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa inaktywowanej szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra w porównaniu do braku szczepienia/placebo oraz oceny jej immunogenności przeprowadzono wyszukiwanie

w trzech bazach danych klinicznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane, uzyskując łącznie 682 trafienia. W wyniku tego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją *Pepin 2019* (*Pepin 2019* i *Pepin 2019a*), w którym oceniano immunogenność, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra wobec braku szczepienia w populacji dzieci w wieku 6-35 miesięcy. Dodatkowo zidentyfikowano 8 badań klinicznych oceniających immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra w poszczególnych grupach wiekowych: *Choi 2018*, *Pepin 2013*, *Sesay 2018* (dorośli), *Lu 2016* (dzieci w wieku 9-17 lat), *Ojeda 2019* (wyróżnione grupy 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), *Pepin 2016* (dzieci w wieku 3-8 lat), *Cadorna-Carlos 2015* (dzieci 9-17 lat i dorośli 18-60 lat), *Vesikari 2020* (kobiety w ciąży i krew pępowinowa).

Do analizy włączono również dwa zidentyfikowane przeglądy systematyczne *Huang 2020* i *Moa 2016*, w których zaprezentowano metaanalizę danych ogółem dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do TIV, odpowiednio w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych, ale zamieszczono w nich także informacje dotyczące odpowiednio badań *Pepin 2016* i *Pepin 2019* oraz *Pepin 2013*, które zostały włączone do niniejszej analizy. Włączone przeglądy systematyczne wskazują, że QIV charakteryzuje się nie mniejszą immunogennością wobec TIV pod względem szczepu A i w odniesieniu do szczepu B znajdującego się w jej składzie (*non-inferiority*). Z kolei pod względem nieobecnego w TIV dodatkowego dla QIV szczepu B, wykazano istotnie większą immunogenność (*superiority*). W obu przeglądach wykazano, że prawdopodobieństwo pojawienia się bólu w miejscu iniekcji było istotnie większe dla czte-

rowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie.

VaxigripTetra versus placebo – badanie z randomizacją i zaślepieniem

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją i zaślepieniem, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do placebo: *Pepin 2019* (opisane w publikacjach *Pepin 2019* i *Pepin 2019a*). W próbie dwoma równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były: skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla badanej szczepionki. W badaniu w grupie szczepionki VaxigripTetra uwzględniono 2721, a w grupie placebo 2715 pacjentów. W każdej z grup podawano dwa wstrzyknięcia domięśniowe lub głębokie podskórne 0,5 ml szczepionki lub soli fizjologicznej w odstępie 28 dni.

Skuteczność kliniczna

Biorąc pod uwagę **grypę potwierdzoną laboratoryjnie, którą spowodował dowolny wirus typu A lub B**, wykazano istotną skuteczność między szczepionką VaxigripTetra a placebo: VE (z ang. *vaccine efficacy*) = 50,98% (97% CI: 37,36; 61,86). Podobnie było w przypadku oceny drugiego głównego punktu końcowego, czyli **grypy potwierdzonej laboratoryjnie, spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właści-**

wych dla szczepionki – VE = 68,40% (97% CI: 47,07; 81,92).

W przypadku powyższych rodzajów grypy, ale **potwierdzonych badaniem RT-PCR** także obserwowano znamienne skutecznosc na korzyść analizowanej szczepionki względem PBO – dla **grypy spowodowanej przez dowolnego wirusa typu A lub B** wyniosła ona 51,40% (95% CI: 39,20; 61,33), a dla **grypy wywołanej przez szczepy wirusa podobne do właściwych dla szczepionki** 68,40% (95% CI: 49,42; 80,91). Podobnie było w przypadku **oceny grypy potwierdzonej w hodowli wirusa**, odpowiednio 57,44% (95% CI: 45,36; 67,07) i 70,25 % (95% CI: 51,56; 82,40).

Szczepionka VaxigripTetra wykazywała zróżnicowaną skuteczność w zależności od szczepu wirusa. W przypadku **wirusów grypy typu A** skuteczność wynosiła 55,75% (95% CI: 40,35; 67,47), a wyższa była w przypadku **wirusa A(H1N1) niż A(H3N3)**: 74,98% (95% CI: 50,77; 88,35) vs 48,50% (95% CI: 27,59; 63,75). W przypadku **wirusów grypy typu B** skuteczność szczepionki była trochę niższa: 45,24% (95% CI: 23,88; 60,94) i została wykazana jedynie dla **typu B linii Yamagata** (skuteczność 58,70% [95% CI: 33,81; 74,90]). Różnice dla **typu B linii Victoria** były nieistotne statystycznie.

Dla **grypy, która została potwierdzona laboratoryjnie i spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B bądź wywołana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki**, znamienne wyższość szczepionki czterowalentnej nad placebo wykazano w przypadku wyróżnionych podgrup wiekowych 12-23 miesięcy, 6-23 miesięcy i 24-35 miesięcy, a VE mieściło się w zakresie 46,91-80,54%. Tylko w podgrupie wiekowej 6-11 miesięcy skuteczność dla obu rodzajów potwierdzenia grypy była nieistotna i wynosiła odpowiednio 35,06%

(95% CI: -3,23; 59,68) i 43,63% (95% CI: -87,30; 85,16).

Skuteczność szczepionki *VaxigripTetra* wykazano dla obu **formulacji szczepionki** oraz we **wszystkich ocenianych sezonach grypowych**. Wynosiła ona w poszczególnych sezonach grypowych od 41,20% (95% CI: 18,57; 57,85) do 59,59% (95% CI: 22,97; 79,92).

Analiza wrażliwości, w której skuteczność szczepionki oceniono u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki, potwierdziła wyniki analizy głównej. Szczepionka *VaxigripTetra* była istotnie skuteczniejsza niż placebo zarówno w przypadku **dowolnego wirusa grypy typu A lub B** (VE = 52,03% [95% CI: 38,88; 65,26]), jak i **szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki** (VE = 69,33% [95% CI: 49,79; 81,99]).

Szczepionka *VaxigripTetra* była istotnie skuteczniejsza niż placebo w zapobieganiu **zachorowaniom na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego** (RR = 31,28% [95% CI: 8,96; 89,34]) oraz **zachorowania związanym z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych** (RR = 21,76% [95% CI: 6,46; 58,51]) (dotyczy grypy potwierdzonej laboratoryjnie).

Podobnie, ryzyko zachorowania było znacznie niższe w grupie QIV vs PBO **dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie związanej z wizytą w szpitalu** (RR = 40,80% [95% CI: 29,62; 55,59]), **absenteizmem rodzica** (RR = 29,71 [95% CI: 11,66; 67,23]) oraz **zastosowaniem antybiotyków** (RR = 39,20% [95% CI: 26,89; 56,24]).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane występowały rzadko i w większości z podobną częstością w porównywanych grupach *VaxigripTetra* i PBO. Jedynie

istotnie częściej odnotowano przewidywaną (*solicited*) reakcję występującą w ciągu 7 dni po szczepieniu ogółem, jak i taką reakcję stwierdzoną w miejscu iniekcji, odpowiednio RR = 1,29 (95% CI: 1,12; 1,49), NNH = 17 (95% CI: 11; 37), p = 0,0004 i RR = 1,42 (95% CI: 1,23; 1,64), NNH = 13 (95% CI: 9; 22), p < 0,0001. W grupie *VaxigripTetra* stwierdzono pojedyncze zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem (łagodny napad padaczkowy związany z wysoką temperaturą ciała).

Ocena immunogenności szczepionki *VaxigripTetra*

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 9 badań, które prezentowały wyniki oceny immunogenności dla szczepionki *VaxigripTetra*: *Cadorna-Carlos 2015, Choi 2018, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2013, Pepin 2019, Pepin 2016, Sesay 2018, Vesikari 2020*. Większość tych badań stanowiły próby z randomizacją – wśród nich, najczęściej porównywano szczepionkę czterowalentną ze szczepionką trójwartentną; tylko w próbie *Pepin 2019* przeprowadzono porównanie skuteczności szczepionki czterowalentnej względem placebo, natomiast w próbie *Ojeda 2019* porównano standardową formułę szczepionki *VaxigripTetra* z formułą

umożliwiająca wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką (ten wariant zawierał konserwant). Badanie *Lu 2016* było próbą kliniczną bez randomizacji, oceniającą immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra. Dodatkowo, analizowane badania można było podzielić na próby oceniające populację dorosłych: *Choi 2018*, *Pepin 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020* oraz próby oceniające populację dzieci: *Lu 2016* (dzieci w wieku 9-17 lat), *Ojeda 2019* (wyróżnione grupy 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), *Pepin 2016* (dzieci w wieku 3-8 lat) oraz *Pepin 2019* (dzieci 6-35 miesięcy), oraz badanie oceniające zarówno populację dzieci (9-17 lat), jak i dorosłych (18-60 lat): *Cadorna-Carlos 2015*. W ramach badania *Vesikari 2020* oceniano skuteczność szczepienia u kobiet w ciąży (20-32 tydzień). Uwzględnione badania były przeważnie dużymi (od 100 do 1670 pacjentów) próbami klinicznymi, najczęściej prowadzonymi w wielu ośrodkach. Sponsorem każdej z prób była firma Sanofi Pasteur.

Średnia geometryczna miana przeciwciał

Populacja dorosłych

W każdym z badań (zarówno dla populacji dzieci, jak i dorosłych), w których raportowano takie dane, obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia.

Najmniejszy przyrost obserwowano w stosunku do miana przeciwciał przeciwko antygenowi A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020*, które oceniało specyficzną **populację ciężarnych kobiet** – GMTR w tym przypadku wyniosło 3,8 (95% CI: 3,1; 4,7), ale wartości GMTR dla pozostałych antygenów również pozostawały na stosunko-

wo niskim (w porównaniu do wartości obserwowanych w pozostałych badaniach) poziomie (GMTR 6-8). Podobnie, stosunkowo niskie wartości GMTR obserwowano w próbach *Choi 2018* (GMTR około 4 dla większości antygenów) oraz *Cadorna-Carlos 2015* (GMTR 7-10), niemniej zaznaczyć należy, że w każdej z analizowanych prób obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu, które było istotne według kryteriów EMA (GMTR > 2,5 uznaje się za istotne). Największe zmiany odnotowano w badaniu *Pepin 2013*, gdzie wartości GMT mieściły się w zakresie od 12 do 15.

W próbie *Vesikari 2020* przedstawiono informacje mogące wskazywać na **wielkość immunizacji noworodków matek, które otrzymywały szczepionkę VaxigripTetra**. W momencie porodu odnotowano, że miano przeciwciał HAI dla antygeny A/H1N1 było niemal dwukrotnie wyższe (około 1,9) **we krwi pępowinowej** niż u matki, a dla pozostałych analizowanych antygenów około 1,5-1,7 razy wyższe: GMTR (krew pępowinowa vs krew matczyzna) dla antygeny A/H1N1 wyniosło 1,88 (95% CI: 1,71; 2,07), natomiast dla antygeny A/H3N2 1,71 (1,55; 1,85), a także 1,52 (95% CI: 1,36; 1,70) oraz 1,67 (95% CI: 1,53; 1,84), odpowiednio dla antygenów wirusa ze szczepu B/Victoria oraz B/Yamagata.

Populacja dzieci

Podobnie jak w populacji dorosłych, szczepionka VaxigripTetra skutecznie zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy, a wzrost miana przeciwciał wynosił od około 2 do 33 razy w stosunku do wartości przed szczepieniem. W populacji dzieci obserwowano większą odpowiedź względem antygenów wirusa typu B – w trzech badaniach GMTR dla tego antygeny wynosiło od 17 do 33.

W badaniu *Pepin 2019*, w trakcie oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra względem antygenów rekomendowanych w obu ocenianych sezonach grypy (2014/2015 oraz 2015/2016), obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu chorych, a efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach oceniających populacje pediatryczne – wartości GMTR wynosiły od około 32 do 275.

Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

Populacja dorosłych

Odsetek serokonwersji w analizowanych badaniach prowadzonych w populacji dorosłych chorych był wysoki i wynosił od 38,0% (95% CI: 31,5%; 44,8%) w badaniu *Vesikari 2020* (ocena względem antygeny A/H1N1) do 74,5% (95% CI: 70,6%; 78,0%) w badaniu *Pepin 2013* (ocena względem antygeny A/H3N2).

Wartości SCR obserwowane w badaniu *Vesikari 2020*, **przede wszystkim w populacji kobiet ciężarnych**, poza przytoczonym powyżej wynikiem względem antygeny H1N1, nie odbiegały od pozostałych badań i były wysokie (około 59%-61%).

Populacja dzieci

Ogółem, SCR był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach, i w znacznej większości ocen wynosił ponad 60%. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *Lu 2016*, dla obu antygenów typu A wirusa – odsetek serokonwersji względem antygeny A/H1N1 wyniósł 24,0% (95% CI: 16,0%; 33,6%), natomiast względem antygeny A/H3N2 20,0% (95% CI: 12,7%; 29,2%). Z kolei najwyższe wartości SCR odnotowano w badaniu *Ojeda 2019*: 92,17% (95% CI: 74,07%; 99,00%) dla antygeny

B/Victoria w populacji dzieci 3-8 lat oraz 91,87% (95% CI: 74,05%; 98,98%) dla antygeny A/H1N1 (w tej samej grupie wiekowej). Zaznaczyć należy, że w próbach *Pepin 2016* oraz *Cadorna-Carlos 2015* SCR względem antygenów wirusa typu B były również wysokie (SCR > 80%).

Ogółem, wartości serokonwersji obserwowane w badaniu *Pepin 2019* były wyższe niż te obserwowane w pozostałych badaniach prowadzonych w populacji pediatrycznej – w każdym przypadku odnotowano SCR > 88%.

Odsetek chorych uzyskujących seroprotekcję (SPR)

Populacja dorosłych

W badaniach, w których zaprezentowano takie dane, odsetek chorych z poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję wynosił od 55% do około 92%, natomiast po podaniu szczepionki w każdym z analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 95% – w większość ocen wynosił ponad 98%.

W badaniu oceniającym **populację kobiet w ciąży** (*Vesikari 2020*) wyjściowy poziom seroprotekcji wynosił od 55% do 86%, a po podaniu szczepionki wzrósł do 99,5% (95% CI: 97,4%; 100%) względem antygeny A/H1N1, oraz do 95,8% (95% CI: 92,2%; 98,1%), a w stosunku do antygenów wirusa typu B – do 100%.

Populacja dzieci

Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu VaxigripTetra był bardzo duży i wynosił około 99%-100%. W badaniu *Pepin 2016* podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one od około 51% do 78%, uległy więc zwiększeniu średnio o około 20

punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Populacja dorosłych

W populacji dorosłych, w znacznej większości wykonanych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki VaxigripTetra, zarówno według kryteriów EMA, jak również kryteriów FDA, wyniki wskazują więc na bardzo dobrą skuteczność szczepionki w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej u szczepionej osoby, a co za tym idzie – ochronę przed wirusem grypy. Jedynie w pięciu przypadkach nie spełniono kryteriów: w ocenie SCR dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Choi 2018* (niespełnienie zarówno kryteriów EMA, jak i kryteriów FDA) oraz antygenu B/Victoria (niespełnienie kryteriów FDA), oraz dla oceny SCR dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020* (badanie w którym oceniano kobiety ciężarne, niespełnienie kryteriów EMA oraz FDA).

Wyniki badania *Vesikari 2020*, prowadzonego wśród **ciężarnych kobiet** były ogółem zbliżone do wyników pozostałych badań i świadczyły o istotnym efekcie szczepienia w tej grupie osób.

Populacja dzieci

Ocena istotności w populacji dzieci została wykonana dodatkowo i miała jedynie charakter orientacyjny, gdyż EMA oraz FDA nie definiują kryteriów istotności immunogenności w populacji dzieci. Przy wykorzystaniu kryteriów dla dorosłych, w większości przypadków stwierdzano istotną immunogenność po szczepieniu VaxigripTetra – wyjątek stanowiło w zasadzie badanie *Lu 2016*, gdzie nie odnotowano istot-

nego wyniku dla oceny SCR i GMTR według EMA, oraz SCR według FDA względem antygenu A/H1N1, dla oceny SCR według obu organizacji dla antygenu B/Yamagata, oraz dla oceny SCR według kryteriów FDA dla antygenu B/Victoria.

Bezpieczeństwo

Populacja dorosłych

W większości analizowanych badań przewidywane zdarzenia niepożądane wystąpiły u 39,3-69,4% pacjentów, jedynie w próbie *Vesikari 2020*, która **oceniała kobiety w ciąży**, odsetek ten był wyższy i wyniósł 93%. Wśród nich jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji odnotowało ogółem u 27,7-58,1% osób (u 90% kobiet w ciąży). Najczęstszym zdarzeniem w miejscu iniekcji był ból, a pozostałe występowały rzadko (do około 10%). Jakiegokolwiek AEs ogólnoustrojowe odnotowano u 24,4%-42,5% szczepionych pacjentów – większy odsetek stwierdzono w próbie *Vesikari 2020* (67,4%). Najczęściej wśród ogólnoustrojowych AEs obserwowano ból głowy, złe samopoczucie i ból stawów. Nieprzewidywane AEs odnotowano w większości badań u 18,0-21,2% osób (u 55,2% kobiet w ciąży) – niewielki odsetek z nich uznano za związane ze szczepieniem (do około 7%, wyjątek stanowi próba *Vesikari 2020*, gdzie odsetek ten wyniósł 12,6%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko (0-2,7%) i w większości prób nie uznano je za związane ze szczepieniem. Przeważnie w analizowanych badaniach żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu AEs, natychmiastowe AEs występowały u pojedynczych chorych, a obserwowane zdarzenia niepożądane występowały zazwyczaj w stopniu 1 lub 2 i ustępowały do 3-5 dni.

Populacja dzieci

Ogółem zdarzenia niepożądane w ocenianych badaniach występowały często. Częstość przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych badaniach od 59,3% do 82% w obrębie badanych grup (brak danych dla próby *Lu 2016*). W badaniu *Ojeda 2019* podano ponadto częstość przewidywanych zdarzeń niepożądanych w podziale na uogólnione i te w miejscu iniekcji. Częstości te były zbliżone dla poszczególnych grup wiekowych. Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 17% pacjentów w badaniach *Cadorna-Carlos 2015* i *Lu 2016*, a w próbie *Pepin 2016* u 41,5% badanych dzieci. W badaniu *Ojeda 2019* częstość nieciężkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych grupach wiekowych od 13,1% do 43,1%. Spośród wszystkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych za związane ze szczepionką uznano jedynie 6 w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i 29 w próbie *Pepin 2016*. W badaniu *Lu 2016* nie odnotowano nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, a w próbie *Ojeda 2019* uznano za takie 1 przypadek wystąpienia nudności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i u 10 w próbie *Pepin 2016*. W pozostałych badaniach nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynie jeden pacjent w badaniu *Pepin 2016* przerwał terapię z powodu zdarzenia niepożądanego (małopłytkowości), w pozostałych próbach zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta.

Częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji wynosiła we wszystkich badaniach od 48,1% do 68,9%. Zdecydowanie najczęstszym spośród tych zdarzeń był ból w

miejscu iniekcji (oraz tkliwość w próbie *Ojeda 2019*), który wystąpił u ponad połowy pacjentów badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016* i *Pepin 2016*.

Wnioski

VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka stosowana jest w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży. Zgodnie z rekomendacjami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA we wszystkich grupach wiekowych, w tym u kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia.

W okresie pandemii COVID-19 zmniejszenie częstości zachorowań na grypę jest szczególnie istotne ponieważ może zmniejszyć ogólną częstość chorób układu oddechowego w populacji zmniejszając obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Zgodnie z zaleceniami *Centers for Disease Control and Prevention* w okresie pandemii szczepienia przeciwko grypie należy wdrożyć szczególnie wśród populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (osoby starsze, osoby przebywające w domach

opieki społecznej, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), populacji o wysokim ryzyku powikłań grypowych (niemowlęta i małe dzieci, dzieci z chorobami neurologicznymi, kobiety w ciąży, osoby starsze, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), a także wśród pracowników systemu opieki zdrowotnej i niezbędnej dla jego funkcjonowania infrastruktury. Uwzględniając powyższe należy dążyć do zwiększenia wszechpialności na grypę w okresie pandemii COVID-19 poprzez zwiększenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dzięki szerokiej refundacji ze środków publicznych oraz ukierunkowane akcje informacyjne do osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypowych, które najczęściej obejmują również zwiększone ryzyko przy zakażeniu SARS-CoV-2.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, dorosłych (do ukończenia 65 roku życia), w tym kobiet w ciąży, oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży, a także grup ryzyka (osoby przewlekle chore i personel medyczny).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	quadrivalent[all]
2	influenza vaccine[all]
3	influenza vaccination[all]
4	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]
5	inactivated[all] OR split-virion[all]
6	#2 OR #3 OR #4
7	#1 AND #5 AND #6
8	vaxigriptetra[all] OR "vaxigrip tetra"[all]
9	#7 OR #8

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

Nr	Kwerendy
1	quadrivalent AND [embase]/lim
2	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim
3	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim
4	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND vaccination AND [embase]/lim
5	(inactivated OR 'split virion') AND [embase]/lim
6	#2 OR #3 OR #4
7	#1 AND #5 AND #6
8	(vaxigriptetra OR 'vaxigrip tetra') AND [embase]/lim
9	#7 OR #8

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

Nr	Kwerendy
1	quadrivalent
2	influenza vaccine
3	influenza vaccination
4	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination
5	inactivated or split-virion
6	#2 or #3 or #4
7	#1 and #5 and #6

Nr	Kwerendy
8	vaxigriptetra OR "vaxigrip tetra"
9	#7 OR #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do 5 sierpnia 2020 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD VaxigripTetra 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)		
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	VaxigripTetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV)	Czterowalentne inaktywowane szczepionki o innej nazwie handlowej lub brak możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki atenuowane, szczepionki trójwalentne
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia	W przypadku oceny immunogenności nie wymagano obecności grupy kontrolnej
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • jakość życia; • immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA: <ul style="list-style-type: none"> – średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT); – stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); 	Ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> – odsetek serokonwersji; – odsetek seroprotekcji; • zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje; • bezpieczeństwo 	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<p>Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną – porównawcza ocena efektywności klinicznej i immunogenności</p> <p>Badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej – ocena immunogenności i bezpieczeństwa</p>	<p>Opisy przypadków i serii przypadków</p> <p>Badania nieopublikowane w pełnym tekście</p>

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.R., D.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jed-

nolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2017)*.

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 83 opracowania wtórne, które oceniano pod kątem kryteriów przyjętych dla przeglądów systematycznych włączanych do niniejszej analizy. Poszukiwano przeglądów celowanych na ocenę skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) lub oceniających ogółem czterowalentne inaktywowane szczepionki przeciw grypie (QIV), w których opisano badania przedstawiające dane na temat produktu leczniczego VaxigripTetra.

Włączono dwa przeglądy systematyczne *Huang 2020* i *Moa 2016* (z czterech analizowanych w pełnym tekście opracowań wtórnych), w których zaprezentowano metaanalizę danych ogółem dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do TIV, odpowiednio w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych, ale zamieszczono w nich także informacje dotyczące odpowiednio badań *Pepin 2016* i *Pepin 2019* oraz *Pepin 2013*, które zostały włączone do niniejszej analizy.

Ponieważ nie odnaleziono przeglądu systematycznego celowanego na ocenę skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, dodatkowo w niniejszym rozdziale opisano skrótowo dwa opracowania, w których nie wykonano przeglądu systematycznego, ale ich głównym celem była właśnie ocena produktu leczniczego VaxigripTetra: *Gresset-Bourgeois 2018* i *Montomoli 2018*.

Ocenę jakości metodologicznej przeglądów systematycznych *Huang 2020* i *Moa 2016*, zawierających metaanalizy wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;

- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie włączonych przeglądów, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów *Huang 2020* i *Moa 2016*, który zawiera metaanalizy.

<i>Huang 2020</i>	<i>Moa 2016</i>
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase oraz Cochrane Library. Dodatkowo: istotne czasopisma, takie jak „Vaccine” oraz referencje do odnalezionych danych.	Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Scopus, Web of Science oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT). Dodatkowo: nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ² .	W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ² .
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>).	Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Jakość dwóch włączonych w niniejszym raporcie przeglądów systematycznych z metaanalizą uznano za krytycznie niską.

Włączone przeglądy systematyczne wskazują, że czterowalentna szczepionka przeciw grypie charakteryzuje się nie mniejszą immunogennością wobec szczepionki trójwalentnej pod względem szczepu A i w odniesieniu do szczepu B znajdującego się w jej składzie (*non-inferiority*). Z kolei pod względem nieobecnego w TIV dodatkowego dla QIV szczepu B, wykazano istotnie większą immunogenność (*superiority*). W przeglądzie *Huang 2020* dowiedziono, że w populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) zastosowanie QIV skutkowało istotnie (2,3 razy i o 16%) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiednio serokonwersji i seroprotekcji w porównaniu do szczepionki trójwalentnej zawierającej linię B/Victoria, odpowiednio RR = 2,30 (95% CI: 1,83; 2,88) i RR = 1,16 (95% CI: 1,03; 1,30). W porównaniu ze szczepionką trójwalentną z linią B/Yamagata w składzie wartości te wyniosły odpowiednio RR = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,78) i RR = 1,72 (95% CI: 1,22; 2,41). Z kolei u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat RR dla serokonwersji i seroprotekcji w odniesieniu do szczepionki trójwalentnej zawierającej linię B/Yamagata wyniosły RR = 4,74 (95% CI: 2,76; 8,14) i RR = 2,41 (95% CI: 1,42; 4,10). Ponadto odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo przy zastosowaniu QIV serokonwersji dla H3N2 względem szczepionki trójwalentnej zawierającej linię B/Victoria, RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07). W przypadku oceny bezpieczeństwa u osób w wieku od 6 miesięcy do 18 lat zarówno QIV, jak i TIV charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa, z tym, że w przypadku czterowalentnej szczepionki przeciw grypie istotnie częściej obserwowany był ból w miejscu iniekcji (RR = 1,09 [95% CI: 1,02; 1,17], p = 0,02). Natomiast biorąc pod uwagę osoby dorosłe, w przeglądzie *Moa 2016* wykazano, że zastosowanie QIV skutkowało istotnie (o 12% i 2,1 razy) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiednio seroprotekcji i serokonwersji w porównaniu do szczepionki trójwalentnej zawierającej linię B/Victoria, odpowiednio RR = 1,12 (95% CI: 1,02; 1,22) i RR = 2,11 (95% CI: 1,51; 2,95). W porównaniu ze szczepionką trójwalentną z linią B/Yamagata w składzie wartości te wyniosły odpowiednio RR = 1,14 (95% CI: 1,03; 1,25) i RR = 1,78 (1,24; 2,55). Podobnie jak u dzieci i młodzieży, także u dorosłych profile bezpieczeństwa obu analizowanych rodzajów szczepionek były podobne i akceptowalne, z tym, że występowanie bólu w miejscu iniekcji było znamienne częstsze dla QIV, RR = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,35), p = 0,02.

Celem dwóch dodatkowych, opisanych w niniejszym rozdziale opracowaniach bez wykonanego przeglądu systematycznego – *Gresset-Bourgeois 2018* i *Montomoli 2018* – była ocena produktu leczniczego VaxigripTetra. Pierwsze opracowanie wtórne przedstawiało wyniki w populacji dzieci w wieku ≥ 3 lat na podstawie 3 prób (*Lu 2016*, *Pepin 2016* i *Sesay 2018*) oraz w populacji dorosłych na podstawie badania *Choi 2018*. Dodatkowo opisano także badania *Cadorna-Carlos 2015* i *Pepin 2013* oraz doniesienie konferencyjne *Pepin 2017*, które przedstawiało wstępne wyniki badania *Pepin 2019*. Te same pu-

blikacje uwzględniono w opracowaniu *Montomoli 2018*. Oba opracowania wtórne potwierdziły wysoką immunogenność QIV, która jest nie gorsza względem TIV dla tych samych szczepów i wyższa dla alternatywnego szczepu linii B oraz wykazały podobny profil bezpieczeństwa między QIV, a TIV. Dane z badania *Pepin 2019* wskazują z kolei na skuteczność QIV w ochronie przed potwierdzoną laboratoryjnie chorobą grypopodobną, wywołaną tak przez jakiegokolwiek szczepy wirusa krążące w środowisku, jak i te, znajdujące się w szczepionce.

Oba włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Wnioskowanie to potwierdza także wybór badań klinicznych opisanych w opracowaniach niebędących przeglądami systematycznymi, a podsumowującymi zbiorczo dane na temat produktu leczniczego VaxigripTetra.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki dwóch łączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
<p>Huang 2020 cel: ocena immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do szczepionek trójwalentnych u dzieci i młodzieży</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: grant <i>National Natural Science Foundation of China</i> (81672005, U1611264, 81001271, 81721091) oraz <i>the Mega-Project of National Science and Technology for the 12th and 13th Five-Year Plan of China</i> (2018ZX10715-014-002 and 2014ZX10004008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase oraz Cochrane Library (wyszukiwania do dnia 12 lutego 2019) • Dodatkowo przeszukiwano istotne czasopisma, takie jak „<i>Vaccine</i>” oraz referencje do odnalezionych danych • Nie podano, aby zastosowano ograniczenia ze względu na język publikacji ▪ Oceniana interwencja: porównanie grup QIV vs TIV (TIV-Vic [A/H1N1, A/H3N2 i B/Victoria] lub TIV-Yam [A/H1N1, A/H3N2 i B/Yamagata]); QIV zawierał 15 mg każdego ze szczepu, podobnie jak TIV; szczepionki powinny zawierać 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu, a uczestnicy otrzymywali je w postaci iniekcji dożylniej w dawce 0,5 ml lub 7,5 µg hemaglutyniny podawane jako dawka 0,25 ml; wykluczano próby, gdzie białko szczepionki składało się z podjednostek, atenuowanych wirusów bądź rekombinowanego białka ▪ Oceniana populacja: zdrowe dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 18 lat (włącznie); wykluczano 	<p><i>Wang 2017, Wang 2016, Pepin 2016, Lee 2018, Langley 2015, Greenberg 2014, Domachowski 2013, Langley 2013 i Pepin 2019</i> (wszystkie próby, poza <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>, nie oceniały produktu leczniczego VaxigripTetra i w niniejszym raporcie zostały wykluczone z uwagi na nieprawidłową interwencję)[^]</p>	<p>Ocena immunogenności (dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1 (dla TIV-B/Yam): 1,01 (95% CI: 0,95; 1,08) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2 (dla TIV-B/Yam): 1,11 (95% CI: 0,98; 1,25) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Victoria (dla TIV-B/Yam): 4,74 (95% CI: 2,76; 8,14), $p < 0,00001$ (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Yamagata (dla TIV-B/Yam): 0,99 (95% CI: 0,81; 1,20) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-B/Yam): 1,22 (95% CI: 0,93; 1,59) (3 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-B/Yam): 1,15 (95% CI: 0,98; 1,34) (3 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla Victoria (dla TIV-B/Yam): 2,41 (95% CI: 1,42; 4,10) (3 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla Yamagata (dla TIV-B/Yam): 1,07 (95% CI: 0,96; 1,21) (3 badania) <p>Ocena immunogenności (dzieci w wieku od 3 do 18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1 (dla TIV-B/Vic): 1,02 (95% CI: 0,97; 1,08) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2 (dla TIV-B/Vic): 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), $p = 0,01$ (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla A/Victoria (dla TIV-B/Vic): 1,09 (95% CI: 0,96; 1,23) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla A/Yamagata (dla TIV-B/Vic): 2,30 (95% CI: 1,83; 2,88), $p < 0,00001$ (4 bada- 	<p>W obu analizowanych w opracowaniu grupach wiekowych QIV wykazywał podobną immunogenność dla tych szczepów, które znajdują się w TIV, ale w odniesieniu do unikatowego szczepu linii B wirusa grypy immunogenność ta była istotnie większa. Ogółem profil bezpieczeństwa między analizowanymi rodzajami szczepionek był podobny i akceptowalny, z tym, że czterowalentna inaktywowana szczepionka charakteryzowała się znacznie większą częstością występowania bólu w miejscu iniekcji.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
	<p>badania na zwierzętach, w populacji dorosłych lub osób z obniżoną odpornością (<i>immunocompromised</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oceniane punkty końcowe: immunogenność i bezpieczeństwo ▪ Rodzaj badań: badania RCT (wykluczano badania eksperymentalne [<i>experimental</i>] oraz obserwacyjne próby epidemiologiczne [<i>observational epidemiologic studies</i>]); ponadto nie włączano także prób, w których dane były niekompletne, prób, gdzie nie podano informacji o liczbie chorych poddanych analizie surowicy, o liczbie przeprowadzonych szczepień, a także bez danych wymaganych w badaniu ▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność 		<p>nia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-B/Vic): 0,99 (95% CI: 0,99; 1,00) (4 badania, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-B/Vic): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (4 badania, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla A/Victoria (dla TIV-B/Vic): 1,01 (95% CI: 0,98; 1,04) (4 badania, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla A/Yamagata (dla TIV-B/Vic): 1,16 (95% CI: 1,03; 1,30), p = 0,02 (3 badania) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1 (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,02) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2 (dla TIV-B/Yam): 1,02 (95% CI: 0,99; 1,05) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Victoria (dla TIV-B/Yam): 3,09 (95% CI: 1,99; 4,78), p < 0,00001 (5 badań) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla Yamagata (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,97; 1,03) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla Victoria (dla TIV-B/Yam): 1,72 (95% CI: 1,22; 2,41), p = 0,002 (4 badania) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla Yamagata (dla TIV-B/Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) <p>Ocena immunogenności (dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat, dane połączone dla TIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1: 1,01 (95% CI: 0,95; 1,08) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) 	

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2: 1,11 (95% CI: 0,98; 1,25) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) RR dla wskaźnika serokonwersji dla Victoria: 2,31 (95% CI: 1,07; 4,97), p = 0,03 (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) RR dla wskaźnika serokonwersji dla Yamagata: 1,22 (95% CI: 0,92; 1,63) (5 badań, w tym <i>Pepin 2019</i>) 	
			<p>Ocena immunogenności (dzieci w wieku od 3 do 18 lat, dane połączone dla TIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1: 1,02 (95% CI: 0,98; 1,07) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2: 0,94 (95% CI: 0,79; 1,12) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) RR dla wskaźnika serokonwersji dla A/Victoria: 1,36 (95% CI: 1,07; 1,73), p = 0,01 (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) RR dla wskaźnika serokonwersji dla A/Yamagata: 1,25 (95% CI: 1,06; 1,47), p = 0,009 (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1: 1,13 (95% CI: 1,02; 1,25), p = 0,02 (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2: 1,14 (95% CI: 1,00; 1,30) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) RR dla wskaźnika seroprotekcji dla A/Victoria: 1,22 (95% CI: 0,97; 1,55) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) RR dla wskaźnika seroprotekcji dla A/Yamagata: 1,04 (95% CI: 0,99; 1,09) (5 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) 	
			<p>Ocena bezpieczeństwa (dzieci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat, dane połączone dla TIV):</p> <ul style="list-style-type: none"> RR dla spodziewanych (<i>solicited</i>) AEs w miejscu iniekcji: 0,91 (95% CI: 0,73, 1,14) (7 badań, w tym <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>) RR dla spodziewanych (<i>solicited</i>) AEs ogólnoustrojowych: 1,10 (95% CI: 0,93; 1,29) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>) RR dla niespodziewanych (<i>unsolicited</i>) AEs: 1,03 (95% CI: 0,94; 1,14) (8 ba- 	

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
			<p>dań, w tym <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla SAEs: 0,91 (95% CI: 0,67; 1,23) (9 badań, w tym <i>Pepin 2016</i> i <i>Pepin 2019</i>) • RR dla bólu w ciągu 0-7 dni po szczepieniu: 1,09 (95% CI: 1,02; 1,17), p = 0,02 (8 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla gorączki w ciągu 0-7 dni po szczepieniu: 1,06 (95% CI: 0,93; 1,20) (6 badań, w tym <i>Pepin 2016</i>) • RR dla drażliwości (<i>irritability</i>) w ciągu 0-7 dni po szczepieniu: 0,96 (95% CI: 0,79; 1,17) (5 badań) 	
<p>Moa 2016</p> <p><u>cel</u>: ocena immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do szczepionek trójwalentnych u dorosłych</p> <p><u>konflikt interesów</u>: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Scopus, Web of Science oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT) (wyszukiwania do dnia 30 czerwca 2015) • Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji • Wyszukiwanie ograniczono do badań przeprowadzonych na ludziach, których wyniki zostały opublikowane tylko w języku angielskim ▪ Oceniana interwencja: domięśniowe podanie QIV vs TIV (wykluczano próby porównujące QIV do placebo lub szczepionek innych niż TIV, a także badania oceniające szczepionki czterowalentne adjuwantowe lub żywe-atenuowane oraz próby RCT porównujące QIV vs TIV, podawane innymi niż standardowe schematy [szczepionki powinny zawierać 15 µg hema- 	<p><i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013, Tinoco 2014 i Beran 2013</i> (wszystkie próby, poza <i>Pepin 2013</i>, nie oceniały produktu leczniczego VaxigripTetra i w niniejszym raporcie zostały wykluczone z uwagi na nieprawidłową interwencję)</p>	<p>Ocena immunogenności (dorośli):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-Vic): 1,00 (95% CI: 0,98; 1,02) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-Vic): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,01) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-Yam): 1,00 (95% CI: 0,98; 1,02) (<i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-Yam): 1,00 (95% CI: 0,97; 1,02) (<i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Victoria (dla TIV-Yam): 1,14 (95% CI: 1,03; 1,25), p = 0,008 (<i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Yamagata (dla TIV-Vic): 1,12 (95% CI: 1,02; 1,22), p = 0,01 (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Victoria (dla TIV-Vic): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,01) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Yamagata (dla TIV-Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (<i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) 	<p>Wykazano, że w populacji osób dorosłych inaktywowana szczepionka czterowalentna przeciw grupie charakteryzowała się równoważną skutecznością w odniesieniu do 3 szczepów wirusa, które zawierała także szczepionka trójwalentna i wyższą skutecznością wobec innej linii, nieobecnej w szczepionce trójwalentnej. Zastosowanie szczepionki czterowalentnej zmniejsza niepożądane niedopasowanie szczepionki do występujących infekcji oraz daje przewagę nad szczepionką trójwalentną poprzez redukcję zachorowalności na schorzenia związane z grypą i śmiertelności.</p>

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
	<p>glutyniny każdego szczepu, a uczestnicy otrzymywali je w postaci iniekcji dożylniej w dawce 0,5 ml])</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oceniana populacja: osoby w wieku ≥ 18 lat (wykluczano próby na zwierzętach, prowadzone w populacji dzieci lub osób z obniżoną odpornością [<i>immunocompromised</i>]) ▪ Oceniane punkty końcowe: immunogenność i bezpieczeństwo ▪ Rodzaj badań: badania RCT (wykluczano badania eksperymentalne [<i>experimental</i>] oraz obserwacyjne próby epidemiologiczne [<i>observational epidemiologic studies</i>]) ▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność 		<ul style="list-style-type: none"> • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1 (dla TIV-Vic): 1,01 (95% CI: 0,97; 1,06) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2 (dla TIV-Vic): 0,98 (95% CI: 0,89; 1,08) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H1N1 (dla TIV-Yam): 1,00 (95% CI: 0,93; 1,07) (<i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla H3N2 (dla TIV-Yam): 0,99 (95% CI: 0,93; 1,04) (<i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Victoria (dla TIV-Yam): 1,78 (95% CI: 1,24; 2,55), $p = 0,002$ (<i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Yamagata (dla TIV-Vic): 2,11 (95% CI: 1,51; 2,95), $p < 0,001$ (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Victoria (dla TIV-Vic): 1,05 (95% CI: 0,99; 1,12) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) • RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Yamagata (dla TIV-Yam): 1,08 (95% CI: 0,99; 1,18) (<i>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>) <p>Ocena bezpieczeństwa (dorośli):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR dla AEs miejscowych w ciągu 0-7 dni po szczepieniu (TIV połączone): 1,16 (95% CI: 0,96; 1,40) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013 i Pepin 2013</i>) • RR dla AEs ogólnoustrojowych w ciągu 0-7 dni po szczepieniu (TIV połączone): 1,07 (95% CI: 0,95; 1,20) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013 i Pepin 2013</i>) • RR dla bólu w miejscu iniekcji w ciągu 0-7 dni po szczepieniu dla B/Vic: 1,14 (95% CI: 0,93; 1,40) • RR dla bólu w miejscu iniekcji w ciągu 0-7 dni po szczepieniu dla B/Yam: 1,23 (95% CI: 1,05; 1,44) 	

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki*	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • RR dla bólu w miejscu iniekcji w ciągu 0-7 dni po szczepieniu dla danych połączonych dla TIV: 1,18 (95% CI: 1,03; 1,35), p = 0,02 • nie stwierdzono znamiennej różnicy między QIV a TIV w częstości występowania bólu mięśni, zmęczenia, bólu głowy • wskazano, że SAEs występowały z podobną częstością: 0,5-2,8% dla QIV i 0,6-2,6% dla TIV (żadne nie zostało uznane za związane ze szczepionką) • nie raportowano zgonów związanych ze szczepionką, jak i AEs specjalnego zainteresowania 	

- * autorzy opracowania *Huang 2020* przedstawili w tekście publikacji i na wykresach załączonych do niej odmienne wyniki dla niektórych analiz – w niniejszym raporcie zamieszczono dane z wykresów, gdyż zawierają one informacje o tym, ile badań włączono do poszczególnych analiz i czy uwzględniono w nich badania *Pepin 2016* i *Pepin 2019*, które opisane zostały w niniejszym raporcie, a ponadto w przypadku większości informacji przedstawionych w tekście stwierdzono zgodność z rezultatami zaprezentowanymi graficznie na wykresach;
- ^ autorzy opracowania na niektórych wykresach metaanaliz błędnie zamiast nazwisk autorów podali ich imiona w ramach tworzenia nazw badań, błędne jest też niekiedy podanie daty opublikowania wyników poszczególnych prób – dlatego też autorzy niniejszego raportu przedstawili nazwy badań zgodne z podanymi referencjami (np. w opracowaniu badanie oznaczono jako *Langley 2014*, ale z referencji wynika, że powinno być oznaczone *Langley 2015* czy w opracowaniu badanie oznaczono jako *Pepin 2018*, ale z referencji wynika, że powinno być oznaczone *Pepin 2019*), wykorzystując przy tym nazwiska autorów, a w opisie wyników poszczególnych punktów podano tylko ile prób uwzględniono w poszczególnych metaanalizach, zaznaczając w których uwzględniono badania włączone do niniejszego raportu.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 5 sierpnia 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 682 trafienia: 229 w Pubmed, 275 w Embase i 178 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 294 duplikaty.

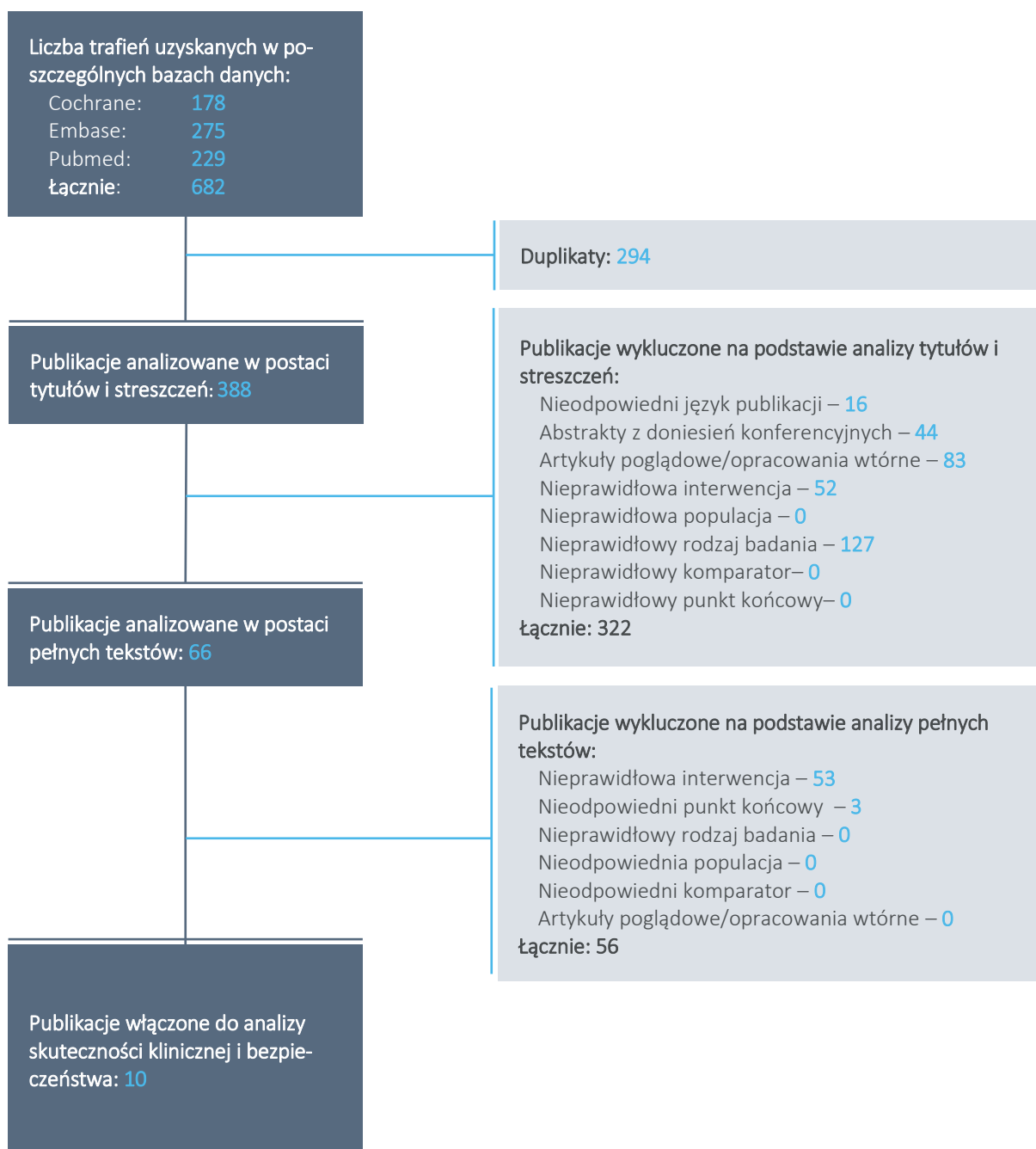
Analiza tytułów i streszczeń objęła 388 pozycji, spośród których 322 wykluczono na tym etapie – 16 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 44 było doniesieniami konferencyjnymi, a 83 prezentowały opracowania wtórne lub poglądowe. W 127 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, natomiast w 52 – wyniki badań oceniających nieodpowiednią interwencję.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 66 publikacji, spośród których 56 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 53 nie odnaleziono poszukiwanej interwencji, natomiast w 3 nie odnaleziono poszukiwanych wyników (brak oceny poszukiwanych punktów końcowych). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 10 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, opisujące 9 prób klinicznych: *Cadorna-Carlos 2015*, *Choi 2018*, *Lu 2016*, *Ojeda 2019*, *Pepin 2013*, *Pepin 2019* (*Pepin 2019* i *Pepin 2019a*), *Pepin 2016*, *Sesay 2018*, *Vesikari 2020*.

Wyniki wyszukiwania podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 5 sierpnia 2020 roku.

5 Badania oceniające efektywność szczepienia – VaxigripTetra vs PBO

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie (*VaxigripTetra*) w porównaniu do placebo: *Pepin 2019* (opisane w publikacjach *Pepin 2019* i *Pepin 2019a*; w raporcie korzystano również z protokołu badania umieszczonego w serwisie EudraCT [nr 2013-001231-51]).

Było to wieloośrodkowe badanie prowadzone z zaślepieniem, w którym pacjentów przydzielano losowo do jednej z 4 grup, w których stosowano szczepionkę czterowalentną, jedną z dwóch szczepionek trójwalentnych lub placebo. Szczegółowe dane odnośnie metodyki próby *Pepin 2019* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *Pepin 2019* włączonego do oceny efektywności i bezpieczeństwa *VaxigripTetra*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Pepin 2019</i> , EudraCT: 2013-001231-51	<i>superiority</i> dla skuteczności klinicznej, <i>non-inferiority</i> dla analizy immunogenności	IIA/3 (R2, B2 [^] , W1)	do końca października (Azja i Afryka) lub kwietnia (Europa i Ameryka Łacińska) następującego po zaszczepieniu (koniec sezonu grypowego)	tak	QIV: 2721 PBO: 2715 IIV3-1: 183 IIV3-2: 186	analiza skuteczności (populacja skuteczności ⁵) analiza bezpieczeństwa (populacja bezpieczeństwa ^{&})	badanie prowadzone w 9 państwach (liczby ośrodków nie podano)	<i>Sanofi Pasteur</i>

[^] badanie było zaślepienie dla badacza (preparat podawała dziecku inna niż badacz osoba) oraz rodziców/opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO, które są analizowane w niniejszym raporcie. W pozostałych wyróżnionych grupach (IIV3-1, IIV3-2) nie zastosowano zaślepienia;

⁵ analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z grup QIV i PBO, którzy ukończyli odpowiedni etap badania;

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

W badaniu *Pepin 2019* założono 2 hipotezy badawcze, celem było wykazanie wyższości stosowania szczepionki czterowalentnej nad placebo w odniesieniu do skuteczności klinicznej oraz wykazanie, że szczepionka czterowalentna jest nie gorsza od trójwalentnej w zakresie immunogenności. Ponieważ celem raportu nie jest porównanie badanej szczepionki ze szczepionką trójwalentną, dalsza część opi-

su badania *Pepin 2019* będzie się odnosić do pierwszego z wymienionych celów badawczych, tj. porównania skuteczności szczepionki z placebo.

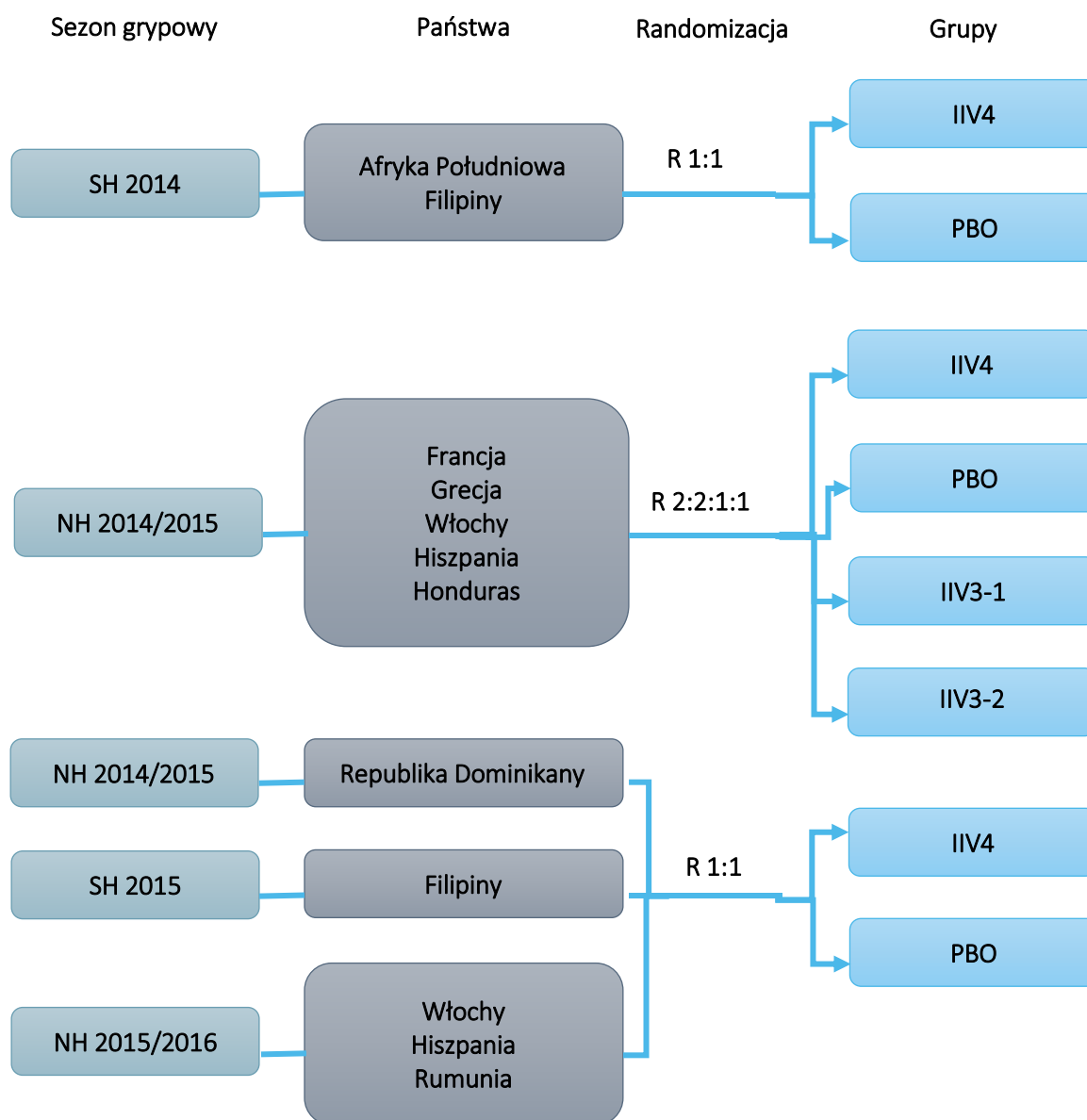
W próbie *Pepin 2019* założono dwa równorzędne główne punkty końcowe: skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla badanej szczepionki. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano inne wskaźniki skuteczności szczepionki (m. in. w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związanym z hospitalizacją), immunogenność szczepionki (porównanie ze szczepionką trójwartościową, nieopisywane w niniejszym rozdziale) oraz bezpieczeństwo.

W ocenie głównych punktów końcowych przedziały ufności obliczoną metodą dokładną przy założeniu dwumianowej dystrybucji liczby przypadków w każdej grupie zależnie od całkowitej liczby przypadków. Oba główne punkty końcowe były ocenione przy założeniu jednostronnego nominalnego alfa 0,0015, z czego wynikał 97-procentowy dwustronny przedział ufności. Dla każdego z tych punktów końcowych skuteczność uznawano za wykazaną, jeśli dolna granica 97%-CI była wyższa niż 20%.

W badaniu określono również założenia dotyczące mocy statystycznej. Oszacowano, że do osiągnięcia 80% mocy statystycznej do stwierdzenia skuteczności szczepionki potrzeba około 553 możliwych do oceny przypadków zachorowania na grypę. Założono, że skuteczność badanej szczepionki wynosi 45% dla szczepów wirusa podobnych do zastosowanych w szczepionce oraz 0% dla innych szczepów. Przyjęto skorygowany jednostronny alfa = 0,001247, dolną granicę przedziału ufności dla skuteczności szczepionki > 20% dla co najmniej jednego głównego punktu końcowego oraz alokację pacjentów 1:1 do grup QIV i PBO. Uwzględniając ogólną częstość ataków grypy równą 9% dla wystąpienia grypy w grupie PBO i zakładając, że 90% zrekrutowanych pacjentów będzie mogło być ocenionych w odniesieniu do głównego punktu końcowego oszacowano, że potrzebnych będzie 8536 pacjentów do osiągnięcia 553 oczekiwanych przypadków zachorowania na grypę możliwych do oceny. Zaplanowano dwie analizy *interim*: jedną po stwierdzeniu 200 przypadków zachorowań na grypę, a drugą po wystąpieniu 375 przypadków. Druga z nich nie została przeprowadzona ze względu na wykazanie skuteczności szczepionki podczas pierwszej analizy *interim*. Z tego powodu rekrutacja pacjentów została zakończona przed osiągnięciem założonej liczebności próby.

Ocenę kliniczną szczepionki przeprowadzano w 3 kohortach, zależnych od sezonu grypowego na odpowiedniej półkuli i państwa. Podczas sezonu SH (półkula północna, z ang. *southern hemisphere*) 2014

pacjenci z Afryki Południowej i Filipin byli przydzielani losowo w proporcji 1:1 do grupy QIV lub PBO, podczas sezonu NH (półkula północna, z ang. *northern hemisphere*) 2014/2015 uczestnicy z Francji, Grecji, Włoch, Hiszpanii i Hondurasu byli randomizowani do grup QIV, PBO, IIV3-1 i IIV3-2 w proporcji odpowiednio 2:2:1:1. Pozostali pacjenci (sezon NH 2014/2015 w Republice Dominikany, SH 2015 na Filipinach oraz NH 2015/2016 we Włoszech, Hiszpanii i Rumunii) byli przydzielani losowo w proporcji 1:1 do grupy QIV i PBO. Kohorty te pokazano na schemacie poniżej.

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

Część pacjentów, którzy otrzymali przydzieloną szczepionkę /placebo podczas sezonu grypowego NH 2014/2015 mogła być powtórnie zaszczepiona szczepionką czterowalentną w następnym sezonie grypowym.

Ostatecznie do grupy QIV przydzielono 2721 pacjentów, do grupy PBO 2715 pacjentów, a w grupach IIV3-1 i IIV3-2 zmalało się odpowiednio 183 i 186 osób. Główny etap badania ukończyło 2559 (94,0%) osób z grupy QIV i 2570 (94,7%) z grupy PBO, a w grupach IIV3-1 i IIV3-2 odpowiednio 94,5% oraz 96,2% uczestników próby. Najczęstszymi powodami wcześniejszego przerwania badania były nieprze-

strzeżenie protokołu badania (2,3% pacjentów przydzielonych do grup QIV i PBO) oraz wycofanie się pacjenta z badania (ok. 2% pacjentów w grupach QIV i PBO). Zdarzenia niepożądane były powodem zakończenia badania jedynie u pojedynczych pacjentów z grup QIV i PBO i uznano, że nie były one związane ze szczepieniem. Ocenę efektywności klinicznej szczepionki prowadzono do końca bieżącego sezonu grypowego.

Część pacjentów (213 z grupy QIV i 41 z grupy PBO) została wybrana i zaproszona do udziału w drugim etapie badania, w którym otrzymywali szczepionkę czterowalentną w następnym sezonie grypowym. Etap ten ukończyli prawie wszyscy pacjenci (poza 4 z grupy QIV).

Szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *Pepin 2019* (*Pepin 2019*).

Etap badania	QIV, n (%*)	PBO, n (%*)	IIV3-1, n (%*)	IIV3-2, n (%*)
Rekrutacja		5806		
nieprzestrzeżenie protokołu badania [^]		1		
Randomizacja	2721	2715	183	186
Nie ukończyli głównego etapu badania, n (%)*	162 (6,0%)	145 (5,3%)	10 (5,5%)	7 (3,8%)
SAEs niezwiązane ze szczepieniem	5 (0,2%)	1 (< 0,1%)	-	-
AEs niezwiązane ze szczepieniem	3 (0,1%)	-	-	-
nieprzestrzeżenie protokołu badania	62 (2,3%)	63 (2,3%)	5 (2,7%)	2 (1,1%)
utrata z obserwacji	32 (1,2%)	28 (1,0%)	1 (0,5%)	-
wycofanie się pacjenta z badania	60 (2,2%)	53 (2,0%)	4 (2,2%)	5 (2,7%)
Ukończyli główny etap badania	2559 (94,0%)	2570 (94,7%)	173 (94,5%)	179 (96,2%)
Losowo wybrani do powtórnego szczepienia szczepionką czterowalentną	213 (7,8%)	41 (1,5%)	-	-
nieprzestrzeżenie protokołu badania	2 (0,1%)	-	-	-
wycofanie się pacjenta z badania	2 (0,1%)	-	-	-
Ukończyli etap powtórnego szczepienia szcze-	209 [#] (7,7%)	41 (1,5%)	-	-

Etap badania	QIV, n (%*)	PBO, n (%*)	IIV3-1, n (%*)	IIV3-2, n (%*)
pionką czterowalentną				

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 1 pacjent otrzymał dawkę preparatu placebo przed procesem randomizacji i przez to nie został przydzielony do żadnej z badanych grup;

w odniesieniu do liczby pacjentów z grupy QIV, którzy ukończyli etap powtórnego szczepienia szczepionką czterowalentną, pojawiła się nieścisłość między publikacją *Pepin 2019*, gdzie podano liczbę 213 pacjentów, a protokołem próby zamieszczonym w serwisie EudraCT, gdzie zaraportowano liczbę 209 pacjentów. Ze względu na zgodność z przepływem pacjentów w badaniu, gdzie opisano utratę 4 pacjentów podczas tego etapu badania, za prawidłową uznano liczbę podaną w protokole badania i tę umieszczono w powyższej tabeli.

Ocenę jakości badań uwzględnionych w analizie wykonano zarówno przy pomocy skali Jadad, jak również przy pomocy narzędzia *Cochrane Collaboration*. Szczegółowy wynik oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Wynik oceny jakości badania *Pepin 2019* według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
tak	Lista randomizacji generowana była przy użyciu metody bloków z permutacją, zastosowano interaktywny system głosowy/sieciowy	tak	Badanie było zaślepienie dla badacza oceniającego punkty końcowe oraz rodziców opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO (osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiena), a w grupach IIV3-1 i IIV3-2 nie zastosowano zaślepienia	tak

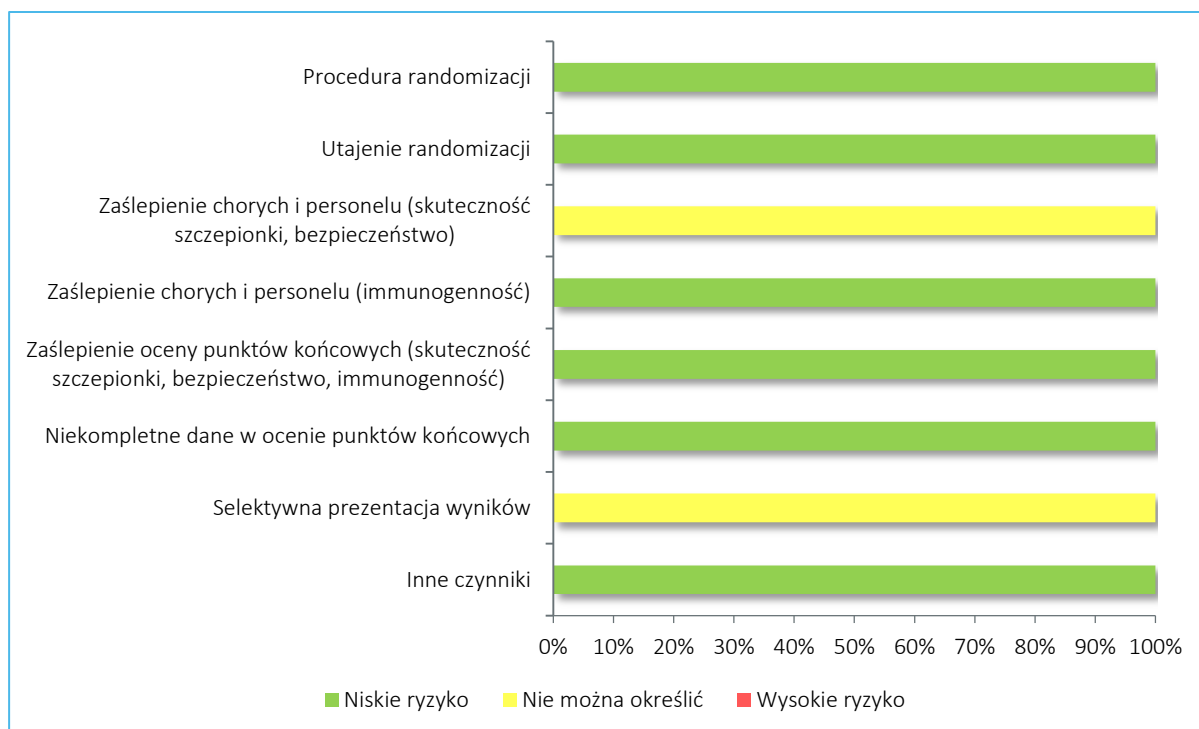
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT *Pepin 2019* włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Uzasadnienie oceny	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Lista randomizacji generowana była przy użyciu metody bloków z permutacją	
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zastosowano interaktywny system głosowy/sieciowy	
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Skuteczność szczepionki	Badanie było zaślepienie dla badacza oceniającego punkty końcowe oraz rodziców/opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO. Osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiena, jednak nie oceniała ona punktów końcowych, wobec czego ryzyko uznano za niejasne.
	Bezpieczeństwo	
	Immunogenność	Punkt końcowy obiektywny, niskie ryzyko błędu wynikającego z braku zaślepienia osoby podającej szczepionkę
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Skuteczność szczepionki	
	Bezpieczeństwo	Zastosowano zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe
	Immunogenność	
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Zastosowano analizę <i>per protocol</i> , jednak w analizie uwzględniono 4980/5436 (91,6%) pacjentów, a proporcje pacjentów nieuwzględnionych oraz powody wykluczenia z analizy były podobne między wyróżnionymi grupami	
Selektywna prezentacja wyników	Protokół badania dostępny, wszystkie punkty końcowe będące	

Element oceny	Uzasadnienie oceny
(<i>reporting bias</i>)	przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu zostały prawidłowo opisane
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego

Ogółem badanie *Pepin 2019* cechowało się dobrą metodyką. W próbie zastosowano prawidłową randomizację, a do alokacji pacjentów wykorzystano interaktywny system głosowy/sieciowy. Protokół badania był dostępny i opisane w nim punkty końcowe, będące przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu, były zgodne z tymi zaprezentowanymi w odnalezionych publikacjach. Prawidłowo zaślepiono osobę oceniającą punkty końcowe oraz rodziców/opiekunów dziecka, jednak wątpliwości wzbudziło brak zaślepienia osoby podającej dziecku szczepionkę, wobec czego ryzyko w tej domenie oceniono na niejasne dla punktów końcowych dotyczących skuteczności szczepionki i bezpieczeństwa (nie powinno to wpływać na ryzyko w odniesieniu do immunogenności, która oceniana była przy pomocy metod laboratoryjnych). Ponadto na niejasne oceniono ryzyko błędu wynikające z niekompletności wyników, gdyż zastosowana była analiza *per protocol*, jednak proporcja pacjentów wykluczonych z analizy oraz powody wykluczenia były podobne między grupami, a w analizie uwzględniono ostatecznie ponad 90% randomizowanych osób z grup QIV i PBO.

Ocenę badania *Pepin 2019* według narzędzia *Cochrane Collaboration* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 3 Podsumowanie oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*, badanie *Pepin 2019*.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Pepin 2019* rekrutowano dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy, które były zdrowe oraz nie były szczepione wcześniej na grypę ani nie przechodziły grypy w przeszłości. Dodatkowo dzieci w wieku < 24 miesiące musiały być urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży lub mieć urodzeniową masę ciała $\geq 2,5$ kg.

Kryteria selekcji pacjentów do badania *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania *Pepin 2019* (*Pepin 2019*).

Kategoria	Kryteria selekcji
Kryteria włączenia	
	Zdrowe dzieci w wieku 6-35 miesięcy
Kryteria ogólne dotyczące pacjenta	Dzieci w wieku < 24 miesiące musiały być donoszone (urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała $\geq 2,5$ kg
Wywiad w kierunku grypy i szczepienia na grypę	Dzieci nieszczepione wcześniej na grypę i nieprzechodzące wcześniej zakażenia wirusem grypy według rodziców lub opiekunów
Kryteria wykluczenia	
Choroby pacjenta	Umiarkowana lub ciężka ostra choroba lub zakażenie (w ocenie badacza) lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) w dniu szczepienia

Kategoria	Kryteria selekcji
	Choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania Stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV
Stosowane leczenie/szczepionki	Stosowane lub planowane szczepienie od 2 tygodni przed pierwszą dawką szczepionki w badaniu do 2 tygodni po ostatniej dawce szczepionki w badaniu Stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Długoterminowa terapia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (> 2 tygodnie bez przerwy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem)
Przeciwwskazania do szczepienia	Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę zawierającą którykolwiek z tych składników Małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia lub stosowanie leków przeciwkrzepliwych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki

W próbie *Pepin 2019* określono również kryteria wykluczenia pacjenta z badania. Osoby włączane nie mogły w dniu szczepienia mieć gorączki ani umiarkowanej lub ciężkiej ostrej choroby/zakażenia. Ponadto kryterium wykluczenia stanowiła choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg badania oraz występowanie niedoboru odporności w ciągu 3 miesięcy przed badaniem. Pacjenci nie mogli być seropozytywni w odniesieniu do zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV.

Włączane osoby nie mogły stosować szczepionek od 2 tygodni przed pierwszą dawką do 2 tygodni po ostatniej dawce szczepionki w badaniu. Ponadto w ciągu 3 miesięcy przed badaniem pacjenci nie mogli stosować immunoglobulin, preparatów krwiopochodnych, leczenia immunosupresyjnego i długoterminowej terapii działającymi ogólnoustrojowo glikokortykosteroidami. Nie mogli też mieć przeciwwskazań do podawania szczepionki domięśniowo, takich jak stosowanie leków przeciwkrzepliwych, małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki populacji badania *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej. Ze względu na analizowane w raporcie porównanie szczepionki czterowalentnej z placebo opisano jedynie charakterystykę grup QIV i PBO.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka populacji badania *Pepin 2019*; QIV vs PBO (*Pepin 2019*).

Kategoria	QIV N = 2721	PBO N = 2715
Płeć męska, n (%)	1388 (51,0%)	1425 (52,5%)
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	19,7 (8,4)	19,8 (8,4)
Obecność czynników ryzyka [^] powikłań związanych z gripą, n (%)	30 (1,1%)	30 (1,1%)
Grupa etniczna, n (%)		
rasa biała	505 (18,6%)	507 (18,7%)
Azjatycka	1504 (55,3%)	1504 (55,4%)
rasa czarna lub Afroamerykanie	261 (9,6%)	252 (9,3%)
Indianie Amerykańscy ^{&} lub natywne ludy Alaski	207 (7,6%)	205 (7,6%)
natywne ludy Hawajów lub rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Region, n (%)		
Afryka	251 (9,2%)	249 (9,2%)
Azja	1498 (55,1%)	1501 (55,3%)
Europa	528 (19,4%)	523 (19,3%)
Ameryka łacińska	444 (16,3%)	442 (16,3%)

[^] za czynniki ryzyka uznawano występowanie przewlekłych schorzeń układu oddechowego, serca, nerek, metabolicznych lub hematologicznych;

[&] jako Indianie Amerykańscy byli kwalifikowani również pacjenci z Ameryki Łacińskiej.

Około połowa pacjentów była płci męskiej, a średni wiek wynosił 19,7 (SD: 8,4) miesiąca w grupie QIV i 19,8 (SD: 8,4) miesiąca w grupie PBO. Ok. 1% dzieci w obu grupach wykazywała obecność określonych w badaniu czynników ryzyka powikłań związanych z gripą. Ponad 50% pacjentów w obu grupach pochodziło z Azji, ok 19% z Europy a ok. 16,3% z Ameryki Łacińskiej.

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

Pacjenci w badaniu *Pepin 2019* mogli być przydzieleni do jednej z 4 grup: QIV, PBO, IIV3-1 i IIV3-2. W każdej z nich osoby włączone otrzymywały dwa wstrzyknięcia domięśniowe lub głębokie podskórne 0,5 ml odpowiedniego preparatu w odstępie 28 dni.

Szczepionka czterowalentna stosowana w grupie QIV zawierała rekomendowane przez WHO szczepy A(H3N2), A(H1N1), B linii Victoria oraz B linii Yamagata (15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu). Pacjenci w grupie PBO otrzymywali preparat soli fizjologicznej. Szczepionki trójwalentne

stosowane w grupie IIV3-1 i IIV3-2 zawierały szczepionki A rekomendowane przez WHO: A(H1N1) oraz A(H3N2), a także jeden ze szczepów B: odpowiedni linii Victoria i linii Yamagata.

Dodatkowo losowo wybrani pacjenci z grup QIV i PBO była zaproszona do oddziału w drugim etapie badania, gdzie wszyscy otrzymywali badaną szczepionkę czterowalentną w następnym sezonie grypowym: 1 dawkę 0,5 ml w przypadku grupy QIV i 2 dawki 0,5 ml w odstępie 28-dniowym w przypadku grupy PBO.

Dane dotyczące procedur stosowanych w badaniu *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu *Pepin 2019* (*Pepin 2019*).

QIV	PBO	IIV3-1	IIV3-2
Rodzaj szczepionki			
<p>Szczepionka czterowalentna zawierająca szczepionki:</p> <p><u>sezony SH 2014 i NH 2014/2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/California/7/2009 (H1N1) ▪ A/Texas/50/2012 (H3N2) ▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) ▪ B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata) <p><u>sezony SH 2015 i NH 2015/2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/California/7/2009 (H1N1) ▪ A/South Australia/55/2014 (H3N2) ▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) ▪ B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata) 			
Preparat solii fizjologicznej			
		<p>Szczepionka trójwalentna zawierająca szczepionki:</p> <p><u>sezon NH 2014/2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/California/7/2009 (H1N1) ▪ A/Texas/50/2012 (H3N2) ▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) 	<p>Szczepionka trójwalentna zawierająca szczepionki:</p> <p><u>sezon NH 2014/2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/California/7/2009 (H1N1) ▪ A/Texas/50/2012 (H3N2) ▪ B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)
<p>Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.</p>			
Sposób stosowania			
<p>Pacjenci otrzymywali dwa wstrzyknięcia (domięśniowo lub głęboko podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego lub uda) 0,5 ml przydzielonej szczepionki w odstępie 28 dni.</p>			
<p>Grupy QIV i PBO:</p> <p>Losowo wybrana podgrupa pacjentów otrzymująca odpowiedni preparat w sezonie 2014/2015 została wybrana do powtórnego zastosowania szczepionki czterowalentnej w sezonie 2015/2016: 1 dawki 0,5 ml w przypadku grupy QIV i 2 dawek 0,5 ml w odstępie 28-dniowym w przypadku grupy PBO.</p>			
<p>SH (z ang. <i>southern hemisphere</i>) – półkula południowa, NH (z ang. <i>northern hemisphere</i>) – półkula północna.</p>			

5.4 Skuteczność kliniczna

Porównanie skuteczności klinicznej *VaxigripTetra* z placebo oceniano na podstawie danych z grup QIV i PBO. Jako równorzędne główne punkty końcowe przyjęto skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w badaniu laboratoryjnym) wywołaną przez dowolne wirusy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa podobne do właściwych dla szczepionki. Ponadto skuteczność szczepionki analizowano w zależności od metody potwierdzenia grypy, w zależności od szczepu wirusa, a jako dodatkowe wskaźniki skuteczności przyjęto zapobieganiu grypie związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków. Do analizy immunogenności szczepionki *VaxigripTetra* użyto wskaźników GMT, GMTR oraz SCR (ocena immunogenności szczepionki została opisana w rozdziale 6). Ponadto w badaniu *Pepin 2019* oceniano bezpieczeństwo czterowalentnej szczepionki.

Szczegóły dotyczące definicji punktów końcowych ocenianych w próbie *Pepin 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu *Pepin 2019* (*Pepin 2019*, *Pepin 2019a*).

Punkt końcowy	Definicja
Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>) w zapobieganiu zachorowaniu na grypę	Skuteczność szczepionki określano wzorem $VE = 100\% \times (1 - [\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV} / \text{liczebność grupy QIV}] / [\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO} / \text{liczebność grupy PBO}])$ Grypę potwierdzano za pomocą metod laboratoryjnych, badania RT-PCR lub w hodowli wirusa. Ponadto określano skuteczność szczepionki w odniesieniu do poszczególnych szczepów wirusa oraz skuteczność w zapobieganiu grypie związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu (w tym wizyta w poradni, przyjęcie na obserwację w szpitalu [<i>outpatient hospitalization</i>] i hospitalizacja pacjenta), hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków.
GMT	GMT (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – średnia geometryczna miana przeciwciał
GMTR	GMTR (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał Iloraz średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu i średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem
SCR	SCR (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – wskaźnik serokonwersji SCR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 i ≥ 40 po szczepieniu lub odsetek uczestników z mianem przed szczepiennym ≥ 10 i 4-krotnym wzrostem miana w dniu oceny po szczepieniu
Bezpieczeństwo	Częstość zdarzeń niepożądanych występujących u

5.4.1 Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa

W publikacji *Pepin 2019* przedstawiono dane dotyczące skuteczności szczepionki *VaxigripTetra* w porównaniu do placebo w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie, w badaniu RT-PCR oraz poprzez hodowlę wirusa. Dodatkowo analiza uwzględniała wykryte u chorego szczepy wirusa.

Tabela 15. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa; QIV vs PBO (*Pepin 2019*).

Punkt końcowy	QIV, n (%) N = 2489	PBO, n (%) N = 2491	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>)
Główny punkt końcowy			
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez			% (97% CI)
dowolny wirus grypy typu A lub B	120 (4,82%)	245 (9,84%)	50,98 (37,36; 61,86)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24 (0,96%)	76 (3,05%)	68,40 (47,07; 81,92)
Dodatkowe punkty końcowe			
Grypa potwierdzona w badaniu RT-PCR spowodowana przez			% (95% CI)
dowolny wirus grypy typu A lub B	118 (4,74%)	243 (9,76%)	51,40 (39,20; 61,33)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24 (0,96%)	76 (3,05%)	68,40 (49,42; 80,91)
Grypa potwierdzona w hodowli wirusa spowodowana przez			
dowolny wirus grypy typu A lub B	91 (3,66%)	214 (8,59%)	57,44 (45,36; 67,07)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	22 (0,88%)	74 (2,97%)	70,25 (51,56; 82,40)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczep			
dowolny wirus grypy typu A	65 (2,61%)	147 (5,90%)	55,75 (40,35; 67,47)
A(H1N1)	11 (0,44%)	44 (1,77%)	74,98 (50,77; 88,35)
A(H3N2)	53 (2,13%)	103 (4,13%)	48,50 (27,59; 63,75)
dowolny wirus grypy typu B	58 (2,33%)	106 (4,26%)	45,24 (23,88; 60,94)
B (linia Victoria)	12 (0,48%)	20 (0,80%)	39,95 (-28,98; 73,24)
B (linia Yamagata)	26 (1,04%)	63 (2,53%)	58,70 (33,81; 74,90)

RT-PCR (z ang. *reverse transcription-polymerase chain reaction*) - reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją.

W zakresie głównych punktów końcowych wykazano istotnie wyższą skuteczność szczepionki czterowalentnej w porównaniu do placebo w zapobieganiu zachorowaniu na grypę potwierdzoną laboratoryjnie spowodowaną przez dowolny wirus grypy typu A lub B (QIV vs PBO, 91 [3,66%] vs 214 [8,59%], VE = 50,98% [97% CI: 37,36; 61,86]) oraz przez szczepy wirusa podobne do właściwych dla szczepionki (22 [0,88%] vs 72 [2,97%], VE = 68,40% [97% CI: 47,07; 81,92]).

Podobne wyniki otrzymano w analizie przypadków grypy potwierdzonych badaniem RT-PCR: skuteczność była istotna statystycznie i wyniosła 51,40% (95% CI: 39,20; 61,33) dla dowolnych szczepów A lub B i 68,40% (95% CI: 49,42; 80,91) dla szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki oraz przypadków potwierdzonych w hodowli wirusa: VE = 57,44% (95% CI: 45,36; 67,07) dla dowolnych szczepów A lub B i VE = 70,25 % (95% CI: 51,56; 82,40) dla szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki, wskaźniki te były znamienne statystycznie.

Szczepionka *VaxigripTetra* wykazywała zróżnicowaną skuteczność w zależności od szczepu wirusa. W przypadku wirusów grypy typu A skuteczność wynosiła 55,75% (95% CI: 40,35; 67,47), a wyższa była w przypadku wirusa A(H1N1) niż A(H3N3): 74,98% (95% CI: 50,77; 88,35) vs 48,50% (95% CI: 27,59; 63,75). W przypadku wirusów grypy typu B skuteczność szczepionki była trochę niższa: VE = 45,24% (95% CI: 23,88; 60,94) i została wykazana jedynie dla typu B linii Yamagata (VE = 58,70% [95% CI: 33,81; 74,90]). Różnice dla typu B linii Victoria były nieistotne statystycznie.

5.4.1.1 Analiza w podgrupach

W publikacji *Pepin 2019a* przedstawiono skuteczność szczepionki *Vaxigrip* w porównaniu z preparatem placebo w poszczególnych grupach wiekowych. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w poszczególnych grupach wiekowych; QIV vs PBO (*Pepin 2019a*).

Grupa wiekowa	QIV		PBO		Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B					
6-11 miesięcy	32 (5,87%)	545	50 (9,04%)	553	35,06 (-3,23; 59,68)
12-23 miesięcy	43 (3,87%)	1111	116 (10,50%)	1105	63,13 (47,26; 76,64)
6-23 miesięcy	75 (4,53%)	1656	166 (10,01%)	1658	54,76 (40,24; 66,03)
24-35 miesięcy	47 (5,06%)	928	89 (9,54%)	933	46,91 (23,57; 63,53)

Grupa wiekowa	QIV		PBO		Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki					
6-11 miesięcy	5 (0,92%)	545	9 (1,63%)	553	43,63 (-87,30; 85,16)
12-23 miesięcy	9 (0,81%)	1111	46 (4,16%)	1105	80,54 (59,76; 91,63)
6-23 miesięcy	14 (0,85%)	1656	55 (3,32%)	1658	74,51 (53,55; 86,91)
24-35 miesięcy	12 (1,29%)	928	30 (3,22%)	933	59,78 (19,11; 81,25)

Istotną wyższość szczepionki czterowalentnej nad placebo wykazano w przypadku wszystkich wyróżnionych podgrup poza tą w wieku 6-11 miesięcy, gdzie skuteczność wynosiła 35,06% (95% CI: -3,23; 59,68) dla grypy spowodowanej przez dowolny wirus typu A lub B i 43,63% (95% CI: -87,30; 85,16) dla szczepów wirusa grypy podobnych do właściwych dla szczepionki. Należy jednak zwrócić uwagę na zdecydowanie mniejszą liczebność tej podgrupy w stosunku do pozostałych wyróżnionych grup wiekowych.

Najwyższe wskaźniki skuteczności odnotowano w obrębie grupy wiekowej 12-23 miesiące, w której skuteczność szczepionki wyniosła 63,13% (95% CI 47,26; 76,64) dla grypy spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz 80,54% (95% CI 59,76; 91,63) dla grypy wywołanej szczepem wirusa podobnym do właściwych dla szczepionki. Zbliżona była skuteczność w grupie wiekowej 6-23 miesięcy, gdzie analogiczne wskaźniki wynosiły odpowiednio 54,76% (95% CI: 40,24; 66,03) i 74,51% (95% CI: 53,55; 86,91).

U dzieci starszych, w wieku 24-35 miesięcy, skuteczność szczepionki była istotna i wyniosła 46,91% (95% CI: 23,57; 63,53) dla dowolnych wirusów typu A lub B oraz 59,78% (95% CI: 19,11; 81,25) dla szczepów podobnych do właściwych dla szczepionki.

5.4.1.2 Dodatkowa analiza ze względu na sezon grypowy i formulację preparatu

W publikacji *Pepin 2019* opisano dodatkowo analizę skuteczności szczepionki *VaxigripTetra* uwzględniającą formulację szczepionki oraz sezon grypowy. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w zależności od sezonu grypowego oraz formulacji szczepionki; QIV vs PBO (*Pepin 2019a*).

Preparat <i>VaxigripTetra</i>	Sezon grypowy	QIV (N = 2489), n (%)	PBO (N = 2491), n (%)	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)
QIV preparat 1 [^]	SH 2014	61 (5,23%)	104 (8,89%)	41,20 (18,57; 57,85)
	NH 2014/2015	14 (2,86%)	35 (7,07%)	59,59 (22,97; 79,92)
	Ogółem	75 (4,53%)	139 (8,35%)	45,78 (27,70; 59,62)
QIV preparat 2 [^]	SH 2015	19 (3,89%)	44 (8,96%)	56,55 (24,02; 76,04)
	NH 2015/2016	26 (7,56%)	62 (18,51%)	59,16 (34,47; 75,21)
	Ogółem	45 (5,41%)	106 (12,83%)	57,85 (39,73; 70,95)

SH (z ang. *southern hemisphere*) – półkula południowa, NH (z ang. *northern hemisphere*) – półkula północna;

[^] formulacja szczepionki *VaxigripTetra* różniła się w poszczególnych sezonach grypowych, odpowiednie różnice pokazano w rozdziale dotyczącym charakterystyki procedur stosowanych w badaniu.

Istotną skuteczność szczepionki *VaxigripTetra* wykazano dla obu formulacji oraz we wszystkich wyróżnionych sezonach grypowych. Wynosiła ona od VE = 41,20% (95% CI: 18,57; 57,85) w sezonie SH 2014 do VE = 59,59% (95% CI: 22,97; 79,92) w sezonie NH 2014/2015.

5.4.1.3 Analiza wrażliwości

W publikacji *Pepin 2019* przeprowadzono analizę wrażliwości, w której skuteczność szczepionki oceniono u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki. Analiza ta potwierdziła wyniki głównej analizy: w tej grupie pacjentów szczepionka czterowalentna była istotnie skuteczniejsza niż placebo zarówno w przypadku dowolnego wirusa grypy typu A lub B (RR = 52,03% [95% CI: 38,88; 65,26]) oraz w przypadku szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki (RR = 69,33% [95% CI: 49,79; 81,99]). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18 Skuteczność szczepionki *VaxigripTetra* w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w grupie wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki; QIV vs PBO (*Pepin 2019a*).

Punkt końcowy	QIV (N = 2489), n (%)	PBO (N = 2491), n (%)	RR [^] , % (95% CI)
Grypa spowodowana przez			
dowolny wirus grypy typu A lub B	122 (4,72%)	255 (9,84%)	52,03 (38,88; 65,26)
szczepki wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	26 (1,01%)	85 (3,28%)	69,33 (49,79; 81,99)

[^] wartość parametru RR (ryzyko względne, z ang. *relative risk*) została obliczona przez autorów badania i podana w publikacji *Pepin 2019a*. Autorzy parametr ten zdefiniowali przy pomocy wzoru: $RR = 100\% \times (\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV} / \text{liczebność grupy QIV}) / (\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO} / \text{liczebność grupy PBO})$.

5.4.2 Dodatkowe wskaźniki skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę

W publikacji *Pepin 2019a* opisano wyniki analizy dodatkowych wskaźników skuteczności szczepionki *VaxigripTetra* w zapobieganiu grypie związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków. Dane te zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 19. Skuteczność szczepionki *VaxigripTetra* w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego lub ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych; QIV vs PBO (*Pepin 2019a*).

Punkt końcowy	QIV (N = 2489), n (%)	PBO (N = 2491), n (%)	RR [^] , % (95% CI)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie związana z			
ostrym zapaleniem ucha środkowego	5 (0,20%)	16 (0,64%)	31,28 (8,96;89,34)
ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych	5 (0,20%)	23 (0,92%)	21,76 (6,46; 58,51)

[^] wartość parametru RR (ryzyko względne, z ang. *relative risk*) została obliczona przez autorów badania i podana w publikacji *Pepin 2019a*. Autorzy parametr ten zdefiniowali przy pomocy wzoru: $RR = 100\% \times (\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV} / \text{liczebność grupy QIV}) / (\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO} / \text{liczebność grupy PBO})$.

Szczepionka *VaxigripTetra* była istotnie skuteczniejsza niż placebo w zapobieganiu zachorowaniom na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego (RR = 31,28% [95% CI: 8,96;89,34]) oraz zachorowania związanym z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych (RR = 21,76% [95% CI: 6,46; 58,51]).

Tabela 20 Skuteczność szczepionki *VaxigripTetra* w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związaną z wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica oraz zastosowaniem antybiotyków; QIV vs PBO (*Pepin 2019a*).

Punkt końcowy	QIV (N = 2584), n (%)	PBO (N = 2591), n (%)	RR [^] , % (95% CI)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie związana z			
wizytą w szpitalu [§]	59 (2,3%)	145 (5,6%)	40,80 (29,62; 55,59)
hospitalizacją	3 (0,12%)	3 (0,12%)	Nie obliczono
absenteizmem rodzica	8 (0,3%)	27 (1,0%)	29,71 (11,66; 67,23)
zastosowaniem antybiotyków	43 (1,7%)	110 (4,2%)	39,20 (26,89; 56,24)

[^] wartość parametru RR (ryzyko względne, z ang. *relative risk*) została obliczona przez autorów badania i podana w publikacji *Pepin 2019a*. Autorzy parametr ten zdefiniowali przy pomocy wzoru: $RR = 100\% \times (\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV} / \text{liczebność grupy QIV}) / (\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO} / \text{liczebność grupy PBO})$;

[§] w tym wizyta w poradni, przyjęcie na obserwację w szpitalu (*outpatient hospitalization*) i hospitalizacja pacjenta.

Ryzyko zachorowania na grypę było istotnie niższe w grupie QIV niż PBO dla zachorowań związanych z wizytą w szpitalu (RR = 40,80% [95% CI: 29,62; 55,59]), absenteizmem rodzica (RR = 29,71 [95% CI: 11,66; 67,23]) oraz z zastosowaniem antybiotyków (RR = 39,20% [95% CI: 26,89; 56,24]). Wskaźnika RR nie obliczono dla skuteczności szczepionki *VaxigripTetra* w zapobieganiu grypie związanej z hospitalizacją ze względu na małą liczbę zdarzeń (po 3 w każdej z grup).

5.5 Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa z badania *Pepin 2019*. Większość zdarzeń niepożądanych występowała rzadko ($\leq 6\%$). U 31,9-66,9% pacjentów (w zależności od grupy) odnotowano przewidywaną reakcję występującą ≤ 7 dni po szczepieniu (ogółem lub występującą w miejscu szczepienia bądź ogólnoustrojową) oraz nieprzewidywane zdarzenia niepożądane występujące ≤ 28 dni po szczepieniu. W przypadku większości AEs nie odnotowano różnic między wyróżnionymi grupami. Istotnie częściej po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do placebo odnotowano przewidywaną reakcję występującą w ciągu 7 dni po szczepieniu ogółem, jak i taką reakcję stwierdzaną w miejscu iniekcji, odpowiednio RR = 1,29 (95% CI: 1,12; 1,49), NNH = 17 (95% CI: 11; 37), p = 0,0004 i RR = 1,42 (95% CI: 1,23; 1,64), NNH = 13 (95% CI: 9; 22), p < 0,0001. W grupie VaxigripTetra stwierdzono też pojedyncze zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem (łagodny napad padaczkowy związany z wysoką temperaturą ciała [*benign febrile seizure*]) – było to zdarzenia następujące po infekcji górnych dróg oddechowych, nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu, a pacjent wyzdrowiał.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu *Pepin 2019*; VaxigripTetra vs PBO (publikacja *Pepin 2019*).

Przykładowy wielowierszowy nagłówek	VaxigripTetra		PBO		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)		
Natychmiastowe nieprzewidywane ^{&} (<i>unsolicited</i>) zdarzenie niepożądane (< 30 min)	1/1614	<0,1% (0,0; 0,3)	2/1612	0,1% (0,0; 0,4)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5706	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5629
związane ze szczepieniem	1/1614	<0,1% (0,0; 0,3)	1/1612	<0,1% (0,0; 0,3)	1,00 (0,06; 15,98) p = 0,9993	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9993
Przewidywana ^{&} (<i>solicited</i>) reakcja występująca ≤ 7 dni po szczepieniu	1017/1592	63,9% (61,5; 66,2)	921/1595	57,7% (55,3; 60,2)	1,29 (1,12; 1,49) p = 0,0004	0,06 (0,03; 0,10) NNH = 17 (11; 37) p = 0,0004
występująca w miejscu szczepienia	635/1591	39,9% (37,5; 42,4)	508/1593	31,9% (29,6; 34,2)	1,42 (1,23; 1,64) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,11) NNH = 13 (9; 22) p < 0,0001
ogólnoustrojowa	772/1592	48,5% (46,0; 51,0)	741/1595	46,5% (44,0; 48,9)	1,09 (0,94; 1,25) p = 0,2501	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2500
Nieprzewidywane ^{&} (<i>unsolicited</i>) zdarzenie niepożądane występujące ≤ 28 dni po szczepieniu	1044/1614	64,7% (62,3; 67,0)	1079/1612	66,9% (64,6; 69,2)	0,90 (0,78; 1,05) p = 0,1777	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1776

Przykładowy wielowierszowy nagłówek	VaxigripTetra		PBO		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)		
związane ze szczepieniem	91/1614	5,6% (4,6; 6,9)	96/1612	6,0% (4,9; 7,2)	0,94 (0,70; 1,27) p = 0,6999	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6999
prowadzące do zakończenia leczenia w ramach badania	3/1614	0,2% (0,0; 0,5)	0/1612	0,0% (0,0; 0,2)	7,00 (0,36; 135,71) p = 0,1980	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1331
Ciężkie zdarzenie niepożądane występujące ≤ 180 dni po szczepieniu	68/1614	4,2% (3,3; 5,3)	78/1612	4,8% (3,8; 6,0)	0,87 (0,62; 1,21) p = 0,3931	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3927
Zgon [^]	4/1614	0,2% (0,1; 0,6)	1/1612	<0,1% (0,0; 0,3)	4,00 (0,45; 35,85) p = 0,2150	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1795
Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania ^{^^}	29/2718	1,1% (0,7; 1,5)	31/2711	1,1% (0,8; 1,6)	0,93 (0,56; 1,55) p = 0,7874	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,7874

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

& przewidywane reakcje były zgłaszane przez rodziców lub opiekunów dziecka, a nieprzewidywane były stwierdzane przez badacza;

[^] żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze szczepieniem;

^{^^} w tym anafilaksja, zespół Guillana-Barrego, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu, drgawki gorączkowe, drgawki niegorączkowe, małopłytkowość i zapalenie naczyń.

6 Ocena immunogenności szczepionki VaxigripTetra

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 9 badań, które prezentowały wyniki oceny immunogenności dla szczepionki VaxigripTetra: *Cadorna-Carlos 2015*, *Choi 2018*, *Lu 2016*, *Ojeda 2019*, *Pepin 2013*, *Pepin 2019*, *Pepin 2016*, *Sesay 2018*, *Vesikari 2020*. Większość tych badań stanowiły próby z randomizacją – wśród nich, najczęściej porównywano szczepionkę czterowalentną ze szczepionką trójwalentną; tylko w próbie *Pepin 2019* przeprowadzono porównanie skuteczności szczepionki czterowalentnej względem placebo, natomiast w próbie *Ojeda 2019* porównano standardową formułę szczepionki VaxigripTetra (przygotowaną do pojedynczego podania) z formułą umożliwiającą wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką (ten wariant zawierał konserwant). Badanie *Lu 2016* było próbą kliniczną bez randomizacji, oceniającą immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra.

Pomimo obecności grup kontrolnych w większości analizowanych badań, w ocenie immunogenności wykorzystano jedynie ramiona oceniające czterowalentną szczepionkę VaxigripTetra w standardowej formule. Dodatkowo, analizowane badania można było podzielić na próby oceniające populację dorosłych: *Choi 2018*, *Pepin 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020* oraz próby oceniające populację dzieci: *Lu 2016* (dzieci w wieku 9-17 lat), *Ojeda 2019* (wyróżnione grupy 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), *Pepin 2016* (dzieci w wieku 3-8 lat) oraz *Pepin 2019* (dzieci 6-35 miesięcy), oraz badanie oceniające zarówno populację dzieci (9-17 lat), jak i dorosłych (18-60 lat): *Cadorna-Carlos 2015*. W ramach badania *Vesikari 2020* oceniano skuteczność szczepienia u kobiet w ciąży (20-32 tydzień).

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące metodyki badań uwzględnionych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra. Charakterystyka badania *Pepin 2019* została już przedstawiona w ramach rozdziału opisującego porównanie szczepionki VaxigripTetra z brakiem szczepienia, więc nie została tu i w rozdziałach poniżej powtórzona.

Tabela 22. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań, wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	Klasyfikacja AOTMIIT, ocena NICE	Liczebność grupy QIV	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	IIA, 6/8	Dorośli: 1645 Dzieci: 328	10 (6 w Australii i 4 na Filipinach)	Sanofi Pasteur

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT, ocena NICE	Liczebność grupy QIV	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Choi 2018</i>	IIA, 5/8	200	5 (Korea Południowa)	Sanofi Pasteur
<i>Lu 2016</i>	IID, 6/8	100	2 (Tajwan)	Sanofi Pasteur
<i>Ojeda 2019</i>	IIA, 6/8	6-35 miesięcy: 58 3-8 lat: 28 9-17 lat: 61	3 (Meksyk)	Sanofi Pasteur
<i>Pepin 2013</i>	IIA, 6/8	1112	18 (14 we Francji i 4 w Niemczech)	Sanofi Pasteur
<i>Pepin 2016</i>	IIA, 5/8	884	22 (4 w Polsce, 11 w Finlandii, 4 w Meksyku, 3 w Tajwanie)	Sanofi Pasteur
<i>Sesay 2018</i>	IIA, 6/8	1670	15 (3 w Belgii, 3 we Francji, 4 w Niemczech, 5 w Polsce)	Sanofi Pasteur
<i>Vesikari 2020</i>	IIA, 5/8	230	bd.	Sanofi Pasteur

Uwzględnione badania były przeważnie dużymi (od 100 do 1670 pacjentów) próbami klinicznymi, najczęściej prowadzonymi w wielu ośrodkach. Sponsorem każdej z prób była firma Sanofi Pasteur. W ramach oceny immunogenności, z analizowanych badań uwzględniono jedynie ramiona oceniające szczepionkę VaxigripTetra, więc ocenę ich jakości wykonano przy pomocy skali NICE – w tej ocenie badania charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 5 lub 6 punktów na 8 możliwych.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do poszczególnych badań, uwzględnianych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.

Tabela 23. Kryteria selekcji w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 9-60 lat ▪ brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formulacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2012 lub preparatem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania ▪ nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana (<i>serious adverse reaction</i>) ▪ rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	o formulacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przebiegu lub gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ▪ terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ ciąża lub laktacja ▪ kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
Choi 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-60 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub planowanie przyjęcia jakiegokolwiek innej szczepionki w okresie trwania badania ▪ zaszczepienie przeciw grypie innym preparatem w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ zachorowanie na grypę lub chorobę grypopodobną w wywiadzie, w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony niedobór odporności lub przyjmowanie terapii immunosupresyjnej ▪ seropozytywność wobec wirusa HIV lub WZW typu C ▪ nadwrażliwość na jaja, białka kurze lub jakikolwiek składnik szczepionki ▪ zaburzenia krwawienia lub otrzymywanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ stwierdzenie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ przebiegająca choroba z podwyższoną temperaturą ciała ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) w dniu przyjęcia szczepionki ▪ obecność jakiegokolwiek choroby, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę efektywności interwencji lub zakończenie badania przez pacjenta ▪ ciąża lub laktacja ▪ kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży w okresie 4 tygodni przed zaszczepieniem i 3 tygodni po zaszczepieniu
Lu 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 9-17 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu badania ▪ zaszczepienie przeciw grypie w ramach innej próby klinicznej w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w ramach kampanii szczepień przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej (jak na przykład terapia przeciwnowotworowa lub radioterapia) w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ zgłoszona w wywiadzie seropozytywność wobec wirusa HIV lub WZW

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>typu C</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnika szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^\circ\text{C}$) w dniu podania szczepionki ▪ ciąża lub laktacja ▪ pacjentki aktywne seksualnie, mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
Ojeda 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek od 6 miesięcy do 17 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku pacjentów w wieku 9-17 lat: przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ w przypadku pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 8 lat: przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie od momentu urodzenia lub potwierdzona laboratoryjnie przebyta grypa ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnika szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie małopłytkowości, zaburzeń krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^\circ\text{C}$) w dniu podania szczepionki ▪ ciąża lub laktacja ▪ pacjentki aktywne seksualnie, mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pepin 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formulacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2011-2012 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki ▪ ciężkie reakcje niepożądane (<i>serious adverse reactions</i>) po otrzymaniu jakiegokolwiek szczepionki w wywiadzie ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu w ocenie badacza lub z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) ▪ ciąża lub laktacja ▪ kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
Pepin 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 3-8 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed 1. podaniem szczepionki lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji ▪ przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki
Sesay 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu badania ▪ zaszczepienie sezonowe przeciw grypie preparatem o formulacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) 2014 lub dla

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2014-2015</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ małopłytkowość ▪ zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) w dniu podania szczepionki ▪ ciąża lub laktacja ▪ kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży
<p>Vesikari 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ kobiety w 20-32 tygodniu ciąży 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub planowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie po przyjęciu badanej interwencji ▪ zaszczepienie przeciw grypie preparatem o formułacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2017-2018 ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy (lub planowanie przyjęcia) immunoglobulin (z wyjątkiem immunoglobuliny anty-Rh0 (D), krwi lub produktów krwiopochodnych) ▪ terapia immunosupresyjna w ciągu ostatnich 6 miesięcy ▪ długoterminowe leczenie kortykosteroidami (prednizonem lub jego odpowiednikiem w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ przyjmowanie kortykosteroidów z powodu przedwczesnego porodu na ≤ 14 dni przed włączeniem do badania ▪ powikłania trwającej ciąży ▪ nadwrażliwość na jakiegokolwiek składnik szczepionki lub reakcje zagrażające życiu raportowane po zaszczepieniu w wywiadzie ▪ rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ małopłytkowość, zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji ▪ umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (\geq

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
38 °C) w dniu podania szczepionki		

Ogółem w analizowanych badaniach, poza kryterium wieku, w większości przypadków nie definiowano dodatkowych kryteriów włączenia. Populację dorosłych pacjentów oceniono w publikacjach *Choi 2018*, *Pepin 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020* i w każdej określono zakres wiekowy, w którym kwalifikowano pacjentów. W próbie *Choi 2018* uwzględniono chorych w wieku 18-60 lat, natomiast w próbach *Pepin 2013*, *Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020* - ≥ 18 lat. Analogicznie, w badaniach oceniających populację dzieci również definiowano kryteria włączenia związane z wiekiem: w *Lu 2016* uwzględniono dzieci w wieku 9-17 lat, z kolei w próbie *Ojeda 2019* uwzględniono dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat i wyróżniono podgrupy (6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), w *Pepin 2016* uwzględniano dzieci w wieku 3-8 lat, natomiast w *Pepin 2019* – dzieci w wieku 6-35 miesięcy. W badaniu *Cadorna-Carlos 2015* oceniano zarówno populację dzieci (9-17 lat), jak i dorosłych (18-60 lat) więc kryteria włączenia uwzględniały chorych w wieku 9-60 lat. W kryteriach włączenia do badań *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Pepin 2013* zaznaczono, że wymagano braku wcześniejszego szczepienia szczepionką z antygenami na sezon grypowy 2011/2012.

Badanie *Vesikari 2020* było próbą, w której oceniano efektywność szczepienia u kobiet w ciąży i włączono w niej kobiety w 20-32 tygodniu ciąży.

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

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące populacji uwzględnionych w analizowanych badaniach – liczbę ocenianych pacjentów, wiek, płeć oraz rasę.

Tabela 24. Wybrane charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
Populacja dorosłych				
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	1645	38,0 (SD: 12,4; zakres: 18,0-60,9)	męska: 635 (38,6%) żeńska: 1010 (61,4%)	azjatycka: 1105 (67,2%) biała: 536 (32,6%) inna: 4 (0,2%)
<i>Choi 2018</i>	200	35,9 (SD: 9,1)	męska: 50 (25%) żeńska: 150 (75%)	azjatycka: 200 (100%)
<i>Pepin 2013</i>	1112	55,1 (SD: 16,8)	męska: 457 (41,1%) żeńska: 655 (58,9%)	biała: 1097 (98,7%) czarna: 4 (0,4%) azjatycka: 7 (0,6%) inna: 3 (0,3%) bd.: 1 (0,1%)
<i>Sesay 2018</i>	1670	partia szczepionki (ang <i>lot</i>) 1: 54,5 (18,1) partia szczepionki (ang <i>lot</i>) 2: 54,8 (18,2) partia szczepionki (ang <i>lot</i>) 3: 54,5 (18,1)	męska: 771 (46,2%) żeńska: 895 (53,6%)	biała: 1654 (99,0%) inna: 12 (0,7%)
<i>Vesikari 2020</i>	230	mediana: 32,1 (zakres: 20,3-44,3)	żeńska: 230 (100%)	bd.
Populacja dzieci				
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	328	13,1 (SD: 2,6; zakres: 9,0-17,9)	męska: 171 (52,1%) żeńska: 157 (47,9%)	azjatycka: 250 (76,2%) biała: 73 (22,3%) inna: 5 (1,5%)
<i>Lu 2016</i>	100	13,4 (SD: 2,9)	męska: 54 (54%) żeńska: 46 (46%)*	azjatycka: 100 (100%)
<i>Ojeda 2019, dzieci 6-35 mies</i>	60	0,85 (SD: 0,84)	męska: 33 (55,0%) żeńska: 27 (45,0%)	bd.
<i>Ojeda 2019, dzieci 3-8 lat</i>	28	4,46 (SD: 1,69)	męska: 18 (64,3%) żeńska: 10 (35,7%)	bd.
<i>Ojeda 2019, dzieci 9-17 lat</i>	61	12,4 (SD: 2,62)	męska: 34 (55,7%) żeńska: 27 (44,3%)	bd.

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)
<i>Pepin 2016</i>	863	5,11 (SD: 1,67)	męska: 426 (49,4%) żeńska: 437 (50,6%)	azjatycka: 141 (16,3%) mieszana: 411 (47,6%) biała/kaukaska: 311 (36,0%) rdzenni mieszkańcy danego regionu (ang. <i>primed</i>): 388 (45,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Większość prób oceniających populację dorosłych chorych była dużymi badaniami klinicznymi – w próbach *Cadorna-Carlos 2015* i *Sesay 2018* oceniono odpowiednio 1645 oraz 1670 osób, natomiast w badaniu *Pepin 2013* uwzględniono 1112 chorych. W porównaniu z tymi próbami, badania *Choi 2018* oraz *Vesikari 2020* oceniały dużo mniejsze populacje, choć obiektywnie wciąż było to kilkaset osób: 200 w próbie *Choi 2018* oraz 230 w próbie *Vesikari 2020*. W każdym z badań oceniono dorosłych pacjentów, ale chorzy uwzględnieni w próbach *Pepin 2013* oraz *Sesay 2018* byli wyraźnie starsi niż w pozostałych badaniach – ich średni wiek wynosił około 55 lat, podczas gdy w pozostałych badaniach średnie lub mediany wieku nie przekraczały 40 lat. W ocenianych badaniach przeważał nieco odsetek kobiet, natomiast w próbie *Choi 2018* dysproporcje były wyraźne: 75% kobiet vs 25% mężczyzn. Próba *Vesikari 2020* była prowadzona wśród ciężarnych kobiet, więc stanowiły one 100% ocenianej populacji. W części badań przeważały osoby rasy białej (*Pepin 2013*, *Sesay 2018*), natomiast w próbach *Cadorna-Carlos 2015* oraz *Choi 2018* przeważała populacja azjatycka, przy czym w drugim badaniu wszyscy uwzględnieni pacjenci byli rasy azjatyckiej (populacja Korei Południowej).

Badania prowadzone w populacji dzieci były mniej liczne niż próby na dorosłych – uwzględniono w nich od 100 osób w próbie *Lu 2016*, przez 149 w próbie *Ojeda 2019* i 328 w próbie *Cadorna-Carlos 2015*, do 863 w badaniu *Pepin 2016*. Średni wiek dzieci uwzględnionych w próbach *Cadorna-Carlos 2015* w grupie 9-17 lat, dzieci uwzględnionych w badaniu *Lu 2016* (również uwzględniającego dzieci 9-17 lat) oraz dzieci z grupy 9-17 lat badania *Ojeda 2019* był zbliżony i wynosił 12-13 lat. Podobnie, wiek dzieci uwzględnionych w grupie 3-8 badania *Ojeda 2019* oraz dzieci z badania *Pepin 2016*, które również włączało pacjentów w tym zakresie, był zbliżony i wyniósł około 5 lat. W ramach próby *Ojeda 2019* wyróżniono również podgrupę najmłodszych dzieci (6-35 miesięcy) i średni wiek w tej grupie wyniósł 0,85 (SD: 0,84) roku. W odróżnieniu od badań w populacji dorosłych, badania oceniające dzieci były lepiej zbalansowane względem płci, z jedynie niewielką przewagą osób płci męskiej w niektórych pró-

bach. Podobnie jak w populacji dorosłych, w badaniach *Cadorna-Carlos 2015* uwzględniono w większości pacjentów rasy azjatyckiej, natomiast populacja próby *Pepin 2016* była bardziej zróżnicowana uwzględniając w większość pacjentów o mieszanej rasie.

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

Ogółem, w ocenie uwzględniono badania opisujące immunogenność szczepionki VaxigripTetra, produkowanej przez firmę Sanofi Pasteur. W opisywanych badaniach albo bezpośrednio zaznaczono, że stosowano produkt VaxigripTetra, albo zostało to wywnioskowane (z uwagi na sponsora, którym w każdym z badań była firma Sanofi Pasteur, oraz fakt, że najczęściej produkt czterowalentny porównywano z trójwalentną szczepionką Vaxigrip). Wszyscy pacjenci analizowanych badań otrzymywali więc szczepionkę VaxigripTetra. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego VaxigripTetra (*ChPL VaxigripTetra 2020*), u pacjentów poniżej 9 roku życia uprzednio nieszczepionych, należy podać drugą dawkę szczepionki po co najmniej 4 tygodniach. W związku z tym, w przypadku badań uwzględniających dzieci poniżej 9 lat (*Ojeda 2019, Pepin 2016, Pepin 2019*), część pacjentów (od 55% do 93%) otrzymała drugą dawkę szczepionki.

W tabeli poniżej podsumowano skład antygenowy szczepionek stosowanych w danym badaniu oraz wyróżniono liczbę podań szczepionki w każdym z nich.

Tabela 25. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	Liczba podań	Antygeny uwzględnione w szczepionce
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	1 podanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/07/2009 ▪ A/H3N2: A/Victoria/210/2009 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Florida/04/2006
<i>Choi 2018</i>	1 podanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009 ▪ A/H3N2: A/South Australia/55/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013
<i>Lu 2016</i>	1 podanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ H1N1: A/California/7/2009 ▪ H3N2 A/Texas/50/2012 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012
<i>Ojeda 2019</i>	Część pacjentów otrzymała 2 poda-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015,

Badanie	Liczba podań	Antygeny uwzględnione w szczepionce
	nia szczepionki: ■ w grupie dzieci 6-35 miesięcy: 54/58 (93,1%) ■ w grupie 3-8 lat: 25/28 (89,3%)	■ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ■ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ■ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013
<i>Pepin 2013</i>	1 podanie	■ A/H1N1: A/California/07/2009, ■ A/H3N2: A/Victoria/210/2009 ■ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ■ B/Yamagata: B/Florida/04/2006
<i>Pepin 2016</i>	Część pacjentów otrzymała 2 podania szczepionki: 491/884 (55,5%)	■ A/H1N1: A/California/7/2009, ■ A/H3N2: A/Texas/50/2012 ■ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ■ B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012
<i>Sesay 2018</i>	1 podanie	■ H1N1: A/California/7/2009, ■ H3N2 A/Texas/50/2012 ■ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ■ B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012
<i>Vesikari 2020</i>	1 podanie	■ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ■ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ■ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ■ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013

6.4 Ocena immunogenności

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

Tabela 26. Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w ocenie immunogenności oraz dostępność danych dla określonego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.

	GMT	GMTR	SCR	SPR
Definicja	GMT (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – średnia geometryczna miana przeciwciał	GMTR (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał i oraz średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu i średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem	SCR (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – wskaźnik serokonwersji SCR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 i ≥ 40 po szczepieniu lub odsetek uczestników z mianem przed szczepiennym ≥ 10 i 4-krotnym wzrostem miana w dniu oceny po szczepieniu	SPR (z ang. <i>seroprotection rate</i>) – wskaźnik seroprotekcji SPR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 40.
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	-	+	+	+
<i>Choi 2018</i>	+	+	+	+
<i>Lu 2016</i>	+	+	+	+
<i>Ojeda 2019</i>	+	-	-	-
<i>Pepin 2013</i>	+	+	+	+
<i>Pepin 2016</i>	+	+	+	+
<i>Pepin 2019</i>	+	+	+	-
<i>Sesay 2018</i>	+	+	+	+
<i>Vesikari 2020</i>	+	+	+	+

W większości uwzględnionych badań, miano przeciwciał mierzono wyjściowo przed podaniem szczepionki, oraz po 21 dniach od szczepienia – wyjątek stanowiły próby *Ojeda 2019*, *Pepin 2016* oraz *Pepin 2019*. W pierwszej z tych prób miano oceniano wyjściowo oraz po 28 dniach od szczepienia, z kolei w próbie *Pepin 2016* miano oceniano wyjściowo i po 28 dniach od szczepienia w przypadku zastosowania pojedynczej dawki, i po 56 dniach od szczepienia w przypadku zastosowania podwójnej dawki szczepionki. W badaniu *Pepin 2019* ocenę prowadzono wyjściowo i po 56 dniach od szczepienia (stosowano 2 dawki szczepionki).

Wyniki oceny podsumowano w rozdziałach poniżej, w podziale na badania oceniające populację dorosłych (18-60 lat) chorych oraz populację dzieci (< 18 lat). Ponadto należy zaznaczyć, że w badaniu *Vesikari 2020* ocenie poddano kobiety w ciąży. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia/wykluczenia badań, nie opisano wyników dla podgrupy chorych > 60 roku życia, która była obecna w niektórych badaniach.

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

6.4.1.1 Populacja osób dorosłych

Informacje odnośnie średniej geometrycznej miana przeciwciał oraz stosunku średniego miana po szczepieniu do średniego miana przeciwciał przed szczepieniem (GMTR) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Średnia geometryczna miana przeciwciał oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja osób dorosłych.

Badanie	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
Cadorna-Carlos 2015	A/H1N1	1635	bd.	bd.	9,2 (8,5; 10,0)
	A/H3N2	1635	bd.	bd.	7,3 (6,8; 7,9)
	B/Victoria	1635	bd.	bd.	10,0 (9,2; 10,8)
	B/Yamagata	1635	bd.	bd.	8,4 (7,8; 9,0)
Choi 2018	A/H1N1	199	142 (116; 174)	583 (516; 658)	4,1 (3,30; 5,09)
	A/H3N2	199	41,6 (34,1; 50,9)	483(406; 574)	11,6 (9,16; 14,7)
	B/Victoria	199	186 (156; 220)	737 (651; 835)	3,97 (3,30; 4,78)
	B/Yamagata	199	256 (212; 309)	1068 (950; 1200)	4,17 (3,49; 4,98)
Pepin 2013	A/H1N1	556	36,99 (30,27; 43,72)^	546,64 (491,13; 613,09)^	14,3 (12,3; 16,6)
	A/H3N2	556	26,69 (22,49; 32,58)^	414,38 (371,48; 464,85)^	14,6 (12,7; 16,9)
	B/Victoria	556	53,40 (46,67; 60,97)^	655,57 (593,33; 719,49)^	12,2 (10,6; 14,1)
	B/Yamagata	556	113,75 (97,75; 133,09)	1534,33 (1395,54; 1688,56)	13,2 (11,5; 15,1)
Sesay 2018	A/H1N1	833	62,2 (55,6; 69,7)	608 (563; 657)	9,77 (8,69; 11,0)
	A/H3N2	832	48,6 (43,3; 54,4)	498 (459; 541)	10,3 (9,15; 11,5)
	B/Victoria	832	61,3 (55,3; 67,8)	708 (661; 760)	11,6 (10,4; 12,9)
	B/Yamagata	832	233 (210; 259)	1715 (1607; 1830)	7,35 (6,66; 8,12)
Vesikari 2020 (kobiety w ciąży)	A/H1N1	216	138 (114; 166)	525 (466; 592)	3,8 (3,1; 4,7)
	A/H3N2	216	39,6 (32,2; 48,6)	341 (286; 407)	8,6 (6,9; 10,9)
	B/Victoria	216	67,1 (55,2; 81,4)	568 (496; 651)	8,5 (6,8; 10,6)
	B/Yamagata	216	159 (131; 193)	993 (870; 1134)	6,3 (5,1; 7,7)

^ dane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

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

wskazywało na skuteczność szczepienia. Wielkość efektu różniła się w poszczególnych badaniach i dla poszczególnych szczepów – najmniejszy przyrost obserwowano w stosunku do miana przeciwciał przeciwko antygenowi A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020*, które oceniało specyficzną populację ciężarnych kobiet – GMTR w tym przypadku wyniosło 3,8 (95% CI: 3,1; 4,7), ale wartości GMTR dla pozostałych antygenów również pozostawały na stosunkowo niskim (w porównaniu do wartości obserwowanych w pozostałych badaniach) poziomie (GMTR 6-8). Podobnie, stosunkowo niskie wartości GMTR obserwowano w próbach *Choi 2018* (GMTR około 4 dla większości antygenów) oraz *Cadorna-Carlos 2015* (GMTR 7-10), niemniej zaznaczyć należy, że w każdej z tych prób obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu. Największe zmiany odnotowano w badaniu *Pepin 2013*, gdzie wartości GMT mieściły się w zakresie od 12 do 15.

Ogółem w każdym z badań wykazano, że szczepionka czterowalentna VaxigripTetra jest immunogenna dla wszystkich 4 antygenów wirusa w populacji dorosłych pacjentów.

6.4.1.2 Populacja dzieci

Informacje odnośnie miana przeciwciał po szczepieniu dzieci podsumowano w badaniu poniżej. W badaniu *Ojeda 2019* wyróżniono trzy podgrupy populacji pediatrycznej: dzieci w wieku 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat.

Tabela 28. Średnia geometryczna miana przeciwciał, oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja dzieci.

Badanie	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	A/H1N1	327	bd.	bd.	12,0 (10,2; 14,0)
	A/H3N2	327	bd.	bd.	7,5 (6,3; 8,9)
	B/Victoria	327	bd.	bd.	23,4 (19,6; 27,8)
	B/Yamagata	327	bd.	bd.	19,4 (16,3; 23,2)
<i>Lu 2016</i>	A/H1N1	100	257 (204, 324)	589 (498, 697)	2,29 (1,93, 2,71)
	A/H3N2	100	382 (301, 484)	782 (649, 944)	2,05 (1,76, 2,39)
	B/Victoria	100	186 (139, 250)	856 (702, 1045)	4,59 (3,63, 5,81)
	B/Yamagata	100	497 (366, 674)	1654 (1352, 2024)	3,33 (2,57, 4,31)
<i>Ojeda 2019, dzieci 6-35 mies</i>	A/H1N1	54	10,34 (6,54; 16,08)^	243,38 (156,49; 378,52)^	23,62 (15,41; 36,04)^
	A/H3N2	54	9,96 (6,96; 14,86)^	283,95 (188,76; 416,58)^	26,32 (17,14; 39,93)^
	B/Victoria	54	7,05 (5,26; 9,67)^	192,74 (135,83; 266,75)^	25,89 (17,79; 38,31)^
	B/Yamagata	54	7,44 (6,09; 9,01)^	246,45 (190,35; 324,46)^	32,69 (22,75; 46,95)^

Badanie	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
Ojeda 2019, dzieci 3-8 lat	A/H1N1	25	46,52 (20,99; 101,32)^	658,59 (432,79; 984,81)^	14,22 (7,85; 25,45)^
	A/H3N2	25	86,56 (38,04; 200,45)^	1074,83 (712,53; 1635,59)^	12,28 (6,01; 25,02)^
	B/Victoria	25	20,62 (9,55; 45,31)^	506,59 (279,48; 926,32)^	24,59 (15,19; 40,04)^
	B/Yamagata	25	54,93 (24,99; 124,99)^	1084,27 (744,38; 1593,23)^	19,73 (10,87; 36,36)^
Ojeda 2019, dzieci 9-17 lat	A/H1N1	61	239,80 (167,93; 351,46)^	1304,42 (1040,65; 1683,91)^	5,15 (3,64; 7,74)^
	A/H3N2	61	247,20 (179,24; 349,94)^	1254,39 (100,74; 1572,37)^	4,93 (3,31; 7,20)^
	B/Victoria	61	153,95 (104,13; 227,61)^	1768,02 (1350,54; 2255,00)^	11,41 (7,74; 16,60)^
	B/Yamagata	61	197,21 (141,75; 274,36)^	1428,99 (1170,13; 1775,50)^	7,42 (4,82; 10,66)^
Pepin 2016	A/H1N1	863	142 (125, 161)	971 (896, 1052)	6,86 (6,24, 7,53)
	A/H3N2	863	209 (182, 240)	1568 (1451, 1695)	7,49 (6,72, 8,35)
	B/Victoria	863	61,6 (54,3, 69,8)	1050 (956, 1154)	17,1 (15,5, 18,8)
	B/Yamagata	862	46,3 (40,9, 52,4)	1173 (1078, 1276)	25,3 (22,8, 28,2)

^ dane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Podobnie jak w populacji dorosłych, szczepionka VaxigripTetra skutecznie zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy, a wzrost miana przeciwciał wynosił od około 2 do 33 razy w stosunku do wartości przed szczepieniem. W populacji dzieci obserwowano większą odpowiedź względem antygenów wirusa typu B – w trzech badaniach GMTR dla tego antygeny wynosiło od 17 do 33.

Z uwagi na nieco odmienny sposób prezentacji danych (w podziale na sezony grypy i w odniesieniu do antygenów stosowanych dla różnych lokalizacji w tych sezonach), wyniki badania *Pepin 2019* podsumowano osobno, w tabeli poniżej.

Tabela 29. Średnia geometryczna miana przeciwciał oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja dzieci, badanie *Pepin 2019*.

Formulacja szczepionki	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
Sezon 2014/2015					
Afryka, półkula południowa 2014	A/H1N1	106	10,3 (7,36; 14,4)	445 (341; 581)	43,2 (33,6; 55,7)
	A/H3N2	106	16 (10,5; 24,4)	695 (538; 896)	43,4 (32,5; 57,9)
	B/Victoria	106	5,91 (5,12; 6,82)	416 (335; 516)	70,4 (57,5; 86,1)

Formulacja szczepionki	Szczep	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
Azja, półkula południowa 2014	B/Yamagata	106	14 (9,84; 19,9)	969 (738; 1274)	69,2 (51,5; 93,0)
	A/H1N1	142	15 (10,8; 21,0)	819 (677; 990)	54,5 (42,3; 70,2)
	A/H3N2	141	50,9 (33,8; 76,5)	1901 (1588; 2277)	37,4 (26,8; 52,1)
	B/Victoria	141	14,2 (10,4; 19,4)	1183 (966; 1450)	83,5 (66,2; 105)
	B/Yamagata	142	5,85 (5,26; 6,49)	1610 (1365; 1899)	275 (226; 335)
Europa, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	146	17,4 (12,0; 25,4)	609 (469; 791)	34,9 (26,5; 46,1)
	A/H3N2	146	11,7 (8,62; 15,8)	740 (593; 922)	63,4 (49,3; 81,6)
	B/Victoria	146	5,52 (5,01; 6,10)	511 (423; 617)	92,5 (75,9; 113)
	B/Yamagata	146	7,1 (5,99; 8,42)	783 (637; 962)	110 (86,2; 141)
Ameryka łacińska, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	302	15,3 (12,2; 19,2)	645 (548; 760)	42,2 (35,1; 50,7)
	A/H3N2	302	42,2 (31,9; 55,8)	1381 (1177; 1620)	32,7 (26,8; 40,1)
	B/Victoria	302	6,51 (5,78; 7,33)	632 (548; 729)	97,1 (84,9; 111)
	B/Yamagata	302	16,5 (13,5; 20,2)	1126 (970; 1307)	68,2 (56,5; 82,3)
Sezon 2015/2016					
Azja, półkula południowa 2015	A/H1N1	146	9,12 (7,04; 11,8)	559 (470; 666)	61,3 (50,1; 75,0)
	A/H3N2	146	19,5 (14,3; 26,6)	823 (637; 1063)	62,3 (53,9; 70,2)
	B/Victoria	146	5,9 (5,17; 6,74)	629 (530; 747)	107 (91,2; 125)
	B/Yamagata	146	11,9 (9,25; 15,3)	972 (814; 1160)	81,7 (66,2; 101)
Europa, półkula północna 2015/2016	A/H1N1	135	13 (9,30; 18,2)	698 (579; 843)	53,6 (41,5; 69,2)
	A/H3N2	135	14 (10,7; 18,5)	517 (396; 676)	36,9 (31,7; 42,8)
	B/Victoria	135	5,1 (4,95; 5,27)	622 (539; 718)	122 (105; 142)
	B/Yamagata	135	10,9 (8,31; 14,3)	838 (699; 1004)	76,8 (61,9; 95,3)

W badaniu *Pepin 2019*, w trakcie oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra względem antygenów rekomendowanych w obu ocenianych sezonach grypy, obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu chorych, a efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach oceniających populacje pediatryczne – wartości GMTR wynosiły od około 32 do 275. Duży wzrost miana przeciwciał obserwowany w tym badaniu mógł wynikać z faktu, że osoby szczepione w ramach tego badania otrzymały dwie dawki szczepionki, w związku z czym ocenę prowadzono po dłuższym czasie od szczepienia niż w pozostałych badaniach (po 56 dniach).

6.4.1.3 Ocena biernego uodpornienia noworodków matek otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra

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

Punkt końcowy*	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
Matczyne HAI GMT (95% CI)	302,97 (267,33; 347,52)	175,25 (145,54; 213,86)	288,12 (246,53; 344,55)	546,53 (460,4; 647,52)
HAI GMT (95% CI) we krwi pępowinowej	576,24 (496,04; 674,26)	305,94 (249,50; 377,23)	445,54 (371,29; 528,71)	920,79 (772,28; 1099,01)
GMTR (95% CI)	1,88 (1,71; 2,07)	1,71 (1,55; 1,85)	1,52 (1,36; 1,70)	1,67 (1,53; 1,84)

*dane odczytano z wykresu.

GMTR (krew pępowinowa vs krew matczyzna) dla antygenu A/H1N1 wyniosło 1,88 (95% CI: 1,71; 2,07), natomiast dla antygenu A/H3N2 1,71 (1,55; 1,85). W przypadku antygenów wirusa typu B wartości ocenianego parametru wyniosły 1,52 (95% CI: 1,36; 1,70) oraz 1,67 (95% CI: 1,53; 1,84), odpowiednio dla antygenów wirusa ze szczepu B/Victoria oraz B/Yamagata. W momencie porodu odnotowano więc, że miano przeciwciał HAI dla antygenu A/H1N1 było niemal dwukrotnie wyższe (około 1,9) we krwi pępowinowej niż u matki, a dla pozostałych analizowanych antygenów około 1,5-1,7 razy wyższe. Może to wskazywać, że noworodki mogą biernie nabywać odporność przeciwko wszystkim antygenom uwzględnionym w szczepionce, po zaszczepieniu nią matki.

6.4.2 Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

6.4.2.1 Populacja osób dorosłych

Dane odnośnie odsetka serokonwersji po podaniu szczepionki VaxigripTetra w populacji dorosłych chorych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja osób dorosłych.

Badanie	Szczep	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	A/H1N1	1635	63,6 (61,2; 65,9)
	A/H3N2	1635	59,3 (56,8; 61,7)
	B/Victoria	1635	66,5 (64,2; 68,8)
	B/Yamagata	1635	65,9 (63,5; 68,1)
<i>Choi 2018</i>	A/H1N1	199	39,7 (32,8; 46,9)
	A/H3N2	199	72,4 (65,6; 78,5)
	B/Victoria	199	46,2 (39,2; 53,4)
	B/Yamagata	199	48,7 (41,6; 55,9)
<i>Pepin 2013</i>	A/H1N1	556	72,2 (68,3; 75,9)
	A/H3N2	556	74,5 (70,6; 78,0)
	B/Victoria	556	69,2 (65,2; 73,1)
	B/Yamagata	556	73,9 (70,1; 77,5)
<i>Sesay 2018</i>	A/H1N1	833	64,1 (60,7; 67,4)
	A/H3N2	832	66,2 (62,9; 69,4)
	B/Victoria	832	70,9 (67,7; 74,0)
	B/Yamagata	832	63,7 (60,3; 67,0)
<i>Vesikari 2020</i> (kobiety w ciąży)	A/H1N1	216	38,0 (31,5; 44,8)
	A/H3N2	216	59,3 (52,4; 65,9)
	B/Victoria	216	61,1 (54,3; 67,7)
	B/Yamagata	216	59,7 (52,9; 66,3)

Odsetek serokonwersji w analizowanych badaniach prowadzonych w populacji dorosłych chorych był wysoki i wynosił od 38,0% (95% CI: 31,5%; 44,8%) w badaniu *Vesikari 2020* (ocena względem antygenu A/H1N1) do 74,5% (95% CI: 70,6%; 78,0%) w badaniu *Pepin 2013* (ocena względem antygenu A/H3N2).

Wartości SCR obserwowane w badaniu *Vesikari 2020*, prowadzonego w populacji kobiet ciężarnych, poza przytoczonym powyżej wynikiem względem antygenu H1N1, nie odbiegały od pozostałych badań i były wysokie (około 59%-61%).

6.4.2.2 Populacja dzieci

Informacje odnośnie odsetka serokonwersji miana przeciwciał w populacji dzieci odnaleziono w 4 analizowanych badaniach i dane te zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 31. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja dzieci.

Badanie	Szczep	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	A/H1N1	327	77,7 (72,8; 82,1)
	A/H3N2	327	61,8 (56,3; 67,1)
	B/Victoria	327	83,8 (79,3; 87,6)
	B/Yamagata	327	84,8 (80,4; 88,5)
<i>Lu 2016</i>	A/H1N1	100	24,0 (16,0; 33,6)
	A/H3N2	100	20,0 (12,7; 29,2)
	B/Victoria	100	48,0 (37,9; 58,2)
	B/Yamagata	100	39,0 (29,4; 49,3)
<i>Ojeda 2019, dzieci 6-35 mies</i>	A/H1N1	54	78,96 (65,29; 89,02) [^]
	A/H3N2	54	88,22 (75,76; 95,60) [^]
	B/Victoria	54	88,10 (75,77; 95,60) [^]
	B/Yamagata	54	90,12 (78,72; 96,82) [^]
<i>Ojeda 2019, dzieci 3-8 lat</i>	A/H1N1	25	91,87 (74,05; 98,98) [^]
	A/H3N2	25	72,18 (50,73; 88,00) [^]
	B/Victoria	25	92,17 (74,07; 99,00) [^]
	B/Yamagata	25	84,00 (64,03; 95,66) [^]
<i>Ojeda 2019, dzieci 9-17 lat</i>	A/H1N1	61	54,39 (40,98; 67,39) [^]
	A/H3N2	61	49,17 (36,17; 62,31) [^]
	B/Victoria	61	73,85 (60,98; 84,30) [^]
	B/Yamagata	61	60,85 (47,58; 73,19) [^]
<i>Pepin 2016</i>	A/H1N1	863	65,7 (62,4; 68,9)
	A/H3N2	863	64,8 (61,5; 68,0)
	B/Victoria	863	84,8 (82,3; 87,2)
	B/Yamagata	862	88,5 (86,2; 90,6)

[^] dane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Ogółem, SCR był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach, i w znacznej większości ocen wynosił ponad 60%. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *Lu 2016*, dla obu antygenów typu A wirusa – odsetek serokonwersji względem antygeny A/H1N1 wyniósł 24,0% (95% CI: 16,0%; 33,6%), natomiast względem antygeny A/H3N2 20,0% (95% CI: 12,7%; 29,2%). Z kolei najwyższe wartości SCR odnotowano w badaniu *Ojeda 2019*: 92,17% (95% CI: 74,07%; 99,00%) dla antygeny B/Victoria w populacji dzieci 3-8 lat oraz 91,87% (95% CI: 74,05%; 98,98%) dla antygeny A/H1N1 (w tej samej grupie wiekowej). Zaznaczyć należy, że w próbach *Pepin 2016* oraz *Cadorna-Carlos 2015* SCR względem antygenów wirusa typu B były również wysokie (SCR > 80%).

W tabeli poniżej zamieszczono osobno wyniki dla badania *Pepin 2019*, gdzie dane zaprezentowano w podziale na dwa sezony grypy.

Tabela 32. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja dzieci, badanie *Pepin 2019*.

Formulacja szczepionki	Szczep	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)
Sezon 2014/2015			
Afryka, półkula południowa 2014	A/H1N1	106	94,3 (88,1; 97,9)
	A/H3N2	106	93,4 (86,9; 97,3)
	B/Victoria	106	99,1 (94,9; 100,0)
	B/Yamagata	106	96,2 (90,6; 99,0)
Azja, półkula południowa 2014	A/H1N1	142	92,3 (86,6; 96,1)
	A/H3N2	141	90,1 (83,9; 94,5)
	B/Victoria	141	97,2 (92,9; 99,2)
	B/Yamagata	142	99,3 (96,1; 100,0)
Europa, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	146	87,0 (80,4; 92,0)
	A/H3N2	146	96,6 (92,2; 98,9)
	B/Victoria	146	97,3 (93,1; 99,2)
	B/Yamagata	146	96,6 (92,2; 98,9)
Ameryka łacińska, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	302	92,4 (88,8; 95,1)
	A/H3N2	302	88,7 (84,6; 92,1)
	B/Victoria	302	99,0 (97,1; 99,8)
	B/Yamagata	302	95,7 (92,8; 97,7)
Sezon 2015/2016			
Azja, półkula południowa 2015	A/H1N1	146	97,9 (94,1; 99,6)
	A/H3N2	146	99,3 (96,2; 100,0)
	B/Victoria	146	99,3 (96,2; 100,0)
	B/Yamagata	146	99,3 (96,2; 100,0)
Europa, półkula północna 2015/2016	A/H1N1	135	92,6 (86,8; 96,4)
	A/H3N2	135	97,0 (92,6; 99,2)
	B/Victoria	135	100,0 (97,3; 100,0)
	B/Yamagata	135	99,3 (95,9; 100,0)

Ogółem, wartości serokonwersji obserwowane w badaniu *Pepin 2019* były wyższe niż te obserwowane w pozostałych badaniach prowadzonych w populacji pediatrycznej – w każdym przypadku odnotowano SCR > 88%. Wysokie wartości mogły wynikać z faktu, że w badaniu tym szczepione osoby otrzymywały dwie dawki szczepionki, a ocenę miana przeciwciał prowadzono po 56 dniach od szczepienia. W

sezonie 2015/2016 odnotowano nawet 100% serokonwersję wobec szczepu B/Victoria, ujętego w formule szczepionki dla Europy.

6.4.3 Odsetek chorych uzyskujących seroprotekcję (SPR)

6.4.3.1 Populacja osób dorosłych

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie odsetka osób z seroprotekcją, zarówno przed szczepieniem, jak i po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych.

Badanie	Szczep	N	Wartość przed szczepieniem, % (95% CI)	Wartość po szczepieniu, % (95% CI)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	A/H1N1	1635	bd.	99,3 (98,7; 99,6)
	A/H3N2	1635	bd.	99,0 (98,4; 99,4)
	B/Victoria	1635	bd.	100,0 (99,8; 100,0)
	B/Yamagata	1635	bd.	100,0 (99,8; 100,0)
<i>Choi 2018</i>	A/H1N1	199	83,4 (77,5; 88,3)	99,5 (97,2; 100,0)
	A/H3N2	199	56,3 (49,1; 63,3)	98,0 (94,9; 99,4)
	B/Victoria	199	89,4 (84,3; 93,3)	100,0 (98,2; 100,0)
	B/Yamagata	199	91,5 (86,7; 94,9)	100,0 (98,2; 100,0)
<i>Pepin 2013</i>	A/H1N1	556	bd.	96,4 (94,5; 97,8)
	A/H3N2	556	bd.	97,1 (95,4; 98,3)
	B/Victoria	556	bd.	99,5 (98,4; 99,9)
	B/Yamagata	556	bd.	99,6 (98,7; 100,0)
<i>Sesay 2018</i>	A/H1N1	833	64,6 (61,2; 67,8)	98,2 (97,0; 99,0)
	A/H3N2	832	58,5 (55,1; 61,9)	98,0 (96,7; 98,8)
	B/Victoria	832	61,9 (58,5; 65,2)	99,8 (99,1; 100,0)
	B/Yamagata	832	88,0 (85,6; 90,1)	100,0 (99,6; 100,0)
<i>Vesikari 2020</i> (kobiety w ciąży)	A/H1N1	216	86,1 (80,8; 90,4)	99,5 (97,4; 100)
	A/H3N2	216	55,1 (48,2; 61,8)	95,8 (92,2; 98,1)
	B/Victoria	216	69,4 (62,8; 75,5)	100 (98,3; 100)
	B/Yamagata	216	85,2 (79,7; 89,6)	100 (98,3; 100)

W badaniach, w których zaprezentowano takie dane, odsetek chorych z poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję wynosił od 55% do około 92%, natomiast po podaniu szczepionki w każdym z

analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 95% – w większość ocen wynosił ponad 98%.

W badaniu oceniającym populację kobiet w ciąży (*Vesikari 2020*) wyjściowy poziom seroprotekcji wynosił od 55% do 86%, a po podaniu szczepionki wzrósł do 99,5% (95% CI: 97,4%; 100%) względem antygeny A/H1N1, oraz do 95,8% (95% CI: 92,2%; 98,1%), a w stosunku do antygenów wirusa typu B – do 100%.

6.4.3.2 Populacja dzieci

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

Tabela 34. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja dzieci.

Badanie	Szczep	N	Wartość przed szczepieniem, % (95% CI)	Wartość po szczepieniu, % (95% CI)
<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	A/H1N1	327	bd.	98,8 (96,9; 99,7)
	A/H3N2	327	bd.	100,0 (98,9; 100,0)
	B/Victoria	327	bd.	99,4 (97,8; 99,9)
	B/Yamagata	327	bd.	99,4 (97,8; 99,9)
<i>Lu 2016</i>	A/H1N1	100	bd.	100,0 (96,4; 100,0)
	A/H3N2	100	bd.	99,0 (94,6; 100,0)
	B/Victoria	100	bd.	100,0 (96,4; 100,0)
	B/Yamagata	100	bd.	100,0 (96,4; 100,0)
<i>Pepin 2016</i>	A/H1N1	863	76,4 (73,4; 79,2)	98,7 (97,7; 99,4)
	A/H3N2	863	78,1 (75,2; 80,8)	99,8 (99,2; 100,0)
	B/Victoria	863	60,8 (57,5; 64,1)	98,7 (97,7; 99,4)
	B/Yamagata	862	51,7 (48,3; 55,1)	99,4 (98,7; 99,8)

Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu VaxigripTetra był bardzo duży i wynosił około 99%-100%. W badaniu *Pepin 2016* podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one od około 51% do 78%, uległy więc zwiększeniu średnio o około 20 punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

6.4.4 Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Wyniki analizowanych badań oceniono również w kontekście spełnienia kryteriów EMA oraz FDA, tzn. czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce. Kryteria te oparte są o wyniki oceny trzech parametrów: GMTR (stosunek GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem), SPR oraz SCR i wyznaczają wartości, powyżej których efekt immunogennego działania szczepionki można uznać za skuteczny. W tabeli poniżej podsumowano wartości poszczególnych progów dla danych parametrów.

Tabela 35. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA.

Oceniany parametr	Kryteria EMA		Kryteria FDA	
	18-60 r.ż.	> 60 r.ż.	18-60 r.ż.	> 60 r.ż.
GMTR	> 2,5	> 2	-	-
SPR	> 70%	> 60%	dolna granica 95% CI ≥ 70%	dolna granica 95% CI ≥ 60%
SCR	> 40%	> 30%	dolna granica 95% CI ≥ 40%	dolna granica 95% CI ≥ 30%

W tabeli powyżej przedstawiono zarówno kryteria dla populacji 18-60 lat, jak i dla populacji > 60 roku życia, jednak z uwagi na fakt, że opisywane badania prowadzono w populacji dorosłych > 18 lat, w dalszej ocenie zastosowano jedynie kryteria dla populacji 18-60 r.ż – jak widać z powyższej tabeli, kryteria te są bardziej restrykcyjne niż te stosowane wśród starszych osób. Dodatkowo, nie ma zdefiniowanych kryteriów w populacji pediatrycznej, ale na potrzeby niniejszej analizy zestawiono również wyniki istotności odpowiedzi wśród dzieci, wykorzystując kryteria dla dorosłych.

Istotność odpowiedzi immunologicznej w analizowanych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki VaxigripTetra.

Badanie	Szczep	EMA			FDA	
		SPR	SCR	GMTR	SPR	SCR
Populacja dorosłych						
Cadorna-Carlos 2015	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Badanie	Szczep	EMA			FDA	
		SPR	SCR	GMTR	SPR	SCR
Choi 2018	A/H1N1	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pepin 2013	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Sesay 2018	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Vesikari 2020	A/H1N1	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Populacja dzieci						
Cadorna-Carlos 2015	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Lu 2016	A/H1N1	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
	A/H3N2	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
	B/Yamagata	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
Ojeda 2019 [^]	A/H1N1	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	A/H3N2	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	B/Victoria	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	B/Yamagata	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
Pepin 2016	A/H1N1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	A/H3N2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Victoria	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	B/Yamagata	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pepin 2019 [^]	A/H1N1	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak

Badanie	Szczep	EMA			FDA	
		SPR	SCR	GMTR	SPR	SCR
	A/H3N2	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	B/Victoria	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak
	B/Yamagata	bd.	Tak	Tak	bd.	Tak

[^] spełniono kryteria istotności dla wszystkich wykonanych ocen;

W populacji dorosłych, w znacznej większości wykonanych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki VaxigripTetra, zarówno według kryteriów EMA, jak również kryteriów FDA, wyniki wskazują więc na bardzo dobrą skuteczność szczepionki w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej u szczepionej osoby, a co za tym idzie – ochronę przed wirusem grypy. Jedynie w pięciu przypadkach nie spełniono kryteriów: w ocenie SCR dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Choi 2018* (niespełnienie zarówno kryteriów EMA, jak i kryteriów FDA) oraz antygenu B/Victoria (niespełnienie kryteriów FDA), oraz dla oceny SCR dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020* (badanie w którym oceniano kobiety ciężarne, niespełnienie kryteriów EMA oraz FDA). Wyniki badania *Vesikari 2020*, prowadzonego wśród ciężarnych kobiet były ogółem zbliżone do wyników pozostałych badań i świadczyły o istotnym efekcie szczepienia w tej grupie osób.

Ocena istotności w populacji dzieci została wykonana dodatkowo i miała jedynie charakter orientacyjny, gdyż EMA oraz FDA nie definiują kryteriów istotności immunogenności w populacji dzieci. Przy wykorzystaniu kryteriów dla dorosłych, w większości przypadków stwierdzano istotną immunogenność po szczepieniu VaxigripTetra – wyjątek stanowiło w zasadzie badanie *Lu 2016*, gdzie nie odnotowano istotnego wyniku dla oceny SCR i GMTR według EMA, oraz SCR według FDA względem antygenu A/H1N1, dla oceny SCR według obu organizacji dla antygenu B/Yamagata, oraz dla oceny SCR według kryteriów FDA dla antygenu B/Victoria.

6.5 Bezpieczeństwo

6.5.1 Populacja osób dorosłych

Dane na temat bezpieczeństwa dla dorosłych pacjentów z badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Choi 2018*, *Pepin 2013*, *Sesay 2018* i *Vesikari 2020* zebrane zostały w tabeli poniżej.

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa, populacja osób dorosłych.

AEs/Badanie	Cadorna-Carlos 2015	Choi 2018 ^{^^}	Pepin 2013		Sesay 2018		Vesikari 2020 (kobiety w ciąży)
			18-60 lat	>60 lat	18-60 lat	>60 lat	
Przewidywane zdarzenia niepożądane (<i>solicited reactions</i>) [^]	1009*/1648 (61,2% [95% CI: 58,8%; 63,6%])	bd.	665/1115 (59,6% [95% CI: 56,7%; 62,5%]) ^{^^^}		578*/833 (69,4% [95% CI: 66,1%; 72,5%])	327*/833 (39,3% [95% CI: 35,9%; 42,7%])	214/230 (93,0% [95% CI: 88,9%; 96,0%])
Jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji	840*/1648 (51% [#]); w stopniu 3: < 2%	bd.	539/1115 (48,3% [95% CI: 45,4%; 51,3%])		484*/833 (58,1% [95% CI: 54,7%; 61,5%])	231*/833 (27,7% [95% CI: 24,7%; 30,9%])	207/230 (90,0% [95% CI: 85,4%; 93,6%]) ^{**}
Ból w miejscu iniekcji	890*/1648 (54% [#]); w stopniu 3: < 1%	141/200 (70,5% [95% CI: 63,7%; 76,7%]); w stopniu 3: 1,0%	331/556 (59,4%)	167/556 (29,9%)	456*/833 (54,7% [95% CI: 51,3%; 58,2%]); w stopniu 3: 0,4%	191*/832 (23,0% [95% CI: 20,1%; 26,0%]); w stopniu 3: 0,1%	204/230 (88,7% [95% CI: 83,9%; 92,5%])
Rumień w miejscu iniekcji	82*/1648 (5% [#]); w stopniu 3: < 1%	5/200 (2,5% [95% CI: 0,8%; 5,7%]); w stopniu 3: 0,0%	55/556 (9,9%*)	35/556 (6,3%*)	77*/833 (9,2% [95% CI: 7,4%; 11,4%]); w stopniu 3: 0,0%	63*/833 (7,6% [95% CI: 5,9%; 9,6%]); w stopniu 3: 0,0%	24/230 (10,4% [95% CI: 6,8%; 15,1%])
Obrzęk w miejscu iniekcji	115*/1648 (7% [#]); w stopniu 3: < 1%	7/200 (3,5% [95% CI: 1,4%; 7,1%]); w stopniu 3: 0,0%	30/556 (5,4%*)	21/556 (3,8%*)	52*/833 (6,2% [95% CI: 4,7%; 8,1%]); w stopniu 3: 0,0%	27*/833 (3,2% [95% CI: 2,1%; 4,7%]); w stopniu 3: 0,0%	13/230 (5,7% [95% CI: 3,0%; 9,5%])
Stwardnienie w miejscu iniekcji	99*/1648 (6% [#]); w stopniu 3: < 1%	6/200 (3% [95% CI: 1,1%; 6,4%]); w stopniu 3: 0,0%	34/556 (6,1%)	20/556 (3,6%*)	54*/833 (6,5% [95% CI: 4,9%; 8,4%]); w stopniu 3: 0,0%	22*/833 (2,6% [95% CI: 1,7%; 4,0%]); w stopniu 3: 0,0%	8/230 (3,5% [95% CI: 1,5%; 6,7%])
Wybroczyny w miejscu iniekcji (<i>ecchymosis</i>)	16*/1648 (1% [#]); w stopniu 3: < 1%	0,0%	5/556 (0,9%*)	2/556 (0,4%*)	6*/833 (0,7 [95% CI: 0,3%; 1,6%]); w stopniu 3:	4*/833 (0,5 [95% CI: 0,1%; 1,2%]); w stopniu 3:	2/230 (0,9% [95% CI: 0,1%; 3,1%])

AEs/Badanie	Cadorna-Carlos 2015	Choi 2018 ^{^^}	Pepin 2013		Sesay 2018		Vesikari 2020 (kobiety w ciąży)
			18-60 lat	>60 lat	18-60 lat	>60 lat	
Jakiegokolwiek AEs ogólnoustrojowe	626*/1648 (38% [#]); w stopniu 3: 0%	bd.	425/1115 (38,1% [95% CI: 35,3%; 41,0%])		0,0%	0,0%	155/230 (67,4% [95% CI: 60,9%; 73,4%])
Gorączka	16*/1648 (1% [#]); w stopniu 3: < 1%	1/200 (0,5% [95% CI: 0,0%; 2,8%]); w stopniu 3: 0,0%	11/556 (2,0%*)	4/556 (0,7%*)	6*/832 (0,7% [95% CI: 0,3%; 1,6%]); w stopniu 3: 0,0%	9*/832 (1,1 [95% CI: 0,5%; 2,1%]); w stopniu 3: 0,2%	0,0%
Ból głowy	445*/1648 (27% [#]); w stopniu 3: 1,2%	33/200 (16,5% [95% CI: 11,6%; 22,4%]); w stopniu 3: 1,5%	177/556 (31,8%)	90/556 (16,1%)	222*/833 (26,7% [95% CI: 23,7%; 29,8%]); w stopniu 3: 1,7%	127*/833 (15,2 [95% CI: 12,9%; 17,9%]); w stopniu 3: 0,5%	96/230 (41,7% [95% CI: 35,3; 48,4%])
Złe samopoczucie	330*/1648 (20% [#]); w stopniu 3: 1,0%	67/200 (33,5% [95% CI: 27,0%; 40,5%]); w stopniu 3: 1,5%	97/556 (17,4%*)	42/556 (7,6%*)	154*/833 (18,5% [95% CI: 15,9%; 21,3%]); w stopniu 3: 1,4%	87*/833 (10,4% [95% CI: 8,5%; 12,7%]); w stopniu 3: 0,6%	67/230 (29,1% [95% CI: 23,3%; 35,5%])
Ból stawów	313*/1648 (19% [#]); w stopniu 3: < 1%	102/200 (51,0% [95% CI: 43,9%; 58,1%]); w stopniu 3: 1,5%	169/556 (30,3%)	86/556 (15,4%)	219*/833 (26,3% [95% CI: 23,3%; 29,4%]); w stopniu 3: 0,5%	107*/833 (12,8% [95% CI: 10,6%; 15,3%]); w stopniu 3: 0,6%	85/230 (37,0% [95% CI: 30,7%; 43,5%])
Dreszcze	66*/1648 (4% [#]); w stopniu 3: < 1%	13/200 (6,5% [95% CI: 3,5%; 10,9%]); w stopniu 3: 0,0%	63/556 (11,3%*)	23/556 (4,1%*)	63*/833 (7,6% [95% CI: 5,9%; 9,6%])	37*/833 (4,4 [95% CI: 3,1%; 6,1%])	61/230 (26,5% [95% CI: 20,9%; 32,7%])
Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (<i>unsolicited reactions</i>)	297*/1648 (18,0% [95% CI: 16,1%; 19,9%])	bd.	237/1116 (21,2% [95% CI: 18,9%; 23,8%])		303/1668 (18,2% [95% CI: 16,3%; 20,1%]) ^{&}		127/230 (55,2% [95% CI: 48,5%; 61,8%]) ^{###}

AEs/Badanie	Cadorna-Carlos 2015	Choi 2018 ^{^^}	Pepin 2013		Sesay 2018		Vesikari 2020 (kobiety w ciąży)
			18-60 lat	>60 lat	18-60 lat	>60 lat	
Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (<i>unsolicited reactions</i>) związane ze szczepionką	59/1648 (3,6%*)	2/200 (0,01%*) ¹	75/1116 (6,7% [95% CI: 5,3%; 8,4%]) ²		78/1668 (4,7% [95% CI: 3,7%; 5,8%]) ^{&}		29/230 (12,6% [95% CI: 8,6%; 17,6%])
Świąd w miejscu iniekcji	13/1648 (0,8%)	bd.	bd.		bd.		9/230 (3,9% [95% CI: 1,8%; 7,3%]) ^{####}
SAEs	12 ^{^^} /1648 (0,7%*)	0,0%	26/1116 (2,3% [95% CI: 1,5%; 3,4%]); brak związanych ze szczepieniem		45/1668 (2,7% [95% CI: 2,0%, 3,6%]); brak związanych ze szczepieniem		2/230 (0,9% [95% CI: 0,1%; 3,1%])
Inne	Żaden pacjent nie przerwał udziału w terapii z powodu AEs, nie stwierdzono AEs specjalnego zainteresowania ani zgonów; u jednego pacjenta stwierdzono natychmiastowe AE (pokrzywka); reakcje związane ze szczepionką w stopniu 3 stwierdzono u 4 osób (0,2%)	Żaden pacjent nie przerwał udziału w terapii z powodu AEs, nie stwierdzono AEs specjalnego zainteresowania ani natychmiastowych (<i>immediate</i>) AEs	Odnotowano 1 przypadek natychmiastowego AE (0,1%, w ciągu < 30 minut; uznany za związany ze szczepionką) i 2 zgony (0,2%)		Odnotowano 3 zgony (0,2%) i 1 (<0,1%) natychmiastowe AEs (w ciągu < 30 minut; brak związanych ze szczepieniem); stwierdzono 1 przypadek AEs specjalnego zainteresowania (drgawki po 13 dniach od zaszczepienia, wymagające hospitalizacji u chorego z przypadkami ataków drgawek w wywiadzie – AE uznane za niezwiązane ze szczepieniem)		Żaden pacjent nie przerwał udziału w terapii z powodu AEs, nie stwierdzono natychmiastowych AEs, ani SAEs związanych ze szczepionką oraz zgonów; u żadnego pacjenta nie wystąpiły AEs w stopniu 3

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w większości łagodne, ustąpiły w ciągu 3 dni;

dane odczytano z wykresu;

w próbie nieprzewidywane AEs niebędące ciężkimi wystąpiły u 126 pacjentów, niebędące ciężkimi związane ze szczepionką u 29 pacjentów, a niebędące ciężkimi AEs, które określono jako związane ze szczepionką u 9 pacjentów, zaś ogólnoustrojowe niebędące ciężkimi związane ze szczepionką u 23 osób;

inne AEs występowały u 0,4-1,7% pacjentów;

& w ciągu 21 dni;

[^] prawie wszystkie obserwowane zdarzenia w miejscu iniekcji (99,1%) oraz ogólnoustrojowe (96,2%) miały charakter łagodny lub umiarkowany i większość ustąpiła w ciągu 3 dni (88,2%);

^{^^} żadne nie zostało uznane za związane ze szczepieniem;

^{^^^} w próbie podano, że większość przewidywanych AEs była łagodna, a wszystkie ustąpiły do 5 dni; częstość zdarzeń niepożądanych była podobna biorąc pod uwagę ich definicję wg CHMP Note for Guidance;

^{^^^} większość przewidywanych AEs wystąpiła w stopniu 1 lub 2 i ustąpiła w ciągu 3 dni; do najczęstszych AEs związanych ze szczepionką należały: zapalenie śluzówki nosa i gardła (1,1%) i świąd w miejscu iniekcji (1,3%);

¹ nie określono czy były to AEs nieprzewidywane; u obu pacjentek stwierdzono krwotok z pochwy w stopniu umiarkowanym;

-
- 2 w badaniu nie określono czy były to nieprzewidywane AEs;
 - 3 większość przewidywanych AEs ustąpiła w ciągu 3 dni.

W większości analizowanych badań przewidywane zdarzenia niepożądane wystąpiły u 39,3-69,4% pacjentów, jedynie w próbie *Vesikari 2020*, która oceniała kobiety w ciąży, odsetek ten był wyższy i wyniósł 93%. Wśród nich jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji odnotowało ogółem u 27,7-58,1% osób (u 90% kobiet w ciąży). Najczęstszym zdarzeniem w miejscu iniekcji był ból, a pozostałe występowały rzadko (do około 10%). Jakiegokolwiek AEs ogólnoustrojowe odnotowano u 24,4%-42,5% zaszczepionych pacjentów – większy odsetek stwierdzono w próbie *Vesikari 2020* (67,4%). Najczęściej wśród ogólnoustrojowych AEs obserwowano ból głowy, złe samopoczucie i ból stawów. Nieprzewidywane AEs odnotowano w większości badań u 18,0-21,2% osób (u 55,2% kobiet w ciąży) – niewielki odsetek z nich uznano za związane ze szczepieniem (do około 7%, wyjątek stanowi próba *Vesikari 2020*, gdzie odsetek ten wyniósł 12,6%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko (0-2,7%) i w większości prób nie uznano je za związane ze szczepieniem. Przeważnie w analizowanych badaniach żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu AEs, natychmiastowe AEs występowały u pojedynczych chorych, a obserwowane zdarzenia niepożądane występowały zazwyczaj w stopniu 1 lub 2 i ustępowały do 3-5 dni.

6.5.2 Populacja dzieci

Dane na temat bezpieczeństwa z badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016*, *Ojeda 2019*, *Pepin 2016* dla dzieci pacjentów zebrane zostały w tabeli poniżej.

Tabela 38 Ocena bezpieczeństwa, populacja dzieci.

AEs/Badanie	<i>Cadorna-Carlos 2015</i>	<i>Lu 2016</i>	<i>Ojeda 2019</i>			<i>Pepin 2016</i>
			6-35 miesięcy	3-8 lat	9-17 lat	
Przewidywane zdarzenia niepożądane (<i>solicited reactions</i>) [^]	219*/329 (66,6% [95% CI: 61,2%; 71,6%])	-	32/64 (59,3% [95% CI: 45,0; 72,4])	19/27 (70,4% [95% CI: 49,8; 86,2])	50/61 (82,0% [95% CI: 70,0; 90,6])	622/882 (70,5% [95% CI: 67,4; 73,5]) ^{###}
jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji	188*/329 (57% [#])	57/100 (57,0%)	26/54 (48,1% [95% CI: 34,3; 62,2])	16/27 (59,3% [95% CI: 38,8; 77,6])	42/61 (68,9% [95% CI: 55,7; 80,1])	550/882 (62,4% [95% CI: 59,1; 65,6])& w stopniu 3.: 5,7%
ból w miejscu iniekcji	177*/329 (54% [#])	56/100 (56,0%)	-	-	-	498/882 (56,5% [95% CI: 53,1; 59,8])&
rumień w miejscu iniekcji	36*/329 (11% [#])	6/100 (6,0%)	-	-	-	180/882 (20,4% [95% CI: 17,8; 23,2])&
obrzęk w miejscu iniekcji	42*/329 (13% [#])	4/100 (4,0%)	-	-	-	181/882 (20,5% [95% CI: 17,9; 23,2])&

AEs/Badanie	Cadorna-Carlos 2015	Lu 2016	Ojeda 2019			Pepin 2016
			6-35 miesięcy	3-8 lat	9-17 lat	
iniekcji						23,3)&
stwardnienie w miejscu iniekcji	27*/329 (8% [#])	2/100 (2,0%)	-	-	-	145/882 (16,4% [95% CI: 14,1; 19,1])&
wybroczyny w miejscu iniekcji (ecchymosis)	6*/329 (2% [#])	1/100 (1,0%)	-	-	-	51/882 (5,8% [95% CI: 4,3; 7,5])&
jakiegokolwiek AEs ogólnoustrojowe	143*/329 (43% [#])	48/100 (48,0%) ^{^^}	25/54 (46,3% [95% CI: 32,6; 60,4])	15/27 (55,6% [95% CI: 35,3; 74,5])	35/61 (57,4% [95% CI 44,1; 70,0])	431/882 (48,9% [95% CI: 45,5; 52,2])& w stopniu 3.: 4,2%
gorączka	10*/329 (3% [#])	0/100 (0,0%)	-	-	-	74/882 (8,4% [95% CI: 6,7; 10,5])&
ból głowy	98*/329 (30% [#])	8/100 (8,0%)	-	-	-	227/882 (25,7% [95% CI: 22,9; 28,8])&
złe samopoczucie	72*/329 (22% [#])	15/100 (15,0%) ^{^^}	-	-	-	271/882 (30,7% [95% CI: 27,7; 33,,9]) ^{&}
ból stawów	80*/329 (24% [#])	45/100 (45,0%) ^{^^}	-	-	-	251/882 (28,5% [95% CI: 25,5; 31,6]) ^{&}
dreszcze	13*/329 (4% [#])	3/100 (3,0%)	-	-	-	99/882 (11,2% [95% CI: 9,2; 13,5]) ^{&}
Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (unsolicited reactions)	58*/329 (17,6% 95% CI: 13,7; 22,2])	17/100 (17,0%*)	-	-	-	367/884 (41,5% [95% CI: 38,2; 44,8]) [¥] ; w stopniu 3.: 2,0%
natychmiastowe	-	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	1 ^{&} /61 (1,6% [95% CI: 0,0; 8,8])	-
nieciężkie	-	-	25/58 (43,1% [95% CI: 30,2; 56,8])	9/28 (32,1% [95% CI: 15,9; 52,4])	8/61 (13,1% [95% CI: 5,8; 24,2])	-
Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane (unsolicited reactions) związane ze szczepionką	6/329 (1,8%*)	0/100 (0,0%*)	-	-	-	29/884 (3,3% [95% CI: 2,2; 4,7]) [¥] ; w stopniu 3.: 0,2%
nieciężkie	-	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	1/61 (1,6% [95% CI: 0,0; 8,8])	-

AEs/Badanie	Cadorna-Carlos 2015	Lu 2016	Ojeda 2019			Pepin 2016
			6-35 miesięcy	3-8 lat	9-17 lat	
nieciężkie w miejscu iniekcji	-	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	0/61 (0,0% [95% CI: 0,0; 5,9])	-
nieciężkie uogólnione	-	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	1/61 (1,6% [95% CI: 0,0; 8,8])	-
świąd w miejscu iniekcji	1/329 (0,3%)	-				-
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	-	10*/100 (10,0%)				63*/884 (7,1%)
biegunka	-	2*/100 (2%)				-
kaszel	-	2*/100 (2%)				-
zakażenie górnych dróg oddechowych		-				34*/884 (3,8%)
SAEs	1 [^] /329 (0,3%)	0/100 (0,0%*)	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	0/61 (0,0% [95% CI: 0,0; 5,9])	10/884 (1,1% [95% CI: 0,5; 2,1]) ^{^^^}
AEs prowadzące do przerwania udziału w terapii	-	-	0/58 (0,0% [95% CI: 0,0; 6,2])	0/28 (0,0% [95% CI: 0,0; 12,3])	0/61 (0,0% [95% CI: 0,0; 5,9])	-
Inne	Żaden pacjent nie przerwał udziału w terapii z powodu AEs, nie stwierdzono AEs specjalnego zainteresowania ani zgonów	Żaden pacjent nie przerwał udziału w terapii z powodu AEs, nie stwierdzono nagłych (immediate) nieprzewidywanych AEs, nieprzewidywanych nieciężkich (non-serious) reakcji w miejscu iniekcji oraz nieprzewidywanych AEs 3 stopnia	<p>Najczęstszymi przewidywanym AEs w miejscu iniekcji we wszystkich grupach wiekowych były ból i tkliwość</p> <p>Większość przewidywanych reakcji była 1 stopnia i ustępowała w ciągu 3 dni.</p> <p>Ogółem, 3 pacjentów doświadczyło co najmniej jednej przewidywanej reakcji w miejscu w klucza stopnia 3 oraz 6 badanych doświadczyło co najmniej jednej przewidywanej reakcji uogólnionej stopnia 3. Wszystkie one ustąpiły, zwykle w ciągu 1-4 dni.</p> <p>Najczęstszymi stwierdzanymi przewidywanymi uogólnionymi AEs w tej grupie wiekowej były drażliwość, nietypowy płacz (<i>abnormal crying</i>) i złe samopoczucie</p> <p>Najczęstszymi stwierdzanymi przewidywanymi uogólnionymi AEs w tej grupie wiekowej były złe samopoczucie i ból mięśni</p> <p>Najczęstszymi stwierdzanymi przewidywanymi uogólnionymi AEs w tej grupie wiekowej były złe samopoczucie, ból mięśni i ból głowy</p>			Raportowano AEs specjalnego zainteresowania u 1 pacjenta (małopłytkowość), które doprowadziło do przerwania udziału w badaniu; Stwierdzono 1 nagłych (<i>immediate</i>) AE; nie stwierdzono żadnych zgonów w wyniku AEs

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane odczytano z wykresu;

w niemal wszystkich przypadkach przewidywane zdarzenia niepożądane raportowano w stopniu lekkim w ciągu 3 dni po podaniu szczepienia, trwały one ≤ 3 dni;

[^] żadne nie zostało uznane za związane ze szczepieniem;

- ^^ raportowano po jednym przypadku złego samopoczucia i bólu stawów w 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u tego samego pacjenta; oba AEs ustąpiły w ciągu 1 dnia. Pozostałe AEs ogólnoustrojowe i AEs w miejscu iniekcji raportowano jako lekkie (*mild*) lub umiarkowane (*moderate*);
- ^^^ w publikacji przedstawiono dwie różne wartości dotyczące tego SAEs raportowanych w ciągu 28 dni od podania szczepienia; drugi wynik wskazywał na wystąpienia SAEs u 0,5% pacjentów;
- § AEs odnotowane w ciągu 7 dni od podania szczepionki;
- & AEs raportowane po 7 dniach od podania szczepionki;
- ¥ nieprzewidywane nieciężkie (*non-serious*) zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 28 dni od szczepienia;
- & nudności, które ustąpiły w ciągu 1 dnia, żadne inne nieprzewidywane zdarzenie niepożądane nie zostało uznane przez badaczy za związane ze szczepionką.

Ogółem zdarzenia niepożądane w ocenianych badaniach występowały często. Częstość przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych badaniach od 59,3% do 82% w obrębie badanych grup (brak danych dla próby *Lu 2016*). W badaniu *Ojeda 2019* podano ponadto częstość przewidywanych zdarzeń niepożądanych w podziale na uogólnione i te w miejscu iniekcji. Częstości te były zbliżone dla poszczególnych grup wiekowych.

Częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji wynosiła we wszystkich badaniach od 48,1% do 68,9%. Zdecydowanie najczęstszym spośród tych zdarzeń był ból w miejscu iniekcji (oraz tkliwość w próbie *Ojeda 2019*), który wystąpił u ponad połowy pacjentów badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016* i *Pepin 2016*.

Częstość jakichkolwiek ogólnoustrojowych przewidywanych zdarzeń niepożądanych była trochę niższa niż tych w miejscu iniekcji i wynosiła w ocenianych badaniach od 43% do 57,4%. Najczęściej występowały ból głowy, złe samopoczucie, ból stawów, a u pacjentów w grupie wiekowej 6-35 miesięcy badania *Ojeda 2019* także drażliwość i nietypowy płacz.

Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 17% pacjentów w badaniach *Cadorna-Carlos 2015* i *Lu 2016*, a w próbie *Pepin 2016* u 41,5% badanych dzieci. W badaniu *Ojeda 2019* częstość nieciężkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych grupach wiekowych od 13,1% do 43,1%. Spośród wszystkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych za związane ze szczepionką uznano jedynie 6 w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i 29 w próbie *Pepin 2016*. W badaniu *Lu 2016* nie odnotowano nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, a w próbie *Ojeda 2019* uznano za takie 1 przypadek wystąpienia nudności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i u 10 w próbie *Pepin 2016*. W pozostałych badaniach nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynie jeden pacjent w badaniu *Pepin 2016* przerwał terapię z powodu zdarzenia niepożądanego (małopłytkowości), w pozostałych próbach zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe podsumowanie opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego VaxigripTetra z dnia 30 marca 2020 r (*ChPL VaxigripTetra 2020*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra było oceniane w sześciu badaniach klinicznych z udziałem 3040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1392 osób starszych powyżej 60. roku życia i 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra i 1614 dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra.

Większość działań niepożądanych występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od wystąpienia. Działania te miały charakter łagodny.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach łącznie z całą grupą dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia był ból w miejscu wstrzyknięcia (pomiędzy 52,8% i 56,5% u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u dorosłych, 26,8% u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia oraz 25,8% u osób starszych). W podgrupie dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była drażliwość (32,3%).

W podgrupie dzieci w wieku od 24. miesięcy do ukończenia 35. miesiąca najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było złe samopoczucie (26,8%).

Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były:

- u osób dorosłych: ból głowy (27,8%), ból mięśni (23%) i złe samopoczucie (19,2%),
- u osób starszych: ból głowy (15,6%) i ból mięśni (13,9%),
- u dzieci w wieku od 9 do 17 lat: ból mięśni (29,1%), ból głowy (24,7%), złe samopoczucie (20,3%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (10,7%),

- u dzieci w wieku od 3 do 8 lat: złe samopoczucie (30,7%), ból mięśni (28,5%), ból głowy (25,7%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (20,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (20,4%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (16,4%), dreszcze (11,2%),
- u wszystkich dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia: gorączka (20,4%) i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (17,2%),
- • u dzieci w wieku poniżej 24. miesiący: utrata apetytu (28,9%), nietypowy płacz (27,1%), wymioty (16,1%) i senność (13,9%),
- • u dzieci w wieku od 24. miesiący do ukończenia 35. miesiąca: ból głowy (11,9%) i ból mięśni (11,6%).

Ogólnie, działania niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej u osób starszych niż u osób dorosłych i dzieci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe dane podsumowują częstość występowania działań niepożądanych, które odnotowano po podaniu szczepionki VaxigripTetra podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu na całym świecie.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): po wprowadzeniu do obrotu szczepionki VaxigripTetra działania niepożądane były zgłaszane na podstawie zgłoszeń spontanicznych. Ponieważ te reakcje są zgłaszane dobrowolnie i dotyczą populacji o niesprecyzowanej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne określenie ich częstości występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Dorośli i osoby starsze

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na:

- danych pochodzących od 3040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz 1392 osób starszych powyżej 60. roku życia,
- danych zebranych na całym świecie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki.

Tabela 39 Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dorosłych i osób starszych.

Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
powiększenie węzłów chłonnych ¹	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
nadwrażliwość ¹ , reakcje alergiczne, takie jak: obrzęk naczynioruchowy ¹ , alergiczne zapalenie skóry ¹ , uogólniony świąd ¹ , pokrzywka ¹ , świąd ² , rumień	rzadko
reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy	bardzo często
zawroty głowy ³	niezbyt często
parestezje, senność	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
uderzenia gorąca ⁴	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
duszność ¹	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka, nudności ⁵	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne	
nadmierna potliwość	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
ból mięśni	bardzo często
ból stawów ¹	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
złe samopoczucie ⁶ ból w miejscu wstrzyknięcia	bardzo często
dreszcze, gorączka ²	często

Działania niepożądane	Częstość
rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	
zmęczenie	
zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ocieplenie w miejscu wstrzyknięcia	niezbyt często
osłabienie, objawy grypopodobne dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia ¹	rzadko

1 u osób dorosłych;

2 niezbyt często u osób starszych;

3 rzadko u osób dorosłych;

4 u osób starszych;

5 rzadko u osób starszych;

6 często u osób starszych.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na:

- danych pochodzących od 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, które otrzymały jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, i od 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra
- danych zebranych na całym świecie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki.

Tabela 40 Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci i młodzieży.

Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
trombocytopenia ¹	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia psychiczne	
marudzenie ² , niepokój ²	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy	bardzo często
zawroty głowy ²	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
biegunka, wymioty ² , ból w nadbrzuszu ²	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
ból mięśni	bardzo często

Działania niepożądane	Częstość
ból stawów ²	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
złe samopoczucie, dreszcze ³ ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia ³ , stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia ³	bardzo często
gorączka zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	często
Zmęczenie ² ocieplenie w miejscu wstrzyknięcia ² , świąd w miejscu wstrzyknięcia ⁴	niezbyt często

1 zgłoszone u jednego dziecka w wieku 3 lat;

2 zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 8 lat;

3 często u dzieci w wieku od 9 do 17 lat;

4 zgłoszone u dzieci w wieku od 9 do 17 lat.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na:

- danych pochodzących od 1614 dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki szczepionki VaxigripTetra
- danych zebranych na całym świecie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki.

Tabela 41 Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci.

Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	
nadwrażliwość	niezbyt często
reakcje alergiczne takie jak: uogólniony świąd, wysypka grudkowata	rzadko
reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy ¹	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
wymioty ²	bardzo często
biegunka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
ból mięśni ³	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
drażliwość ⁴ , utrata apetytu ⁴ , nietypowy płacz ⁵ , złe samopoczucie ³ , gorączka, senność ⁵	bardzo często
ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia	
dreszcze ¹	często
stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia,	

Działania niepożądane	Częstość
zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	
choroba grypopodobna	
wysypka w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia	rzadko
1 zgłoszone u dzieci w wieku od 24 miesięcy;	
2 niezbyt często u dzieci w wieku od 24. miesięcy;	
3 rzadko u dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy;	
4 rzadko u dzieci w wieku od 24. Miesiący;	
5 zgłoszone u dzieci w wieku poniżej 24. Miesiący.	

U dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do 8 lat profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra był podobny po pierwszym i po drugim wstrzyknięciu, ze zmniejszającą się tendencją występowania działań niepożądanych po drugim wstrzyknięciu w porównaniu do pierwszego wstrzyknięcia, u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia.

Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zgłoszono po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Vaxigrip. Związek ze szczepionką VaxigripTetra nie został określony.

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: przejściowa trombocytopenia[^], limfadenopatia[^]
- Zaburzenia układu nerwowego: parestezja[^], Zespół Guillain-Barré (GBS), zapalenie nerwu, nerwobóle, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia
- Zaburzenia naczyniowe: zapalenie naczyń, takie jak płamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zaburzeniem czynności nerek

[^] te działania niepożądane zgłoszono podczas badań klinicznych tylko w niektórych grupach wiekowych.

Inne szczególne populacje

Profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra obserwowany u niewielkiej liczby osób z chorobami współistniejącymi uczestniczącymi w badaniach klinicznych, nie różni się od profilu bezpieczeństwa ogólnej populacji. Dodatkowo, badania przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u pacjentów po przeszczepie nerki i chorych na astmę nie wykazały żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki Vaxigrip w tych populacjach.

Kobiety w ciąży

W badaniach klinicznych, przeprowadzonych z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u kobiet w ciąży w Republice Południowej Afryki oraz w Mali, częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji zgłaszanych w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki była zgodna z częstościami obserwowanymi u osób dorosłych podczas badań klinicznych, w których podawano szczepionkę Vaxigrip. W badaniu przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki reakcje miejscowe występowały częściej w grupie otrzymującej szczepionkę Vaxigrip niż w grupie otrzymującej placebo zarówno u osób HIV-negatywnych, jak i u osób HIV-pozytywnych. W obu przypadkach nie odnotowano żadnych innych znaczących różnic w występowaniu działań niepożądanych między grupami otrzymującymi Vaxigrip i placebo.

W jednym badaniu klinicznym przeprowadzonym z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra u kobiet w ciąży w Finlandii, częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji zgłaszanych w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki VaxigripTetra była zgodna z częstościami obserwowanymi u dorosłych kobiet niebędących w ciąży podczas badań klinicznych, w których podawano szczepionkę VaxigripTetra, chociaż wyższa dla niektórych działań niepożądanych (ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, dreszcze, ból głowy, ból mięśni).

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

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

Na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (FDA) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (FDA 2020, URPL 2020).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) oraz w bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) również nie odnaleziono informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra (EMA 2020, PRAC 2020).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, także nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji (EudraVigilance 2020).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 31 marca 2020 r.) odnotowano łącznie 29 chorych, u których stwierdzono pojawienie się zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania szczepionki VaxigripTetra, w tym 29 (100%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 0 (0%) zgonów. Wśród najczęściej odnotowywanych AEs raportowano: zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 15; 51,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 13; 44,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 10; 34,5%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 6; 20,7%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 6; 20,7%) (FDA 2020a).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono danych dotyczących oceny bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra (WHO-UMC 2020).

Ocenę bezpieczeństwa przedstawioną powyżej wykonano z datą odcięcia danych 05.08.2020 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających VaxigripTetra, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „vaxigrip”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 05.08.2020 r. i otrzymano 70 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 34 wyniki w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie uwzględniono 3 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Badania w toku oceniające VaxigripTetra.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03930017 U.S. NIH Grant/Contract: R01ES026973	Arsenic and Immune Response to Influenza Vaccination in Pregnant Women and Newborns	Badanie kohortowe, mające na celu zbadanie, czy matczyzna ekspozycja na arsen oraz niedobór mikroelementów metabolizmu jednostek jednowęglowych mają wpływ na odporność poszczepienną, chorobowość układu oddechowego oraz funkcję systemu odpornościowego u matki i noworodka po szczepieniu na gripę podczas ciąży	Data rozpoczęcia: 14.10.2018 r. Przewidywana data zakończenia: 28.02.2020 r.
NCT02831608 EudraCT: 2014-001354-42 Inne: IAMI-2014 IAMI Trial Regionorebrolan	Influenza Vaccination After Myocardial Infarction (IAMI Trial): A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial Based on National Angiography and Angioplasty Registries	Badanie z randomizacją i zaślepieniem oceniające, czy szczepienie na grupę chrońni pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego lub z stabilną chorobą wieńcową bardzo wysokiego ryzyka przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	Data rozpoczęcia: październik 2016 r. Przewidywana data zakończenia: wrzesień 2021 r.
NCT04143451 Inne: UW 17-372	Intradermal Quadrivalent Influenza Vaccine With Topical	Badanie z randomizacją i zaślepieniem porównujące	Data rozpoczęcia: 23.10.2019 r.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Imiquimod in Elderly & Chronic Ill Subjects, a Double-Blind Randomized Controlled Trial	skuteczność i bezpieczeństwo czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie podawanej śródskórną po zastosowaniu kremu z imikwimodem z standardową szczepionkami czterowalentną i trójwalentną podawanymi domięśniowo	Przewidywana data zakończenia: 31.03.2023 r.

10 Wyniki

W celu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa inaktywowanej szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra w porównaniu do braku szczepienia/placebo oraz oceny jej immunogenności przeprowadzono wyszukiwanie w trzech bazach danych klinicznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane, uzyskując łącznie 682 trafienia. W wyniku tego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją *Pepin 2019* (*Pepin 2019* i *Pepin 2019a*), w którym oceniano immunogenność, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra wobec braku szczepienia w populacji dzieci w wieku 6-35 miesięcy. Dodatkowo zidentyfikowano 8 badań klinicznych oceniających immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra w poszczególnych grupach wiekowych: *Choi 2018*, *Pepin 2013*, *Sesay 2018* (dorośli), *Lu 2016* (dzieci w wieku 9-17 lat), *Ojeda 2019* (wyróżnione grupy 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), *Pepin 2016* (dzieci w wieku 3-8 lat), *Cadorna-Carlos 2015* (dzieci 9-17 lat i dorośli 18-60 lat), *Vesikari 2020* (kobiety w ciąży i krew pępowinowa).

Do analizy włączono również dwa zidentyfikowane przeglądy systematyczne *Huang 2020* i *Moa 2016*, w których zaprezentowano metaanalizę danych ogółem dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do TIV, odpowiednio w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych, ale zamieszczono w nich także informacje dotyczące odpowiednio badań *Pepin 2016* i *Pepin 2019* oraz *Pepin 2013*, które zostały włączone do niniejszej analizy. Włączone przeglądy systematyczne wskazują, że QIV charakteryzuje się nie mniejszą immunogennością wobec TIV pod względem szczepu A i w odniesieniu do szczepu B znajdującego się w jej składzie (*non-inferiority*). Z kolei pod względem nieobecnego w TIV dodatkowego dla QIV szczepu B, wykazano istotnie większą immunogenność (*superiority*). W obu przeglądach wykazano, że prawdopodobieństwo pojawienia się bólu w miejscu iniekcji było istotnie większe dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie.

VaxigripTetra versus placebo – badanie z randomizacją i zaślepieniem

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją i zaślepieniem, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do placebo: *Pepin 2019* (opisane w publikacjach *Pepin 2019* i *Pepin 2019a*). W próbie dwoma równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były: skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz skuteczność

szczepionki w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla badanej szczepionki. W badaniu w grupie szczepionki VaxigripTetra uwzględniono 2721, a w grupie placebo 2715 pacjentów. W każdej z grup podawano dwa wstrzyknięcia domięśniowe lub głębokie podskórne 0,5 ml szczepionki lub soli fizjologicznej w odstępie 28 dni.

Skuteczność kliniczna

Biorąc pod uwagę **grypę potwierdzoną laboratoryjnie, którą spowodował dowolny wirus typu A lub B**, wykazano istotną skuteczność między szczepionką VaxigripTetra a placebo: VE (z ang. *vaccine efficacy*) = 50,98% (97% CI: 37,36; 61,86). Podobnie było w przypadku oceny drugiego głównego punktu końcowego, czyli **grypy potwierdzonej laboratoryjnie, spowodowanej przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki** – VE = 68,40% (97% CI: 47,07; 81,92).

W przypadku powyższych rodzajów grypy, ale **potwierdzonych badaniem RT-PCR** także obserwowano znamienne skuteczną na korzyść analizowanej szczepionki względem PBO – dla **grypy spowodowanej przez dowolnego wirusa typu A lub B** wyniosła ona 51,40% (95% CI: 39,20; 61,33), a dla **grypy wywołanej przez szczepy wirusa podobne do właściwych dla szczepionki** 68,40% (95% CI: 49,42; 80,91). Podobnie było w przypadku **oceny grypy potwierdzonej w hodowli wirusa**, odpowiednio 57,44% (95% CI: 45,36; 67,07) i 70,25 % (95% CI: 51,56; 82,40).

Szczepionka *VaxigripTetra* wykazywała zróżnicowaną skuteczność w zależności od szczepu wirusa. W przypadku **wirusów grypy typu A** skuteczność wynosiła 55,75% (95% CI: 40,35; 67,47), a wyższa była w przypadku **wirusa A(H1N1) niż A(H3N3)**: 74,98% (95% CI: 50,77; 88,35) vs 48,50% (95% CI: 27,59; 63,75). W przypadku **wirusów grypy typu B** skuteczność szczepionki była trochę niższa: 45,24% (95% CI: 23,88; 60,94) i została wykazana jedynie dla **typu B linii Yamagata** (skuteczność 58,70% [95% CI: 33,81; 74,90]). Różnice dla **typu B linii Victoria** były nieistotne statystycznie.

Dla **grypy, która została potwierdzona laboratoryjnie i spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B bądź wywołana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki**, znamienne wyższość szczepionki czterowalentnej nad placebo wykazano w przypadku wyróżnionych podgrup wiekowych 12-23 miesięcy, 6-23 miesięcy i 24-35 miesięcy, a VE mieściło się w zakresie 46,91-80,54%. Tylko w podgrupie wiekowej 6-11 miesięcy skuteczność dla obu rodzajów potwierdzenia grypy była nieistotna i wynosiła odpowiednio 35,06% (95% CI: -3,23; 59,68) i 43,63% (95% CI: -87,30; 85,16).

Skuteczność szczepionki *VaxigripTetra* wykazano dla obu **formulacji szczepionki** oraz we **wszystkich ocenianych sezonach grypowych**. Wynosiła ona w poszczególnych sezonach grypowych od 41,20% (95% CI: 18,57; 57,85) do 59,59% (95% CI: 22,97; 79,92).

Analiza wrażliwości, w której skuteczność szczepionki oceniono u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki, potwierdziła wyniki analizy głównej. Szczepionka *VaxigripTetra* była istotnie skuteczniejsza niż placebo zarówno w przypadku **dowolnego wirusa grypy typu A lub B** (VE = 52,03% [95% CI: 38,88; 65,26]), jak i **szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki** (VE = 69,33% [95% CI: 49,79; 81,99]).

Szczepionka *VaxigripTetra* była istotnie skuteczniejsza niż placebo w **zapobieganiu zachorowaniom na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego** (RR = 31,28% [95% CI: 8,96;89,34]) oraz **zachorowania związanym z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych** (RR = 21,76% [95% CI: 6,46; 58,51]) (dotyczy grypy potwierdzonej laboratoryjnie).

Podobnie, ryzyko zachorowania było znamienne niższe w grupie QIV vs PBO **dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie związanej z wizytą w szpitalu** (RR = 40,80% [95% CI: 29,62; 55,59]), **absenteizmem rodzica** (RR = 29,71 [95% CI: 11,66; 67,23]) oraz **zastosowaniem antybiotyków** (RR = 39,20% [95% CI: 26,89; 56,24]).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane występowały rzadko i w większości z podobną częstością w porównywanych grupach *VaxigripTetra* i PBO. Jedynie istotnie częściej odnotowano przewidywaną (*solicied*) reakcję występującą w ciągu 7 dni po szczepieniu ogółem, jak i taką reakcję stwierdzaną w miejscu iniekcji, odpowiednio RR = 1,29 (95% CI: 1,12; 1,49), NNH = 17 (95% CI: 11; 37), p = 0,0004 i RR = 1,42 (95% CI: 1,23; 1,64), NNH = 13 (95% CI: 9; 22), p < 0,0001. W grupie *VaxigripTetra* stwierdzono pojedyncze zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem (łagodny napad padaczkowy związany z wysoką temperaturą ciała).

Ocena immunogenności szczepionki *VaxigripTetra*

W ramach oceny immunogenności uwzględniono ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także stosunku wartości

GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*). Oceniono również odsetek serokonwersji (SCR, ang. *seroconversion rate*), oraz odsetek chorych uzyskujących seroprotekcję (SPR, ang. *seroprotection rate*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 9 badań, które prezentowały wyniki oceny immunogenności dla szczepionki VaxigripTetra: *Cadorna-Carlos 2015, Choi 2018, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2013, Pepin 2019, Pepin 2016, Sesay 2018, Vesikari 2020*. Większość tych badań stanowiły próby z randomizacją – wśród nich, najczęściej porównywano szczepionkę czterowalentną ze szczepionką trójwalentną; tylko w próbie *Pepin 2019* przeprowadzono porównanie skuteczności szczepionki czterowalentnej względem placebo, natomiast w próbie *Ojeda 2019* porównano standardową formułę szczepionki VaxigripTetra z formułą umożliwiającą wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką (ten wariant zawierał konserwant). Badanie *Lu 2016* było próbą kliniczną bez randomizacji, oceniającą immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra. Dodatkowo, analizowane badania można było podzielić na próby oceniające populację dorosłych: *Choi 2018, Pepin 2013, Sesay 2018* oraz *Vesikari 2020* oraz próby oceniające populację dzieci: *Lu 2016* (dzieci w wieku 9-17 lat), *Ojeda 2019* (wyróżnione grupy 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), *Pepin 2016* (dzieci w wieku 3-8 lat) oraz *Pepin 2019* (dzieci 6-35 miesięcy), oraz badanie oceniające zarówno populację dzieci (9-17 lat), jak i dorosłych (18-60 lat): *Cadorna-Carlos 2015*. W ramach badania *Vesikari 2020* oceniano skuteczność szczepienia u kobiet w ciąży (20-32 tydzień). Uwzględnione badania były przeważnie dużymi (od 100 do 1670 pacjentów) próbami klinicznymi, najczęściej prowadzonymi w wielu ośrodkach. Sponsorem każdej z prób była firma Sanofi Pasteur.

Średnia geometryczna miana przeciwciał

Populacja dorosłych

W każdym z badań (zarówno dla populacji dzieci, jak i dorosłych), w których raportowano takie dane, obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy dla każdego z rozpatrywanych szczepów, co wskazywało na skuteczność szczepienia.

Najmniejszy przyrost obserwowano w stosunku do miana przeciwciał przeciwko antygenowi A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020*, które oceniało specyficzną **populację ciężarnych kobiet** – GMTR w tym przypadku wyniosło 3,8 (95% CI: 3,1; 4,7), ale wartości GMTR dla pozostałych antygenów również pozostawały na stosunkowo niskim (w porównaniu do wartości obserwowanych w pozostałych badaniach) pozi-

mie (GMTR 6-8). Podobnie, stosunkowo niskie wartości GMTR obserwowano w próbach *Choi 2018* (GMTR około 4 dla większości antygenów) oraz *Cadorna-Carlos 2015* (GMTR 7-10), niemniej zaznaczyć należy, że w każdej z analizowanych prób obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu, które było istotne według kryteriów EMA (GMTR > 2,5 uznaje się za istotne). Największe zmiany odnotowano w badaniu *Pepin 2013*, gdzie wartości GMT mieściły się w zakresie od 12 do 15.

W próbie *Vesikari 2020* przedstawiono informacje mogące wskazywać na **wielkość immunizacji noworodków matek, które otrzymywały szczepionkę VaxigripTetra**. W momencie porodu odnotowano, że miano przeciwciał HAI dla antygeny A/H1N1 było niemal dwukrotnie wyższe (około 1,9) **we krwi pępowinowej** niż u matki, a dla pozostałych analizowanych antygenów około 1,5-1,7 razy wyższe: GMTR (krew pępowinowa vs krew matczyna) dla antygeny A/H1N1 wyniosło 1,88 (95% CI: 1,71; 2,07), natomiast dla antygeny A/H3N2 1,71 (1,55; 1,85), a także 1,52 (95% CI: 1,36; 1,70) oraz 1,67 (95% CI: 1,53; 1,84), odpowiednio dla antygenów wirusa ze szczepu B/Victoria oraz B/Yamagata.

Populacja dzieci

Podobnie jak w populacji dorosłych, szczepionka VaxigripTetra skutecznie zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy, a wzrost miana przeciwciał wynosił od około 2 do 33 razy w stosunku do wartości przed szczepieniem. W populacji dzieci obserwowano większą odpowiedź względem antygenów wirusa typu B – w trzech badaniach GMTR dla tego antygeny wynosiło od 17 do 33.

W badaniu *Pepin 2019*, w trakcie oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra względem antygenów rekomendowanych w obu ocenianych sezonach grypy (2014/2015 oraz 2015/2016), obserwowano zwiększenie miana przeciwciał po szczepieniu chorych, a efekt był wyższy niż w pozostałych badaniach oceniających populacje pediatryczne – wartości GMTR wynosiły od około 32 do 275.

Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

Populacja dorosłych

Odsetek serokonwersji w analizowanych badaniach prowadzonych w populacji dorosłych chorych był wysoki i wynosił od 38,0% (95% CI: 31,5%; 44,8%) w badaniu *Vesikari 2020* (ocena względem antygeny A/H1N1) do 74,5% (95% CI: 70,6%; 78,0%) w badaniu *Pepin 2013* (ocena względem antygeny A/H3N2).

Wartości SCR obserwowane w badaniu *Vesikari 2020*, **przodzonego w populacji kobiet ciężarnych**, poza przytoczonym powyżej wynikiem względem antygenu H1N1, nie odbiegały od pozostałych badań i były wysokie (około 59%-61%).

Populacja dzieci

Ogółem, SCR był wysoki w populacji dzieci w analizowanych badaniach, i w znacznej większości ocen wynosił ponad 60%. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *Lu 2016*, dla obu antygenów typu A wirusa – odsetek serokonwersji względem antygenu A/H1N1 wyniósł 24,0% (95% CI: 16,0%; 33,6%), natomiast względem antygenu A/H3N2 20,0% (95% CI: 12,7%; 29,2%). Z kolei najwyższe wartości SCR odnotowano w badaniu *Ojeda 2019*: 92,17% (95% CI: 74,07%; 99,00%) dla antygenu B/Victoria w populacji dzieci 3-8 lat oraz 91,87% (95% CI: 74,05%; 98,98%) dla antygenu A/H1N1 (w tej samej grupie wiekowej). Zaznaczyć należy, że w próbach *Pepin 2016* oraz *Cadorna-Carlos 2015* SCR względem antygenów wirusa typu B były również wysokie (SCR > 80%).

Ogółem, wartości serokonwersji obserwowane w badaniu *Pepin 2019* były wyższe niż te obserwowane w pozostałych badaniach prowadzonych w populacji pediatrycznej – w każdym przypadku odnotowano SCR > 88%.

Odsetek chorych uzyskujących seroprotekcję (SPR)

Populacja dorosłych

W badaniach, w których zaprezentowano takie dane, odsetek chorych z poziomem przeciwciał definiującym seroprotekcję wynosił od 55% do około 92%, natomiast po podaniu szczepionki w każdym z analizowanych badań odsetek ten wzrósł do przynajmniej 95% – w większość ocen wynosił ponad 98%.

W badaniu oceniającym **populację kobiet w ciąży** (*Vesikari 2020*) wyjściowy poziom seroprotekcji wynosił od 55% do 86%, a po podaniu szczepionki wzrósł do 99,5% (95% CI: 97,4%; 100%) względem antygenu A/H1N1, oraz do 95,8% (95% CI: 92,2%; 98,1%), a w stosunku do antygenów wirusa typu B – do 100%.

Populacja dzieci

Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu VaxigripTetra był bardzo duży i wynosił około 99%-100%. W badaniu *Pepin 2016* podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one od około 51% do 78%, uległy więc zwiększeniu średnio o około 20 punktów procentowych po zastosowaniu szczepionki.

Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Populacja dorosłych

W populacji dorosłych, w znacznej większości wykonanych ocen obserwowano istotną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki VaxigripTetra, zarówno według kryteriów EMA, jak również kryteriów FDA, wyniki wskazują więc na bardzo dobrą skuteczność szczepionki w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej u szczepionej osoby, a co za tym idzie – ochronę przed wirusem grypy. Jedynie w pięciu przypadkach nie spełniono kryteriów: w ocenie SCR dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Choi 2018* (niespełnienie zarówno kryteriów EMA, jak i kryteriów FDA) oraz antygenu B/Victoria (niespełnienie kryteriów FDA), oraz dla oceny SCR dla antygenu A/H1N1 w badaniu *Vesikari 2020* (badanie w którym oceniano kobiety ciężarne, niespełnienie kryteriów EMA oraz FDA).

Wyniki badania *Vesikari 2020*, prowadzonego wśród **ciężarnych kobiet** były ogółem zbliżone do wyników pozostałych badań i świadczyły o istotnym efekcie szczepienia w tej grupie osób.

Populacja dzieci

Ocena istotności w populacji dzieci została wykonana dodatkowo i miała jedynie charakter orientacyjny, gdyż EMA oraz FDA nie definiują kryteriów istotności immunogenności w populacji dzieci. Przy wykorzystaniu kryteriów dla dorosłych, w większości przypadków stwierdzano istotną immunogenność po szczepieniu VaxigripTetra – wyjątek stanowiło w zasadzie badanie *Lu 2016*, gdzie nie odnotowano istotnego wyniku dla oceny SCR i GMTR według EMA, oraz SCR według FDA względem antygenu A/H1N1, dla oceny SCR według obu organizacji dla antygenu B/Yamagata, oraz dla oceny SCR według kryteriów FDA dla antygenu B/Victoria.

Bezpieczeństwo

Populacja dorosłych

W większości analizowanych badań przewidywane zdarzenia niepożądane wystąpiły u 39,3-69,4% pacjentów, jedynie w próbie *Vesikari 2020*, która **oceniała kobiety w ciąży**, odsetek ten był wyższy i wyniósł 93%. Wśród nich jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji odnotowało ogółem u 27,7-58,1% osób (u 90% kobiet w ciąży). Najczęstszym zdarzeniem w miejscu iniekcji był ból, a pozostałe występowały rzadko (do około 10%). Jakiegokolwiek AEs ogólnoustrojowe odnotowano u 24,4%-42,5% zaszczepionych pacjentów – większy odsetek stwierdzono w próbie *Vesikari 2020* (67,4%). Najczęściej wśród ogólnoustrojowych AEs obserwowano ból głowy, złe samopoczucie i ból stawów. Nieprzewidywane AEs odnotowano w większości badań u 18,0-21,2% osób (u 55,2% kobiet w ciąży) – niewielki odsetek z nich uznano za związane ze szczepieniem (do około 7%, wyjątek stanowi próba *Vesikari 2020*, gdzie odsetek ten wyniósł 12,6%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko (0-2,7%) i w większości prób nie uznano je za związane ze szczepieniem. Przeważnie w analizowanych badaniach żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu AEs, natychmiastowe AEs występowały u pojedynczych chorych, a obserwowane zdarzenia niepożądane występowały zazwyczaj w stopniu 1 lub 2 i ustępowały do 3-5 dni.

Populacja dzieci

Ogółem zdarzenia niepożądane w ocenianych badaniach występowały często. Częstość przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych badaniach od 59,3% do 82% w obrębie badanych grup (brak danych dla próby *Lu 2016*). W badaniu *Ojeda 2019* podano ponadto częstość przewidywanych zdarzeń niepożądanych w podziale na uogólnione i te w miejscu iniekcji. Częstości te były zbliżone dla poszczególnych grup wiekowych. Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 17% pacjentów w badaniach *Cadorna-Carlos 2015* i *Lu 2016*, a w próbie *Pepin 2016* u 41,5% badanych dzieci. W badaniu *Ojeda 2019* częstość nieciężkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych grupach wiekowych od 13,1% do 43,1%. Spośród wszystkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych za związane ze szczepionką uznano jedynie 6 w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i 29 w próbie *Pepin 2016*. W badaniu *Lu 2016* nie odnotowano nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, a w próbie *Ojeda 2019* uznano za takie 1 przypadek wystąpienia nudności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta w badaniu *Cadorna-Carlos 2015* i u 10 w próbie *Pepin 2016*. W pozostałych badaniach nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynie jeden pacjent w badaniu *Pepin 2016* przerwał terapię z powodu zdarzenia niepożądanego (małopłytkowości), w pozostałych próbach zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta.

Częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji wynosiła we wszystkich badaniach od 48,1% do 68,9%. Zdecydowanie najczęstszym spośród tych zdarzeń był ból w miejscu iniekcji (oraz tkliwość w próbie *Ojeda 2019*), który wystąpił u ponad połowy pacjentów badań *Cadorna-Carlos 2015*, *Lu 2016* i *Pepin 2016*.

11 Dyskusja

W celu skutecznej prewencji grypy konieczne jest stosowanie szczepień ochronnych przy użyciu szczepionek jak najlepiej dopasowanych do szczepów wirusa krążących w populacji w danym sezonie epidemicznym, co jest zapewniane przez stosowanie szczepionek zawierających różne warianty antygenów wirusów najczęściej obserwowanych w uprzednich sezonach grypy.

Produkt VaxigripTetra jest czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie opracowaną przez firmę Sanofi Pasteur, obecnie refundowaną w Polsce jedynie w populacji osób starszych (od 65 roku życia). Poszerzenie zakresu refundacji na całą populację, w której zarejestrowana jest szczepionka (od 6 miesiąca życia) nie tylko zwiększy dostępność szczepienia, ale również może zwiększyć odsetek osób decydujących się na szczepienie, którzy wcześniej rezygnowali ze szczepienia z powodu kwestii finansowych. Zwiększenie wyszczepień przeciwko grypie jest szczególnie istotne w dobie pandemii choroby COVID-19, gdyż spadek zachorowań na grypę w okresie, gdy wirusy wywołujące te choroby będą krążyć w środowisku, może być istotnym czynnikiem poprawiającym stan i wydolność systemu opieki zdrowotnej, zmniejszając także obciążenie szpitali. W szczególności, największe korzyści ze szczepienia przeciwko grypie mogą odnieść grupy osób narażonych na zwiększone ryzyko związane z zachorowaniem na grypę: dzieci, osoby z istotnymi chorobami współistniejącymi, pracownicy służby zdrowia, kobiety w ciąży czy osoby starsze.

Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają uwagę na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek (EMA 2016, FDA 2007). mieć na uwadze, że w badaniu klinicznym większość zarejestrowanych w trakcie jednego lub kilku sezonów epidemicznych zachorowań na grypę będzie dotyczyła dominującego w tym sezonie szczepu wirusa, zatem nie będzie możliwa w jednym badaniu kliniczna ocena skuteczności wobec wszystkich zawartych w szczepionce szczepów. Jeżeli badanie będzie przeprowadzone w sezonie, w którym dopasowanie rekomendowanych szczepów zawartych w szczepionce do tych krążących nie jest optymalne, nie będzie możliwe wykazanie skuteczności szczepionki na poziomie istotnych klinicznie punktów końcowych. Podobnie, gdy badanie będzie prowadzone w sezonie bez epidemii grypy w populacji (w takim przypadku niska częstość zdarzeń będzie uniemożliwiała ocenę statystyczną większości klinicznych punktów końcowych, zwłaszcza śmiertelności, lub wymagałaby ekstremalnie dużych liczebności obserwowanej populacji). Dodatkowo eksperci organów rejestracyjnych zwracają uwagę na uwarunkowania epidemiologiczne, przez co trudno *a priori* oszacować liczbę sezonów wymaganych do obserwa-

cji w badaniu klinicznym, ze względu na trudne do przewidzenia dopasowanie rekomendowanych szczepów i występowanie okresów zwiększonej zachorowalności w populacji (EMA 2016). Podobnie FDA dostrzega, że uwzględnienie w porównawczych badaniach klinicznych z oceną klinicznie istotnych punktów końcowych niektórych grup pacjentów, np. powyżej 65 roku życia, może być utrudnione i w tych populacjach ocena skuteczności klinicznej może być oparta na odpowiedniej ocenie immunogenności (FDA 2007).

Należy zatem zauważyć, że przeprowadzenie badań o najwyższej wiarygodności – z randomizacją i zaślepieniem, uwzględniających ocenę istotnych punktów końcowych jest utrudnione (wymagana duża liczebność próby, wiele sezonów epidemicznych, trudna do przewidzenia możliwość oceny skuteczności klinicznej ze względu na uwarunkowania epidemiologiczne). W analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy więc uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych.

W związku z planowanym wnioskiem o poszerzenie populacji refundacyjnej dla preparatu VaxigripTetra (o osoby w wieku od 6 miesiąca życia do 65 lat), przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu identyfikację badań z randomizacją oceniających ten produkt leczniczy w porównaniu do braku szczepienia/placebo, a także badań oceniających immunogenność szczepionki VaxigripTetra w poszczególnych grupach wiekowych. W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją, które porównywało oceniany produkt (szczepionkę VaxigripTetra) z brakiem szczepienia (w tym przypadku – z grupą otrzymującą placebo) w kontekście efektywności klinicznej i immunogenności. Dodatkowo, odnaleziono 8 badań, które pozwoliły na ocenę immunogenności szczepionki VaxigripTetra zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych – w tym jedno badanie, które oceniało immunogenność opisywanej szczepionki w populacji kobiet ciężarnych (20-32 tydzień ciąży) i krwi pępowinowej.

Ogółem, w badaniu wykazano istotną skuteczność kliniczną szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z brakiem szczepienia, a profil bezpieczeństwa ocenianej szczepionki był dobry. Należy jednak zwrócić uwagę, że jedyne odnalezione badanie umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra wobec placebo oceniało populację dzieci w wieku 6-35 miesięcy – nie odnaleziono więc badań pozwalających ocenić skuteczność kliniczną szczepionki w populacji starszych dzieci oraz dorosłych pacjentów. Należy jednak spodziewać się, że szczepienie będzie podobnie skuteczne w każdej grupie pacjentów uwzględniając ocenę immunogenności. Ogólnie, wykazanie efektywności

szczepienia w grupie małych dzieci jest utrudnione, więc wyniki badania wskazujące na korzyść preparatu VaxigripTetra powinny się utrzymywać w populacji dorosłych osób, a nawet wskazywać na wyższy efekt szczepienia. W grupie małych dzieci szczególnie istotna jest także ocena bezpieczeństwa, tak więc wybór podgrupy wiekowej dla oceny jest uzasadniony. Zaznaczyć przy tym należy, że skuteczność szczepionki jest wystarczająco udowodniona w populacji starszych osób w wieku 65 lat lub więcej – szczepionka ta jest obecnie refundowana w Polsce właśnie w tej grupie osób. Należy mieć również na uwadze, że skuteczność kliniczna szczepienia w całej populacji chorych została już wcześniej udowodniona dla szczepionek trójwalentnych w porównaniu do braku szczepienia, a szczepionki czterowalentne stanowią w zasadzie ulepszenie preparatów trójwalentnych, zapewniające lepsze dopasowanie względem krążących szczepów wirusa typu B. Podobnie, z uwagi na fakt, że w jedynym odnalezionym badaniu porównującym szczepienie VaxigripTetra z brakiem szczepienia w ramach badania RCT, nie oceniano skuteczności klinicznej w grupach pacjentów szczególnie zagrożonych grypą, takich jak osoby z chorobami współistniejącymi, kobiety w ciąży czy pracownicy służby zdrowia, wnioski o skuteczności szczepienia przeciwko grypie dla tych grup pacjentów w dalszym ciągu pochodzą z badań prowadzonych nad szczepionką trójwalentną.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie, które oceniało efektywność szczepionki VaxigripTetra w populacji kobiet ciężarnych (*Maltezou 2020*), ale zostało wykluczone z dalszej analizy z powodu niespełnienia przyjętych kryteriów włączenia – była to próba kliniczna bez randomizacji, i nie oceniano w niej immunogenności szczepienia. Ogółem, było to prospektywne, obserwacyjne badanie prowadzone w ośrodku w Atenach, w ramach którego uwzględniono ciężarne kobiety w wieku ≥ 18 do ≤ 45 lat, niezależnie od zaawansowania ciąży. Kobietom oferowano szczepienie preparatem VaxigripTetra na sezon grypowy 2018/2019, a następnie proszono na wyrażenie zgody na udział w badaniu, niezależnie od tego czy zdecydowały się na szczepienie, czy nie. Dzięki temu uzyskano dwie grupy – kobiety szczepione ($n = 299$) oraz nieszczepione (kobiety które odmówiły szczepienia, ale zgodziły się na udział w badaniu, $n = 124$). Ogółem, nieszczepione ciężarne częściej chorowały na grypę niż kobiety szczepione (średnia liczba epizodów na kobietę wyniosła 0,06 vs 0,02). Częściej u kobiet nieszczepionych obserwowano również ostre zakażenia dróg oddechowych (0,51 vs 0,42, średnia liczba epizodów/kobietę), choroby grypopodobne (0,14 vs 0,05), oraz przypadki zapalenia płuc (0,02 vs 0,01). Ponadto, w grupie kobiet nieszczepionych obserwowano również częściej korzystanie z porad lekarzy (0,09 vs 0,04), hospitalizacji (0,03 vs 0,02), oraz zużycie antybiotyków (0,03 vs 0,02, średnia liczba podań antybiotyków). Analiza regresji wykazała, że kobiety nieszczepione miały 7,5% ryzyko wystąpienia grypy w porównaniu do 2,1% w grupie kobiet szczepionych, OR = 3,6

(95% CI: 1,14; 11,34), $p = 0,029$. Dodatkowo w badaniu zaobserwowano, że noworodki nieszczepionych matek częściej chorowały na grypę niż noworodki matek szczepionych (0,05 vs 0,02 średnia liczba epizodów grypy na noworodka), częściej miały ostre zakażenia górnych dróg oddechowych (0,35 vs 0,21), choroby grypopodobne (0,1 vs 0,05) a także częściej przypadki zapalenia płuc (0,02 vs 0,0) oraz zapalenia ucha środkowego (0,02 vs 0,0). Podobnie, w przypadku noworodków matek nieszczepionych częściej odnotowywano konieczność skorzystania z porad lekarza (0,17 vs 0,06), hospitalizacji noworodka (0,06 vs 0,02) oraz konieczności zastosowania leczenia antybiotykami (0,01 vs 0,0). Noworodki nieszczepionych matek miały 7,9% prawdopodobieństwo wystąpienia grypy, w porównaniu do 2,8% u noworodków matek szczepionych, OR = 2,849 (95% CI: 0,892; 9,102, $p = 0,053$). W badaniu wyraźnie odnotowano więc korzystny efekt wynikający ze szczepienia kobiet w ciąży, nie tylko dla samych matek, ale również dla niemowląt. Badanie to potwierdza więc wnioski dotyczące skuteczności klinicznej szczepienia kobiet w ciąży, które odnotowano już we wcześniej prowadzonych badaniach nad szczepionką trójwalentną – niemniej jednak, wciąż brak dużych, wiarygodnych badań RCT, które oceniałyby skuteczność kliniczną szczepionki VaxigripTetra w tej specyficznej grupie pacjentów, jaką są kobiety ciężarne.

W przeciwieństwie do skuteczności klinicznej, immunogenność szczepionki VaxigripTetra oceniano w szeregu odnalezionych badań, obejmujących populacje dzieci oraz dorosłych, w tym również kobiet w ciąży. Ogółem, w badaniach tych wykazano działanie immunogenne szczepionki VaxigripTetra - obserwowano wzrost miana przeciwciał po podaniu szczepionki oraz wzrost odsetka chorych uzyskujących serokonwersję oraz seroprotekcję. Ponadto, w większości ocenianych parametrów odnotowany wzrost immunogenności był istotny według kryteriów opracowanych przez EMA oraz FDA, również w populacji kobiet ciężarnych.

Podsumowując, szczepionka VaxigripTetra jest skutecznym postępowaniem zapobiegającym grypie, o bezpośrednio udowodnionej skuteczności w populacji dzieci w wieku 6-35 miesięcy i w populacji osób starszych, a pośrednio także w pozostałych populacjach, w tym osób szczególnie zagrożonych powikłaniami grypowymi. Szczepionka wywołuje odpowiedź immunologiczną i skutkuje wytworzeniem przeciwciał w ilości uznawanej za istotną przez organizacje FDA oraz EMA. Zwiększenie dostępności refundowanej szczepionki może korzystnie wpłynąć na odsetek wyszczepień przeciwko grypie, co może mieć szczególne znaczenie w przypadku spodziewanego wzrostu zakażeń wirusem SARS-CoV-2 w zbliżającym się sezonie grypowym. Dodatkowo, poszerzenie wskazań refundacyjnych zwiększy dostępność szczepionki również dla pozostałych (poza osobami starszymi po 65 roku życia, które obecnie

korzystają z refundacji) grup szczególnie zagrożonych ryzykiem powikłań grypy, takich jak dzieci, kobiety w ciąży, osoby z chorobami współistniejącymi oraz pracownicy służby zdrowia.

12 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie RCT (*Pepin 2019*), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do braku leczenia (placebo) i zostało ono przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy. Nie odnaleziono innych badań, które prezentowałyby takie dane w szerszej populacji, obejmującej starsze dzieci i dorosłych. Należy jednak spodziewać się, że szczepienie będzie podobnie skuteczne w każdej grupie pacjentów uwzględniając przeprowadzoną szeroką ocenę immunogenności w poszczególnych grupach wiekowych, w tym u kobiet w ciąży. Ogólnie, wykazanie efektywności szczepienia w grupie małych dzieci jest utrudnione, więc wyniki badania wskazujące na korzyść preparatu VaxigripTetra powinny się utrzymywać w populacji dorosłych osób, a nawet wskazywać na wyższy efekt szczepienia. W grupie małych dzieci szczególnie istotna jest także ocena bezpieczeństwa, tak więc wybór podgrupy wiekowej dla oceny jest uzasadniony. Zaznaczyć przy tym należy, że skuteczność szczepionki jest wystarczająco udowodniona w populacji starszych osób w wieku 65 lat lub więcej – szczepionka ta jest obecnie refundowana w Polsce właśnie w tej grupie osób. Należy mieć również na uwadze, że skuteczność kliniczna szczepienia w całej populacji chorych została już wcześniej udowodniona dla szczepionek trójwalentnych w porównaniu do braku szczepienia, a szczepionki czterowalentne stanowią w zasadzie ulepszenie preparatów trójwalentnych, zapewniające lepsze dopasowanie względem krążących szczepów wirusa typu B.;
- Niniejszy raport celowany był na odnalezienie badań przedstawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki VaxigripTetra w ściśle określonych populacjach, takich jak: dzieci, osoby znajdujące się w grupie ryzyka ze względu na wykonywaną pracę (pracownicy służby zdrowia), pacjenci mający choroby współistniejące czy kobiety w ciąży. W przypadku kobiet w ciąży dodatkowo poszukiwano danych dotyczących nabytej odporności biernej u noworodków w związku z zaszczepieniem matki. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono tylko próby kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra wśród dzieci (*Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2016, Pepin 2019*) i kobiet w ciąży, w tym informacje o ocenie odporności nabytej biernej u noworodków, powstającej w wyniku transferu przeciwciał od matki poprzez łożysko (*Vesikari 2020*);

- Nie w każdym z odnalezionych badań odnaleziono poszukiwane w niniejszym raporcie punkty końcowe: w próbie *Cadorna-Carlos 2015* nie podano wyników średniej geometrycznej miana przeciwciał w ocenie wyjściowej i po szczepieniu oraz odsetka chorych uzyskujących seroprotekcję przed szczepieniem, w badaniu *Ojeda 2019* nie przedstawiono danych dotyczących wskaźnika seroprotekcji, a w próbie *Pepin 2013* nie przedstawiono danych odnośnie odsetka chorych uzyskujących seroprotekcję przed szczepieniem;
- Ocena miana przeciwciał w poszczególnych badaniach była przeprowadzana w różnych okresach czasowych – u osób dorosłych dokonywano oceny w 21. dniu po szczepieniu, natomiast u dzieci w 28. lub w 56. dniu. W Charakterystyce Produktu Leczniczego szczepionki VaxigripTetra odnaleziono dane na temat prowadzenia oceny miana przeciwciał w dniu 21. u osób dorosłych i w dniu 28. u dzieci – nie zawarto w nim jednak informacji o ocenie w 56. dniu, przez co trudno jest zestawiać wyniki pozyskane z włączonych badań;
- W większości odnalezionych badań czterowalentna szczepionka inaktywowana VaxigripTetra oceniana była tylko pod kątem immunogenności i bezpieczeństwa.

Ograniczenia odnalezionych badań

- W próbie *Choi 2018* większość pacjentów w grupie QIV miała wysokie miano przeciwciał w ocenie wyjściowej, co wpłynęło na ocenę wskaźnika serokonwersji dla szczepu A/H1N1 (nie uzyskano istotności według kryteriów EMA/FDA). Ponieważ prawie wszyscy uczestnicy mieli już istniejące przeciwciała w ocenie wyjściowej, badacze nie byli w stanie ocenić wpływu wyjściowego miana przeciwciał na ocenę immunogenności poszczepiennej;
- W próbie *Ojeda 2019* przedstawiono wyniki oceny skuteczności bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w podgrupach dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat. Podgrupa dzieci 3-8 lat była znacznie niższa od pozostałych, co stanowiło ograniczenie;
- W badaniu *Pepin 2019* ocenę prowadzono na rozległym obszarze geograficznym i przez okres dłuższy niż jeden sezon grypowy, co powodowało ograniczenie w postaci większej zmienności szczepów wirusa grypy. Badacze raportowali, że wykazano istotnie mniejszą skuteczność szczepionki QIV przeciw szczepowi B/Victoria w porównaniu do pozostałych zastosowanych szczepów (A/H1N1, A/H3N2 i B/Yamagata), w związku z czym wymagane jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu oceny skuteczności szczepionki przeciw szczepowi B/Victoria. Badanie

to obejmowało bardzo dużą populację (N = 2721), dzięki czemu wyniki dotyczące pozostałych szczepów można było uznać za istotne;

- W próbie *Vesikari 2020* ocenę skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra prowadzono w populacji kobiet w ciąży, co skłoniło badaczy do zmiany protokołu badania i ocenie innych punktów końcowych niż pierwotnie zamierzano. Jednakże, włączenie do badania mniejszej liczby pacjentek niż pierwotnie zamierzano było spowodowane uruchomieniem programu bezpłatnych szczepień ochronnych szczepionką TIV i doprowadziło do konieczności zamknięcia rekrutacji przed osiągnięciem szacowanej wielkości próby. Autorzy raportowali także, że ograniczyli rekrutację do kobiet będących w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, podczas gdy w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia nie ma ograniczeń dotyczących zaawansowania ciąży. Warto jednak wspomnieć, że badanie *Vesikari 2020* jest pierwszym badaniem oceniającym immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra u ciężarnych kobiet;

13 Wnioski końcowe

VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka stosowana jest w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży. Zgodnie z rekomendacjami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA we wszystkich grupach wiekowych, w tym u kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia.

W okresie pandemii COVID-19 zmniejszenie częstości zachorowań na grypę jest szczególnie istotne ponieważ może zmniejszyć ogólną częstość chorób układu oddechowego w populacji zmniejszając obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Zgodnie z zaleceniami *Centers for Disease Control and Prevention* w okresie pandemii szczepienia przeciwko grypie należy wdrożyć szczególnie wśród populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (osoby starsze, osoby przebywające w domach opieki społecznej, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), populacji o wysokim ryzyku powikłań grypowych (niemowlęta i małe dzieci, dzieci z chorobami neurologicznymi, kobiety w ciąży, osoby starsze, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), a także wśród pracowników systemu opieki zdrowotnej i niezbędnej dla jego funkcjonowania infrastruktury. Uwzględniając powyższe należy dążyć do zwiększenia wszczepialności na grypę w okresie pandemii COVID-19 poprzez zwiększenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dzięki szerokiej refundacji ze środków publicznych oraz ukierunkowane akcje informacyjne do osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypowych, które najczęściej obejmują również zwiększone ryzyko przy zakażeniu SARS-CoV-2.

14 Załączniki

14.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 43. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami proto-				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
kołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

14.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

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

14.1.3 Skala NICE

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

Tabela 45. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

14.1.4 Skala AMSTAR 2

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

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

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

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

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

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

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

Tabela 46. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (od-	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	powiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥ 80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	-	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
		RCTs	
		-	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	-	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

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

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

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

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

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się

Newcastle Ottawa Scale, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

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

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

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

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

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

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

14.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 47. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych.

<i>Huang 2020</i>	<i>Moa 2016</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badania pierwotnym [pyt. 9], związanych w szczególności z: dla badań RCT: zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	

<i>Huang 2020</i>	<i>Moa 2016</i>
NIE SPEŁNIONO Brak takiej oceny.	NIE SPEŁNIONO Brak takiej oceny.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

14.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Cadorna-Carlos 2015** Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492
- Choi 2018** Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, Kim HS, Bang J, Lavis N, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18-60 years of age in the Republic of Korea. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018; 14(3):587-592
- Lu 2016** Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. *Trails Vaccinology* 2016; 5:48-52
- Ojeda 2019** Ojeda J, Arredondo JL, Salcedo P, Paredes-Paredes M, Dupuy M, Petit C, Chabanon AL, Rivas E, Gurunathan S, De Bruijn I, Pepin S. Immunogenicity and safety of a multi-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged 6 months to 17 years: a randomized phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(6):1380-1384.
- Pepin 2013** Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31(47):5572-5578
- Pepin 2016** Pepin S, Szymanski H, Rochín Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, Huang LM, Chiu CH, Chen PY, Ahonen A, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: a phase III randomized controlled study. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(12):3072-3078
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martínón-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoriadou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1876-1884
- Pepin 2019a** Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1885-1888.
- Sesay 2018** Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018; 14(3):596-608
- Vesikari 2020** Vesikari T, Virta M, Heinonen S, Eymin C, Lavis N, Chabanon AL, Gresset-Bourgeois V. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(3):623-629

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

Airey J, Albano FR, Sawlwin DC, Jones AG, Formica N, Matassa V, Leong J. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza virus vaccine compared with a comparator quadrivalent inactivated influenza vaccine in a pediatric population: A phase 3, randomized noninferiority study. <i>Vaccine</i> 2017; 35(20):2745-2752	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluarix)
Ando S. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine based on the test-negative control study in children during the 2016-2017 season. <i>J Infect Chemother</i> 2018; 24(10):782-788	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Chang CY, Cho CY, Lai CC, Lu CY, Chang LY, Hung MC, Huang LM, Wu KG. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in healthy subjects aged 3 to 17 years old: A phase III, open label, single-arm study. <i>Vaccine</i> 2020; 38(22):3839-3846	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt AdimFlu-S)
Chu K, Xu K, Tang R, Tian X, Hu J, Yang T, Li C, Hu Y, Zeng G. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: A randomized, double-blind, controlled phase III study in healthy population aged ≥3 years. <i>Vaccine</i> 2020	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, Li P, Izu A, Kosalaraksa P, Rivera L, Acosta B, Arroba Basanta ML, Aziz A, Cabanero MA, Chandrashekar V, Corsaro B, Cousin L, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Friel D, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Antoinette Gonzales ML, Hughes SM, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Malvaux L, Mares Bermudez J, Martinon-Torres F, Miranda M, Montellano M, Peix Sambola MA, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Salamanca de la Cueva I, Sokal E, Soni J, Szymanski H, Ulied A, Schuind A, Jain VK, Innis BL, Acostas B, Amanullah A, Ariza M, Bautista M, Bavdekar A, Bodalia B, Bravo LC, Brzostek J, Caldwell I, Carmona A, Danier J, Diaz Cirujano AI, Docx M, Drazan D, Galaj A, Garcia Rodriguez F, Gonzales MLA, Gooding T, Hacimustafaoglu M, Heaton P, Lalwani S, Langlands J, Heath P, Mantyka J, McNally D, Miszczak-Kowalska E, Royal S, Sablan B, Snape M, Tomlinson R, Verghote M, Vertruyen A, Wheeler M. Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6–35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. <i>Lancet Child Adolesc Health</i> 2018; 2(5):338-349	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluarix)
Danier J, Rivera L, Claeys C, Dbaibo G, Jain VK, Kosalaraksa P, Woo W, Yanni E, Zaman K, Acosta B, Amanullah A, Ariza M, Arroba Basanta ML, Bavdekar A, Carmona A, Cousin L, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Gonzales MLA, Hacimustafaoglu M, Hughes SM, Izu A, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Mares Bermudez J, Martinon-Torres F, Montellano M, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Soni J, Szymanski H, Ulied A, Schuind A, Innis BL. Clinical Presentation of Influenza in Children 6 to 35 Months of Age: Findings from a Randomized Clinical Trial of Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2019; 38(8):866-872	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Dbaibo G, Amanullah A, Claeys C, Izu A, Jain VK, Kosalaraksa P, Rivera L, Soni J, Yanni E, Zaman K, Acosta B, Ariza M, Arroba Basanta ML, Bavdekar A, Carmona A, Cousin L, Danier J, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Gonzales MLA, Hacimustafaoglu M, Hughes SM, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Mares Bermudez J, Martinon-Torres F, Montellano M, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Szymanski H, Ulied A, Woo W, Schuind A, Innis BL. Quadrivalent Influenza Vaccine Prevents Illness and Reduces Healthcare Utilization Across Diverse Geographic Regions During Five Influenza Seasons: A Randomized Clinical Trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2020; 39(1):e1-e10	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Domachowski JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. <i>J Infect Dis</i> 2013; 207(12):1878-1887	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra

<p>Gaglani M, Pruszynski J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. <i>J Infect Dis</i> 2016; 213(10):1546-1556</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra; efektywność szczepionek inaktywowanych była oceniana łącznie (trójwalentne/czterowalentne)</p>
<p>Gaglani M, Vasudevan A, Raiyani C, Murthy K, Chen W, Reis M, Belongia EA, McLean HQ, Jackson ML, Jackson LA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Monto AS, Martin ET, Chung JR, Spencer S, Fry AM, Flannery B. Effectiveness of Trivalent and Quadrivalent Inactivated Vaccines against Influenza B in the United States, 2011-2012 to 2016-2017. <i>Clin Infect Dis</i> 2020</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Ganczak M, Dubiel P, Drozd-Dąbrowska M, Hallmann-Szeleńska E, Szymański K, Brydak LB. Quadrivalent Influenza Vaccine-Induced Antibody Response and Influencing Determinants in Patients ≥ 55 Years of Age in the 2018/2019 Season. <i>Int J Environ Res Public Health</i> 2019; 16(22)</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymin C, Caroe T, Butler K, Moureau A. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2019; 15(9):2154-2158</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - postmarketingowa ocena bezpieczeństwa różnych szczepionek - ocena bezpieczeństwa poza badaniami RCT nie była przedmiotem niniejszej analizy</p>
<p>Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2014; 33(6):630-636</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. <i>Vaccine</i> 2013; 31(5):770-776</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Greenberg DP, Robertson CA, Talbot HK, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 y of age and older. <i>Human vaccines and immunotherapeutics</i> 2017; 13(9):2058-2064</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Hu Y, Shao M, Hu Y, Liang Q, Jia N, Chu K, Xu L, Li J, Li C, Zhu F. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase III clinical trial in children aged 6-35 months in China. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2020; 16(7):1691-1698</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniają produkt firmy Sinovac)</p>
<p>Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos Jr RA, Sirivichayakul C, Quiambao BP, Rivera-Medina DM, Kerdpnich P, Ceyhan M, Dinleyici EC, Cravioto A, Yunus M, Chanthavanich P, Limkittikul K, Kurugol Z, Alhan E, Caplanusi A, Durviaux S, Boutet P, Ofori-Anyinam O, Chandrasekaran V, Dbaibo G, Innis BL. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. <i>New Engl J Med</i> 2013; 369(26):2481-2491</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Kieninger D, Sheldon E, Lin W-Y, Yu C-J, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged >18 years. <i>BMC infectious diseases</i> 2013; 13(1)</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Lee JH, Cho HK, Kim KH, Lee J, Kim YJ, Eun BW, Kim NH, Kim DH, Jo DS, Kim HM, et al. Evaluation of Waning Immunity at 6 Months after Both Trivalent and Quadrivalent Influenza Vaccination in Korean Children Aged 6-35 Months. <i>Journal of Korean medical science</i> 2019; 34(46):e279</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniają produkt SKYCELLflu4)</p>
<p>Liebowitz D, Gottlieb K, Kolhatkar NS, Garg SJ, Asher JM, Nazareno J, Kim K, McIlwain DR, Tucker SN. Efficacy, immunogenicity, and safety of an oral influenza vaccine: a placebo-controlled and active-controlled phase 2 human challenge study. <i>Lancet Infect Dis</i> 2020; 20(4):435-444</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniają produkt Fluzone)</p>

<p>Maltezos HC, Asimakopoulos G, Stavrou S, Daskalakis G, Koutroumanis P, Sindos M, Theodora M, Katerelos P, Kostis E, Gavrili S, Kossyvakis A, Theodoridou M, Mentis A, Drakakis P, Loutradis D, Rodolakis A. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018–2019. <i>Vaccine</i> 2020</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie kliniczne oceniające szczepionkę VaxigripTetra w populacji kobiet ciężarnych – przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej szczepienia, ale nie w ramach próby klinicznej z randomizacją, więc badanie nie spełniało stawianych kryteriów włączenia; w badaniu nie immunogenności, więc nie spełniło kryteriów włączenia również w tym zakresie</p>
<p>McLean HQ, Caspard H, Griffin MR, Poehling KA, Gaglani M, Belongia EA, Talbot HK, Peters TR, Murthy K, Ambrose CS. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014-2015 season. <i>Vaccine</i> 2017; 35(20):2685-2693</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Ng TWY, Perera RAPM, Fang VJ, Yau EM, Peiris JSM, Tam YH, Cowling BJ. The Effect of Influenza Vaccination History on Changes in Hemagglutination Inhibition Titers After Receipt of the 2015-2016 Influenza Vaccine in Older Adults in Hong Kong. <i>J Infect Dis</i> 2020; 221(1):33-41</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Noh JY, Jang YS, Lee SN, Choi MJ, Yoon JG, Yu DH, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Randomized, single-blind, active-controlled phase I clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of GC3114 (high-dose, quadrivalent influenza vaccine) in healthy adults. <i>Vaccine</i> 2019; 37(36):5171-5176</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, Aerssens A, Maes C, Amanullah A, Schuind A, Li P, Jain VK, Innis BL. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults ≥ 50 years of age: results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. <i>Vaccine</i> 2017; (no pagination)</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluarix)</p>
<p>Oh Y, Ohta K, Kuno-Sakai H, Kim R, Kimura M. Local and systemic influenza haemagglutinin-specific antibody responses following aerosol and subcutaneous administration of inactivated split influenza vaccine. <i>Vaccine</i> 1992; 10(8):506-511</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Pillsbury AJ, Glover C, Jacoby P, Quinn HE, Fathima P, Cashman P, Leeb A, Blyth CC, Gold MS, Snelling T, Macartney KK. Active surveillance of 2017 seasonal influenza vaccine safety: An observational cohort study of individuals aged 6 months and older in Australia. <i>BMJ Open</i> 2018; 8(10)</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra; badanie miało na celu ocenę ogólną bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciw grypie</p>
<p>Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, Griffin MR, Irving SA, Kavathekar PK, McLean HQ, Naleway AL, Ryan K, Keipp Talbot H, Ambrose CS. 2015-2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States. <i>Clin Infect Dis</i> 2018; 66(5):665-672</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra; badacze skupili się na ogólnej ocenie efektywności szczepionek przeciw grypie u dzieci</p>
<p>Regan AK, Tracey L, Gibbs R. Post-marketing surveillance of adverse events following immunization with inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine in health care providers in Western Australia. <i>Vaccine</i> 2015; 33(46):6149-6151</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - postmarketingowa ocena bezpieczeństwa różnych szczepionek - ocena bezpieczeństwa poza badaniami RCT nie była przedmiotem niniejszej analizy</p>
<p>Robertson CA, Mercer M, Selmani A, Klein NP, Jeanfreau R, Greenberg DP. Safety and Immunogenicity of a Full-dose, Split-virion, Inactivated, Quadrivalent Influenza Vaccine in Healthy Children 6-35 Months of Age: A Randomized Controlled Clinical Trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2019; 38(3):323-328</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluzone)</p>
<p>Rodriguez Weber MA, Claeys C, Aranza Doniz C, Feng Y, Innis BL, Jain VK, Peeters M. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccines in children 18-47 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2014; 33(12):1262-1269</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluarix)</p>
<p>Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, Kato K, Pandey A, Chang LJ. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults ≥ 65 years of age: a randomized controlled clinical trial. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2020; 16(4):858-866</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra</p>
<p>Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, Godeaux O, Gruppig K, Heineman TC, Fauqued ML, et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluarix oraz Influxsplit)</p>

Aged 50 Years or Older. <i>Journal of infectious diseases</i> 2017; 216(11):1352-1361	
Segaloff HE, Leventer-Roberts M, Riesel D, Malosh RE, Feldman BS, Shemer-Avni Y, Key C, Monto AS, Martin ET, Katz MA. Influenza Vaccine Effectiveness against Hospitalization in Fully and Partially Vaccinated Children in Israel: 2015-2016, 2016-2017, and 2017-2018. <i>Clin Infect Dis</i> 2019; 69(12):2153-2161	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Seki Y, Onose A, Murayama T, Koide C, Sugaya N. Influenza vaccine showed a good preventive effect against influenza-associated hospitalization among elderly patients, during the 2016/17 season in Japan. <i>J Infect Chemother</i> 2018; 24(11):873-880	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Seki Y, Onose A, Sugaya N. Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. <i>J Infect Chemother</i> 2017; 23(9):615-620	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Shasha D, Valinsky L, Hershkowitz Sikron F, Glatman-Freedman A, Mandelboim M, Toledano A, Paran Y, Ben-Ami R, Goldman D. Quadrivalent versus trivalent influenza vaccine: clinical outcomes in two influenza seasons, historical cohort study. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2020; 26(1):101-106	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluarix)
Shinjoh M, Sugaya N, Yamaguchi Y, Iibuchi N, Kamimaki I, Goto A, Kobayashi H, Kobayashi Y, Shibata M, Tamaoka S, Nakata Y, Narabayashi A, Nishida M, Hirano Y, Munenaga T, Morita K, Mitamura K, Takahashi T. Inactivated influenza vaccine effectiveness and an analysis of repeated vaccination for children during the 2016/17 season. <i>Vaccine</i> 2018; 36(37):5510-5518	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Shirai S, Hara M, Sakata Y, Tsuruoka N, Yamamoto K, Shimoda R, Gomi Y, Yoshii H, Fujimoto K, Iwakiri R. Immunogenicity of Quadrivalent Influenza Vaccine for Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Immunosuppressive Therapy. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2018; 24(5):1082-1091	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Song JY, Lee J, Woo HJ, Wie SH, Lee JS, Kim SW, Kim TH, Jung SI, Noh JY, Choi WS, Cheong HJ, Kim WJ. Immunogenicity and safety of an egg-based inactivated quadrivalent influenza vaccine (GC3110A) versus two inactivated trivalent influenza vaccines with alternate B strains: A phase III randomized clinical trial in adults. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2019; 15(3):710-716	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Statler VA, Albano FR, Airey J, Sawlwin DC, Graves Jones A, Matassa V, Heijnen E, Edelman J, Marshall GS. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6-59 months of age: A phase 3, randomized, noninferiority study. <i>Vaccine</i> 2019; 37(2):343-351	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Stockwell MS, Broder KR, Lewis P, Jakob K, Iqbal S, Fernandez N, Sharma D, Barrett A, LaRussa P. Assessing fever frequency after pediatric live attenuated versus inactivated influenza vaccination. <i>J Pediatric Infect Dis Soc</i> 2017; 6(3):e7-e14	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Stockwell MS, Marchant CD, Wodi AP, Barnett ED, Broder KR, Jakob K, Lewis P, Kattan M, Rezendes AM, Barrett A, Sharma D, Fernandez N, LaRussa P. A multi-site feasibility study to assess fever and wheezing in children after influenza vaccines using text messaging. <i>Vaccine</i> 2017; 35(50):6941-6948	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Sugaya N, Shinjoh M, Nakata Y, Tsunematsu K, Yamaguchi Y, Komiyama O, Takahashi H, Mitamura K, Narabayashi A, Takahashi T. Three-season effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing influenza illness and hospitalization in children in Japan, 2013-2016. <i>Vaccine</i> 2018; 36(8):1063-1071	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
Thompson AR, Klein NP, Downey HJ, Patterson S, Sundaraiyer V, Watson W, Clarke K, Jansen KU, Sebastian S, Gruber WC, et al. Coadministration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> 2019; 15(2):444-451	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniano produkt Fluzone)
Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewe W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity, reactogenicity,	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra

- and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged >18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine* 2014; 32(13):1480-1487
- Treanor JT, Albano FR, Sawlwin DC, Graves Jones A, Airey J, Formica N, Matassa V, Leong J. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. *Vaccine* 2017; 35(15):1856-1864
- Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, Matsuura K, Ooyama Y, Ibaragi K, Kino Y, Ueda K. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol* 2015; 59(10):597-604
- van de Witte S, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine* 2018; 36(40):6030-6038
- Vandervan HA, Barr I, Reynaldi A, Wheatley AK, Wines BD, Davenport MP, Hogarth PM, Kent SJ. Fc functional antibody responses to adjuvanted versus unadjuvanted seasonal influenza vaccination in community-dwelling older adults. *Vaccine* 2020; 38(10):2368-2377
- Vesikari T, Kirstein J, Devota Go G, Leav B, Ruzycky ME, Isakov L, de Bruijn M, Oberye J, Heijnen E. Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multi-centre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5):345-356
- Vesikari T, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, van de Witte S. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in children and adolescents: A phase III randomized study. *Int J Infect Dis* 2020; 92:29-37
- Walter EB, Klein NP, Wodi AP, Rountree W, Todd CA, Wiesner A, Duffy J, Marquez PL, Broder KR. Fever After Influenza, Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis, and Pneumococcal Vaccinations. *Pediatrics* 2020; 145(3)
- Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, Li P, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6-35 Months of Age During 2013-2014: Results From A Phase II Randomized Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5(2):170-179
- Wang SY, Liu SZ, Chu K, Zhao Y, Zhu FC, Hu YM, Meng FY, Li JX, Luo L, Yang JY, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccines in participants ≥ 3 years of age: a double-blind, randomized, parallel-controlled phase III clinical trial in China. *Expert review of vaccines* 2017; 16(11):1155-1169
- Weinberg A, Curtis D, Ning MF, Claypool DJ, Jalbert E, Patterson J, Frank DN, Ir D, Armon C. Immune responses to circulating and vaccine viral strains in HIV-infected and uninfected children and youth who received the 2013/2014 quadrivalent live-attenuated influenza vaccine. *Front Immunol* 2016; 7(APR)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniają produkt Fluarix)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra (oceniają produkt Fluzone)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki VaxigripTetra
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę atenuowaną

14.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Huang 2020** Huang C, Fu X, Zhou Y, Mi F, Tian G, Liu X, Wu J, Ding C, Yan D, Li L, Yang S. Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents. *Vaccine* 2020; 38(6):1332-1344
- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and

safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 2016; 34(35):4092-4102

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

Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, Samson SI. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra™). *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(1):1-11

Montomoli E, Torelli A, Manini I, Giancetti E. Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Vaxigrip Tetra: Preliminary Results in Children ≥6 Months and Older Adults. *Vaccines (Basel)* 2018; 6(1)

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat produktu leczniczego VaxigripTetra, ale autorzy nie przedstawili żadnych informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat produktu leczniczego VaxigripTetra, ale autorzy nie przedstawili żadnych informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

14.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 5 sierpnia 2020 roku.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent[all]	2810
2	influenza vaccine[all]	34476
3	influenza vaccination[all]	8553
4	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]	782
5	inactivated[all] OR split-virion[all]	220916
6	#2 OR #3 OR #4	35776
7	#1 AND #5 AND #6	226
8	vaxigriptetra[all] OR "vaxigrip tetra"[all]	9
9	#7 OR #8	229

Tabela 49. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent AND [embase]/lim	2668
2	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim	30823
3	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim	16882
4	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND vaccination AND [embase]/lim	483
5	(inactivated OR 'split virion') AND [embase]/lim	61482
6	#2 OR #3 OR #4	35393
7	#1 AND #5 AND #6	270
8	(vaxigriptetra OR 'vaxigrip tetra') AND [embase]/lim	12
9	#7 OR #8	275

Tabela 50. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent	802
2	influenza vaccine	4005
3	influenza vaccination	3217
4	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination	72

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
5	inactivated or split-virion	3348
6	#2 or #3 or #4	4505
7	#1 and #5 and #6	174
8	vaxigriptetra OR "vaxigrip tetra"	9
9	#7 OR #8	178

14.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

14.8.1 Badanie porównujące szczepionkę VaxigripTetra z brakiem szczepienia

Tabela 51. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pepin 2019*.

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)			
Metodyka			
Rodzaj badania	badanie kliniczne z randomizacją		
Zaślepienie	Zaślepienie obejmowało badacza oceniającego punkty końcowe oraz rodziców opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO (osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiena), a w grupach IIV3-1 i IIV3-2 nie zastosowano zaślepienia.		
Skala Jadad	5/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	nie podano (badanie prowadzone w 9 państwach)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	do końca października (Azja i Afryka) lub kwietnia (Europa i Ameryka Łacińska) następującego po zastrzeżeniu		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że do osiągnięcia 80% mocy statystycznej do stwierdzenia skuteczności szczepionki potrzeba około 553 możliwych do oceny przypadków zachorowania na grypę. Założono, że skuteczność badanej szczepionki wynosi 45% dla szczepów wirusa podobnych do zastosowanych w szczepionce oraz 0% dla innych szczepów. Przyjęto skorygowany jednostronny alfa = 0,001247, dolną granicę przedziału ufności dla skuteczności szczepionki > 20% dla co najmniej jednego głównego punktu końcowego oraz alokację pacjentów 1:1 do grup QIV i PBO. Uwzględniając ogólną częstość ataków grypy równą 9% dla wystąpienie grypy w grupie PBO i zakładając, że 90% zrekrutowanych pacjentów będzie mogło być ocenionych w odniesieniu do głównego punktu końcowego oszacowano, że potrzebnych będzie 8536 pacjentów do osiągnięcia 553 oczekiwanych przypadków zachorowania na grypę możliwych do oceny.</p> <p>Zaplanowano dwie analizy <i>interim</i>: jedną po stwierdzeniu 200 przypadków zachorowań na grypę, a drugą po wystąpieniu 375 przypadków. Druga z nich nie została przeprowadzona ze względu na wykazanie skuteczności szczepionki podczas pierwszej analizy <i>interim</i>. Rekrutacja pacjentów miała być zakończona, jeśli którakolwiek analiza <i>interim</i> wykazała skuteczność szczepionki czterowalentnej, jeśli moc predykcyjna do wykazania skuteczności badanej szczepionki (głównego punktu końcowego) na koniec trwającego sezonu grypowego była wystarczająco wysoka lub gdy prawdopodobieństwo wykazania skuteczności szczepionki na końcu badania była zbyt niska.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Przedziały ufności obliczoną metodą dokładną przy założeniu dwumianowej dystrybucji liczby przypadków w każdej grupie zależnie od całkowitej liczby przypadków. Oba pierwszorzędowe punkty końcowe były ocenione przy założeniu jednostronnego nominalnego alfa 0,0015, z czego wynikał 97-procentowy dwustronny przedział ufności. Dla każdego z tych punktów końcowych skuteczność uznawano za wykazaną, jeśli dolna granica 97%-CI była > 20%.</p>		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w badaniu RT-PCR) (wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce) 		

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

- skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w hodowli wirusa) (wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce)
- skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez poszczególne szczepy wirusa
- dodatkowe wskaźniki skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę: skuteczność w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków
- immunogenność szczepionki
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory**Rodzaj szczepionki****QIV****Szczepionka czterowalentna**

zawierająca szczepy:

sezony SH 2014 i NH
2014/2015:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)

sezony SH 2015 i NH
2015/2016:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/South Australia/55/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)

B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata)

PBOPreparat **solii fizjologicznej****IIV3-1****Szczepionka trójwalentna**

zawierająca szczepy:

sezon NH 2014/2015:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)

IIV3-2**Szczepionka trójwalentna**

zawierająca szczepy:

sezon NH 2014/2015:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Massachusetts/02/2012

Wszystkie stosowane szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny odpowiedniej dla każdego szczepu. Były to szczepionki inaktywowane, zawierające rozszczepiony wirion i nie zawierały tiomersalu.

Sposób stosowania

Pacjenci otrzymywali dwa wstrzyknięcia (domięśniowo lub głęboko podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego lub uda) 0,5 ml przydzielonej szczepionki w odstępie 28 dni.

Grupy QIV i PBO:

Losowo wybrana podgrupa pacjentów otrzymująca odpowiedni preparat w sezonie 2014/2015 została wybrana do powtórnego zastosowania szczepionki czterowalentnej w sezonie 2015/2016: 1 dawki 0,5 ml w przypadku grupy QIV i 2 dawek 0,5 ml w odstępie 28-dniowym w przypadku grupy PBO.

Populacja

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci w wieku 6-35 miesięcy Dzieci w wieku < 24 miesiące musiały być donoszone (urodzone w \geq 37 tygodniu ciąży) lub mieć urodzeniową masę ciała \geq 2,5kg Dzieci nieszczepione wcześniej na grypę i nieprzechodzące wcześniej zakażenia wirusem grypy według rodziców lub opiekunów
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Umiarkowana lub ciężka ostra choroba lub zakażenie (w ocenie badacza) lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura \geq 38.0°C) w dniu szczepienia Choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania Stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV Stosowane lub planowane szczepienie od 2 tygodni przed pierwszą dawką szczepionki w badaniu do 2 tygodni po ostatniej dawce szczepionki w badaniu Stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem Długoterminowa terapia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (> 2 tygodnie bez przerwy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem) Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę zawierającą którykolwiek z tych składników Małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia lub stosowanie leków przeciwkrzepliwych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki

Charakterystyka populacji [^]	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [miesiące]	Obecność czynników ryzyka [^] powikłań związanych z grypą, n (%)	Grupa etniczna, n (%)					Region, n (%)			
				rasa biała	Azjatycka	rasa czarna lub Afroamerykanie	Indianie Amerykańscy ^{&} lub natywne ludy Alaski	natywne ludy Hawajów lub rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku	Afryka	Azja	Europa	Ameryka Łacińska
QIV N = 2721	1388 (51,0%)	19,7 (8,4)	30 (1,1%)	505 (18,6%)	1504 (55,3%)	261 (9,6%)	207 (7,6%)	0 (0,0%)	251 (9,2%)	1498 (55,1%)	528 (19,4%)	444 (16,3%)
PBO N = 2715	1425 (52,5%)	19,8 (8,4)	30 (1,1%)	507 (18,7%)	1504 (55,4%)	252 (9,3%)	205 (7,6%)	1 (<0,1%)	249 (9,2%)	1501 (55,3%)	523 (19,3%)	442 (16,3%)

[^] za czynniki ryzyka uznawano występowanie przewlekłych schorzeń układu oddechowego, serca, nerek, metabolicznych lub hematologicznych;

[&] jako Indianie Amerykańscy byli kwalifikowani również pacjenci z Ameryki Łacińskiej.

Wyjściowe różnice między grupami

Według autorów grupy były dobrze zbalansowane względem wyróżnionych paramterów.

Przeptyw pacjentów	Rekrutacja	Randomizacja [^]	Nie ukończyli głównego etapu badania					Ukończyli główny etap badania	Losowo wybrani do powtórzenia szczepienia czterowalentną	Ukończyli etap powtórzenia szczepienia czterowalentną ^{&}
			łącznie	SAEs niezwiązane ze szczepieniem	AEs niezwiązane ze szczepieniem	nieprze-strzeżenie protokołu bada-	utrata z obserwacji			

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

nia

QIV	2721	162	5	3	62	32	60	2559	213	209
PBO	2715	145	1	-	63	28	53	2570	41	41
IIV3-1	183	10	-	-	5	1	4	173	-	-
IIV3-2	186	7	-	-	2	-	5	179	-	-

SAEs (z ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs (z ang. *adverse events*) – zdarzenia niepożądane;[^] 1 pacjent otrzymał dawkę preparatu placebo przed procesem randomizacji i przez to nie został przydzielony do żadnej z badanych grup;[&] etapu tego nie ukończyło 4 pacjentów z grup QIV, z których 2 zakończyło badanie przez nieprzestrzeganie protokołu badania, a 2 zakończyło udział w badaniu przez swoją decyzję.

Wyniki

Analiza skuteczności

Skuteczność szczepionki

Punkt końcowy	QIV, n (%) N = 2489	PBO, n (%) N = 2491	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez	-	-	% (97% CI)
dowolny wirus grypy typu A lub B	120 (4,82%)	245 (9,84%)	50,98 (37,36; 61,86)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24 (0,96%)	76 (3,05%)	68,40 (47,07; 81,92)
Grypa potwierdzona w badaniu RT-PCR spowodowana przez	-	-	% (95% CI)
dowolny wirus grypy typu A lub B	118 (4,74%)	243 (9,76%)	51,40 (39,20; 61,33)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24 (0,96%)	76 (3,05%)	68,40 (49,42; 80,91)
Grypa potwierdzona w hodowli wirusa spowodowana przez	-	-	-
dowolny wirus grypy typu A lub B	91 (3,66%)	214 (8,59%)	57,44 (45,36; 67,07)
szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	22 (0,88%)	74 (2,97%)	70,25 (51,56; 82,40)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczep	-	-	-
dowolny wirus grypy typu A	65 (2,61%)	147 (5,90%)	55,75 (40,35; 67,47)
A(H1N1)	11 (0,44%)	44 (1,77%)	74,98 (50,77; 88,35)

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)						
	A(H3N2)	53 (2,13%)	103 (4,13%)	48,50 (27,59; 63,75)		
	dowolny wirus grypy typu B	58 (2,33%)	106 (4,26%)	45,24 (23,88; 60,94)		
	B (linia Victoria)	12 (0,48%)	20 (0,80%)	39,95 (-28,98; 73,24)		
	B (linia Yamagata)	26 (1,04%)	63 (2,53%)	58,70 (33,81; 74,90)		
Grupa wiekowa	QIV		PBO		Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B						
	6-11 miesięcy	32 (5,87%)	545	50 (9,04%)	553	35,06 (-3,23; 59,68)
	12-23 miesięcy	43 (3,87%)	1111	116 (10,50%)	1105	63,13 (47,26; 76,64)
	6-23 miesięcy	75 (4,53%)	1656	166 (10,01%)	1658	54,76 (40,24; 66,03)
	24-35 miesięcy	47 (5,06%)	928	89 (9,54%)	933	46,91 (23,57; 63,53)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki						
	6-11 miesięcy	5 (0,92%)	545	9 (1,63%)	553	43,63 (-87,30; 85,16)
	12-23 miesięcy	9 (0,81%)	1111	46 (4,16%)	1105	80,54 (59,76; 91,63)
	6-23 miesięcy	14 (0,85%)	1656	55 (3,32%)	1658	74,51 (53,55; 86,91)
	24-35 miesięcy	12 (1,29%)	928	30 (3,22%)	933	59,78 (19,11; 81,25)
Formulacja VaxigripTetra	Sezon grypowy	QIV (N = 2489), n (%)	PBO (N = 2491), n (%)	Skuteczność szczepionki (VE, z ang. <i>vaccine efficacy</i>), % (95% CI)		
QIV preparat 1	SH 2014	61 (5,23%)	104 (8,89%)	41,20 (18,57; 57,85)		
	NH 2014/2015	14 (2,86%)	35 (7,07%)	59,59 (22,97; 79,92)		
	Ogółem	75 (4,53%)	139 (8,35%)	45,78 (27,70; 59,62)		
QIV preparat 2	SH 2015	19 (3,89%)	44 (8,96%)	56,55 (24,02; 76,04)		
	NH 2015/2016	26 (7,56%)	62 (18,51%)	59,16 (34,47; 75,21)		
	Ogółem	45 (5,41%)	106 (12,83%)	57,85 (39,73; 70,95)		
Punkt końcowy	QIV (N = 2489),	Punkt końcowy	QIV (N = 2489),			
Grypa spowodowana przez						
	dowolny wirus grypy typu A lub B	122 (4,72%)	255 (9,84%)	52,03 (38,88; 65,26)		
	szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	26 (1,01%)	85 (3,28%)	69,33 (49,79; 81,99)		
Grypa potwierdzona laboratoryjnie związana z						
	ostrym zapaleniem ucha środkowego	5 (0,20%)	16 (0,64%)	31,28 (8,96; 89,34)		

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

ostрым zakażeniem dolnych dróg oddechowych	5 (0,20%)	23 (0,92%)	21,76 (6,46; 58,51)
Punkt końcowy	QIV (N = 2584),	Punkt końcowy	QIV (N = 2584),
Grypa potwierdzona laboratoryjnie związana z			
wizytą w szpitalu^	59 (2,3%)	145 (5,6%)	40,80 (29,62; 55,59)
hospitalizacją	3 (0,12%)	3 (0,12%)	Nie obliczono
absenteizmem rodzica	8 (0,3%)	27 (1,0%)	29,71 (11,66; 67,23)
zastosowaniem antybiotyków	43 (1,7%)	110 (4,2%)	39,20 (26,89; 56,24)

Immunogenność

Formulacja szczepionki	Szczep	N	miano wyjściow (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR (95% CI)
Sezon 2014/2015					
Afryka, półkula południowa 2014	A/H1N1	106	10,3 (7,36; 14,4)	445 (341; 581)	43,2 (33,6; 55,7)
	A/H3N2	106	16 (10,5; 24,4)	695 (538; 896)	43,4 (32,5; 57,9)
	B/Victoria	106	5,91 (5,12; 6,82)	416 (335; 516)	70,4 (57,5; 86,1)
	B/Yamagata	106	14 (9,84; 19,9)	969 (738; 1274)	69,2 (51,5; 93,0)
Azja, półkula południowa 2014	A/H1N1	142	15 (10,8; 21,0)	819 (677; 990)	54,5 (42,3; 70,2)
	A/H3N2	141	50,9 (33,8; 76,5)	1901 (1588; 2277)	37,4 (26,8; 52,1)
	B/Victoria	141	14,2 (10,4; 19,4)	1183 (966; 1450)	83,5 (66,2; 105)
	B/Yamagata	142	5,85 (5,26; 6,49)	1610 (1365; 1899)	275 (226; 335)
Europa, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	146	17,4 (12,0; 25,4)	609 (469; 791)	34,9 (26,5; 46,1)
	A/H3N2	146	11,7 (8,62; 15,8)	740 (593; 922)	63,4 (49,3; 81,6)
	B/Victoria	146	5,52 (5,01; 6,10)	511 (423; 617)	92,5 (75,9; 113)
	B/Yamagata	146	7,1 (5,99; 8,42)	783 (637; 962)	110 (86,2; 141)
Ameryka łacińska, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	302	15,3 (12,2; 19,2)	645 (548; 760)	42,2 (35,1; 50,7)
	A/H3N2	302	42,2 (31,9; 55,8)	1381 (1177; 1620)	32,7 (26,8; 40,1)
	B/Victoria	302	6,51 (5,78; 7,33)	632 (548; 729)	97,1 (84,9; 111)
	B/Yamagata	302	16,5 (13,5; 20,2)	1126 (970; 1307)	68,2 (56,5; 82,3)
Sezon 2015/2016					
Azja, półkula południowa 2015	A/H1N1	146	9,12 (7,04; 11,8)	559 (470; 666)	61,3 (50,1; 75,0)
	A/H3N2	146	19,5 (14,3; 26,6)	823 (637; 1063)	62,3 (53,9; 70,2)
	B/Victoria	146	5,9 (5,17; 6,74)	629 (530; 747)	107 (91,2; 125)
	B/Yamagata	146	11,9 (9,25; 15,3)	972 (814; 1160)	81,7 (66,2; 101)
Europa, półkula	A/H1N1	135	13 (9,30; 18,2)	698 (579; 843)	53,6 (41,5; 69,2)

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

północna 2015/2016	A/H3N2	135	14 (10,7; 18,5)	517 (396; 676)	36,9 (31,7; 42,8)
	B/Victoria	135	5,1 (4,95; 5,27)	622 (539; 718)	122 (105; 142)
	B/Yamagata	135	10,9 (8,31; 14,3)	838 (699; 1004)	76,8 (61,9; 95,3)

Formulacja szczepionki	Szczep	N	Odsetek serokonwersji (95% CI)
Sezon 2014/2015			
Afryka, półkula południowa 2014	A/H1N1	106	94,3 (88,1; 97,9)
	A/H3N2	106	93,4 (86,9; 97,3)
	B/Victoria	106	99,1 (94,9; 100,0)
	B/Yamagata	106	96,2 (90,6; 99,0)
Azja, półkula południowa 2014	A/H1N1	142	92,3 (86,6; 96,1)
	A/H3N2	141	90,1 (83,9; 94,5)
	B/Victoria	141	97,2 (92,9; 99,2)
	B/Yamagata	142	99,3 (96,1; 100,0)
Europa, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	146	87,0 (80,4; 92,0)
	A/H3N2	146	96,6 (92,2; 98,9)
	B/Victoria	146	97,3 (93,1; 99,2)
	B/Yamagata	146	96,6 (92,2; 98,9)
Ameryka łacińska, półkula północna 2014/2015	A/H1N1	302	92,4 (88,8; 95,1)
	A/H3N2	302	88,7 (84,6; 92,1)
	B/Victoria	302	99,0 (97,1; 99,8)
	B/Yamagata	302	95,7 (92,8; 97,7)
Sezon 2015/2016			
Azja, półkula południowa 2015	A/H1N1	146	97,9 (94,1; 99,6)
	A/H3N2	146	99,3 (96,2; 100,0)
	B/Victoria	146	99,3 (96,2; 100,0)
	B/Yamagata	146	99,3 (96,2; 100,0)
Europa, półkula północna 2015/2016	A/H1N1	135	92,6 (86,8; 96,4)
	A/H3N2	135	97,0 (92,6; 99,2)
	B/Victoria	135	100,0 (97,3; 100,0)
	B/Yamagata	135	99,3 (95,9; 100,0)

Analiza bezpieczeństwa

Kategoria	QIV		PBO	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)

Pepin 2019 (EudraCT: 2013-001231-51)

Natychmiastowe nieprzewidywane& (unsolicited) zdarzenie niepożądane (< 30 min)	1/1614	<0,1% (0,0; 0,3)	2/1612	0,1% (0,0; 0,4)
związane ze szczepieniem	1/1614	<0,1% (0,0; 0,3)	1/1612	<0,1% (0,0; 0,3)
Przewidywana& (solicited) reakcja występująca ≤ 7 dni po szczepieniu	1017/1592	63,9% (61,5; 66,2)	921/1595	57,7% (55,3; 60,2)
występująca w miejscu szczepienia	635/1591	39,9% (37,5; 42,4)	508/1593	31,9% (29,6; 34,2)
ogólnoustrojowa	772/1592	48,5% (46,0; 51,0)	741/1595	46,5% (44,0; 48,9)
Nieprzewidywane& (unsolicited) zdarzenie niepożądane występujące ≤ 28 dni po szczepieniu	1044/1614	64,7% (62,3; 67,0)	1079/1612	66,9% (64,6; 69,2)
związane ze szczepieniem	91/1614	5,6% (4,6; 6,9)	96/1612	6,0% (4,9; 7,2)
prowadzące do zakończenia leczenia w ramach badania	3/1614	0,2% (0,0; 0,5)	0/1612	0,0% (0,0; 0,2)
Ciężkie zdarzenie niepożądane występujące ≤ 180 dni po szczepieniu	68/1614	4,2% (3,3; 5,3)	78/1612	4,8% (3,8; 6,0)
Zgon [^]	4/1614	0,2% (0,1; 0,6)	1/1612	<0,1% (0,0; 0,3)
Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania&	29/2718	1,1% (0,7; 1,5)	31/2711	1,1% (0,8; 1,6)

& przewidywane reakcje były zgłaszane przez rodziców lub opiekunów dziecka, a nieprzewidywane były stwierdzane przez badacza;

[^] żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze szczepieniem;

& w tym anafilaksja, zespół Guillana-Barrego, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu, drgawki gorączkowe, drgawki niegorączkowe, małopłytkowość i zapalenie naczyń.

Uwagi

- W tabeli nie uwzględniono danych odnoszących się do populacji pacjentów przyjmujących szczepionkę trójwartentną oraz do wyników porównania immunogenności między szczepionką *VaxigripTetra* i szczepionką trójwartentną, gdyż nie były one przedmiotem zainteresowania niniejszego przeglądu.

14.8.2 Badania na podstawie których oceniano immunogenność szczepionki VaxigripTetra

14.8.2.1 Cadorna-Carlos 2015

Tabela 52. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cadorna-Carlos 2015*.

Badanie <i>Cadorna-Carlos 2015</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z częściowym podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>) dla poszczególnych partii szczepionek; nie zastosowano zaślepienia dla porównania szczepionki czterowalentnej z trójwalentną		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	10 (6 w Australii i 4 na Filipinach)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Badanie przeprowadzono w okresie od marca do grudnia 2012 r., okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni; okres obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa badanej interwencji trwał 6 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że potrzeba 1980 pacjentów (330 dzieci i 1705 dorosłych), aby przeprowadzić ocenę bezpieczeństwa z rzeczywistą częstością występowania zdarzeń niepożądanych 0,15% w całej populacji lub 0,90% u dzieci, wykryte z 95% prawdopodobieństwem. Na podstawie symulacji oszacowano, że potrzeba 660 pacjentów dla każdej partii szczepionek IIV4, aby z 90% mocą testu i $\alpha = 5\%$ wykazać spójność kolejnych partii dla immunogenności		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena profilu bezpieczeństwa szczepionki w podgrupach dorosłych i dzieci <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> immunogenność ocenianych partii szczepionek ocena miana seroneutralizacji po zaszczepieniu u dzieci 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> A/H1N1: A/California/07/2009, A/H3N2: A/Victoria/210/2009 B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Florida/04/2006 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 9-60 lat brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formulacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2012 lub preparatem o formulacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) na sezon 2011-2012 w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania 		

Badanie Cadorna-Carlos 2015

Kryteria
wykluczenia

- przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania
- nadwrażliwość na jakąkolwiek szczepionkę przeciw grypie lub ciężka reakcja niepożądana (*serious adverse reaction*)
- rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności
- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$
- terapia immunosupresyjna, leczenie kortykosteroidami lub otrzymanie immunoglobulin krwi lub produktów krwiopochodnych
- ciąża lub laktacja
- kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji (QIV)	Płeć, n (%)	Średni wiek (SD; zakres) [lata]	Rasa, n (%)
Dorośli (18-60 lat), N = 1645	męska: 635 (38,6%) żeńska: 1010 (61,4%)	38,0 (SD: 12,4; zakres: 18,0-60,9)	azjatycka: 1105 (67,2%) biała: 536 (32,6%) inna: 4 (0,2%)
Dzieci (9-17 lat), N = 328	męska: 171 (52,1%) żeńska: 157 (47,9%)	13,1 (SD: 2,6; zakres: 9,0-17,9)	azjatycka: 250 (76,2%) biała: 73 (22,3%) inna: 5 (1,5%)

Przeływ pacjentów w próbie	Randomizacja do badania, n (%)	Zaszczepieni, n (%)	Wycofanie z badania (decyzja pacjenta), n (%)	Wycofanie z badania (nieprzestrzeganie protokołu), n (%)	Utraceni z badania, n (%)	Zakończenie fazy aktywnej badania (dzień 21.), n (%)	Naruszenie protokołu badania (<i>protocol violation</i>), n (%)	Zakończenie całego badania, n (%)
Dorośli (18-60 lat)	1649 (100%)	1648 (99,9%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)	1645 (99,8%)	10 (0,6%)	1635 (99,2%)
Dzieci (9-17 lat)	330 (100%)	329 (99,7%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	329 (99,7%)	2 (0,6%)	327 (99,1%)

Wyniki

Ocena skuteczności

Dorośli (18-60 lat), n = 1635:

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
	21	bd.	bd.	bd.	bd.
GMTR (95% CI)	21/0	9,2 (8,5; 10,0)	7,3 (6,80; 7,9)	10,0 (9,2; 10,8)	8,4 (7,8; 9,0)
SCR (95% CI)	21/0	63,6 (61,2; 65,9)	59,3 (56,8; 61,7)	66,5 (64,2; 68,8)	65,9 (63,5; 68,1)
SPR (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
	21	99,3 (98,7; 99,6)	99,0 (98,4; 99,4)	100,0 (99,8; 100,0)	100,0 (99,8; 100,0)

Badanie *Cadorna-Carlos 2015*

Dzieci (9-17 lat), n = 327:

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
	21	bd.	bd.	bd.	bd.
GMTR (95% CI)	21/0	12,0 (10,2; 14,0)	7,5 (6,3; 8,9)	23,4 (19,6; 27,8)	19,4 (16,3; 23,2)
SCR (95% CI)	21/0	77,7 (72,8; 82,1)	61,8 (56,3; 67,1)	83,8 (79,3; 87,6)	84,8 (80,4; 88,5)
SPR (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
	21	98,8 (96,9; 99,7)	100,0 (98,9; 100,0)	99,4 (97,8; 99,9)	99,4 (97,8; 99,9)

Ocena bezpieczeństwa

Dorośli (18-60 lat):

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 1009*/1648 (61,2% [95% CI: 58,8%; 63,6%])
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 840*/1648 (51%); w stopniu 3: < 2%
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 297*/1648 (18,0% [95% CI: 16,1%; 19,9%])
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką: 59/1648 (3,6%*)
- SAEs: 12/1648 (0,7%*)

Dzieci (9-17 lat):

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 219*/329 (66,6% [95% CI: 61,2%; 71,6%])
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 188*/329 (57%)
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 58*/329 (17,6% [95% CI: 13,7; 22,2])
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką: 6/329 (1,8%*)
- SAEs: 1/329 (0,3%)

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: trójwartentnej inaktywowanej (IIV3, ang. *trivalent inactivated influenza vaccine* vs czterowalentnej inaktywowanej (IIV4, ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*); na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla szczepionki IIV4 (QIV)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

14.8.2.2 Choi 2018

Tabela 53. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Choi 2018.

Badanie Choi 2018			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z zaślepieniem		
Zaślepienie	Observer-blind		
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	5 (Korea Południowa)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki w celu oceny bezpieczeństwa trwał 21 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Próbę zaplanowano tak, by włączyć 300 pacjentów w wieku 18-60 lat w celu oceny immunogenności i bezpieczeństwa badanej interwencji		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunogenność ocenianych szczepionek ▪ bezpieczeństwo 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009 ▪ A/H3N2: A/South Australia/55/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-60 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub planowanie przyjęcia jakiegokolwiek innej szczepionki w okresie trwania badania ▪ zaszczepienie przeciw grypie innym preparatem w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ zachorowanie na grypę lub chorobę grypopodobną w wywiadzie, w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony niedobór odporności lub przyjmowanie terapii immunosupresyjnej ▪ seropozytywność wobec wirusa HIV lub WZW typu C ▪ nadwrażliwość na jaja, białka kurcze lub jakikolwiek składnik szczepionki ▪ zaburzenia krwawienia lub otrzymywanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania ▪ stwierdzenie lub podejrzenie małopłytkowości ▪ przebiegająca choroba z podwyższoną temperaturą ciała (≥ 38 °C) w dniu przyjęcia szczepionki ▪ obecność jakiegokolwiek choroby, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę efektywności interwencji lub zakończenie badania przez pacjenta 		

Badanie Choi 2018

- ciąża lub laktacja
- kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży w okresie 4 tygodni przed zaszczepieniem i 3 tygodni po zaszczepieniu

Charakterystyka populacji	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Rasa, n (%)
QIV, N = 200	męska: 50 (25%) żeńska: 150 (75%)	35,9 (9,1)	azjatycka: 200 (100%)
Przebieg pacjentów w próbie	Randomizacja do badania, n (%)	Zaszczepieni, n (%)	Zakończenie badania, n (%)
QIV (ogółem)	200(100%)	200(100%)	200 (100%)

Wyniki

Ocena skuteczności, N = 199

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	142 (116; 174)	41,6 (34,1; 50,9)	186 (156; 220)	256 (212; 309)
	21	583 (516; 658)	483(406; 574)	737 (651; 835)	1068 (950; 1200)
GMTR (95% CI)	21/0	4,1 (3,30; 5,09)	11,6 (9,16; 14,7)	3,97 (3,30, 4,78)	4,17 (3,49; 4,98)
SCR (95% CI)	21/0	39,7 (32,8; 46,9)	72,4 (65,6; 78,5)	46,2 (39,2; 53,4)	48,7 (41,6; 55,9)
SPR (95% CI)	0	83,4 (77,5; 88,3)	56,3 (49,1; 63,3)	89,4 (84,3; 93,3)	91,5 (86,7; 94,9)
	21	99,5 (97,2; 100,0)	98,0 (94,9; 99,4)	100,0 (98,2; 100,0)	100,0 (98,2; 100,0)

Ocena bezpieczeństwa

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): bd.
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: bd.
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): bd.
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką: 2/200 (0,01%*)[^]
- SAEs: 0/200 (0,0%)

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: trójwalentnej inaktywowanej (IIV3, ang. *trivalent inactivated influenza vaccine* vs czterowalentnej inaktywowanej (IIV4, ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*); na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla szczepionki IIV4 (QIV)

[^] nie określono czy były to AEs nieprzewidywane; u obu pacjentek stwierdzono krwotok z pochwy w stopniu umiarkowanym.

14.8.2.3 Lu 2016

Tabela 54. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Lu 2016.

Badanie Lu 2016			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, bez randomizacji i zaślepienia		
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)		
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	2 (Tajwan)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunogenność ▪ bezpieczeństwo 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009, ▪ A/H3N2 A/Texas/50/2012 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 9-17 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu badania ▪ zaszczepienie przeciw grypie w ramach innej próby klinicznej w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w ramach kampanii szczepień przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej (jak na przykład terapia przeciwnowotworowa lub radioterapia) w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ zgłoszona w wywiadzie seropozytywność wobec wirusa HIV lub WZW typu C ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnika szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości 		

Badanie Lu 2016

- zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania
- alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków
- obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji
- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki
- ciąża lub laktacja
- pacjentki aktywne seksualnie, mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Przedział wiekowy, n (%)	Rasa, n (%)
QIV, N = 100	męska: 54 (54%) żeńską: 46 (46%)*	13,4 (2,9)	9-11 lat: 35* (35%) 12-17 lat: 65 (65%)*	azjatycka: 100 (100%)
Przepływ pacjentów w próbie [^]	Zaszczepieni, n (%)		Zakończenie badania, n (%)	
QIV (ogółem)	100 (100%)		100 (100%)	

Wyniki

Ocena skuteczności, N = 100

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	257 (204; 324)	382 (301; 484)	186 (139; 250)	497 (366; 674)
	21	589 (498; 697)	782 (649; 944)	856 (702; 1045)	1654 (1352; 2024)
GMTR (95% CI)	21/0	2,29 (1,93; 2,71)	2,05 (1,76; 2,39)	4,59 (3,63; 5,81)	3,33 (2,57; 4,31)
SCR (95% CI)	21/0	24,0 (16,0; 33,6)	20,0 (12,7; 29,2)	48,0 (37,9; 58,2)	39,0 (29,4; 49,3)
SPR (95% CI)	0	95,0 (88,7; 98,4)	97,0 (91,5; 99,4)	85,0 (76,5; 91,4)	94,0 (87,4; 97,8)
	21	100,0 (96,4; 100,0)	99,0 (94,6; 100,0)	100,0 (96,4; 100,0)	100,0 (96,4; 100,0)

Ocena bezpieczeństwa

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): bd.
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 57/100 (57,0%)
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 17/100 (17,0%*)
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką: 0/100 (0,0%*)
- SAEs: 0/100 (0,0%*)

Uwagi

-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

14.8.2.4 Ojeda 2019

Tabela 55. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ojeda 2019*.

Badanie <i>Ojeda 2019</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	3 (Meksyk)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 28 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Badacze nie przeprowadzili oficjalnego oszacowania wielkości próby. Zaplanowano włączenie 180 pacjentów do każdej z grup (60 pacjentów w wieku 6-35 miesięcy, 60 pacjentów w wieku 3-8 lat oraz 60 pacjentów w wieku 9-17 lat), aby zapewnić liczbę uczestników $n \geq 50$ w każdej z grup		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
	Oceniane punkty końcowe		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ immunogenność ▪ bezpieczeństwo 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/Michigan/45/2015, ▪ A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek od 6 miesięcy do 17 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku pacjentów w wieku 9-17 lat: przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ w przypadku pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 8 lat: przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie od momentu urodzenia lub potwierdzona laboratoryjnie przebyta grypa ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności ▪ przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu ▪ rozpoznanie małopłytkowości, zaburzeń krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w 		

Badanie *Ojeda* 2019

ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania

- obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji
- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki
- ciąża lub laktacja
- pacjentki aktywne seksualnie, mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji (QIV)	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]
Dzieci w wieku 6-35 miesięcy, N = 60	męska: 33 (55,0%) żeńska: 27 (45,0%)	0,85 (0,84)
Dzieci w wieku 3-8 lat, N = 28	męska: 18 (64,3%) żeńska: 10 (35,7%)	4,46 (1,69)
Dzieci w wieku 9-17 lat, N = 61	męska: 34 (55,7%) żeńska: 27 (44,3%)	12,4 (2,62)

Przeływ pacjentów w próbie	Randomizacja, n (%*)	Wycofanie z badania przed zaszczepieniem, n (%*)	1. podanie szczepionki, n (%*)	Wycofanie z badania po 1. podaniu, n (%*)	Utraceni z obserwacji po 1. podaniu, n (%*)	Wycofanie z badania po 1. podaniu (nieprze-strzeżenie protokołu), n (%*)	2. podanie szczepionki, n (%*)	Zakończenie badania (po ostatnim podaniu^), n (%*)
Dzieci w wieku 6-35 miesięcy	60 (100%)	2 (3,3%)	58 (96,7%)	3 (5,0%)	1 (1,7%)	0 (0%)	54 (90,0%)	54 (90,0%)
Dzieci w wieku 3-8 lat	28 (100%)	0 (0%)	28 (100%)	1 (3,6%)	0 (0%)	2 (7,1%)	25 (89,3%)	25 (89,3%)
Dzieci w wieku 9-17 lat	61 (100%)	0 (0%)	61 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	61 (100%)
Ogółem	149 (100%)	2 (1,3%)	147 (98,7%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)	2 (1,3%)	79 (53,0%)	140 (94,0%)

Wyniki

Ocena skuteczności

Dzieci w wieku 6-35 miesięcy, n = 54

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	10,34 (6,54; 16,08)	9,96 (6,96; 14,86)	7,05 (5,26; 9,67)	7,44 (6,09; 9,01)
	28	243,38 (156,49; 378,52)	283,95 (188,76; 416,58)	192,74 (135,83; 266,75)	246,45 (190,35; 324,46)
GMTR (95% CI)	28/0	23,62 (15,41; 36,04)	26,32 (17,14; 39,93)	25,89 (17,79; 38,31)	32,69 (22,75; 46,95)
SCR (95% CI)	28/0	78,96 (65,29; 89,02)	88,22 (75,76; 95,60)	88,10 (75,77; 95,60)	90,12 (78,72; 96,82)
SPR (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.

Badanie *Ojeda 2019*

28	bd.	bd.	bd.	bd.
----	-----	-----	-----	-----

Dzieci w wieku 3-8 lat, n = 25

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	46,52 (20,99; 101,32)	86,56 (38,04; 200,45)	20,62 (9,55; 45,31)	54,93 (24,99; 124,99)
	28	658,59 (432,79; 984,81)	1074,83 (712,53; 1635,59)	506,59 (279,48; 926,32)	1084,27 (744,38; 1593,23)
GMTR (95% CI)	28/0	14,22 (7,85; 25,45)	12,28 (6,01; 25,02)	24,59 (15,19; 40,04)	19,73 (10,87; 36,36)
SCR (95% CI)	28/0	91,87 (74,05; 98,98)	72,18 (50,73; 88,00)	92,17 (74,07; 99,00)	84,00 (64,03; 95,66)
SPR (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
	28	bd.	bd.	bd.	bd.

Dzieci w wieku 9-17 lat, n = 61

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	239,80 (167,93; 351,46)	247,20 (179,24; 349,94)	153,95 (104,13; 227,61)	197,21 (141,75; 274,36)
	28	1304,42 (1040,65; 1683,91)	1254,39 (100,74; 1572,37)	1768,02 (1350,54; 2255,00)	1428,99 (1170,13; 1775,50)
GMTR (95% CI)	28/0	5,15 (3,64; 7,74)	4,93 (3,31; 7,20)	11,41 (7,74; 16,60)	7,42 (4,82; 10,66)
SCR (95% CI)	28/0	54,39 (40,98; 67,39)	49,17 (36,17; 62,31)	73,85 (60,98; 84,30)	60,85 (47,58; 73,19)
SPR (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
	28	bd.	bd.	bd.	bd.

Ocena bezpieczeństwa

Dzieci w wieku 6-35 miesięcy

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 32/64 (59,3% 95% CI: 45,0; 72,4)
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 26/54 (48,1% 95% CI: 34,3; 62,2)
 - uogólnione: 16/27 (59,3% 95% CI: 38,8; 77,6)
- Nieprzewidywane natychmiastowe AEs (*unsolicited reactions*): 0/58 (0,0% 95% CI: 0,0; 6,2)
- Nieprzewidywane natychmiastowe AEs (*unsolicited reactions*): 25/58 (43,1% 95% CI: 30,2; 56,8)

Badanie Ojeda 2019

- Nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką:
 - nieciężkie: 0/58 (0,0% 95% CI: 0,0; 6,2)
 - nieciężkie w miejscu iniekcji: 0/58 (0,0% 95% CI: 0,0; 6,2)
 - nieciężkie uogólnione: 0/58 (0,0% 95% CI: 0,0; 6,2)
- SAEs: 0/58 (0,0% 95% CI: 0,0; 6,2)

Dzieci w wieku 3-8 lat

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 19/27 (70,4% 95% CI: 49,8; 86,2)
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 16/27 (59,3% 95% CI: 38,8; 77,6)
 - uogólnione: 15/27 (55,6% 95% CI: 35,3; 74,5)
- Nieprzewidywane natychmiastowe AEs (*unsolicited reactions*): 0/28 (0,0% 95% CI: 0,0; 12,3)
- Nieprzewidywane nieciężkie AEs (*unsolicited reactions*): 9/28 (32,1% 95% CI: 15,9; 52,4)
- Nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką:
 - nieciężkie: 0/28 (0,0% 95% CI: 0,0; 12,3)
 - nieciężkie w miejscu iniekcji: 0/28 (0,0% 95% CI: 0,0; 12,3)
 - nieciężkie uogólnione: 0/28 (0,0% 95% CI: 0,0; 12,3)
- SAEs: 0/28 (0,0% 95% CI: 0,0; 12,3)

Dzieci w wieku 9-17 lat

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 50/61 (82,0% 95% CI: 70,0; 90,6)
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 42/61 (68,9% 95% CI: 55,7; 80,1)
 - uogólnione: 35/61 (57,4% 95% CI: 44,1; 70,0)
- Nieprzewidywane natychmiastowe AEs (*unsolicited reactions*): 1/61 (1,6% 95% CI: 0,0; 8,8)
- Nieprzewidywane nieciężkie AEs (*unsolicited reactions*): 8/61 (13,1% 95% CI: 5,8; 24,2)
- Nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką:
 - nieciężkie: 1/61 (1,6% 95% CI: 0,0; 8,8)
 - nieciężkie w miejscu iniekcji: 0/61 (0,0% 95% CI: 0,0; 5,9)
 - nieciężkie uogólnione: 1/61 (1,6% 95% CI: 0,0; 8,8)
- SAEs: 0/61 (0,0% 95% CI: 0,0; 5,9)

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność czterowalentnej szczepionki inaktywowanej VaxigripTetra w podaniu z jednorazowej ampułkostrzykawki oraz wielorazowej ampułki z dodatkiem tiomersalu jak konserwantu; na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla podania z jednorazowej ampułkostrzykawki

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ pacjenci w wieku 9-17 lat zgodnie z protokołem otrzymali 1 podanie szczepionki.

14.8.2.5 Pepin 2013

Tabela 56. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pepin 2013*.

Badanie <i>Pepin 2013</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z częściowym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie dla grupy QIV; dla grupy TIV, nieuwzględnionej w niniejszym raporcie, ocenę prowadzono bez zaślepienia		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	18 (14 we Francji i 4 w Niemczech)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Próbę zaplanowano tak, by włączyć 1568 pacjentów (784 w wieku 18-60 lat i 784 w wieku > 60 lat), aby z mocą > 96% przeprowadzić ocenę zaplanowanych punktów końcowych, przy założeniu jednostronnego poziomu $\alpha = 2,5\%$. W grupie QIV szacowano, że włączenie 1120 pacjentów pozwoli na ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych z około 95% prawdopodobieństwem zaobserwowania jakiegokolwiek AEs z rzeczywistą częstością 0,27%		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	<p>Główny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez QIV w porównaniu z TIV <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo 		
Interwencja			
<p>VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> A/H1N1: A/California/07/2009, A/H3N2: A/Victoria/210/2009 B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Florida/04/2006 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat brak wcześniejszych szczepień przeciw grypie preparatem o formułacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2011-2012 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki ciężkie reakcje niepożądane (<i>serious adverse reactions</i>) po otrzymaniu jakiegokolwiek szczepionki w wywiadzie stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych umiarkowana lub ciężka (<i>severe</i>) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu w ocenie badacza lub z 		

Badanie *Pepin 2013*

podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C)

- ciąża lub laktacja
- kobiety mogące zajść w ciążę, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Przedział wiekowy, n (%)	Rasa, n (%)	
QIV, N = 1112	męska: 457 (41,1%) żeńska: 655 (58,9%)	55,1 (16,8)	18-60 lat: 556 (50,0%) > 60 lat: 556 (50,0%)	biała: 1097 (98,7%) czarna: 4 (0,4%) azjatycka: 7 (0,6%) inna: 3 (0,3%) bd.: 1 (0,1%)	
Przepływ pacjentów w próbie	Zaszczepieni, n (%)	Wycofanie z badania (decyzja pacjenta), n (%*)	Przerwanie badania z powodu AEs, n (%*)	Wycofanie z badania (nieprzestrzeganie protokołu), n (%*)	Zakończenie badania, n (%)*
QIV (ogółem)	1116 (100%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)	5 (0,4%)	1108 (99,3%)

Wyniki

Ocena skuteczności, N = 556

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	36,99 (30,27; 43,72)^	26,69 (22,49; 32,58)^	53,40 (46,67; 60,97)^	113,75 (97,75; 133,09)
	21	546,64 (491,13; 613,09)^	414,38 (371,48; 464,85)^	655,57 (593,33; 719,49)^	1534,33 (1395,54; 1688,56)
GMTR (95% CI)	21/0	14,3 (12,3; 16,6)	14,6 (12,7; 16,9)	12,2 (10,6; 14,1)	13,2 (11,5; 15,1)
SCR (95% CI)	21/0	72,2 (68,3; 75,9)	74,5 (70,6; 78,0)	69,2 (65,2; 73,1)	73,9 (70,1; 77,5)
SPR (95% CI)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
	21	96,4 (94,5; 97,8)	97,1 (95,4; 98,3)	99,5 (98,4; 99,9)	99,6 (98,7; 100,0)

Ocena bezpieczeństwa

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 665/1115 (59,6% [95% CI: 56,7%; 62,5%])
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 539/1115 (48,3% [95% CI: 45,4%; 51,3%])
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 237/1116 (21,2% [95% CI: 18,9%; 23,8%])
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką 75/1116 (6,7% [95% CI: 5,3%; 8,4%])^^
- SAEs: 26/1116 (2,3% [95% CI: 1,5%; 3,4%]); brak SAEs związanych ze szczepieniem

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: stosowanej na rynku trójwartentnej inaktywowanej (TIV) vs eksperymentalnej TIV vs czterowalentnej inaktywowanej (QIV); na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla szczepionki QIV

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z wykresu zamieszczonego w publikacji;

^^ w badaniu nie określono czy były to nieprzewidywane AEs.

14.8.2.6 Pepin 2016

Tabela 57. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pepin 2016*.

Badanie <i>Pepin 2016</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	22 (4 w Polsce, 11 w Finlandii, 4 w Meksyku, 3 w Tajwanie)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 28 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Próbę zaplanowano tak, by włączyć 1225 pacjentów: 875 do grupy QIV i 175 do każdej z grup stosujących TIV (nie opisane w niniejszym raporcie), aby z mocą 98,6% dla każdego szczepu A i 96,7% dla każdego szczepu B, przy jednostronnym $\alpha = 2,5\%$, marginesie równoważności 1,5 i odchyleniu standardowym logarytmu dziesiętnego miana transformowanego 0,6 dla szczepów A i 0,5 dla szczepów B oraz wyników od 80% pacjentów w każdej z grup, otrzymać wyniki analizy pierwotnej. Odnośnie oceny bezpieczeństwa w grupie QIV szacowano zaobserwowanie jakiegokolwiek AEs z około 95% prawdopodobieństwem i rzeczywistą częstością 0,34%.		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	<p>Główny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> równoważność swoistych odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez IIV4 w porównaniu z IIV3-1 i IIV3-2 <p>Dodatkowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> A/H1N1: A/California/7/2009, A/H3N2: A/Texas/50/2012 B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 3-8 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed 1. podaniem szczepionki lub zaplanowane otrzymanie jakiegokolwiek innej szczepionki w ciągu 4 tygodni po ostatnim podaniu ocenianej interwencji przyjęcie sezonowej szczepionki przeciw grypie w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające 		

Badanie *Pepin 2016*

życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu

- rozpoznanie lub podejrzenie małopłytkowości
- zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania
- obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji
- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) w dniu podania szczepionki

Charakterystyka populacji	Płeć, n (%)		Średnia wieku (SD) [lata]		Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)						
QIV, N = 863	męska: 426 (49,4%)	żeńską: 437 (50,6%)	5,11 (1,67)		azjatycka: 141 (16,3%) mieszana: 411 (47,6%) biała/kaukaska: 311 (36,0%) rdzenni mieszkańcy danego regionu (<i>primed</i>): 388 (45,0%)						
Przepływ pacjentów w próbie	Randomizacja, n (%)	Zaszczepieni, n (%*)	Wycofanie z badania po 1. podaniu (decyzja pacjenta), n (%*)	Przerwanie badania z powodu SAEs, n (%*)	Zakończenie badania (1. podanie), n (%*)	2. podanie szczepionki, n (%*)	Wycofanie z badania po 2. podaniu (nieprzestrzeżenie protokołu), n (%*)	Wycofanie z badania po 2. podaniu (decyzja pacjenta), n (%*)	Utraceni z obserwacji po 2. podaniu, n (%*)	Zakończenie badania (2. podanie), n (%*)	Zakończenie badania (po obu podaniach), n (%*)
QIV (ogółem)	887 (100%)	884 (99,7%)	7 (0,8%)	1 (0,1%)	386 (43,5%)	491 (55,4%)	2 (0,2%)	12 (1,4%)	1 (0,1%)	478 (53,9%)	864 (97,4%)

Wyniki

Ocena skuteczności, N = 863[^]

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	142 (125; 161)	209 (182; 240)	61,6 (54,3; 69,8)	46,3 (40,9; 52,4)
	56	971 (896; 1052)	1568 (1451; 1695)	1050 (956; 1154)	1173 (1078; 1276)
GMTR (95% CI)	56/0	6,86 (6,24; 7,53)	7,49 (6,72; 8,35)	17,1 (15,5; 18,8)	25,3 (22,8; 28,2)
SCR (95% CI)	56/0	65,7 (62,4; 68,9)	64,8 (61,5; 68,0)	84,8 (82,3; 87,2)	88,5 (86,2; 90,6)
SPR (95% CI)	0	76,4 (73,4; 79,2)	78,1 (75,2; 80,8)	60,8 (57,5; 64,1)	51,7 (48,3; 55,1)
	56	98,7 (97,7; 99,4)	99,8 (99,2; 100,0)	98,7 (97,7; 99,4)	99,4 (98,7; 99,8)

Ocena bezpieczeństwa

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 622/882 (70,5% [95% CI: 67,4; 73,5])

Badanie Pepin 2016

- o jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 550/882 (62,4% [95% CI: 59,1; 65,6])&; w stopniu 3.: 5,7%
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 367/884 (41,5% [95% CI: 38,2; 44,8]); w stopniu 3.: 2,0%
 - o nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką 29/884 (3,3% [95% CI: 2,2; 4,7]); w stopniu 3.: 0,2%
- SAEs: 10/884 (1,1% [95% CI: 0,5; 2,1])^^

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: trójwalentnej inaktywowanej (IIV3, ang. *trivalent inactivated influenza vaccine* vs czterowalentnej inaktywowanej (IIV4, ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*); na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla szczepionki IIV4 (QIV)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ ocena skuteczności obejmowała dane pacjentów po 2 podaniach szczepionki;

^^ w publikacji przedstawiono dwie różne wartości dotyczące tego SAEs raportowanych w ciągu 28 dni od podania szczepienia; drugi wynik wskazywał na wystąpienia SAEs u 0,5% pacjentów.

14.8.2.7 Sesay 2018

Tabela 58. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Sesay 2018*.

Badanie <i>Sesay 2018</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z częściowym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie dla grupy IIV4 i IIV3-2 (stosowana na rynku, nie włączona do oceny); dla grupy IIV3-1 (eksperymentalnej), nieuwzględnionej w niniejszym raporcie, ocenę prowadzono z zaślepieniem pacjentów		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	15 (3 w Belgii, 3 we Francji, 4 w Niemczech, 5 w Polsce)	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni w celu oceny skuteczności; okres obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa szczepionki wynosił 6 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Próbę zaplanowano tak, by włączyć 278 do grupy QIV oraz po 139 do pozostałych grup, w których zastosowano szczepionki TIV (łącznie 2224 osób), aby z mocą >90% dokonać oceny zaplanowanych punktów końcowych		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez IIV niezależnie od serii szczepionki ▪ wykazanie równoważności odpowiedzi przeciwciał indukowanych przez QIV w porównaniu z IIV3 <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzenie wyższości odpowiedzi szczepu B/Victoria w szczepionce QIV w porównaniu do IIV3-2 po 21 dni od zaszczepienia w całej populacji ▪ potwierdzenie wyższości odpowiedzi szczepu B/Yamagata w szczepionce QIV w porównaniu do IIV3-1 ▪ bezpieczeństwo 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A/H1N1: A/California/7/2009, ▪ A/H3N2 A/Texas/50/2012 ▪ B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 ▪ B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek \geq 18 lat 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub zaplanowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu badania ▪ zaszczepienie sezonowe przeciw grypie preparatem o formułacji dla południowej półkuli (<i>Southern Hemisphere formulation</i>) 2014 lub dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2014-2015 ▪ otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych ▪ stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności 		

Badanie Sesay 2018

- przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania
- długoterminowe leczenie systemowe kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik, w okresie >2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy
- nadwrażliwość jakiegokolwiek składnik szczepionki lub raportowane w wywiadzie reakcje zagrażające życiu po podaniu szczepionek ocenianych w badaniu lub po podaniu produktu ze składem odpowiadającym szczepionkom ocenianym w badaniu
- małopłytkowość
- zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania
- obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji
- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki
- ciąża lub laktacja
- kobiety mogące zająć w ciąży, w przypadku niestosowania środków zapobiegania ciąży

Charakterystyka populacji ^A	Płeć, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Przedział wiekowy, n (%)	Rasa, n (%)				
QIV, N = 1670	męska: 771 (46,2%) żeńska: 895 (53,6%)	seria 1: 54,5 (18,1) seria 2: 54,8 (18,2) seria 3: 54,5 (18,1)	18-60 lat: 836 (50,1%) > 60 lat: 835 (50,0%)	biała: 1654 (99,0%) inna: 12 (0,7%)				
Przeptyw pacjentów w próbie ^A	Randomizowani, n (%) [*]	Wycofanie z badania przed zaszczepieniem (decyzja pacjenta), n (%) [*]	Zaszczepieni, n (%) [*]	Zakończenie etapu oceny skuteczności (dzień 21.), n (%) [*]	Wycofanie z badania (nieprzestrzeganie protokołu), n (%) [*]	Utraceni z obserwacji, n (%) [*]	Przerwanie badania z powodu SAEs, n (%) [*]	Zakończenie badania (z oceną bezpieczeństwa, miesiąc 6.), n (%) [*]
QIV (ogółem)	1670 (100%)	2 (0,1%)	1668 (99,9%)	1666 (99,8%)	3 (0,2%)	2 (0,1%)	1 (0,1%)	1627 (97,4%)

Wyniki

Ocena skuteczności, N = 832

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	62,2 (55,6; 69,7)	48,6 (43,3; 54,4)	61,3 (55,3; 67,8)	233 (210; 259)
	21	608 (563; 657)	498 (459; 541)	708 (661; 760)	1715 (1607; 1830)
GMTR (95% CI)	21/0	9,77 (8,69; 11,0)	10,3 (9,15; 11,5)	11,6 (10,4; 12,9)	7,35 (6,66; 8,12)
SCR (95% CI)	21/0	64,1 (60,7; 67,4)	66,2 (62,9; 69,4)	70,9 (67,7; 74,0)	63,7 (60,3; 67,0)
SPR (95% CI)	0	64,6 (61,2; 67,8)	58,5 (55,1; 61,9)	61,9 (58,5; 65,2)	88,0 (85,6; 90,1)
	21	98,2 (97,0; 99,0)	98,0 (96,7; 98,8)	99,8 (99,1; 100,0)	100,0 (99,6; 100,0)

Ocena bezpieczeństwa

Dorośli 18-60 lat

Badanie Sesay 2018

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 578*/833 (69,4% [95% CI: 66,1%; 72,5%])
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 484*/833 (58,1% [95% CI: 54,7%; 61,5%])

Dorośli > 60 lat

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 327*/833 (39,3% [95% CI: 35,9%, 42,7%])
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 231*/833 (27,7% [95% CI: 24,7%, 30,9%])

Populacja bezpieczeństwa

- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 303/1668 (18,2% [95% CI: 16,3%; 20,1%])
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką 78/1668 (4,7% [95% CI: 3,7%; 5,8%])
- SAEs: 45/1668 (2,7% [95% CI: 2,0%, 3,6%]); brak SAEs związanych ze szczepieniem

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: trójwalentnej inaktywowanej (IIV3, ang. *trivalent inactivated influenza vaccine* vs czterowalentnej inaktywowanej (IIV4, ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*); na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla szczepionki IIV4 (QIV)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy przedstawili dane wyjściowe oraz przepływ pacjentów w podziale na podawane serie szczepionki; tam, gdzie było to możliwe, dane te zostały zsumowane.

14.8.2.8 Vesikari 2020

Tabela 59. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Vesikari 2020*.

Badanie <i>Vesikari 2020</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie IV fazy, z zaślepieniem		
Zaślepienie	<i>Blind observer</i> (pacjenci oraz badacze odpowiedzialni za ocenę bezpieczeństwa nie byli świadomi przypisanych interwencji)		
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Sanofi Pasteur
Okres obserwacji	Badanie przeprowadzono w okresie od września 2017 r. do czerwca 2018 r.; okres obserwacji pacjentów po podaniu szczepionki trwał 21 dni w celu oceny skuteczności		
Oszacowanie wielkości próby	Nie osiągnięto szacowanej liczebności próby, w związku z czym zmieniono protokół i nie szacowano wielkości próby; ostatecznie, do badania włączono 346 pacjentek		
Analiza statystyczna	Analizę przeprowadzono przy użyciu statystyk opisowych		
Punkty końcowe [^]	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena immunogenności w momencie włączenia do badania oraz po 21 dniach bezpieczeństwo <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena transferu przeciwciał poprzez łożysko z ciała matki do ciała dziecka ocena profilu bezpieczeństwa szczepionki z uwzględnieniem ciąży i porodu 		
Interwencja			
VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, zawierająca szczepy:			
<ul style="list-style-type: none"> A/H1N1: A/Michigan/45/2015, A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014 B/Victoria: B/Brisbane/60/2008 B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat kobiety w 20-32 tygodniu ciąży 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przyjęcie innej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania lub planowanie przyjęcia innej szczepionki w okresie po przyjęciu badanej interwencji zaszczepienie przeciw grypie preparatem o formułacji dla północnej półkuli (<i>Northern Hemisphere formulation</i>) 2017-2018 otrzymanie w ciągu ostatnich 3 miesięcy (lub planowanie przyjęcia) immunoglobulin (z wyjątkiem immunoglobuliny anty-Rh0 (D), krwi lub produktów krwiopochodnych) terapia immunosupresyjna w ciągu ostatnich 6 miesięcy długoterminowe leczenie kortykosteroidami (prednizonem lub jego odpowiednikiem w okresie $>$2 następujących po sobie tygodni) w ciągu ostatnich 3 miesięcy przyjmowanie kortykosteroidów z powodu przedwczesnego porodu na \leq 14 dni przed włączeniem do 		

Badanie Vesikari 2020

badania

- powikłania trwającej ciąży
- nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub reakcje zagrażające życiu raportowane po zaszczepieniu w wywiadzie
- rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności
- małopłytkowość, zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania
- obecność choroby przewlekłej, która w ocenie badacza może wpłynąć na ocenę skuteczności interwencji
- umiarkowana lub ciężka (*severe*) choroba lub zakażenie o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z podwyższoną temperaturą (≥ 38 °C) w dniu podania szczepionki

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana okresu ciąży (IQR) [tygodnie]	Płeć żeńska, n (%)
QIV, N = 230	32,1 (20,3-44,3)	25 (22; 29)	230 (100%)

Przepływ pacjentów w próbie	Randomizacja do badania, n (%*)	Zaszczepieni, n (%*)	Wycofanie z badania (decyzja pacjenta), n (%*)	Wycofanie z badania (nieprzestrzeganie protokołu), n (%*)	Zakończenie badania, n (%*)	Utraceni z obserwacji, n (%*)
QIV (ogółem)	230 (100%)	230 (100%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	228 (99,1%)	0 (0%)

Wyniki

Ocena skuteczności, N = 216:

	Dzień	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
HAI GMT (95% CI)	0	138 (114; 166)	39,6 (32,2; 48,6)	67,1 (55,2; 81,4)	159 (131; 193)
	21	525 (466; 592)	341 (286; 407)	568 (496; 651)	993 (870; 1134)
GMTR (95% CI)	21/0	3,8 (3,1; 4,7)	8,6 (6,9; 10,9)	8,5 (6,8; 10,6)	6,3 (5,1; 7,7)
SCR (95% CI)	21/0	38,0 (31,5; 44,8)	59,3 (52,4; 65,9)	61,1 (54,3; 67,7)	59,7 (52,9; 66,3)
SPR (95% CI)	0	86,1 (80,8; 90,4)	55,1 (48,2; 61,8)	69,4 (62,8; 75,5)	85,2 (79,7; 89,6)
	21	99,5 (97,4; 100)	95,8 (92,2; 98,1)	100 (98,3; 100)	100 (98,3; 100)

Ocena bezpieczeństwa

- Przewidywane AEs (*solicited reactions*): 214/230 (93,0% [95% CI: 88,9%; 96,0%])
 - jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji: 207/230 (90,0% [95% CI: 85,4%; 93,6%])
- Nieprzewidywane AEs (*unsolicited reactions*): 127/230 (55,2% [95% CI: 48,5%; 61,8%])
 - nieprzewidywane AEs związane ze szczepionką 29/230 (12,6% [95% CI: 8,6%; 17,6%])
- SAEs: 2/230 (0,9% [95% CI: 0,1%; 3,1%])

Uwagi

- w próbie klinicznej oceniano efektywność szczepionek przeciw grypie: trójwartentnej inaktywowanej (IIV3, ang. *trivalent inactivated influenza vaccine* vs czterowalentnej inaktywowanej (IIV4, ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*); na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki jedynie dla szczepionki IIV4 (QIV)

-
- * obliczone na podstawie dostępnych danych;
 - ^ do badania w celu oceny efektywności szczepionki IIV4 w porównaniu do IIV3 włączano kobiety w ciąży żyjące w Finlandii; w trakcie rekrutacji do badania w wyniku uruchomienia programu bezpłatnych szczepień ochronnych szczepionką IIV3, populacja rekrutowanych pacjentek znacznie spadła, co doprowadziło do konieczności zamknięcia rekrutacji przed osiągnięciem szacowanej wielkości próby i wymaganej mocy testu do przeprowadzenia oceny zaplanowanych punktów końcowych; po zakończeniu rekrutacji protokół badania został zmieniony, a ocena skuteczności ograniczona do analizy immunogenności przy użyciu statystyk opisowych.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	20
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	20
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	20
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	21
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów <i>Huang 2020</i> i <i>Moa 2016</i> , który zawiera metaanalizy.....	26
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	29
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>Pepin 2019</i> włączonego do oceny efektywności i bezpieczeństwa <i>VaxigripTetra</i>	37
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i>).....	41
Tabela 9. Wynik oceny jakości badania <i>Pepin 2019</i> według skali Jadad.....	42
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT <i>Pepin 2019</i> włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	42
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i>).....	44
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka populacji badania <i>Pepin 2019</i> ; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019</i>).....	46
Tabela 13. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i>).....	47
Tabela 14. Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu <i>Pepin 2019</i> (<i>Pepin 2019</i> , <i>Pepin 2019a</i>).....	48
Tabela 15. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019</i>).....	49
Tabela 16. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w poszczególnych grupach wiekowych; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019a</i>).....	50
Tabela 17. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w zależności od sezonu grypowego oraz formulacji szczepionki; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019a</i>).....	52
Tabela 18. Skuteczność szczepionki <i>VaxigripTetra</i> w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w grupie wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019a</i>).....	52
Tabela 19. Skuteczność szczepionki <i>VaxigripTetra</i> w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego lub ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019a</i>).....	53
Tabela 20. Skuteczność szczepionki <i>VaxigripTetra</i> w zapobieganiu zachorowaniu na grypę związaną z wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica oraz zastosowaniem antybiotyków; QIV vs PBO (<i>Pepin 2019a</i>).....	53
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu <i>Pepin 2019</i> ; <i>VaxigripTetra</i> vs PBO (publikacja <i>Pepin 2019</i>).....	55

Tabela 22. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań, wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.	57
Tabela 23. Kryteria selekcji w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.	58
Tabela 24. Wybrane charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.	64
Tabela 25. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach biorących udział w badaniach wykorzystanych w ocenie immunogenności szczepionki VaxigripTetra.	66
Tabela 26. Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnianych w ocenie immunogenności oraz dostępność danych dla określonego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.	68
Tabela 27. Średnia geometryczna miana przeciwciał oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja osób dorosłych.	69
Tabela 28. Średnia geometryczna miana przeciwciał, oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja dzieci.	70
Tabela 29. Średnia geometryczna miana przeciwciał oraz stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), populacja dzieci, badanie <i>Pepin 2019</i>	71
Tabela 30. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja osób dorosłych.	74
Tabela 31. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja dzieci.	75
Tabela 32. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR), populacja dzieci, badanie <i>Pepin 2019</i>	76
Tabela 33. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja osób dorosłych.	77
Tabela 34. Odsetek osób szczepionych uzyskujących seroprotekcję (SPR), populacja dzieci.	78
Tabela 35. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA.	79
Tabela 36. Spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki VaxigripTetra.	79
Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa, populacja osób dorosłych.	82
Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa, populacja dzieci.	86
Tabela 39. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dorosłych i osób starszych.	93
Tabela 40. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci i młodzieży.	94
Tabela 41. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci.	95
Tabela 42. Badania w toku oceniające <i>VaxigripTetra</i>	100
Tabela 43. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	120
Tabela 44. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	121
Tabela 45. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	122
Tabela 46. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	124
Tabela 47. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych.	130

Tabela 48. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	139
Tabela 49. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	139
Tabela 50. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	139
Tabela 51. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Pepin 2019</i>	141
Tabela 52. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Cadorna-Carlos 2015</i>	149
Tabela 53. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Choi 2018</i>	152
Tabela 54. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Lu 2016</i>	154
Tabela 55. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Ojeda 2019</i>	156
Tabela 56. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Pepin 2013</i>	160
Tabela 57. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Pepin 2016</i>	162
Tabela 58. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Sesay 2018</i>	165
Tabela 59. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Vesikari 2020</i>	168

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	36
Wykres 2. Kohorty pacjentów włączone do badania <i>Pepin 2019 (Pepin 2019)</i>	40
Wykres 3 Podsumowanie oceny według narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias</i> , badanie <i>Pepin 2019</i>	44

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD VaxigripTetra 2020** VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca życia do 65. roku życia. Aestimo Kraków 2020.
- Beran 2013** Beran J, Peeters M, Dewe W, Raupachova J, Hobzova L, Devaster JM. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis*2013;13(1):224.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Cadorna-Carlos 2015** Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eisenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot con-

- sistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492
- Choi 2018** Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, Kim HS, Bang J, Lavis N, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18-60 years of age in the Republic of Korea. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018; 14(3):587-592
- ChPL VaxigripTetra 2020** Charakterystyka produktu leczniczego VaxigripTetra, uaktualnienie decyzją z dnia 3 marca 2020 roku.
Dostępna online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35346>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Domachowska 2013** Domachowska JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis* 2013; 207(12):1878-1887
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines. Non-clinical and Clinical Module. 21 July 2016.
Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211324.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 sierpnia 2020 r.
- EMA 2020** European Medicines Agency. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020 r.
- EudraVigilance 2020** European database of suspected adverse drug reaction report.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020 r.
- FDA 2007** U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry--Clinical-Data-Needed-to-Support-the-Licensure-of-Seasonal-Inactivated-Influenza-Vaccines.pdf>
Data ostatniego dostępu: 7 sierpnia 2020 r.
- FDA 2020** Food and Drug Administration. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020 r.
- Greenberg 2013** Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine* 2013; 31(5):770-776
- Greenberg 2014** Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(6):630-636

- Gresset-Bourgeois 2018** Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, Samson SI. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra™). *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(1):1-11
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Huang 2020** Huang C, Fu X, Zhou Y, Mi F, Tian G, Liu X, Wu J, Ding C, Yan D, Li L, Yang S. Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents. *Vaccine* 2020; 38(6):1332-1344
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kieninger 2013** Kieninger D, Sheldon E, Lin W-Y, Yu C-J, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged >18 years. *BMC infectious diseases* 2013; 13(1)
- Langley 2013** Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, Halperin SA, McNeil S, Reisinger KS, Aggarwal N, Huang LM, Peng CT, Garcia-Sicilia J, Salamanca de la Cueva I, Cabanas F, Trevino-Garza C, Rodríguez-Weber MA, de la O M, Chandrasekaran V, Dewé W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis* 2013; 208(4):544-553.
- Langley 2015** Langley JM, Wang L, Aggarwal N, Bueso A, Chandrasekaran V, Cousin L, Halperin SA, Li P, Liu A, McNeil S, Mendez LP, Rivera L, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Reactogenicity of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Administered Intramuscularly to Children 6 to 35 Months of Age in 2012-2013: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Multicenter, Multi-country, Clinical Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4(3):242-251.
- Lee 2018** Lee J, Lee KY, Kim JH, Kim CS, Eun BW, Kim HM, Kim DH, Hong YJ, Choi YY, Jo DS, Ma SH, Kang JH. Safety and Immunogenicity of an Egg-Cultivated Quadrivalent Inactivated Split-virion Influenza Vaccine (GC3110A) in Healthy Korean Children: a Randomized, Double-blinded, Active-controlled Phase III Study. *J Korean Med Sci* 2018; 33(13):e100.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Lu 2016** Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. *Trails Vaccinology* 2016; 5:48-52
- Maltezou 2020** Maltezou HC, Asimakopoulos G, Stavrou S, Daskalakis G, Koutroumanis P, Sindos M, Theodora M, Katerelos P, Kostis E, Gavriili S, Kossyvakis A, Theodoridou M, Mentis A, Drakakis P, Loutradis D, Rodolakis A. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018–2019. *Vaccine* 2020
- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 2016; 34(35):4092-4102
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Montomoli 2018** Montomoli E, Torelli A, Manini I, Giancchetti E. Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Vaxigrip Tetra: Preliminary Results in Children ≥6

Months and Older Adults. *Vaccines (Basel)* 2018; 6(1)

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Ojeda 2019** Ojeda J, Arredondo JL, Salcedo P, Paredes-Paredes M, Dupuy M, Petit C, Chabanon AL, Rivas E, Gurunathan S, De Bruijn I, Pepin S. Immunogenicity and safety of a multi-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged 6 months to 17 years: a randomized phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(6):1380-1384.
- Pepin 2013** Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31(47):5572-5578
- Pepin 2016** Pepin S, Szymanski H, Rochín Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, Huang LM, Chiu CH, Chen PY, Ahonen A, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: a phase III randomized controlled study. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(12):3072-3078
- Pepin 2017** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora C et al. Efficacy, immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children from 6 to 35 months. Poster presented at: The Sixth ESWI Influenza Conference; 2017 Sep 10-13; Riga, Latvia.
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martínón-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1876-1884
- Pepin 2019a** Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1885-1888.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights#minutes-section>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020 r
- Sesay 2018** Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018; 14(3):596-608
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

- Tinoco 2014** Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewe W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged >18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine* 2014; 32(13):1480-1487
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020 r.
- Vesikari 2020** Vesikari T, Virta M, Heinonen S, Eymin C, Lavis N, Chabanon AL, Gresset-Bourgeois V. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(3):623-629
- Wang 2016** Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, Li P, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6-35 Months of Age During 2013-2014: Results From A Phase II Randomized Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5(2):170-179
- Wang 2017** Wang SY, Liu SZ, Chu K, Zhao Y, Zhu FC, Hu YM, Meng FY, Li JX, Luo L, Yang JY, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccines in participants ≥ 3 years of age: a double-blind, randomized, parallel-controlled phase III clinical trial in China. *Expert review of vaccines* 2017; 16(11):1155-1169
- WHO-UMC 2020** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2020 r.