

Analiza Kliniczna

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie
u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia
bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych

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 30 czerwca 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Metodyka	14
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	14
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	15
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	15
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	17
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	18
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	18
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	18
2.2 Ocena bezpieczeństwa	19
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	19
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	19
2.5 Analiza statystyczna.....	20
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	22
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
5 Vaxigrip Tetra vs Influvac Tetra/Fluarix Tetra – badania efektywności praktycznej – projekt DRIVE	
33	
5.1 Metodyka.....	33
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	39
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	39
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	40
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	42
5.4 Efektywność praktyczna	43
5.5 Porównanie pośrednie metodą Buchera	51
6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	55
7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	62
8 Badania w toku.....	64
9 Wyniki	66

10	Dyskusja	69
11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	72
12	Wnioski końcowe	74
13	Załączniki.....	75
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	75
13.1.1	Skala NOS	75
13.1.2	Skala AMSTAR 2	79
13.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	86
13.3	Publikacje włączone do analizy efektywności klinicznej	88
13.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 88	
13.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	93
13.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	93
13.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	99
13.8	Charakterystyka projektu DRIVE.....	101
	Wkład autorów w opracowanie raportu	108
	Spis Tabel	109
	Spis Wykresów	110
	Piśmiennictwo	111

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aQIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie z adiuwantem (z ang. <i>Adjuvanted Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
aTIV	Trójwalentna szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (z ang. <i>Adjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
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 anty-HA (z ang. <i>Geometric Mean Antibody Titer</i>)
GMTR	Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	Test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>Hemagglutination-Inhibition</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</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>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ILI	Zachorowania grypopodobne (z ang. <i>Influenza-Like Illness</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</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
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
QIVc	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (z ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine cell-culture</i>)
QIVe	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie pochodząca z hodowli jaj (z ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine egg-culture</i>)
QIV-HD	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (z ang. <i>Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine</i>)
QIV-SD	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (z ang. <i>Quadrivalent Standard -Dose Inactivated Influenza Vaccine</i>)
QLAIV	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RIDT	Szybkie testy antygenowe (z ang. <i>Rapid Influenza Diagnostic Tests</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Rybonucleic Acid</i>)
rQIV	Rekombinowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Recombinant Influenza Vaccine Qquadrivalent</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
rTIV	Rekombinowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Recombinant Influenza Vaccine Trivalent</i>)
RT-PCR	PCR z odwrotną transkryptazą (z ang. <i>Reverse Transcriptase PCR</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)

SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TIV	Trójwartentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
TIVe	Trójwartentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (z ang. <i>Egg-Culture Inactivated Trivalent Vaccine</i>)
TLAIV	Trójwartentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
DRIVE	<i>Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness</i> , sieć publiczno-prywatnej współpracy, której celem jest zaawansowanie współpracy europejskiej w badaniach efektywności praktycznej szczepionek przeciw grypie
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
ISIRV	<i>International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases</i>
VE	Efektywność szczepionki (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i>)
CNKI	Chinese National Knowledge Infrastructure
PBO	Placebo
EFPIA	Europejska Federacja Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (z ang. <i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>)
TND	Badanie kliniczno-kontrolnych typu <i>test-negative design</i>
SARI	Ostre zakażenie dróg oddechowych o ciężkich przebiegu w trakcie hospitalizacji (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Infection</i>)
IMOVE	<i>Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe</i>
GBS	Zespół Guillaina-Barrégo (z ang. <i>Guillain-Barré syndrome</i>)
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
SIGN	<i>the Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>

MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
CVID	Pospolity zmienny niedobór odporności (z ang. <i>Common Variable Immunodeficiency</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 w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży), celem objęcia refundacją wszystkich zarejestrowanych wskazań.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania

przeглядów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia.

Do analizy skuteczności klinicznej produktu VaxigripTetra włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży);
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** VaxigripTetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Influvac Tetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV) oraz dodatkowo inne nierefundowane, dopuszczone w Polsce szczepionki inaktywowane czterowalentne przeciw grypie;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite, jakość życia, immunogenność i osiągnięcie zalecanych 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, efektywność szczepionki (VE) i bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

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). Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania z randomizacją, obserwacyjne oraz opisy rejestrów i analiz postmarketingowych, które oceniały szczepionkę VaxigripTetra w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne: *Liang 2021* i *Minozzi 2022.*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej produktu VaxigripTetra, a także brak dostępności badań RCT porównujących tą szczepionkę z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami.

Vaxigrip Tetra vs Influvac Tetra/Fluarix Tetra – badanie efektywności praktycznej – projekt DRIVE

Przeprowadzone wyszukiwania umożliwiło zidentyfikowanie trzech publikacji, prezentujących wyniki pochodzące z sieci DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness*), będącej publiczno-prywatną współpracą, której celem jest zaawansowanie współpracy europejskiej w badaniach efektywności praktycznej szczepionek przeciw grypie, zwłaszcza odnośnie konkretnych produktów handlowych szczepionek przeciw grypie (*brand-specific*): *Bellino 2019*, *Stuurman 2020* i *Stuurman 2021*. W odnalezionych publikacjach podano także odnośnik do strony internetowej www.drive-eu.org, na której przedstawiono szersze dane projektu DRIVE dotyczące wszystkich 5 analizowanych w jego ramach sezonów grypowych.

W czasie 5-letniej analizy danych przebadano ponad 35 tys. osób i wykonano analizę 60 zmiennych odnośnie do 13 różnych szczepionek przeciw grypie. Ostatecznie w przeprowadzonej w niniejszym raporcie ocenie wykorzystano dane z sezonów 2018/2019, 2019/2020 i 2021/2022, w których uwzględniono ogółem odpowiednio 3339 przypadków i 6012 kontroli, 3531 przypadków i 5546 kontroli, oraz 1039 przypadków i 5255 kontroli. Z poszczególnych publikacji wypisywano jedynie dane dla populacji w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, które pochodziły z badań typu TND (*test-negative design*). W badaniach tych ta sama definicja przypadku klinicznego (np. wystąpienie objawów grypopodobnych) jest używana do włączania do próby zarówno przypadków (*cases*), jak i kontroli (*controls*), a następnie poprzez badania laboratoryjne następuje rozróżnienie, które osoby są rzeczywistymi przypadkami zachorowań na grypę, a które kontrolami

(np. zwykłe przeziębienie), i następnie wśród nich określa się status szczepienia przeciw grypie. Zaletą takiego podejścia jest pochodzenie przypadków i kontroli z tej samej lokalizacji i na podstawie tej samej definicji przypadku klinicznego, co powoduje, że pochodzą one z tej samej populacji źródłowej oraz co zmniejsza potencjalne błędy selekcji wynikające z różnic w podejściu do poszukiwania kontaktu z opieką zdrowotną.

Efektywność praktyczna

W żadnym z analizowanych sezonów w podgrupie osób w wieku 18-64 lat nie odnotowano, by wyniki odnośnie efektywności produktu VaxigripTetra dla jakiegokolwiek analizowanego typu wirusa grypy przekroczyły próg istotności – tak w ocenie dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej, jak i szpitali. Podobnie było dla drugiej analizowanej szczepionki, czyli produktu Influvac Tetra, który stanowi komparator niniejszej analizy, jak i produktu Fluarix Tetra, będącego komparatorem dodatkowym.

Ogółem dla produktu VaxigripTetra VE względem dowolnego wirusa grypy w analizowanych sezonach grypowych mieściła się w zakresie 3-41% dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej i w przedziale od -19% do 50% dla szpitali. W przypadku produktu Influvac Tetra wartości te wynosiły odpowiednio od -95% do 60% oraz od -25% do 23%, a dla produktu Fluarix Tetra odpowiednio 29-30% i 6-35%.

Z kolei VE względem wirusa grypy typu A w obrębie analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej mieściła się w zakresie 3-37% dla produktu VaxigripTetra, od -132% do 59% dla produktu Influvac Tetra i 24-29% dla produktu Fluarix Tetra. Dla oceny uwzględniającej

tylko szpitale wartości te wynosiły odpowiednio 6-50%, 17-23% i od -2% do 35%.

VE względem wirusa grypy typu B w ramach oceny w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej wynosiła 18% dla produktu VaxigripTetra i 41% dla produktu Fluarix Tetra. Dla analizy biorącej pod uwagę tylko szpitale wartości te wynosiły -207% dla produktu VaxigripTetra i -176% dla produktu Influvac Tetra.

Dodatkowo w publikacji *Bellino 2019* podano, że biorąc pod uwagę zbiorczo jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale VE względem dowolnego wirusa grypy dla produktu VaxigripTetra była większa niż dla produktu Fluarix Tetra, odpowiednio 40,0% (95% CI: -2,9%; 65,0%) vs -11,9% (95% CI: -151,9%; 50,3%).

Porównanie pośrednie metodą Buchera

W celu zestawienia wyników dotyczących efektywności produktu VaxigripTetra z produktami Influvac Tetra i Fluarix Tetra na podstawie danych z projektu DRIVE przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator, tj. brak zaszczepienia.

Dla prawie wszystkich analizowanych sezonów, rodzaju ośrodka i wirusa grypy nie odnotowano istotnych różnic między produktem VaxigripTetra, a pozostałymi ocenianymi szczepionkami. Jedynie w przypadku porównania produktu VaxigripTetra z Influvac Tetra w sezonie 2019/2020 w ocenie uwzględniającej jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i typ AH1N1 wirusa grypy względna VE była istotnie większa dla szczepionki VaxigripTetra i wyniosła 91% (95% CI: 6%; 99%), ale generalnie liczby przypadków zachorowań na gripę wśród szczepionych były niewielkie, zatem wyniki należy traktować z ostrożnością, zwłaszcza biorąc pod

uwagę specyfikę tego sezonu w związku z pandemią COVID.

Wnioski

VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka stosowana do czynnego uodparniania przeciw grypie, dzięki zastosowaniu obu szczepów B, pozwala na zapobieganie grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa B. W przypadku osób dorosłych aktualnie w Polsce produkt VaxigripTetra jest refundowany w ramach czynnego uodpornienia u osób powyżej 65. roku życia, w ramach profilaktyki grypy u kobiet w ciąży oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.

Jedyną więc grupą pacjentów nieobjętą refundacją z polskich środków publicznych w ramach wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego VaxigripTetra pozostają wciąż osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, natomiast produktu Influvac Tetra został objęty ostatnio finansowaniem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę dane z rzeczywistej praktyki klinicznej na temat czterowalentnych szczepionek inaktywowanych przeciw grypie z europejskiej sieci DRIVE, wykazano, że efektywność szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra jest porównywalna, a więc zasadne jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego Vaxigrip Tetra, co zapewni zwiększenie dostępności szczepień i będzie prowadzić do zmniejszenia obciążeń wynikających z przebiegu i powikłań grypy.

**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 w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży), celem objęcia refundacją wszystkich zarejestrowanych wskazań.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukiwano również abstrakty z doniesień konferencyjnych celem identyfikacji badań pełnotekstowych prezentowane przez towarzystwo naukowe (wyszukiwanie do 19.06.2023 r):

- *International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV)* – z lat 2009-2023;
- *ISPOR Annual European Congress* – z lat 2009-2022;
- *Infectious Diseases Week* – z lat 2016-2022;
- *International Congress on Infectious Diseases* – z lat 2014, 2016, 2018, 2020, 2022;
- *International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management* – z lat 2012-2021.

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, pragmatyczne i opisy rejestrów. 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] OR "influvac 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' OR 'influvac 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

Nr	Kwerendy
5	inactivated or split-virion
6	#2 or #3 or #4
7	#1 and #5 and #6
8	vaxigriptetra OR "vaxigrip tetra" OR "influvac tetra"
9	#7 OR #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do 19 czerwca 2023 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 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży)	Dopuszcza się włączenie prób prowadzonych w szerszej populacji, pod warunkiem wyróżnienia wyników w populacji docelowej
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	VaxigripTetra- szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV)	Wykluczano publikacje opisujące szczepionki czterowalentne inaktywowane o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określenia rodzaju szczepionki, szczepionki czterowalentne atenuowane, szczepionki czterowalentne wysokodawkowe, szczepionki czterowalentne rekombinowane, szczepionki trójwalentne.
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Influvac Tetra- szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV) Dodatkowo – inne nier refundowane, dopuszczone w Polsce szczepionki inaktywowane czterowalentne przeciw grypie	Wykluczano publikacje opisujące szczepionki z brakiem możliwości określenia rodzaju szczepionki, szczepionki czterowalentne atenuowane, szczepionki czterowalentne wysokodawkowe, szczepionki czterowalentne rekombinowane, szczepionki trójwalentne.
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); – odsetek serokonwersji; – odsetek seroprotekcji; 	Ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje; • efektywność szczepionki (VE) • bezpieczeństwo 	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej	Badania bez grupy kontrolnej Opisy przypadków i serii przypadków Badania nieopublikowane w pełnym tekście

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł

danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania z randomizacją, obserwacyjne oraz opisy rejestrów i analiz postmarketingowych, które oceniały szczepionkę VaxigripTetra w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia. 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 (P.K., M.R.) 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 (P.K., M.R.), 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 jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (Sterne 2019, Higgins 2022). 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 iloraz szans (OR) albo 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).

W badaniach typu TND (*test-negative design*), prowadzonych w ramach opisanego w niniejszym raporcie projektu DRIVE, efektywność szczepienia (VE, z ang. *vaccine effectiveness*) zdefiniowano jako $100 \times (1 - OR)$, gdzie OR oznaczało szansę wystąpienia zaszczepienia u osób z potwierdzoną grypą w odniesieniu do osób bez potwierdzonej grypy.

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2022). 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. 3.3.6 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2022).

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).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A vs C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B vs C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A vs C} / HR_{B vs C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A vs C}$ i $HR_{B vs C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w

przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 19.06.2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 383 w Pubmed, 453 w Embase i 287 w Cochrane (łącznie 1123, w tym 471 duplikaty). Wśród nich zidentyfikowano 127 opracowań wtórnych, spośród których 7 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie VaxigripTetra w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Liang 2021* oraz *Minozzi 2022*.

Przegląd systematyczny z metaanalizą *Liang 2021* miał na celu ocenę immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (TIV) na podstawie badań RCT. Do punktów końcowych ocenianych w metaanalizie, dotyczących immunogenności, należał wskaźnik serokonwersji (definiowany jako odsetek pacjentów, u których miano przeciwciał mierzonych w teście hamowania hemaglutynacji wzrosło z $\leq 1:10$ przed szczepieniem do $\geq 1:40$ trzy tygodnie po szczepieniu lub co najmniej czterokrotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu z poziomu $< 1:10$) oraz wskaźnik seroprotekcji (odsetek pacjentów z mianem przeciwciał $\geq 1:40$ trzy tygodnie po badaniu). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono częstość występowania AEs ogólnoustrojowych (zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, gorączka) i miejscowych (zaczernienie, obrzęk, ból w miejscu podania szczepionki) występujące w ciągu 7 dni od szczepienia. Do metaanalizy włączono 9 badań RCT, a w porównaniu wykorzystano wyniki dotyczące odpowiednich grup pacjentów, którzy otrzymali szczepionki inaktywowane różnych producentów i potraktowano je zbiorczo dla odpowiednich typów szczepionek (QIV vs TIV). W porównaniu uwzględniono dwa badania, w których ocenianą interwencją był VaxigripTetra – *Choi 2018* oraz *Sesay 2018*. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na podobną immunogenność porównywanych interwencji dla szczepów uwzględnionych zarówno w QIV, jak i TIV. Odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia serokonwersji i seroprotekcji przy porównaniu QIV vs TIV dla odpowiedniego szczepu B (B/Victoria lub B/Yamagata), nieuwzględnionego w szczepionce trójwalentnej. Świadczyło to o braku odporności krzyżowej na szczepy nieuwzględnione w szczepionce, co stanowi ograniczenie ochronnego efektu szczepionek trójwalentnych. Autorzy wskazują, że zwiększenie wykorzystania QIV u dorosłych

może zapewnić lepszą prewencję i kontrolę grypy, w szczególności wywoływanej przez wirusa grypy typu B, a w konsekwencji zmniejszyć chorobowość i śmiertelność z nią związaną.

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową *Minozzi 2022* miał na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych typów szczepionek przeciw grypie sezonowej. Do przeglądu włączano badania RCT oceniające szczepionki czterowalentne lub trójwalentne dawkowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, w których komparatorem było placebo, brak szczepienia lub szczepionka inna niż przeciwko grypie. W porównaniu uwzględniono badania oceniające inaktywowane szczepionki trójwalentne i czterowalentne wytwarzane na zarodkach kurzych, a także szczepionki podawane śródskórną, inaktywowane wysokodawkowe, adjuwantowe, rekombinowane oraz żywe atenuowane. Do ocenianych punktów końcowych należały częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy, choroby grypopodobnej, hospitalizacje, śmiertelność ogólna oraz bezpieczeństwo. W pierwszej kolejności porównywano wszystkie typy szczepionek vs placebo, w drugiej kolejności vs inaktywowana szczepionka trójwalentna, następnie porównywano ze sobą poszczególne typy szczepionek. Do metaanalizy włączano badania bez ograniczenia populacji ze względu na wiek i obecność chorób współistniejących. Porównania przeprowadzono w wyróżnionych podgrupach pacjentów (m.in. osoby dorosłe i w starszym wieku, osoby w starszym wieku, dzieci, dzieci < 5 r.ż., kobiety w ciąży, osoby z immunosupresją). W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (występowanie laboratoryjnie potwierdzonej grypy) w podgrupie pacjentów dorosłych i w starszym wieku uwzględniono 40 badań RCT. Włączono dwa badania, w których ocenianą interwencją był VaxigripTetra w populacji obejmującej zdrowe osoby dorosłe: *Choi 2018*, *Sesay 2018*. Wyniki metaanalizy wskazywały, że inaktywowane szczepionki czterowalentne powodowały znacznie rzadsze występowanie laboratoryjnie potwierdzonej grypy oraz istotnie zmniejszały śmiertelność ogólną w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości hospitalizacji i występowania choroby grypopodobnej pomiędzy chorymi, którzy otrzymali QIV oraz placebo. Przy porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa QIV vs TIV nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Ogółem nie zaobserwowano różnic w skuteczności pomiędzy typami szczepionek przy porównywaniu ich między sobą. W porównaniu z placebo każda z analizowanych szczepionek istotnie zmniejszała prawdopodobieństwo wystąpienia grypy. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych korzystny efekt był mniej pewny. Niektóre typy szczepionek istotnie zmniejszały śmiertelność czy ryzyko hospitalizacji czy, ale przedziały ufności często były duże, co ograniczało wiarygodność uzyskanych wyników. Porównanie wyników mogą zakłócać różnice pomiędzy badaniami, takie jak różnice w dopasowaniu składu szczepionki do krążących szczepów wirusa lub lokalne różnice postępowania w praktyce klinicznej. Autorzy rekomendują szerokie wykorzystanie szczepionek w programach profilaktyki przeciwko grypie, a,

z uwagi na ich porównywalną skuteczność, przy wyborze konkretnego produktu zalecają wzięcie pod uwagę innych czynników, w tym ceny, profilu bezpieczeństwa czy lokalnych uwarunkowań.

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

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Liang 2021</i>	–	+/-	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Minozzi 2022</i>	+/-	+/-	+	+	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

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

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

Dodatkowo szczegółowo analizowano pod kątem włączenia przeglądy *Lunny 2021* oraz *Moa 2016*, jednak ostatecznie zrezygnowano z ich dokładnego opisu, ponieważ nie oceniano w nich interwencji ocenianej w niniejszym raporcie – produktu VaxigripTetra.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą *Moa 2016* była ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanych czterowalentnych szczepionek przeciw grypie u dorosłych. Do przeglądu włączano badania RCT porównujące szczepionki czterowalentne (QIV) vs trójwalentne (TIV). Ogółem w porównaniu uwzględniono 5 badań, jednak w żadnym z nich ocenianą QIV nie był produkt o nazwie handlowej VaxigripTetra (we włączonych badaniach oceniano szczepionki czterowalentne inaktywowane o innych nazwach handlowych lub nie podano informacji o nazwie handlowej ocenianego produktu).

Celem przeglądu systematycznego *Lunny 2021* była ocena skuteczności różnych strategii mających na celu oszczędzanie dawki szczepionek przeciw grypie stosowanych domięśniowo (TIV oraz QIV). Do ocenianych strategii należało podawanie dawki szczepionki niższej niż standardowa dawka równa 15 µg

antygeny za pomocą specjalnych kilkudawkowych fiolek, stosowanie wstępnie przygotowanych produktów o zredukowanej ilości antygeny lub alternatywne schematy dawkowania. Do ocenianych w przeglądzie punktów końcowych należały częstość występowania grypy potwierdzonej laboratoryjnie oraz choroby grypopodobnej, ryzyko hospitalizacji i reaktogenność. Ocenianą populację stanowili zdrowi pacjenci we wszystkich grupach wiekowych. W przeglądzie uwzględniono 9 badań dotyczących dzieci, 1 badanie przeprowadzone u osób starszych (≥ 65 lat) oraz 3 badania obejmujące pacjentów w wieku 18-64 lat (*Kramer 2006, Engler 2008, Belshe 2007*). Interwencją ocenianą w badaniach w tej grupie wiekowej był produkt Fluzone QIV (nazwa handlowa odpowiednika produktu VaxigripTetra w Stanach Zjednoczonych), a odpowiednie ramiona w badaniach stanowiły podgrupy pacjentów, którzy otrzymali produkt Fluzone w różnych dawkach (standardowej – 15 μg lub niższej – 7,5 μg). Z uwagi na to, że głównym celem włączonych do przeglądu badań oceniających Fluzone było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dawki standardowej oraz dawki 7,5 μg , niezgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi, która nie była przedmiotem oceny niniejszego raportu, przegląd nie został ostatecznie szczegółowo opisany.

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

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie VaxigripTetra u osób w wieku 18-64 lat bez czynników ryzyka ciężkiego przebiegu grypy.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Liang 2021</p> <p>Celem przeglądu jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanych czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (TIV)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Cochrane Library, PubMed, EMBASE, China Biology Medicine disc (CBMdisc), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data.</p> <p>Przeszukano clinicaltrials.gov</p> <p>Podano słowa kluczowe. Nie podano szczegółowo zastosowanych kwerend.</p> <p>Podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: zdrowe osoby w wieku 18-64 lat Oceniana interwencja: szczepienie czterowalentną lub trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie Punkty końcowe: wskaźnik serokonwersji, wskaźnik seroprotekcji, bezpieczeństwo Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Włączono 9 badań RCT, w tym 2 badania, w którym ocenianą interwencję stanowił VaxigripTetra: <i>Choi 2018, Se-say 2018</i></p>	<p>Wyniki metaanalizy – ocena immunogenności:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR dla wskaźnika serokonwersji dla szczepu A ogółem (QIV vs TIV): 0,98 (95% CI: 0,96; 1,01), p = 0,77 RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 1,04 (95% CI: 0,98; 1,12), p = 0,21 RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Yamagata (QIV vs TIV-B/Victoria): 1,88 (95% CI: 1,53; 2,31), p < 0,00001 RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Yamagata): 2,20 (95% CI: 1,44; 3,37), p = 0,0003 RR dla wskaźnika serokonwersji dla B/Yamagata (QIV vs TIV-B/Yamagata): 1,10 (95% CI: 1,00; 1,20), p = 0,05 RR dla wskaźnika seroprotekcji dla szczepu A ogółem (QIV vs TIV): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00), p = 0,70 RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 1,01 (95% CI: 0,99; 1,03), p = 0,53 RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Yamagata (QIV vs TIV-B/Victoria): 1,11 (95% CI: 1,03; 1,19), p = 0,006 RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Yamagata): 1,34 (95% CI: 1,10; 1,63), p = 0,004 	<p>Nie wykazano istotnych różnic w występowaniu serokonwersji i seroprotekcji w odpowiedzi na szczepienie QIV vs TIV dla szczepów zawartych w obu szczepionkach. Wykazano istotnie większą częstość osiągnięcia serokonwersji i seroprotekcji po szczepieniu QIV w porównaniu do TIV dla szczepu wirusa grypy B występującego jedynie w QIV. Wskazuje to na brak odporności krzyżowej obejmującej szczep wirusa B nieuwzględniony w TIV.</p> <p>Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy QIV i TIV w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych, co świadczyło o porównywalnym bezpieczeństwie obu interwencji.</p> <p>Zwiększenie wykorzystania QIV u dorosłych może zapewnić lepszą prewencję i kontrolę grypy B, w konsekwencji może zmniejszyć związaną z</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> RR dla wskaźnika seroprotekcji dla B/Yamagata (QIV vs TIV-B/Yamagata): 1,01 (95% CI: 0,99; 1,02), p = 0,43 <p>Wyniki metaanalizy – ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR dla miejscowych AEs (QIV vs TIV): 1,11 (95% CI: 1,00; 1,23), p = 0,06 RR dla ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 1,05 (95% CI: 0,97; 1,13), p = 0,22 <p>Wyniki badania <i>Choi 2018</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik serokonwersji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Yamagata): 79/199 vs 46/99, RR = 0,85 (95% CI: 0,65; 1,12), Wskaźnik serokonwersji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Yamagata): 144/199 vs 84/99, RR = 0,85 (95% CI: 0,76; 0,96), Wskaźnik serokonwersji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Yamagata): 92/199 vs 23/100, RR = 2,01 (95% CI: 1,36; 2,96), Wskaźnik serokonwersji dla B/Yamagata (QIV vs TIV-B/Yamagata): 97/199 vs 53/99, RR = 0,91 (95% CI: 0,72; 1,15), Wskaźnik seroprotekcji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Yamagata): 198/199 vs 99/99, RR = 1,00 (95% CI: 0,98; 1,02), Wskaźnik seroprotekcji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Yamagata): 195/199 vs 98/99, RR = 0,99 (95% CI: 0,96; 1,02), Wskaźnik seroprotekcji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Yamagata): 199/199 vs 97/100, RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,07), 	nię chorobowość i śmiertelność.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik seroprotekcji dla B/Yamagata (QIV vs TIV-B/Yamagata): 199/199 vs 99/99, RR = 1,00 (95% CI: 0,98; 1,02) <p>Wyniki badania <i>Sesay 2018</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik serokonwersji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Victoria): 534/833 vs 181/278, RR = 0,98 (95% CI: 0,89; 1,09), • Wskaźnik serokonwersji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 551/832 vs 204/278, RR = 0,90 (95% CI: 0,83; 0,98), • Wskaźnik serokonwersji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 590/832 vs 98/140, RR = 1,01 (95% CI: 0,90; 1,14), • Wskaźnik serokonwersji dla B/Yamagata (QIV vs TIV-B/Yamagata): 530/832 vs 84/138, RR = 1,05 (95% CI: 0,91; 1,21), • Wskaźnik seroprotekcji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Victoria): 818/833 vs 270/278, RR = 1,01 (95% CI: 0,99; 1,03), • Wskaźnik seroprotekcji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Victoria): 815/832 vs 274/278, RR = 0,99 (95% CI: 0,98; 1,01), • Wskaźnik seroprotekcji dla A/H1N1 (QIV vs TIV-B/Yamagata): 818/833 vs 270/278, RR = 1,01 (95% CI: 0,99; 1,03), • Wskaźnik seroprotekcji dla A/H3N2 (QIV vs TIV-B/Yamagata): 815/832 vs 274/278, RR = 0,99 (95% CI: 0,98; 1,01), • Wskaźnik seroprotekcji dla B/Victoria (QIV vs TIV-B/Victoria): 830/832 vs 140/140, RR = 1,00 (95% CI: 0,99; 1,01), 	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Minozzi 2022</p> <p>Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych typów szczepionek trójwartentnych i czterowalentnych stosowanych w prewencji grypy w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wiek i obecność chorób współistniejących.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali możliwe konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE (PubMed), EMBASE od 1991 roku do 15.12.2020</p> <p>Nie zastosowano restrykcji językowych.</p> <p>Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: osoby zdrowe (dzieci, dorośli w wieku 18-60 lat, osoby starsze w wieku ≥ 61 lat), kobiety w ciąży, osoby ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypy z powodu chorób współistniejących Oceniana interwencja: szczepionki przeciw grypie czterowalentne lub trójwartentne różnych typów Punkty końcowe: częstość występowania grypy potwierdzonej laboratoryjnie, hospitalizacji, choroby 	<p>Do przeglądu ogółem włączono 231 badań, do metaanalizy sieciowej – 220, w analizie pacjentów dorosłych oraz w starszym wieku uwzględniono 40 badań, w tym badania oceniające VaxigripTetra (Choi 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik seroprotekcji dla B/Yamagata (QIV vs TIV-B/Yamagata): 832/832 vs 138/138, RR = 1,00 (95% CI: 0,99; 1,01), Częstość występowania miejscowych AEs (QIV vs TIV): 484 /833 vs 160/278, RR = 1,01 (0,90; 1,13) Częstość występowania ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 354 /833 vs 113/278, RR = 1,05 (0,89; 1,23) <p>Wyniki metaanalizy sieciowej, ocena skuteczności w podgrupie osób dorosłych i w starszym wieku:[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> RR dla częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (QIV vs PBO): 0,56 (95% CI: 0,36; 0,86) RR dla częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (QIV vs TIV): 1,4 (95% CI: 0,90; 2,1) RR dla ryzyka hospitalizacji (QIV vs PBO): 0,29 (95% CI: 0,066; 1,1) RR dla ryzyka hospitalizacji (QIV vs TIV): 1,0 (95% CI: 0,28; 3,2) RR dla śmiertelności bez względu na przyczynę (QIV vs PBO): 0,31 (95% CI: 0,11; 0,75) RR dla śmiertelności bez względu na przyczynę (QIV vs TIV): 0,85 (95% CI: 0,42; 1,4) RR dla częstości występowania choroby grypopodobnej (QIV vs PBO): 0,74 (95% CI: 0,50; 1,1) 	<p>U osób dorosłych i w starszym wieku wszystkie typy analizowanych szczepionek przeciw grypie, oprócz TIV, zmniejszyły ryzyko wystąpienia laboratoryjnie potwierdzonej grypy w porównaniu do placebo lub braku szczepienia. W porównaniu pomiędzy poszczególnymi typami szczepionek nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa u osób dorosłych i w starszym wieku wszystkie szczepionki oprócz TIV powodowały istotnie częstsze występowanie ogólnych AEs, jednak nie były to reakcje istotne klinicznie.</p> <p>Inaktywowane szczepionki czterowalentne powodowały</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>grypopodobnej, grypowego zapalenia płuc lub choroby dolnych dróg oddechowych, śmiertelność ogólna i związana z grypą, bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> RR dla częstości występowania choroby grypopodobnej (QIV vs TIV): 0,93 (95% CI: 0,61; 1,14) <p>Wyniki metaanalizy sieciowej, ocena bezpieczeństwa w podgrupie osób dorosłych i w starszym wieku:[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> RR dla częstości występowania ogólnoustrojowych AEs (QIV vs PBO): 1,2 (95% CI: 1,1; 1,3) RR dla częstości występowania ogólnoustrojowych AEs (QIV vs TIV): 1,0 (95% CI: 0,95; 1,1) RR dla częstości występowania miejscowych AEs (QIV vs PBO): 2,9 (95% CI: 2,3; 3,6) RR dla częstości występowania miejscowych AEs (QIV vs TIV): 1,1 (95% CI: 0,95; 1,4) 	<p>istotnie rzadsze występowanie laboratoryjnie potwierdzonej grypy oraz istotnie zmniejszały śmiertelność ogólną w porównaniu do placebo, nie wpływały na ryzyko hospitalizacji i częstość występowania choroby grypopodobnej. W ocenie bezpieczeństwa stwierdzono istotnie częstsze występowanie AEs przy porównaniu QIV vs placebo.</p> <p>Przy porównaniu QIV z TIV nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</p>

[^] dla niektórych analiz przedstawiono odmienne wyniki na wykresie oraz w tabeli, w niniejszym raporcie uwzględniono informacje pochodzące z wykresów.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 19 czerwca 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1123 trafień: 383 w Pubmed, 453 w Embase i 287 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 471 duplikatów.

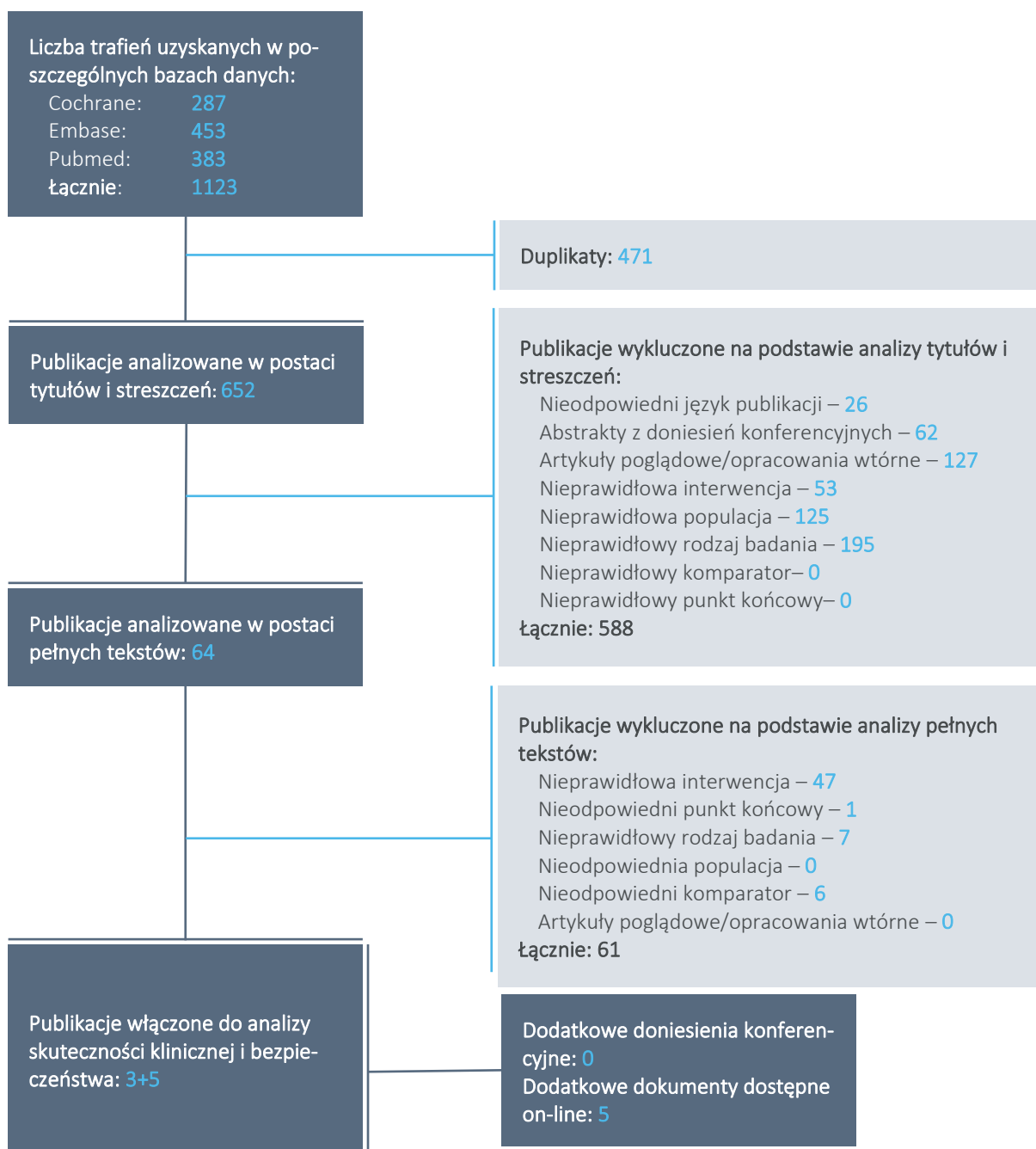
Analiza tytułów i streszczeń objęła 652 pozycje, spośród których 588 wykluczono na tym etapie – 26 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 62 było doniesieniami konferencyjnymi, a 127 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 195 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 53 oceniało niewłaściwą interwencję, a 125 nieprawidłową populację. Na tym etapie nie wykluczono żadnej publikacji ze względu na nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 64 publikacje, spośród których 61 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 7 publikacji przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, w 47 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 6 był oceniany nieodpowiedni komparator. Jedną publikację wykluczono z uwagi sposób prezentacji uniemożliwiających wykorzystanie w raporcie (wyniki łącznie dla dwóch rodzajów szczepionek).

Do raportu włączono 3 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania: *Bellino 2019*, *Stuurman 2020*, *Stuurman 2021*, które prezentowały wyniki projektu DRIVE, w którym przedstawiono dane zarówno dla produktu VaxigripTetra, jak i wybranych dla niniejszej analizy komparatorów, czyli produktów Influvac Tetra i innych QIV przeciw grypie (dokładnie Fluarix Tetra).

Dodatkowo w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji zidentyfikowano 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do raportu: *DRIVE 2017/2018*, *DRIVE 2018/2019*, *DRIVE 2019/2020*, *DRIVE 2020/2021* i *DRIVE 2021/2022*, które były raportami ze szczegółowymi danymi z poszczególnych sezonów grypowych projektu DRIVE, opublikowanymi na stronie www.drive-eu.org. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 19 czerwca 2023 roku.

5 Vaxigrip Tetra vs Influvac Tetra/Fluarix Tetra – badania efektywności praktycznej – projekt DRIVE

5.1 Metodyka

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio produkty VaxigripTetra z Influvac Tetra. Zidentyfikowano natomiast trzy publikacje: *Bellino 2019*, *Stuurman 2020* i *Stuurman 2021*, w których zaprezentowano wyniki pochodzące z sieci DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness*), będącej publiczno-prywatną współpracą, której celem jest zaawansowanie współpracy europejskiej w badaniach efektywności praktycznej szczepionek przeciw grypie. W badaniach tych przedstawiono osobne dane dla produktu VaxigripTetra oraz Influvac Tetra, a także innych inaktywowanych szczepionek czterowalentnych przeciw grypie (ostatecznie do niniejszej analizy włączono tylko jeszcze produkt Fluarix Tetra). Z poszczególnych publikacji wypisywano jedynie dane dla populacji w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, które pochodziły z badań typu TND (*test-negative design*), stanowiących jedno ze źródeł informacji opisywanego projektu DRIVE. W klasycznych badaniach kliniczno-kontrolnych czynnikiem ograniczającym wnioskowanie może być nieprawidłowy dobór kontroli (np. dobór kontroli spośród populacji ogólnej lub wśród pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn może być źródłem różnego rozłożenia czynników zaburzających). W próbach TND tych ta sama definicja przypadku klinicznego (np. wystąpienie objawów grypopodobnych) jest używana do włączania do próby zarówno przypadków (*cases*), jak i kontroli (*controls*), a następnie poprzez badania laboratoryjne następuje rozróżnienie, które osoby są rzeczywistymi przypadkami zachorowań na grypę, a które kontrolami (np. zwykle przeziębienie), i następnie wśród nich określa się status szczepienia przeciw grypie. Zaletą takiego podejścia jest pochodzenie przypadków i kontroli z tej samej lokalizacji i na podstawie tej samej definicji przypadku klinicznego, co powoduje, że pochodzą one z tej samej populacji źródłowej oraz co zmniejsza potencjalne błędy selekcji wynikające z różnic w podejściu do poszukiwania kontaktu z opieką zdrowotną (*Chua 2021*).

W ramach wspomnianego projektu stworzono sieć jednostek opieki zdrowotnej umożliwiającą ocenę rocznej efektywności (VE, z ang. *vaccine effectiveness*) konkretnych (*brand-specific*) szczepionek przeciw grypie. Program powstał jako odpowiedź na wytyczne EMA wymagające od producentów poszczególnych szczepionek przeciw grypie corocznej oceny ich skuteczności. Badanie te są przeprowadzane przez partnerów publicznych projektu DRIVE, a następnie pisemne opinie stworzone przez niezależny komitet naukowy są przekazywane przez producentów szczepionek skupionych w Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (EFPIA, z ang. *European Federation of Pharmaceutical*

Industries and Associations). Projekt zaplanowano na 5 lat między 2017, a 2022 r. – w tym czasie objął on ponad 35 tys. pacjentów i analizę 60 zmiennych odnośnie do 13 różnych szczepionek przeciw grypie.

Dodatkowo we włączonych publikacjach odnaleziono odnośnik do strony internetowej www.drive-eu.org, na której przedstawiono szersze dane projektu DRIVE, dotyczące sezonów grypowych 2017/2018, 2018/2019, 2019/2020, 2020/2021 i 2021/2022 (publikacje *DRIVE 2017/2018*, *DRIVE 2018/2019*, *DRIVE 2019/2020*, *DRIVE 2020/2021* i *DRIVE 2021/2022*). W raporcie przedstawiającym wyniki efektywności szczepionek przeciwko grypie w sezonie 2017/2018 nie odnaleziono osobnych informacji dla produktu VaxigripTetra stosowanego w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, z kolei w raporcie *DRIVE 2020/2021* nie podano rezultatów dotyczących ogółem efektywności szczepionek z uwagi na niską zachorowalność na grupę w Europie w sezonie 2020/2021, co uniemożliwiło obliczenie VE w badaniach TND. Poszukiwane dane (ocena VE produktów VaxigripTetra i Influvac Tetra lub inne QIV w populacji chorych w wieku 18-64 lat) odnaleziono natomiast w raportach dla pozostałych sezonów grypowych (*DRIVE 2018/2019*, *DRIVE 2019/2020* i *DRIVE 2021/2022*) i przedstawione je w kolejnych rozdziałach. Oprócz rezultatów z prób TND, dla poszczególnych analizowanych sezonów grypowych w odnalezionych publikacjach zaprezentowano także wyniki zależne od wieku uzyskane w populacyjnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Finlandii wśród pacjentów w wieku od ≥ 6 miesięcy do 6 lat i od 65 do 100 lat – nie stanowili oni jednak grup docelowych dla niniejszego raportu, dlatego rezultaty ich dotyczące nie zostały opisane. Z informacji z raportów odnalezionych na stronie www.drive-eu.org prezentowano dane zbiorcze dla wszystkich badań TND z danego sezonu grypowego.

W badaniach typu TND VE zdefiniowano jako $100 \times (1 - OR)$, gdzie OR oznaczało szansę wystąpienia zaszczepienia u osób z potwierdzoną gripą w odniesieniu do osób bez potwierdzonej grypy. Rozpoczęcie sezonu grypowego definiowano jako pierwszy z dwóch kolejnych tygodni pierwszego roku, podczas których wykryto wirusy na terenie kraju ośrodka badawczego, natomiast koniec jako tydzień poprzedzający pierwszy z dwóch kolejnych tygodni bez wykrytych wirusów grypy w państwie danego ośrodka badawczego lub do 30 kwietnia roku następnego, w zależności od tego, co wystąpi pierwsze. Z dostępnych publikacji prezentowano dane na temat VE skorygowanego o czynniki zakłócające (*confounder-adjusted*), między innymi: płeć, wiek, obecność choroby przewlekłej czy liczby wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej bądź hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

W publikacjach *Bellino 2019*, *Stuurman 2020* i *Stuurman 2021* przedstawiono wyniki badań kliniczno-kontrolnych typu TND (*test-negative design*) z danych ośrodków i sezonów grypowych. W pierwszej

próbie dotyczyły one włoskiej sieci analizującej występowanie grypy (*The Influenza Sentinel Surveillance Network [InfluNet]*) w sezonie 2018/2019. W drugiej publikacji analiza obejmowała 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (jedna w Austrii, dwie we Włoszech i jedna w Anglii) oraz 5 szpitali (w tym 2 sieci szpitalne) z Finlandii, Rumunii, Hiszpanii oraz Włoch podczas sezonu grypowego 2018/2019, a w trzeciej 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (jedna w Austrii, dwie we Włoszech i jedna w Wielkiej Brytanii) oraz 8 szpitali (w tym 3 sieci szpitalne) z Finlandii, Rumunii, Hiszpanii, Francji oraz Włoch podczas sezonu grypowego 2019/2020. Z kolei w raporcie *DRIVE 2021/2022* dane dotyczyły 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (Austria, Islandia, Włochy i Wielka Brytania) oraz 9 szpitali (w tym 4 sieci szpitalnych) z Islandii, Rumunii, Hiszpanii, Francji oraz Włoch. Dane pozyskiwano z rejestrów medycznych oraz kart szczepień. W dwóch ośrodkach szpitalnych przypadki i kontrole były dopasowywane z uwagi na tydzień epidemiologiczny (ten sam lub następny) oraz wiek, a w jednym z nich dodatkowo także na płeć.

łącznie w badaniach z sezonu 2018/2019 (publikacja *Stuurman 2020*) uwzględniono 3339 przypadków i 6012 kontroli, z sezonu 2019/2020 (publikacja *Stuurman 2021*) 3531 przypadków i 5546 kontroli, a z sezonu 2021/2022 (publikacja *DRIVE 2021/2022*) 1039 przypadków i 5255 kontroli.

Szczegółowe informacje o metodyce prób TND przeprowadzonych w ramach projektu *DRIVE* podczas poszczególnych sezonów grypowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Metodyka badań TND prowadzonych w ramach projektu DRIVE – raporty *DRIVE 2018/2019* (+ publikacje *Stuurman 2020* i *Bellino 2019*), *DRIVE 2019/2020* (+ publikacja *Stuurman 2021*) i *DRIVE 2021/2022*.

Projekt DRIVE	<i>DRIVE 2018/2019 + Stuurman 2020 + Bellino 2019</i>	<i>DRIVE 2019/2020 + Stuurman 2021</i>	<i>DRIVE 2021/2022</i>
Rodzaj badania	TND oraz populacyjne badanie kohortowe*	TND oraz populacyjne badanie kohortowe*	TND oraz populacyjne badanie kohortowe*
Sezon grypowy	2018/2019	2019/2020	2021/2022
Liczba ośrodków/osób badanych	<p><u>TND</u>: 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (jedna w Austrii, dwie we Włoszech i jedna w Anglii) oraz 5 szpitali (w tym 2 sieci) z Finlandii, Rumunii, Hiszpanii oraz Włoch; w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w pierwszej grupie ośrodków włączono 814 przypadków i 1222 kontrole (odpowiednio procent zaszczepionych: 8,4% i 12,9%) oraz w drugiej grupie ośrodków włączono 371 przypadków i 724 kontrole (odpowiednio procent zaszczepionych: 13,5% i 20,3%); dodatkowo w publikacji <i>Bellino 2019</i> przedstawiono oddzielne wyniki analizy z włoskiej sieci analizującej występowanie grypy (<i>The Influenza Sentinel Surveillance Network [InfluNet]</i>) w sezonie 2018/2019, które wchodziła w skład projektu DRIVE</p>	<p><u>TND</u>: 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (jedna w Austrii, dwie we Włoszech i jedna w Anglii) oraz 8 szpitali (w tym 3 sieci) z Finlandii, Rumunii, Hiszpanii, Francji oraz Włoch; w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w pierwszej grupie ośrodków włączono 838 przypadków i 1403 kontrole (odpowiednio procent zaszczepionych: 6,2% i 9,6%) oraz w drugiej grupie ośrodków włączono 331 przypadków i 724 kontrole (odpowiednio procent zaszczepionych: 15,1% i 23,3%) Okres obserwacji ograniczony do 29 lutego 2020 r. z uwagi na rozprzestrzenianie się epidemii SARS-CoV-2</p>	<p><u>TND</u>: 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (Austria, Islandia, Włochy i Wielka Brytania) oraz 9 szpitali (w tym 4 sieci) z Islandii, Rumunii, Hiszpanii, Francji oraz Włoch; w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w pierwszej grupie ośrodków włączono 181 przypadków i 1448 kontrole (odpowiednio procent zaszczepionych: 18% i 13%) oraz w drugiej grupie ośrodków włączono 206 przypadków i 677 kontrole (odpowiednio procent zaszczepionych: 14% i 22%)</p>
Oszacowanie wielkości próby	Co najmniej 200 stwierdzonych przypadków grypy (dozwolone były mniejsze liczby na pojedyncze ośrodki)	bd.	bd.
Przeptyw badanych osób [^]	bd. dla badań TND ogółem	bd. dla badań TND ogółem	Wyjściowo w całej populacji prób TND w ramach oceny <u>w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej</u> włączono 423 przypadki (4 z nieokreślonym wirusem grypy typu A, 7 z AH1N1, 410 z AH3N2 oraz 2 z nieokreślonym wirusem grypy typu B) i 3050 kontrole. Z uwagi na wiek < 6 miesięcy w momencie wystąpienia objawów u 10 osób, pobranie wymazu do potwierdzenia laboratoryjnego grypy po ≥ 8 dniach od wystąpienia objawów chorób grypopodobnych u 121 pacjentów, wystąpienia objawów ostrego zakażenia dróg oddechowych o ciężkich przebiegu w ciągu 14 dni od szczepienia u 6 osób i braku statusu zaszczepienia lub

Projekt DRIVE	DRIVE 2018/2019 + Stuurman 2020 + Bellino 2019	DRIVE 2019/2020 + Stuurman 2021	DRIVE 2021/2022
			<p>jego daty u 120 pacjentów ostatecznie do analizy włączono 411 przypadków (4 z nieokreślonym wirusem grypy typu A, 7 z AH1N1, 399 z AH3N2 oraz 1 z nieokreślonym wirusem grypy typu B) i 2805 kontroli.</p> <p>Wyjściowo w całej populacji prób TND w ramach oceny w szpitalach włączono 737 przypadków (99 z nieokreślonym wirusem grypy typu A, 22 z AH1N1 oraz 616 z AH3N2) i 3322 kontrole. Z uwagi na wiek < 6 miesięcy w momencie wystąpienia objawów (n = 354), przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (n = 2), przyjęcie do ośrodka w momencie wystąpienia objawów (n = 25), pobranie wymazu do potwierdzenia laboratoryjnego grypy po ≥ 8 dniach od wystąpienia objawów chorób grypopodobnych (n = 429), dodatniego testu na grypę przed wystąpieniem objawów i prowadzącego do wizyty w jednostce podstawowej opieki medycznej/hospitalizacji (n = 11), wcześniejszej hospitalizacji w ciągu < 48 godzin przed wystąpieniem objawów grypopodobnych prowadzących do kolejnej hospitalizacji (n = 26), wystąpienia objawów w ciągu ≥ 48 godzin po przyjęciu do szpitala (n = 4), brakujących wyników (n = 194), braku statusu zaszczepienia lub jego daty (n = 126) i wystąpienia objawów ostrego zakażenia dróg oddechowych o ciężkich przebiegu w ciągu 14 dni od szczepienia (n = 49) ostatecznie do analizy włączono 628 przypadków (75 z nieokreślonym wirusem grypy typu A, 14 z AH1N1, 539 z AH3N2 oraz 1 z nieokreślonym wirusem grypy typu B) i 2450 kontroli.</p>
Szczepionki uwzględnione w niniejszej analizie^^	VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra		

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych

Projekt DRIVE	DRIVE 2018/2019 + Stuurman 2020 + Bellino 2019	DRIVE 2019/2020 + Stuurman 2021	DRIVE 2021/2022
Ocena NOS/Klasyfikacja AOTMiT	NOS: 7/9 (D: 3/4; P: 2/2; E: 2/3)/IV C		
Sponsor	<i>Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (grant nr 777363), European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme, EFPIA</i>		

* w danych źródłowych zaprezentowano także rezultaty zależne od wieku uzyskane w populacyjnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Finlandii wśród osób w wieku od ≥6 miesięcy do 6 lat i od 65 do 100 lat, jednak nie stanowili oni grup docelowych dla niniejszego raportu;

^ opisano tylko przepływy, które dotyczyły danych łącznych dla wszystkich badań TND – nie prezentowano informacji z podziałem na poszczególne ośrodki w danym kraju;

^^ dla których dostępne były dane w poszczególnych ocenianych sezonach grypowych projektu DRIVE i docelowej populacji chorych w wieku 18-64 lat.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań typu TND prowadzonych w obrębie projektu DRIVE włączano osoby w wieku ≥ 6 miesięcy, u których w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej stwierdzono choroby grypopodobne (ILI, z ang. *influenza-like illness*) zgodnie z definicją ECDC lub jako nagłego wystąpienia gorączki, objawów oddechowych i bólu stawów bądź ostre zakażenie dróg oddechowych o ciężkim przebiegu w trakcie hospitalizacji (SARI, z ang. *severe acute respiratory infection*), zgodnie z definicją IMOVE+ 2017/18 lub zgodnie z definicją ECDC, bez nagłego wystąpienia. Wymaz do potwierdzenia laboratoryjnego grypy musiałby być pobrany w ciągu < 8 dni po wystąpieniu objawów.

Wykluczano osoby, u których stwierdzono przeciwwskazania do wykonania szczepienia przeciw grypie lub takie, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie, co prowadziło do wizyty w jednostce podstawowej opieki zdrowotnej czy hospitalizacji. Dodatkowo w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu < 48 godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu ≥ 48 godzin po przyjęciu do szpitala.

Kryteria selekcji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia/wykluczenia osób w projekcie DRIVE.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 6 miesięcy stwierdzenie chorób grypopodobnych (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej, zgodnie z definicją ECDC[^] bądź jako nagłego wystąpienia gorączki, objawów ze strony układu oddechowego i bólu stawów bądź ostrego zakażenia dróg oddechowych o ciężkim przebiegu w trakcie hospitalizacji (SARI, z ang. <i>severe acute respiratory infection</i>), zgodnie z definicją IMOVE+ 2017/18[#] lub zgodnie z definicją ECDC, bez nagłego wystąpienia pobranie wymazu do potwierdzenia laboratoryjnego grypy w ciągu < 8 dni po wystąpieniu objawów 	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazanie do wykonania szczepienia przeciw grypie osoby, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie i spowodowała ona wizytę w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej lub hospitalizację w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu < 48 godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu ≥ 48 godzin po przyjęciu do szpitala

[^] nagłe wystąpienie objawów + co najmniej jeden z objawów ogólnoustrojowych (gorączka lub podwyższona temperatura ciała [*feverishness*], złe samopoczucie, ból głowy i ból mięśni) + co najmniej jeden z trzech objawów ze strony układu oddechowego (kaszel, ból gardła i duszność);

[#] osoba hospitalizowana, u której występuje co najmniej jeden objaw ogólnoustrojowy (gorączka lub podwyższona temperatura ciała [*feverishness*], złe samopoczucie, ból głowy i ból mięśni) + co najmniej jeden z trzech objawów ze strony układu oddechowego (kaszel, ból gardła i duszność); objawy musiały wystąpić przy przyjęciu do szpitala lub w ciągu 48 godzin od przyjęcia.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W odnalezionych publikacjach tylko dla sezonu grypowego 2019/2020 podano odrębne charakterystyki kliniczne i demograficzne dla osób w wieku 18-64 lat, którzy stanowili grupę zbliżoną do docelowej populacji niniejszego raportu – zaprezentowano informacji uwzględniające łącznie przypadki i kontrole. Z kolei w przypadku sezonu 2018/2019 w tabeli poniżej w celach poglądowych zaprezentowano informacje dla populacji ogółem. Nie odnaleziono szczegółowych informacji o wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych dla sezonu grypowego 2021/2022.

Wszystkie pozyskane dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej z podziałem na jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób uwzględnionych w projekcie DRIVE.

Parametr	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitale
Sezon grypowy 2018/2019 (N = 4467 vs N = 4884, populacja ogólna)		
Wiek od 6m do 17 lat (%)	2010 (45,0%)	1595 (32,7%)
Wiek 18-64 lat (%)	2036 (45,6%)	1095 (22,4%)
Wiek 65+ (%)	421 (9,4%)	2194 (44,9%)
Liczba mężczyzn (%)	2315 (51,8%)	2579 (52,8%)
Co najmniej jedna choroba przewlekła (%)	928 (20,8%)	3158 (64,7%)
Ciąża	15 (0,7%)	25 (1,1%)
Zaszczepienie w poprzednim sezonie (%)	285 (6,4%)	1502 (30,8%)
0 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy (%)	418 (9,4%)	bd.
1-5 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy	1756 (39,3%)	bd.
> 5 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy	312 (7,0%)	bd.
0 hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd.	2311 (47,3%)
1-2 hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd.	1086 (22,2%)
> 2 hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd.	337 (6,9%)

Parametr	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala
Sezon grypowy 2019/2020 (N = 2241 vs N = 1057, osoby w wieku 18-64 lat)		
Liczba mężczyzn (%)	1069 (47,7%)	509 (48,2%)
Co najmniej jedna choroba przewlekła (%)	541 (24,1%)	662 (62,6%)
Ciąża	16 (1,4%)	25 (4,6%)
Zaszczepienie w poprzednim sezonie (%)	187 (8,3%)	221 (20,9%)
0 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy (%)	356 (15,9%)	64 (6,1%)
1-5 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy	845 (37,7%)	81 (7,7%)
> 5 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy	109 (4,9%)	32 (3,0%)
0 hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy	1325 (59,1%)	501 (47,4%)
1-2 hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy	46 (2,1%)	275 (26,0%)
> 2 hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy	2 (0,1%)	63 (6,0%)
Sezon grypowy 2021/2022 (N = 1629 vs N = 833, osoby w wieku 18-64 lat)		
bd.		

W opisywanych sezonach grypowych (2018/2019, 2019/2020 i 2021/2022) osoby w wieku 18-64 lat stanowiły odpowiednio 45,6%, 45,2% i 50,6% wszystkich (zarówno przypadków, jak i kontroli) osób analizowanych w ramach jednostek podstawowej opieki zdrowotnej oraz odpowiednio 22,4%, 25,6% i 27,0% wszystkich pacjentów ocenianych w ramach szpitali. Łącznie w niniejszej analizie uwzględniono 5906 chorych w tym wieku analizowanych w ramach jednostek podstawowej opieki zdrowotnej i 2985 takich pacjentów w ramach oceny w szpitalach.

W sezonie grypowym 2019/2020, dla którego przedstawiono szczegółowe informacje o wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych w podgrupie osób w wieku 18-64 lat, odsetek mężczyzn był zbliżony do 50% zarówno wśród jednostek podstawowej opieki zdrowotnej, jak i w szpitalach. Co najmniej jedną chorobą przewlekłą stwierdzono u odpowiednio 24,1% i 62,6% pacjentów. Więcej osób zaszczepionych w poprzednim sezonie odnotowano dla szpitali w porównaniu do jednostek podstawowej opieki zdrowotnej, odpowiednio 20,3% vs 8,3%. W ocenie uwzględniającej dane z podstawowej opieki zdrowotnej najczęściej w ciągu ostatnich 12 miesięcy u pacjentów stwierdzono od 1 do

5 wizyt w takich jednostkach (37,7%) i 0 hospitalizacji (59,1%), natomiast dla analizy z wykorzystaniem danych szpitalnych odsetki te wyniosły odpowiednio 7,7% i 47,4%.

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

Projekt DRIVE zaplanowano na 5 lat między 2017, a 2022 r. W tym czasie przeanalizowano dane umożliwiające ocenę VE dla maksymalnie 13 różnych szczepionek przeciw grypie. W niniejszej analizie uwzględniono 3 rodzaje szczepionek QIV: VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra, dla których dostępne były dane dla docelowej populacji chorych w wieku 18-64 lat w poszczególnych sezonach grypowych projektu DRIVE.

W sezonie 2018/2019 w populacji ogółem w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 178 (4,0%) osób, Influvac Tetra 7 (0,2%) pacjentów, a Fluarix Tetra 314 (7,0%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 216 (4,4%), 478 (9,8%) i 68 (1,4%) osób.

Natomiast w sezonie 2019/2020 w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 90 (4,0%) osób, Influvac Tetra 13 (0,6%) pacjentów, a Fluarix Tetra 53 (2,4%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 72 (6,8%), 37 (3,5%) i 19 (1,8%) osób.

Z kolei w sezonie 2019/2020 w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 154 (9,4%) osób, Influvac Tetra 51 (3,1%) pacjentów, a Fluarix Tetra 4 (0,2%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 129 (1,5%), 21 (2,4%) i 0 (0%) osób.

5.4 Efektywność praktyczna

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące efektywności inaktywowanych szczepionek czterowalentnych (VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra), ocenianych w projekcie DRIVE w docelowej dla niniejszego raportu populacji.

Tabela 10. Ocena efektywności produktu VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluarix Tetra (projekt DRIVE) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji osób w wieku 18-64 lat – raporty DRIVE 2018/2019 (+ publikacje Bellino 2019 i Stuurman 2020), DRIVE 2019/2020 (+ publikacja Stuurman 2021) i DRIVE 2021/2022.

Sezon 2018/2019 DRIVE 2018/2019 [^] + Stuurman 2020 + Bellino 2019		Sezon 2019/2020 DRIVE 2019/2020 [^] + Stuurman 2021		DRIVE 2021/2022	
VaxigripTetra					
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala
VE – dowolny wirus grypy (95% CI)					
41% (-2; 66) (1463 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 29)	47% (-12; 75) (692 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	32% (-13; 59) (1509 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 29)	-19% (-142; 56) (645 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 18)	3% (-110; 56) (1564 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 28)	50% (-92; 87) (365 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)
VE – wirus grypy typu A (95% CI)					
37% (-10; 64) (1393 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 27)	47% (-12; 75) (692 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	31% (-19; 60) (1355 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 24)	6% (-99; 59) (597 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 13)	3% (-110; 56) (1564 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 28)	50% (-92; 87) (365 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)
VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI)					
49% (-8; 76) (1150 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	65% (-9; 89) (314 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	21% (-53; 59) (1100 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	-15% (-192; 63) (293 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)	bd.	bd.
VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI)					
25% (-50; 63) (726 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 16)	3% (-202; 69) (505 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 8)	41% (-28; 73) (1070 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)	-328% (-2283; 23) (226 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	5% (-112; 58) (1559 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 27)	44% (-85; 83) (362 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych

Sezon 2018/2019 DRIVE 2018/2019 [^] + Stuurman 2020 + Bellino 2019		Sezon 2019/2020 DRIVE 2019/2020 [^] + Stuurman 2021		DRIVE 2021/2022	
DRIVE (Włochy): VE – dowolny wirus grypy (95% CI)		VE – wirus grypy B (95% CI)			
40,0% (-2,9; 65,0)		18% (-130; 71) (624 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	-207% (-1183; 74) (243 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	bd.	bd.
		VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)			
		8% (-688; 89) (548 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	-407% (-2589; 4) (154 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
Influvac Tetra					
<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitala</i>	<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitala</i>	<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitala</i>
VE – dowolny wirus grypy (95% CI)					
60% (-422; 97) (408 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	-95% (-879; 80) (806 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	-25% (-188; 48) (318 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	-13% (-302; 68) (1251 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	23% (-1050; 95) (164 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
VE – wirus grypy typu A (95% CI)					
59% (-424; 97) (407 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	-132% (-1099; 72) (743 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	17% (-125; 70) (280 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 6)	-13% (-302; 68) (1251 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	23% (-1050; 95) (164 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)

Sezon 2018/2019 DRIVE 2018/2019 [^] + Stuurman 2020 + Bellino 2019		Sezon 2019/2020 DRIVE 2019/2020 [^] + Stuurman 2021		DRIVE 2021/2022	
VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI)					
41% (-644; 95) (346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -754% (-7749; 7) (463 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -4% (-247; 69) (240 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI)					
bd.	bd.	bd.	-40% (-674; 75) (155 osoby; liczba przypad- ków grypy u osób zaszczepio- nych: 2)	-21% (-335; 66) (1248 osób; liczba przypad- ków grypy u osób zaszczepio- nych: 3)	17% (-1109; 94) (163 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
VE – wirus grypy B (95% CI)					
bd.	bd.	bd.	-176% (-811; 17) (246 osoby; liczba przypad- ków grypy u osób zaszczepio- nych: 5)	bd.	bd.
VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)					
bd.	bd.	bd.	-190% (-1667; 52) (158 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.
Fluarix Tetra					
<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitala</i>	<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitala</i>	<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitala</i>

Sezon 2018/2019 DRIVE 2018/2019 [^] + Stuurman 2020 + Bellino 2019		Sezon 2019/2020 DRIVE 2019/2020 [^] + Stuurman 2021		DRIVE 2021/2022	
VE – dowolny wirus grypy (95% CI)					
30% (-37; 66) (1861 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 34)	35% (-221; 87) (346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	29% (-54; 68) (1956 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 10)	6% (-251; 75) (279 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
VE – wirus grypy typu A (95% CI)					
29% (-37; 65) (1859 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 34)	35% (-221; 87) (346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	24% (-76; 68) (1771 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 8)	-2% (-284; 73) (270 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI)					
-5% (-227; 85) (1195 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	26% (-818; 94) (218 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	4% (-145; 62) (1499 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 6)	1% (-401; 80) (245 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.
VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI)					
38% (-40; 73) (1396 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 22)	1% (-1108; 92) (171 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	18% (-267; 82) (432 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	-49% (-795; 75) (229 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.

<i>Sezon 2018/2019</i> <i>DRIVE 2018/2019[^] + Stuurman 2020 + Bellino 2019</i>	<i>Sezon 2019/2020</i> <i>DRIVE 2019/2020[^] + Stuurman 2021</i>	<i>DRIVE 2021/2022</i>		
DRIVE (Włochy): VE – dowolny wirus grypy (95% CI):		VE – wirus grypy B (95% CI):		
	41% (-168; 87) (442 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.	bd.
		VE – wirus grypy BYamagata (95% CI)		
-11,9% (-151,9; 50,3)	-209% (-3389; 73) (410 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	bd.	bd.
		VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)		
	61% (-205; 95) (433 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	bd.	bd.

[^] z raportów zaprezentowano w tabeli tylko te dane dotyczące produktu VaxigripTetra, których nie przedstawiono w publikacjach *Stuurman 2020* i *Stuurman 2021*.

W ramach projektu DRIVE w żadnym z analizowanych sezonów grypowych w obrębie osób w wieku 18-64 lat nie odnotowano, by wyniki odnośnie VE produktu VaxigripTetra dla jakiegokolwiek analizowanego typu wirusa grypy przekroczyły próg istotności – tak w ocenie dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej, jak i szpitali. Podobnie było dla drugiej analizowanej szczepionki, czyli produktu Influvac Tetra, który stanowi komparator niniejszej analizy oraz produktu Fluarix Tetra.

Ogółem dla produktu VaxigripTetra VE względem dowolnego wirusa grypy w analizowanych sezonach grypowych mieściła się w zakresie 3-41% dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej i w przedziale od -19% do 50% dla szpitali. W przypadku produktu Influvac Tetra wartości te wynosiły odpowiednio od -95% do 60% oraz od -25% do 23%, a dla produktu Fluarix Tetra odpowiednio 29-30% i 6-35%.

Z kolei VE względem wirusa grypy typu A w obrębie analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej mieściła się w zakresie 3-37% dla produktu VaxigripTetra, od -132% do 59% dla produktu Influvac Tetra i 24-29% dla produktu Fluarix Tetra. Dla oceny uwzględniającej tylko szpitale wartości te wynosiły odpowiednio 6-50%, 17-23% i od -2% do 35%.

VE względem wirusa grypy typu B w ramach oceny w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej wynosiła 18% dla produktu VaxigripTetra i 41% dla produktu Fluarix Tetra. Dla analizy biorącej pod uwagę tylko szpitale wartości te wynosiły -207% dla produktu VaxigripTetra i -176% dla produktu Influvac Tetra.

Dodatkowo w publikacji *Bellino 2019* podano, że biorąc pod uwagę zbiorczo jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale VE względem dowolnego wirusa grypy dla produktu VaxigripTetra była większa niż dla produktu Fluarix Tetra, odpowiednio 40,0% (95% CI: -2,9%; 65,0%) vs -11,9% (95% CI: -151,9%; 50,3%).

Dodać należy, że sami badacze zaznaczyli, że szerokie zakresy przedziałów ufności obliczonych dla sezonu 2018/2019 mogą być spowodowane łagodnym przebiegiem tego okresu grypowego i niskim odsetkiem wyszczepień, a co za tym idzie również małym zasięgiem stosowania poszczególnych szczepionek. Co więcej wskazali oni, że uzyskane wyniki mogą nie być miarodajne pod względem grup wiekowych, jak i danego rodzaju szczepionki, z powodu uwzględnienia w analizie zbyt małej liczby osób, jak i przypadków grypy wśród osób zaszczepionych. Podobne ograniczenia projektu DRIVE wskazano również dla sezonu 2019/2020 i 2021/2022. W przypadku sezonu 2019/2020 badacze podkreślili dodatkowo, że pomimo rozpoczęcia się pandemii COVID-19 w analizowanym sezonie grypowym udało się uzyskać w miarę dokładne szacunki dla poszczególnych szczepionek dostępnych na rynku, co wskazuje na dobrą jakość prowadzenia projektu DRIVE, choć zaznaczyć trzeba, że zbieranie danych w tym sezonie

grypowym zakończono 29 lutego 2020 r. W przypadku sezonu 2021/2022 zaznaczono, że wirus grypy był mało rozpowszechniony, częściowo z uwagi na nefarmakologiczne działania i lockdowny podejmowane w ramach zwalczania pandemii COVID-19. Wskazano również, że z uwagi na obserwacyjnych charakter badań prowadzonych w ramach projektu nie można także wykluczyć błędu selekcji osób.

5.5 Porównanie pośrednie metodą Buchera

W celu zestawienia wyników dotyczących efektywności produktu VaxigripTetra z produktami Influvac Tetra i Fluarix Tetra na podstawie danych z projektu DRIVE przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator, tj. brak zaszczepienia. Osobno zestawiono wyniki dotyczące poszczególnych sezonów grypowych, jak również danego wirusa grypy i ośrodka badawczego – porównywano dane, które powtarzały się dla wymienionych szczepionek.

Dla prawie wszystkich analizowanych sezonów, rodzaju ośrodka i wirusa grypy nie odnotowano istotnych różnic między produktem VaxigripTetra, a pozostałymi ocenianymi szczepionkami. Tylko w przypadku jednego porównania produktu VaxigripTetra z Influvac Tetra w sezonie 2019/2020 w ocenie uwzględniającej jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i typ AH1N1 wirusa grypy względna VE była istotnie większa dla szczepionki VaxigripTetra i wyniosła 91% (95% CI: 6%; 99%), ale generalnie liczby przypadków zachorowań na grypę wśród szczepionych były niewielkie, zatem wyniki należy traktować z ostrożnością, zwłaszcza biorąc pod uwagę specyfikę tego sezonu w związku z pandemią COVID.

Uzyskane rezultaty przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej – pogrubionym drukiem oznaczono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 11. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania produktów VaxigripTetra vs Influvac Tetra oraz VaxigripTetra vs Fluarix Tetra; analiza VE.

Rodzaj wirusa	VaxigripTetra, VE (95% CI)	Influvac Tetra, VE (95% CI)	Fluarix Tetra, VE (95% CI)	Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Influvac Tetra, VE (95% CI)*	Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Fluarix Tetra, VE (95% CI)*
Sezon grypowy 2018/2019					
<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>					
Dowolny	41% (-2%; 66%)	60% (-422%; 97%)	30% (-37%; 66%)	<u>-48% (-1962%; 89%)</u>	<u>16% (-105%; 65%)</u>
Typ A	37% (-10%; 64%)	59% (-424%; 97%)	29% (-37%; 65%)	<u>-54% (-2056%; 89%)</u>	<u>11% (-114%; 63%)</u>
Typ AH1N1	49% (-8%; 76%)	41% (-644%; 95%)	-5% (-227%; 85%)	<u>14% (-1078%; 94%)</u>	<u>51% (-170%; 91%)</u>
Typ AH3N2	25% (-50%; 63%)	bd.	38% (-40%; 73%)	nd.	<u>-21% (-256%; 59%)</u>
<i>Szpitala</i>					
Dowolny	47% (-12%; 75%)	bd.	35% (-221%; 87%)	nd.	<u>18% (-379%; 86%)</u>
Typ A	47% (-12%; 75%)	bd.	35% (-221%; 87%)	nd.	<u>18% (-379%; 86%)</u>
Typ AH1N1	65% (-9%; 89%)	bd.	26% (-818%; 94%)	nd.	<u>53% (-651%; 97%)</u>
Typ AH3N2	3% (-202%; 69%)	bd.	1% (-1108%; 92%)	nd.	<u>2% (-1440%; 94%)</u>
<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale</i>					
Dowolny	40,0% (-2,9%; 65,0%)	-11,9% (-151,9%; 50,3%)	bd.	<u>46% (-42%; 80%)</u>	nd.

Rodzaj wirusa	VaxigripTetra, VE (95% CI)	Influvac Tetra, VE (95% CI)	Fluarix Tetra, VE (95% CI)	Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Influvac Tetra, VE (95% CI)*	Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Fluarix Tetra, VE (95% CI)*
Sezon grypowy 2019/2020					
<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>					
Dowolny	32% (-13%; 59%)	-95% (-879%; 80%)	29% (-54%; 68%)	<u>65% (-160%; 95%)</u>	<u>4% (-144%; 62%)</u>
Typ A	31% (-19%; 60%)	-132% (-1099%; 72%)	24% (-76%; 68%)	<u>70% (-110%; 96%)</u>	<u>9% (-150%; 67%)</u>
Typ AH1N1	21% (-53%; 59%)	-754% (-7749%; 7%)	4% (-145%; 62%)	91% (6%; 99%)	<u>18% (-158%; 74%)</u>
Typ AH3N2	41% (-28%; 73%)	bd.	18% (-267%; 82%)	nd.	<u>28% (-292%; 87%)</u>
Typ B	18% (-130%; 71%)	bd.	41% (-168%; 87%)	nd.	<u>-39% (-769%; 78%)</u>
Typ BVictoria	8% (-688%; 89%)	bd.	61% (-205%; 95%)	nd.	<u>-136% (-4471%; 88%)</u>
<i>Szpitala</i>					
Dowolny	-19% (-142%; 56%)	-25% (-188%; 48%)	6% (-251%; 75%)	<u>5% (-219%; 72%)</u>	<u>-27% (-510%; 74%)</u>
Typ A	6% (-99%; 59%)	17% (-125%; 70%)	-2% (-284%; 73%)	<u>-13% (-307%; 69%)</u>	<u>8% (-332%; 80%)</u>
Typ AH1N1	-15% (-192%; 63%)	-4% (-247%; 69%)	1% (-401%; 80%)	<u>-11% (-442%; 77%)</u>	<u>-16% (-687%; 83%)</u>
Typ AH3N2	-328% (-2283%; 23%)	-40% (-674%; 75%)	-49% (-795%; 75%)	<u>-206% (-3 363%; 73%)</u>	<u>-187% (-3327%; 76%)</u>
Typ B	-207% (-1183%; 74%)	-176% (-811%; 17%)	bd.	<u>-11% (-996%; 89%)</u>	nd.
Typ BVictoria	-407% (-2589%; 4%)	-190% (-1667%; 52%)	bd.	<u>-75% (-1936%; 85%)</u>	nd.
Sezon grypowy 2021/2022					
<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>					
Dowolny	3% (-110%; 56%)	-13% (-302%; 68%)	bd.	<u>14% (-280%; 81%)</u>	nd.
Typ A	3% (-110%; 56%)	-13% (-302%; 68%)	bd.	<u>14% (-280%; 81%)</u>	nd.
Typ AH3N2	5% (-112%; 58%)	-21% (-335%; 66%)	bd.	<u>21% (-255%; 83%)</u>	nd.

Rodzaj wirusa	VaxigripTetra, VE (95% CI)	Influvac Tetra, VE (95% CI)	Fluarix Tetra, VE (95% CI)	Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Influvac Tetra, VE (95% CI)*	Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Fluarix Tetra, VE (95% CI)*
<i>Szpitala</i>					
Dowolny	50% (-92%; 87%)	23% (-1050%; 95%)	bd.	<u>35% (-1249%; 97%)</u>	nd.
Typ A	50% (-92%; 87%)	23% (-1050%; 95%)	bd.	<u>35% (-1249%; 97%)</u>	nd.
Typ AH3N2	44% (-85%; 83%)	17% (-1109%; 94%)	bd.	<u>33% (-1137%; 96%)</u>	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego VaxigripTetra z dnia 08.06.2022 roku (*ChPL VaxigripTetra 2022*).

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 12 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 13 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
ból stawów ²	niezbyt często

Działania niepożądane	Częstość
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 ucieplenie 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 14 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 ból/tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia	bardzo często
dreszcze ¹ stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zasiniwienie w miejscu wstrzyknięcia	często
choroba grypopodobna	rzadko

Działania niepożądane	Częstość
wysypka w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia	
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. miesięcy;	
5 zgłoszone u dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy.	

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 plamica 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).

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego 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*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych *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 2023, URPL 2023*).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) również nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC i nie znaleziono dodatkowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa (*EMA 2023, PRAC 2023*).

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 2023*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 310 259 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie [rozszczepiony wirion], inaktywowana) (stan na 18.06.2023). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 193 983; 29% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (82 840; 12%), zaburzenia

skóry i tkanki podskórnej (67 265; 10%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (62 761; 9%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (43 274; 6%) (*VigiAccess 2023*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31.03.2023) odnotowano łącznie 68 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 68 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 4 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po szczepieniu preparatem VaxigripTetra, należały (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 30; 44,1%), zaburzenia układu nerwowego (n = 28; 41,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 23; 33,8%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 15; 22,1%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 14; 20,6%) (*FDA 2023a*).

Data ostatniego dostępu: 19.06.2023 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających VaxigripTetra w populacji docelowej niniejszego raportu – osób w wieku 18-64 lat bez czynników ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i wystąpienia powikłań choroby, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „Vaxigrip Tetra” OR „VaxigripTetra”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 19.06.2023 r. i otrzymano 20 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 13 wyników 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 6 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Badania w toku oceniające VaxigripTetra.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05568979	Enhanced Passive Safety Surveillance of VaxigripTetra® (Quadrivalent Inactivated Split Virion Influenza Vaccine, Intramuscular Route) and Efluelda® (High-dose Quadrivalent Inactivated Split Virion Influenza Vaccine, Intramuscular Route) Vaccines in Europe During the Influenza Season 2022/23	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena częstości raportowania zdarzeń niepożądanych występujących po szczepieniu przeciw grypie za pomocą preparatów VaxigripTetra lub Efluelda w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniana u zdrowych ochotników w Europie w sezonie grypowym 2022/2023	Rozpoczęcie: 06.10.2022 Zakończenie: 29.11.2022 Liczba uczestników: 2041 Sponsor: Sanofi Pasteur, a Sanofi Company Badanie zakończone, brak opublikowanych wyników
NCT05129436	Blood Donations From Healthy Volunteers for the Study of the Adaptive Immune Response to Seasonal Influenza Vaccination (AIGI)	Metodyka: prospektywne badanie kohortowe Cel: ocena swoistej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu przeciw grypie sezonowej (VaxigripTetra 2020/2021), oceniana u zdrowych ochotników	Rozpoczęcie: 10.10.2020 Zakończenie: 31.12.2022 Liczba uczestników: 20 Sponsor: Uniwersytet Medyczny Greifswald Badanie w toku, brak aktywnej rekrutacji pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05110911	Does Repeat Influenza Vaccination Constrain Influenza Immune Responses and Protection	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe Cel: ocena długoterminowych konsekwencji powtarzanych corocznych szczepień przeciw grypie wśród pracowników ochrony zdrowia (oceniano różne preparaty, w tym VaxigripTetra); modelowanie procesów immunologicznych związanych z odpowiedzią na szczepienie	Rozpoczęcie: 02.04.2020 Zakończenie: 01.11.2023 Liczba uczestników: 1500 Sponsor: Uniwersytet w Melbourne Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05431725	A Phase III, Randomized, Double-blind and Controlled Clinical Trial to Evaluate the Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccine (Split Virion), Inactivated, Quadrivalent in Individuals Aged 3 Years and Older	Metodyka: badanie III fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą Cel: ocena bezpieczeństwa i immunogenności czterowalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (rozszczepiony wirion) wyprodukowanej przez Sinovac Biotech Co. w porównaniu do aktywnego komparatora – szczepionki VaxigripTetra, oceniana u ochotników w wieku ≥ 3 lat	Rozpoczęcie: 18.07.2022 Zakończenie: 30.09.2023 Liczba uczestników: 2161 Sponsor: Sinovac Biotech Co., Ltd Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05494047	A Phase III, Randomized, Double-blind and Controlled Clinical Trial to Evaluate the Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccine, Inactivated, Quadrivalent Developed by Sinovac Biotech Co., Ltd. Compared to a Licensed Quadrivalent Influenza Vaccine, VaxigripTetra™, in Individuals Aged 3 Years and Older in Chile	Metodyka: badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą Cel: porównanie immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnych szczepionek przeciw grypie u ochotników w wieku ≥ 3 lat – grupa interwencyjna otrzymywała szczepionkę wyprodukowaną przez Sinovac Biotech Co., a grupa kontrolna – VaxigripTetra	Rozpoczęcie: 14.07.2022 Zakończenie: 31.07.2023 Liczba uczestników: 1600 Sponsor: Papiński Uniwersytet Katolicki w Chile Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04523324	Randomized Comparison of the Immunogenicity of Recombinant and Egg-based Influenza Vaccines Among Healthcare Personnel in Israel	Metodyka: badanie IV fazy, z randomizacją, w układzie równoległym, <i>open-label</i> Cel: ocena humoralnej odpowiedzi immunologicznej po pojedynczej dawce rekombinowanej czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (Flublok™) w porównaniu do czterowalentnej inaktywowanej szczepionki wytwarzanej na zarodkach kurzych (VaxigripTetra™), oceniana u pracowników ochrony zdrowia w Izraelu w sezonie 2019/2020	Rozpoczęcie: 31.10.2019 Zakończenie: 30.08.2022 Liczba uczestników: 572 Sponsor: Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (CDC) Badanie zakończone, brak opublikowanych wyników

9 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne: *Liang 2021* i *Minozzi 2022.*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej produktu VaxigripTetra, a także brak dostępności badań RCT porównujących tą szczepionkę z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami.

Vaxigrip Tetra vs Influvac Tetra/Fluarix Tetra – badanie efektywności praktycznej – projekt DRIVE

Przeprowadzone wyszukiwania umożliwiło zidentyfikowanie trzech publikacji, prezentujących wyniki pochodzące z sieci DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness*), będącej publiczno-prywatną współpracą, której celem jest zaawansowanie współpracy europejskiej w badaniach efektywności praktycznej szczepionek przeciw grypie, zwłaszcza odnośnie konkretnych produktów handlowych szczepionek przeciw grypie (*brand-specific*): *Bellino 2019*, *Stuurman 2020* i *Stuurman 2021*. W odnalezionych publikacjach podano także odnośnik do strony internetowej www.drive-eu.org, na której przedstawiono szersze dane projektu DRIVE dotyczące wszystkich 5 analizowanych w jego ramach sezonów grypowych.

W czasie 5-letniej analizy danych przebadano ponad 35 tys. osób i wykonano analizę 60 zmiennych odnośnie do 13 różnych szczepionek przeciw grypie. Ostatecznie w przeprowadzonej w niniejszym raporcie ocenie wykorzystano dane z sezonów 2018/2019, 2019/2020 i 2021/2022, w których uwzględniono ogółem odpowiednio 3339 przypadków i 6012 kontroli, 3531 przypadków i 5546 kontroli, oraz 1039 przypadków i 5255 kontroli. Z poszczególnych publikacji wypisywano jedynie dane dla populacji w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, które pochodziły z badań typu TND (*test-negative design*). W badaniach tych ta sama definicja przypadku klinicznego (np. wystąpienie objawów grypopodobnych) jest używana do włączania do próby zarówno przypadków (*cases*), jak i kontroli (*controls*), a następnie poprzez badania laboratoryjne następuje rozróżnienie, które osoby są rzeczywistymi przypadkami zachorowań na grypę, a które kontrolami (np. zwykłe przeziębienie), i następnie wśród nich określa się status szczepienia przeciw grypie. Zaletą takiego podejścia jest pochodzenie przypadków i kontroli z tej samej lokalizacji i na podstawie tej samej definicji przypadku klinicznego, co powoduje, że pochodzą one z tej samej populacji źródłowej oraz co zmniejsza potencjalne błędy selekcji wynikające z różnic w podejściu do poszukiwania kontaktu z opieką zdrowotną.

Efektywność praktyczna

W żadnym z analizowanych sezonów w podgrupie osób w wieku 18-64 lat nie odnotowano, by wyniki odnośnie efektywności produktu VaxigripTetra dla jakiegokolwiek analizowanego typu wirusa grypy przekroczyły próg istotności – tak w ocenie dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej, jak i szpitali. Podobnie było dla drugiej analizowanej szczepionki, czyli produktu Influvac Tetra, który stanowi komparator niniejszej analizy, jak i produktu Fluarix Tetra, będącego komparatorem dodatkowym.

Ogółem dla produktu VaxigripTetra VE względem dowolnego wirusa grypy w analizowanych sezonach grypowych mieściła się w zakresie 3-41% dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej i w przedziale od -19% do 50% dla szpitali. W przypadku produktu Influvac Tetra wartości te wynosiły odpowiednio od -95% do 60% oraz od -25% do 23%, a dla produktu Fluarix Tetra odpowiednio 29-30% i 6-35%.

Z kolei VE względem wirusa grypy typu A w obrębie analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej mieściła się w zakresie 3-37% dla produktu VaxigripTetra, od -132% do 59% dla produktu Influvac Tetra i 24-29% dla produktu Fluarix Tetra. Dla oceny uwzględniającej tylko szpitale wartości te wynosiły odpowiednio 6-50%, 17-23% i od -2% do 35%.

VE względem wirusa grypy typu B w ramach oceny w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej wynosiła 18% dla produktu VaxigripTetra i 41% dla produktu Fluarix Tetra. Dla analizy biorącej pod uwagę tylko szpitale wartości te wynosiły -207% dla produktu VaxigripTetra i -176% dla produktu Influvac Tetra.

Dodatkowo w publikacji *Bellino 2019* podano, że biorąc pod uwagę zbiorczo jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale VE względem dowolnego wirusa grypy dla produktu VaxigripTetra była większa niż dla produktu Fluarix Tetra, odpowiednio 40,0% (95% CI: -2,9%; 65,0%) vs -11,9% (95% CI: -151,9%; 50,3%).

Porównanie pośrednie metodą Buchera

W celu zestawienia wyników dotyczących efektywności produktu VaxigripTetra z produktami Influvac Tetra i Fluarix Tetra na podstawie danych z projektu DRIVE przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator, tj. brak zaszczepienia.

Dla prawie wszystkich analizowanych sezonów, rodzaju ośrodka i wirusa grypy nie odnotowano istotnych różnic między produktem VaxigripTetra, a pozostałymi ocenianymi szczepionkami. Jedynie w przypadku porównania produktu VaxigripTetra z Influvac Tetra w sezonie 2019/2020 w ocenie

uwzględniającej jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i typ AH1N1 wirusa grupy względna VE była istotnie większa dla szczepionki VaxigripTetra i wyniosła 91% (95% CI: 6%; 99%), ale generalnie liczby przypadków zachorowań na grypę wśród szczepionych były niewielkie, zatem wyniki należy traktować z ostrożnością, zwłaszcza biorąc pod uwagę specyfikę tego sezonu w związku z pandemią COVID.

10 Dyskusja

Grypa jest ostrą chorobą o etiologii wirusowej charakteryzującą się bardzo dużą zakaźnością. Należy do najczęstszych chorób zakaźnych występujących w Polsce – w sezonie 2022/2023 (dane na 15.04.2023) odnotowano prawie 5,3 milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę oraz 119 zgonów, najwięcej przypadków choroby odnotowano u osób w wieku 15-64 lat – 2,4 miliona. Wirus grypy atakuje osoby w każdym wieku i chociaż zakażenie zazwyczaj przebiega stosunkowo łagodnie, w określonych grupach pacjentów może być przyczyną powikłań, a nawet zgonów. Hospitalizacji z powodu ciężkiego przebiegu grypy i występowania powikłań wymaga niewielki odsetek chorych, jednak z uwagi na dużą liczbę przypadków grypy, przekłada się to na tysiące hospitalizacji rocznie i stanowi istotne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Jest to szczególnie istotne w obecnej sytuacji epidemiologicznej – nałożenie się wzrostu liczby zachorowań na grypę i COVID-19 w okresie jesienno-zimowym może powodować przeciążenie systemu opieki zdrowotnej; w obecnym sezonie grypowym zaobserwowano znaczny wzrost liczby zachorowań i zgonów z powodu grypy w porównaniu z poprzednimi latami, w których wprowadzone ograniczenia związane z pandemią COVID-19 ograniczały także transmisję innych chorób zakaźnych (*Makowiec-Dyrda 2019, Kuchar 2022, OPZG 2023, ECDC 2023*).

Najskuteczniejszym sposobem zwalczania grypy jest profilaktyka, której podstawowym elementem jest stosowanie szczepień ochronnych przy użyciu szczepionek zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy, jak najlepiej dopasowanych do szczepów wirusa krążących w populacji w danym sezonie epidemicznym. Zgodnie z rekomendacjami WHO zaleca się stosowanie szczepionek czterowalentnych zawierających dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B, ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy B w porównaniu do szczepionek trójwalentnych. W Polsce zalecane są coroczne szczepienia przeciwko grypie przed każdym sezonem epidemicznym u wszystkich osób, które ukończyły 6. miesiąc życia, o ile nie występują przeciwwskazania (*Makowiec-Dyrda 2019, PSO 2023*).

W Polsce poziom zaszczepienia populacji przeciw grypie należy do najniższych w Europie i w ostatniej dekadzie wahał się od 3-4% do 6-7% w okresie pandemii (zaobserwowano wzrost zainteresowania szczepieniami przeciwko grypie, a w sezonie 2021/2022 dostępne były bezpłatne szczepienia dla wszystkich osób w wieku ≥ 18 lat). Do możliwych przyczyn niskiej wyszczepialności przeciw grypie w Polsce zalicza się brak odpowiedniej wiedzy społeczeństwa dotyczącej ciężkości i możliwych powikłań grypy, brak zalecania szczepień przez pracowników ochrony zdrowia, brak zaufania do szczepień, organizację systemu ochrony zdrowia oraz bariery ekonomiczne. W badaniu przeprowadzonym w Polsce w 2020 roku badającym postawy Polaków w stosunku do szczepień przeciw grypie sezonowej, 18,9% osób było

pozytywnie nastawionych do szczepienia, w tym 5,5% pacjentów deklaroowało zaszczepienie przeciw grypie, a 13,4% osób wykazywała gotowość zaszczepienia się w sezonie 2020/2021. Znacząca różnica pomiędzy osobami deklaruującymi chęć zaszczepienia się a rzeczywistą liczbą osób zaszczepionych w sezonie 2020/2021 wskazuje na konieczność podjęcia działań zapewniania odpowiedni dostęp do szczepień przeciwko grypie dla wszystkich osób zainteresowanych (*OPZG 2023, Kowalik 2021*).

Produkt VaxigripTetra jest czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie opracowaną przez firmę Sanofi Pasteur. Wg wskazań rejestracyjnych może być stosowany do czynnego uodparniania dorosłych, w tym kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia oraz biernego uodparniania niemowląt od urodzeniu do wieku poniżej 6 miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży (*ChPL VaxigripTetra 2022*). Obecnie w Polsce VaxigripTetra jest refundowany, z poziomem odpłatności 50%, w populacji osób starszych (powyżej 65 roku życia), u kobiet w ciąży, osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz u dzieci w wieku od ukończenia 6 m.ż. do 18 r.ż. Jedynym wskazaniem rejestracyjnym nieobjętym refundacją jest szczepienie osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez czynników ryzyka powikłań wywołanych infekcją wirusa grypy.

Obecnie wytyczne zalecają szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom bez przeciwwskazań, począwszy od ukończenia 6 m.ż. Jest to spowodowane udowodnioną wysoką zachorowalnością na grypę. Powszechne szczepienia pozwalają na redukcję transmisji wirusa na kolejne osoby i ochronę osób najbardziej narażonych na wystąpienie powikłań grypy. W związku z tym, niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą ludzi w Polsce jest szeroka dostępność do finansowanych szczepień przeciwko grypie. Należy dążyć do zwiększenia wszechpialności na grypę poprzez zwiększenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dla całej populacji, w tym dla osób dorosłych w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia dzięki szerokiej refundacji ze środków publicznych oraz ukierunkowanym akcjom informacyjnym. Odpowiedzią na te potrzeby może być objęcie refundacją w całym zakresie zarejestrowanych wskazań inaktywowanej czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie – VaxigripTetra. Poszerzenie zakresu refundacji na całą populację, w której zarejestrowana jest szczepionka (od ukończenia 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.

W związku z planowanym wnioskiem o poszerzenie populacji refundacyjnej dla preparatu VaxigripTetra (o osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych), przeprowadzono przegląd systematyczny, w ramach którego nie

zidentyfikowano żadnych badań RCT umożliwiających zestawienie wspomnianej szczepionki z produktem Influvac Tetra, który stanowi podstawowy komparator niniejszej analizy, jak i innych dopuszczonych na terenie Polski czterowalentnych szczepionek inaktywowanych (QIV) przeciw grypie, które stanowią komparator dodatkowy.

Jedyne zestawienie efektywności produktów VaxigripTetra i Influvac Tetra, a także innych czterowalentnych szczepionek inaktywowanych przeciw grypie, w populacji osób w wieku 18-64 lat odnaleziono w publikacjach *Bellino 2019*, *Stuurman 2020* i *Stuurman 2021*, które prezentują wyniki projektu DRIVE, oraz na jego stronie internetowej. Celem tego projektu było stworzenie sieci jednostek prywatno-publicznych, umożliwiającej ocenę rocznej skuteczności konkretnych (*brand-specific*) szczepionek przeciw grypie. W ramach analizy sezonów 2018/2019, 2019/2020 i 2021/2022 nie odnotowano, by oceniana efektywność tak szczepionki VaxigripTetra, jak i Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra osiągnęła istotność.

Ogółem dla produktu VaxigripTetra VE względem dowolnego wirusa grypy w analizowanych sezonach grypowych mieściła się w zakresie 3-41% dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej i w przedziale od -19% do 50% dla szpitali. W przypadku produktu Influvac Tetra wartości te wynosiły odpowiednio od -95% do 60% oraz od -25% do 23%, a dla produktu Fluarix Tetra odpowiednio 29-30% i 6-35%. W ramach projektu DRIVE nie podano żadnych informacji na temat bezpieczeństwa ocenianych szczepionek.

Przeprowadzone dodatkowo porównanie pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator, tj. brak zaszczepienia, dla prawie wszystkich analizowanych sezonów, rodzaju ośrodka i wirusa grypy nie odnotowano istotnych różnic między produktem VaxigripTetra, a pozostałymi dwoma ocenianymi szczepionkami. Tylko w przypadku porównania produktu VaxigripTetra z Influvac Tetra w sezonie 2019/2020 w ocenie uwzględniającej jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i typ AH1N1 wirusa grypy względna VE była istotnie większa dla szczepionki VaxigripTetra i wyniosła 91% (95% CI: 6%; 99%).

Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że efektywność analizowanych szczepionek była porównywalna, co uzasadnia objęcie refundacją ze środków publicznych produktu leczniczego VaxigripTetra w grupie osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, co ma już miejsce w Polsce w przypadku produktu Influvac Tetra. Takie działanie pozwoli na zwiększenie wszczepialności na grypę poprzez poszerzenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dla tych pacjentów oraz zmniejszenie obciążenia wynikającego z przebiegu omawianego schorzenia i jego powikłań.

11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia analizy

- Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, które prezentowałyby wyniki porównania produktu Vaxigrip Tetra z wybranymi w analizie komparatorami, zarówno odnośnie immunogenności, jak również efektywności klinicznej.
- Poza oceną efektywności szczepionek VE w ramach opisanego szczegółowo europejskiego projektu DRIVE, nie odnaleziono żadnych informacji na temat innych punktów końcowych, w tym oceny immunogenności i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA, a także analizy bezpieczeństwa dla porównania produktu Vaxigrip Tetra z przyjętymi komparatorami.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Z uwagi na obserwacyjny charakter badań TND prowadzonych w ramach projektu DRIVE nie można wykluczyć błędu selekcji pacjentów, nie mniej jednak metodyka *test-negative design* istotnie zmniejsza ryzyko jego wystąpienia, gdyż analizowane przypadki i kontrole pochodzą z tej samej lokalizacji i na podstawie tej samej definicji przypadku klinicznego, co powoduje, że pochodzą one z tej samej populacji źródłowej oraz co zmniejsza potencjalne błędy selekcji wynikające z różnic w podejściu do poszukiwania kontaktu z opieką zdrowotną; ponadto z publikacji przedstawiających wyniki tego projektu wynika, że najbliższa wiekowo docelowej populacji dla niniejszego raportu podgrupa chorych w wieku 18-64 lat, która została opisana, najprawdopodobniej nie była wolna od zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych – w sezonie grypowym 2019/2020 w podgrupie osób w wieku 18-64 lat co najmniej jedno schorzenie przewlekłe występowało u 24,1% pacjentów z jednostek podstawowej opieki zdrowotnej i 62,6% osób analizowanych w ramach danych szpitalnych;
- W opisanym projekcie DRIVE badacze zaznaczyli, że szerokie zakresy przedziałów ufności obliczonych dla sezonu 2018/2019 mogą być spowodowane łagodnym przebiegiem tego okresu grypowego i niskim odsetkiem wyszczerpień, a co za tym idzie również małym zasięgiem stosowania poszczególnych szczepionek; wskazali oni również, że uzyskane wyniki mogą nie być miarodajne pod względem grup wiekowych, jak i danego rodzaju szczepionki, z powodu

uwzględnienia w analizie zbyt małej liczby pacjentów, jak i przypadków grypy wśród osób zaszczepionych – podobne ograniczenia projektu DRIVE wskazano również dla sezonu 2019/2020 i 2021/2022;

- W przypadku sezonu 2019/2020 badacze podkreślili, że pomimo rozpoczęcia się pandemii COVID-19 w tym sezonie grypowym udało się uzyskać w miarę dokładne szacunki dla poszczególnych szczepionek dostępnych na rynku, co wskazuje na dobrą jakość prowadzenia projektu DRIVE, choć zaznaczyć trzeba, że zbieranie danych dla tego okresu grypowego zakończono 29 lutego 2020 r.;
- W sezonie 2021/2022 badacze z projektu DRIVE zaznaczyli, że wirus grypy był mało rozpowszechniony, częściowo z uwagi na nefarmakologiczne działania i lockdowny podejmowane w ramach zwalczania pandemii COVID-19.

12 Wnioski końcowe

VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka stosowana do czynnego uodparniania przeciw grypie, dzięki zastosowaniu obu szczepów B, pozwala na zapobieganie grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa B. W przypadku osób dorosłych aktualnie w Polsce produkt VaxigripTetra jest refundowany w ramach czynnego uodpornienia u osób powyżej 65. roku życia, w ramach profilaktyki grypy u kobiet w ciąży oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.

Jedyną więc grupą pacjentów nieobjętą refundacją z polskich środków publicznych w ramach wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego VaxigripTetra pozostają wciąż osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, natomiast produktu Influvac Tetra został objęty ostatnio finansowaniem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę dane z rzeczywistej praktyki klinicznej na temat czterowalentnych szczepionek inaktywowanych przeciw grypie z europejskiej sieci DRIVE, wykazano, że efektywność szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra jest porównywalna, a więc zasadne jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego Vaxigrip Tetra, co zapewni zwiększenie dostępności szczepień i będzie prowadzić do zmniejszenia obciążeń wynikających z przebiegu i powikłań grypy.

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 16. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

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

2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik

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

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

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

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

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

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

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

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

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

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

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

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

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*

-
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraczonych z badania
 - nie podano
-

Tabela 17. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

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

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

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

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

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

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

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

Ekspozycja

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

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

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

- tak*
- nie

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

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

13.1.2 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 poddawanyymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

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

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

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

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

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączanie 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 18. 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)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
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 for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 19. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Liang 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Podano informację o zarejestrowaniu pisemnego protokołu w bazie PROSPERO (CRD42018091895).
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT. Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT. Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Cochrane Library, PubMed, ClinicalTrials.gov, EMBASE, China Biology Medicine disc (CBMdisc), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data (od 2011 do 2020). Podano słowa kluczowe, nie podano szczegółowych kwerend wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library), Medline (PubMed), EMBASE od 1991 r. do 15.12.2020. Nie zastosowano restrykcji językowych. Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze dyskusji, w razie konieczności rozstrzygane przez trzecią osobę.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze dyskusji, w razie konieczności rozstrzygane przez trzeciego analityka.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 niezależnych analityków. Kwestie sporne rozwiązywano drogą dyskusji, w razie konieczności rozstrzygane przez trzeciego analityka.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	SPEŁNIONO Przedstawiono listę wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco, aby przyznać pełną ocenę.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco, aby przyznać pełną ocenę.
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	

<i>Liang 2021</i>	<i>Minozzi 2022</i>
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	SPEŁNIONO Podano informację o źródłach finansowania badań pierwotnych.
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]	
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o wykonaniu analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych na wynik.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o uwzględnieniu potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO Autorzy ocenili heterogeniczność włączonych badań, nie przedyskutowali szczegółowo jej przyczyn i wpływu na wyniki.	NIE SPEŁNIONO Autorzy ocenili heterogeniczność włączonych badań, nie przedyskutowali szczegółowo ich możliwych przyczyn i wpływu na wyniki.
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 Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali możliwy konflikt interesów, podano źródła finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

13.3 Publikacje włączone do analizy efektywności klinicznej

Przegląd systematyczny

- Bellino 2019** Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, Pezzotti P, Castrucci MR, The Influnet Study Group. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18(11):1201-1209
- Stuurman 2021** Stuurman AL, Bicler J, Carmona A, Descamps A, Díez-Domingo J, Muñoz Quiles C, Nohynek H, Rizzo C, Riera-Montes M. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe - Results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine* 2021; 39(29):3964-3973
- Stuurman 2020** Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(41):6455-6463

Dodatkowe publikacje

- DRIVE 2017/2018** Projekt DRIVE. Sezon 2018/2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2017-18-season/>. Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- DRIVE 2018/2019** Projekt DRIVE. Sezon 2018/2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2018-19-season/>. Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- DRIVE 2019/2020** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2019-20-season/>. Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- DRIVE 2020/2021** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2020-21-season/>. Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- DRIVE 2021/2022** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2021-22-season/>. Data ostatniego dostępu: 28.06.2023

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

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Agarkhedkar S, Chhatwal J, Kompithra RZ, Lalwani SK, Narayan A, Muninayanaraswam V, Gogtay N, Dotter K, Gresset-Bourgeois V. Immunogenicity and safety of an intramuscular split-virion quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged ≥ 6 months in India. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2019; 15(4):973-977</p> | <p>Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Fluzone® Quadrivalent, Sanofi Pasteur</p> |
| <p>Basu I, Agarwal M, Shah V, Shukla V, Naik S, Supe PD, Srivastava MK, Giriraja KV, Pinjar P, Mishra PK, Joshi S, Vijayakumar R, van de Witte S. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India - A phase III, active-controlled, randomized clinical study. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2022; 18(1):1-10</p> | <p>Nieprawidłowa interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki Vaxigrip Tetra, porównano szczepionki Influvac Tetra oraz VaxiFlu-4</p> |
| <p>Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hobzová L, Devaster JM. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. <i>BMC Infect Dis</i> 2013; 13:224</p> | <p>Nieprawidłowa interwencja - nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki, ale była to szczepionka GlaxoSmithKline Vaccines, czyli nie VaxigripTetra</p> |
| <p>Betancourt-Cravioto M, Cervantes-Powell P, Tapia-Conyer R, Ledlie S, Gandhi-Banga S. Improved post-marketing safety surveillance of quadrivalent inactivated influenza vaccine in Mexico using a computerized,</p> | <p>Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Fluzone® Quadrivalent, Sanofi Pasteur [post-marketing, observational, pharmacovigilance study]</p> |

- SMS-based follow-up system. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(1):1935170
- Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative Effectiveness of the Cell-derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Versus Egg-derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-related Medical Encounters During the 2018-2019 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis* 2021; 73(3):e692-e698
- Boikos C, Sylvester GC, Sampalis JS, Mansi JA. Relative Effectiveness of the Cell-Cultured Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Standard, Egg-derived Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-like Illness in 2017-2018. *Clin Infect Dis* 2020; 71(10):e665-e671
- Bozek A, Kozłowska R, Galuszka B, Grzanka A. Impact of influenza vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection in a middle-aged group of people. *Hum Vaccines Immunother* 2021; 17(9):3126-3130
- Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, Pépin S, Saville M. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492
- Castillejos M, Cabello-Gutiérrez C, Alberto Choreño-Parra J, Hernández V, Romo J, Hernández-Sánchez F, Martínez D, Hernández A, Jiménez-Álvarez L, Hernández-Cardenas CM, Becerril-Vargas E, Martínez-Orozco JA, Luis Sandoval-Gutiérrez J, Guadarrama C, Olvera-Masetto E, Alfaro-Ramos L, Cruz-Lagunas A, Ramírez G, Márquez E, Pimentel L, Regino-Zamarrapa NE, Mendoza-Milla C, Goodina A, Hernández-Montiel E, Barquera R, Santibañez A, Domínguez-Cherit G, Pérez-Padilla R, Regalado J, Santillán-Doherty P, Salas-Hernández J, Zúñiga J. High performance of rapid influenza diagnostic test and variable effectiveness of influenza vaccines in Mexico. *Int J Infect Dis* 2019; 89:87-95
- Chabanon AL, Wague S, Moureau A, Nissila M, Serradell L. Enhanced passive safety surveillance of the quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccine (IIV4) in Finland during the 2019/20 influenza season. *BMC Public Health* 2021; 21(1):358
- 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. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):587-592
- Chon I, Saito R, Hibino A, Yagami R, Dapac C, Odagiri T, Kondo H, Sato I, Kimura S, Kawashima T, Kodo N, Masaki H, Asoh N, Tsuchihashi Y, Zaraket H, Shobugawa Y. Effectiveness of the quadrivalent inactivated influenza vaccine in Japan during the 2015-2016 season: A test-negative case-control study comparing the results by real time PCR, virus isolation. *Vaccine X* 2019; 1:100011
- 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. *Vaccine* 2020; 38(37):5940-5946
- Dawood FS, Naleway AL, Flannery B, Levine MZ, Murthy K, Sambhara S, Gangappa S, Edwards L, Ball S, Grant L, Belongia E, Bounds K, Cao W, Gross FL, Groom H, Fry AM, Rentz Hunt D, Jeddy Z, Mishina M, Kim SS, Wesley MG, Spencer S, Thompson MG, Gaglani M. Comparison of the Immunogenicity of Cell Culture-Based and Recombinant Quadrivalent Influenza Vaccines to Conventional Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines Among Healthcare Personnel Aged 18-64 Years: A Randomized Open-Label Trial. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11):1973-1981
- Domnich A, Orsi A, Sticchi L, Panatto D, Dini G, Ferrari A, Ogliaastro M, Boccotti S, De Pace V, Ricucci V, Bruzzone B, Durando P, Icardi G. Effect of the 2020/21 season influenza vaccine on SARS-CoV-2 infection in a cohort of Italian healthcare workers. *Vaccine* 2022; 40(12):1755-1760
- Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, Cox MMJ. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2017; 376(25):2427-2436
- Nieprawidłowa interwencja - Flucelvax Quadrivalent, Seqirus USA Inc., Summit, NJ, cell culture-derived, inactivated quadrivalent influenza vaccine (cclIV4) vs eIV4 (egg-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine) - nie podano jaka konkretnie szczepionka
- Nieprawidłowa interwencja - Flucelvax Quadrivalent, Seqirus USA Inc., Summit, NJ (and in the EU Flucelvax Tetra, Seqirus), cell culture-derived, inactivated quadrivalent influenza vaccine (cclIV4) vs eIV4 (egg-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine) - nie podano jaka konkretnie szczepionka
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - szczepionki VaxigripTetra i Inluvac Tetra, ocena wpływu szczepienia na grypę na ryzyko zarażenia się wirusem SARS-CoV 2 w Polsce; brak wyników oddzielnie dla poszczególnych szczepionek
- Nieprawidłowa interwencja - badanie porównujące szczepionkę inaktywowaną z rozszczepionym wirionem QIV (brak informacji o nazwie handlowej produktu) z TIV, Vaxigrip® (Sanofi Pasteur, Marcy-l'Étoile, France)
- Nieprawidłowa interwencja - badanie oceniające szczepionkę QIV, Fluzone® Quadrivalent 2016-2017 formula, Sanofi Pasteur Inc., Kanada w porównaniu do TIV, Vaxigrip® 2016/17, Sanofi Pasteur Inc., Kanada
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra®, Sanofi Pasteur z QIV, Fluarix Tetra® [Enhanced Passive Safety Surveillance]
- Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra®, Sanofi Pasteur, Lyon, France z TIV, Vaxigrip®, Sanofi Pasteur
- Nieprawidłowa interwencja - nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki QIV produkowanej przez Sinovac Biotech Co., LTD ze szczepionkami TIV zawierającymi szczep B/Victoria (BV) lub B/Yamagata (BY)
- Nieprawidłowa interwencja - badanie oceniające szczepionkę QIV, Fluzone Quadrivalent™, Sanofi Pasteur w porównaniu ze szczepionkami: QIV (Fluarix Quadrivalent™, GlaxoSmithKline), QIVc (Flucelvax Quadrivalent™ by Seqirus, Inc.), rQIV (Flublok Quadrivalent® by Sanofi Pasteur)
- Nieodpowiednia interwencja - ocena związku pomiędzy wyszczepieniem na grypę a częstością zarażeń wirusem SARS CoV 2 u pracowników ochrony zdrowia; nie przedstawiono wyników oddzielnie dla szczepionki VaxigripTetra, tylko łącznie ze szczepionką Flucelvax
- Nieprawidłowa interwencja - szczepionka QIV Fluarix Quadrivalent, GlaxoSmithKline vs szczepionka RIV4 Flublok Quadrivalent, Protein Sciences

- Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Muse D, Cox MMJ. Randomized Comparison of Immunogenicity and Safety of Quadrivalent Recombinant Versus Inactivated Influenza Vaccine in Healthy Adults 18-49 Years of Age. *J Infect Dis* 2017; 216(10):1219-1226
- Fan R, Huang X, Nian X, Ou Z, Zhou J, Zhang J, Zeng P, Zhao W, Deng J, Chen W, Chen S, Duan K, Chen Y, Li X, Zhang J, Yang X. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults aged 60 years or above: a phase III randomized controlled clinical study. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(1):1-9
- Folschweiller N, Vanden Abeele C, Chu L, Van Damme P, García-Sastre A, Krammer F, Nachbagauer R, Palese P, Solórzano A, Bi D, David MP, Friel D, Innis BL, Koch J, Mallett CP, Rouxel RN, Salaun B, Vantomme V, Verheest C, Struyf F. Reactogenicity, safety, and immunogenicity of chimeric haemagglutinin influenza split-virion vaccines, adjuvanted with AS01 or AS03 or non-adjuvanted: a phase 1-2 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(7):1062-1075
- Gagliani 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. *Clin Infect Dis* 2021; 72(7):1147-1157
- Ganczak M, Dubiel P, Drozd-Dąbrowska M, Hallmann-Szelińska E, Szymański K, Brydak LB. Quadrivalent Influenza Vaccine-Induced Antibody Response and Influencing Determinants in Patients \geq 55 Years of Age in the 2018/2019 Season. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(22)
- 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. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(9):2154-2158
- Gandhi-Banga S, Wague S, Shrestha A, Syrkin O, Talanova O, Nissilä M, Stuff K, Monfredo C. Enhanced passive safety surveillance of high-dose and standard-dose quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccines in Germany and Finland during the influenza season 2021/22. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17(1):e13071
- Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedebender 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
- Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015. *Vaccine* 2016; 34(22):2507-2512
- Hsiao A, Hansen J, Nunley KV, Lewis N, Selmani A, Inamdara A, Mallett-Moore T, Izikson R, Rudin D, Klein NP. Safety of recombinant quadrivalent influenza vaccine compared to inactivated influenza vaccine in Chinese adults: An observational study. *Vaccine* 2022; 40(5):774-779
- Huang L, Li X, Liu Q, Luo H, Lv Q, Su M, Xie Z, Xia H, You W, Zhang W, et al. Immunological non-inferiority and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine versus two trivalent inactivated influenza vaccines in China: results from two studies. *Human vaccines and immunotherapeutics* 2022
- Huang X, Fan T, Li L, Nian X, Zhang J, Gao X, Zhao W, Chen W, Zhang Z, Yao Z, Han X, Shi J, Wang Y, Bian H, Shi N, Li X, Duan K, Li G, Yang X. Safety and immunogenicity of a quadrivalent, inactivated, split-virion influenza vaccine (IIV4-W) in healthy people aged 3-60 years: a phase III randomized clinical noninferiority trial. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(5):2079924
- Imran M, Ortiz JR, McLean HQ, Fisher L, O'Brien D, Bonafede M, Mansi JA, Boikos C. Relative Effectiveness of Cell-Based Versus Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines in Adults During the 2019-2020 Influenza Season in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9(10):ofac532
- Nieprawidłowa interwencja - szczepionka QIV Fluarix Quadrivalent vs szczepionka RIV4 Flublok Quadrivalent
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie produkowanych w Chinach
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie eksperymentalnej pozasezonowej uniwersalnej szczepionki przeciw grypie (z adiuwantem i bez adiuwantu) ze szczepionką IIV4; Fluarix Quadrivalent
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV i TIV, jednak brak informacji o nazwie handlowej stosowanych produktów
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano podjednostkową inaktywowaną QIV zalecaną przez WHO na dany sezon (producent Abbot Biologicals), w badaniu nie oceniono więc szczepionki Vaxigrip Tetra
- Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra® ze szczepionkami TIV Intanza® i Vaxigrip®
- Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, VaxigripTetra, Sanofi w Finlandii ze szczepionką QIV-HD, Eflueda, Sanofi w Niemczech
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki QIV (nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki) ze szczepionką TIV, Fluzone
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano AEs raportowane po podaniu szczepionki przeciw grypie, podczas gdy dostępne były szczepionki QIV i TIV: Fluarix, FluLaval i Fluzone (z wyłączeniem Fluzone HighDose i Fluzone Intradermal) - nie podano osobno wyników dla poszczególnych szczepionek
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki QIV-SD (nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki) ze szczepionką rQIV, Flublok Quadrivalent, Sanofi Pasteur
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu I fazy oceniano pojedynczą lub podwójną dawkę szczepionki Shz QIV wyprodukowanej przez Sanofi na rynek chiński, bazującej na inaktywowanej szczepionce przeciw grypie Vaxigrip posiadającej licencję na całym świecie
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV, ale nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie QIVc vs QIVe, Flucelvax Quadrivalent, Seqirus USA Inc, Summit, New Jersey

- Jain VK, Chandrasekaran V, Wang L, Li P, Liu A, Innis BL. A historically-controlled Phase III study in adults to characterize the acceptability of a process change for manufacturing inactivated quadrivalent influenza vaccine. *BMC Infect Dis* 2014; 14:133
- Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. 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 Infect Dis* 2013; 13:343
- Kim AS, Kim SM, Song JE, Hwang S, Nam E, Kwon KT. Adverse Reactions after BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for Coronavirus Disease 2019 in Healthcare Workers Compared with Influenza Vaccination. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(2)
- Kitikraisak W, Chittaganpitch M, Gregory CJ, Laosiritaworn Y, Thanthaveewat T, Dawood FS, Lindblade KA. Assessment of potential public health impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in Thailand. *Influenza Other Respir Viruses* 2016; 10(3):211-219
- Klein NP, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, King J, Lewis N. Vaccine effectiveness of cell-culture relative to egg-based inactivated influenza vaccine during the 2017-18 influenza season. *PLoS One* 2020; 15(2):e0229279
- Kostinova AM, Akhmatova NK, Latysheva EA, Dagil YA, Klimova SV, Vlasenko AE, Khromova EA, Latysheva TV, Kostinov MP. Assessment of Immunogenicity of Adjuvanted Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine in Healthy People and Patients With Common Variable Immune Deficiency. *Front Immunol* 2020; 11:1876
- Lim S, Li X, Syrkina O, Fournier M. Post-marketing Surveillance of a Quadrivalent Influenza Vaccine (Vaxigrip Tetra) in South Korea. *Infect Dis Ther* 2022; 11(5):2035-2043
- Martínez-Baz I, Casado I, Miqueleiz A, Navascués A, Pozo F, Trobajo-Sanmartín C, Albéniz E, Elía F, Burgui C, Fernández-Huerta M, Ezpeleta C, Castilla J. Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza in primary care, Navarre, Spain, 2021/22. *Eurosurveillance* 2022; 27(26)
- Montalban C, Montellano MB, Santos J, Lavis N. Immunogenicity and safety of the 2015 Southern Hemisphere formulation of a split-virion inactivated quadrivalent vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):593-595
- Nagy L, Heikkinen T, Sackeyfio A, Pitman R. The Clinical Impact and Cost Effectiveness of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccination in Finland. *Pharmacoeconomics* 2016; 34(9):939-951
- Omer I, Rosenberg A, Seftly H, Pando R, Mandelboim M, Mendelson E, Keinan-Boker L, Glatman-Freedman A. Lineage-matched versus mismatched influenza B vaccine effectiveness following seasons of marginal influenza B circulation. *Vaccine* 2022; 40(6):880-885
- Pépin S, Donazzolo Y, Jambreca A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31(47):5572-5578
- Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A, Tabar C. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(12):5475-5486
- 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. *Vaccine* 2015; 33(46):6149-6151
- Sanchez L, Nakama T, Nagai H, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Shrestha A, Pandey A, Chang LJ, De Bruijn I. Superior immunogenicity of high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine versus Standard-Dose vaccine in Japanese Adults ≥ 60 years of age: Results from a phase III, randomized clinical trial. *Vaccine* 2023; 41(15):2553-2561
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano dwie szczepionki przeciw grypie: QIV; Flulaval™ Quadrivalent; GlaxoSmithKline Vaccines i TIV; Fluviral™; GlaxoSmithKline Vaccines
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionki produkcji GlaxoSmithKline: TIV; Fluarix™ i QIV
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę przeciw grypie QIVe, Boryung FLU Vaccine VIII-TFinj®; Boryung Biopharma, Jinchoen, Chungcheongbuk-do, Korea, podawaną samą lub razem ze szczepionką przeciw COVID-19
- Nieprawidłowa interwencja - brak informacji o nazwie handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek QIVc vs QIVe w standardowej dawce; brak informacji o nazwie handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
- Nieprawidłowa interwencja - ocena czterowalentnej inaktywowanej podjednostkowej szczepionki przeciw grypie z adiuwantem Grippol Quadrivalent (NPO Petrovax Pharm LLC, Russia u zdrowych dorosłych i pacjentów z CVID (pospolity zmienny niedobór odporności)
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra® [Post-marketing surveillance]
- Nieprawidłowa interwencja - badanie kliniczno kontrolne, w którym porównywali pacjentów zaszczepionych z pacjentami nieszczepionymi - chorzy mogli otrzymywać szczepionkę czterowalentną Vaxigrip Tetra, lub szczepionkę trzywalentną, ale nie wydzielono ani nie porównano tych dwóch różnych szczepionek
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Fluzone Quadrivalent, Sanofi Pasteur
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek TIV, Q-LAIV i QIV; brak informacji o nazwie handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek QIV vs TIV; brak informacji o nazwie handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
- Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, VaxigripTetra, Sanofi Pasteur ze szczepionką TIV, Vaxigrip®, Sanofi Pasteur
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu porównano czterowalentną szczepionkę w wysokiej dawce (Fluzone HD/Efluelda) ze szczepionką czterowalentną (Influvac Tetra) - nie oceniono więc szczepionki Vaxigrip Tetra o standardowej dawce
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek QIV, Fluarix®Tetra, GlaxoSmithKline vs TIV, Vaxigrip®, Sanofi-aventis
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek QIV-HD, Fluzone High-Dose Quadrivalent, Sanofi, Swiftwater, PA, USA z miejscową QIV-SD, badanie prowadzone w Japonii

- 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. *J Infect Chemother* 2018; 24(11):873-880
- Seki Y, Onose A, Sugaya N. Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother* 2017; 23(9):615-620
- Serradell L, Wagué S, Moureau A, Nissilä M, Chabanon AL. Enhanced passive safety surveillance of a trivalent and a quadrivalent influenza vaccine in Denmark and Finland during the 2018/2019 season. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(4):1205-1210
- Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Van Damme P, Salamand C, Pepin S. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: A phase III randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):596-608
- 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. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(1):101-106
- 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. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(3):710-716
- Syrkina O, Inamdar A, Wague S, Monfredo C, Nissilä M, Chabanon AL, Serradell L. Enhanced passive safety surveillance of a quadrivalent inactivated split virion influenza vaccine in Finland during the influenza season 2020/21. *BMC Public Health* 2022; 22(1):1506
- Thiem VD, Chabanon AL, Fournier M, Lavis N, Quang ND, Ha VH, Sanicas M. Safety of a quadrivalent influenza vaccine in Vietnamese healthy subjects aged 6 months and older. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(3):690-693
- Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé 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
- 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
- Tsuzuki S, Ishikane M, Matsunaga N, Morioka S, Yu J, Inagaki T, Yamamoto M, Ohmagari N. Interim 2019/2020 Influenza Vaccine Effectiveness in Japan from October 2019 to January 2020. *Jpn J Infect Dis* 2021; 74(3):175-179
- 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
- Verhees RAF, Thijs C, Ambergen T, Dinant GJ, Knottnerus JA. Influenza vaccination in the elderly: 25 years follow-up of a randomized controlled trial. No impact on long-term mortality. *PLoS One* 2019; 14(5):e0216983
- Wang SY, Liu SZ, Chu K, Zhao Y, Zhu FC, Hu YM, Meng FY, Li JX, Luo L, Yang JY, Liu P, Yu J. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase III randomized clinical trial in adults. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(3):710-716
- Nieprawidłowa interwencja - ocena czterowalentnej inaktywowanej podjednostkowej szczepionki, stosowanej w Japonii od sezonu 2015/16
- Nieprawidłowa interwencja - ocena czterowalentnej inaktywowanej szczepionki, stosowanej w Japonii od sezonu 2015/17
- Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, VaxigripTetra ze szczepionką TIV, Vaxigrip
- Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, VaxigripTetra, Sanofi Pasteur, Lyon, France ze szczepionką TIV, Vaxigrip, Sanofi Pasteur, Lyon, France
- "Nieprawidłowa interwencja - ocena TIV (Influvac®, Abbott Laboratories, Vaxigrip®, Sanofi Pasteur, or
- Agrippal®, Seqirus vaccines) i QIV, Fluarix tetra®, GSK"
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie nielicencjonowanej, koreańskiej szczepionki przeciw grypie QIVe (GC3110A) z licencjonowanymi TIV
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra®, Sanofi [Enhanced passive safety surveillance]
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, VaxigripTetra™, Sanofi Pasteur
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV produkowane przez GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals in Quebec, Canada
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV produkowane przez Seqirus
- Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV produkowaną przez Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute lokalnie w Japonii
- Nieprawidłowa interwencja - retrospektywne badanie prowadzone w Japonii; brak informacji o rodzaju stosowanej szczepionki przeciw grypie
- Nieprawidłowa interwencja - badanie porównujące szczepionkę podjednostkową inaktywowaną QIV z podjednostkową inaktywowaną TIV Influvac, Abbott's
- Nieprawidłowa interwencja - w długookresowym badaniu (25 lat obserwacji) oceniano wpływ szczepienia przeciw grypie na śmiertelność; brak informacji o rodzaju stosowanych szczepionek przeciw

- vaccines in participants ≥ 3 years of age: a double-blind, randomized, parallel-controlled phase III clinical trial in China. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16(11):1155-1169
- Ye B, Shu L, Pang Y, Guo Y, Guo Y, Zong K, Chen C, Zheng X, Zhang J, Liu M, Yuan X, Zhao Y, Zhang D, Wang D, Bao C, Zhang J, Chen L, Gao GF, Liu WJ. Repeated influenza vaccination induces similar immune protection as first-time vaccination but with differing immune responses. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17(1):e13060
- Zhang Y, Wang Y, Jia C, Li G, Zhang W, Li Q, Chen X, Leng W, Huang L, Xie Z, Zhang H, You W, An R, Jiang H, Zhao X, Cheng S, Tan J, Cui W, Gao F, Lu W, Wang Y, Yang Y, Xia S, Wang S. Immunogenicity and safety of an egg culture-based quadrivalent inactivated non-adjuvanted subunit influenza vaccine in subjects ≥ 3 years: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled phase III, non-inferiority trial. *Vaccine* 2022; 40(34):4933-4941
- grypie, a badanie nie miało na celu oceny konkretnego rodzaju szczepionki
- Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki przeciw grypie QIV produkowanej przez Jiangsu GDK Biotechnology Co., Ltd. W Chinach vs TIV produkowanej przez Changsheng Biology Science & Technology Co. Ltd., Changchun, China
- Nieprawidłowa interwencja - prospektywne badanie seroepidemiologiczne oceniające wpływ powtarzanych szczepień przeciw grypie na działanie immunologiczne i ochronne; brak informacji o rodzaju stosowanych szczepionek przeciw grypie

13.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Liang 2021** Liang Y, Jing-Xia G, Ma L, Ni L, Chaolie R, Zhou J, Guo-Yang L. Immunogenicity and safety levels of inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults via meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(10):3652-3661
- Minozzi 2022** Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 46:101331

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

- Agarkhedkar S, Chhatwal J, Kompithra RZ, Lalwani SK, Narayan A, Muninayanaswami V, Gogtay N, Dotter K, Gresset-Bourgeois V. Immunogenicity and safety of an intramuscular split-virion quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged ≥ 6 months in India. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(4):973-977
- Basu I, Agarwal M, Shah V, Shukla V, Naik S, Supe PD, Srivastava MK, Giriraja KV, Pinjar P, Mishra PK, Joshi S, Vijayakumar R, van de Witte S. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India - A phase III, active-controlled, randomized clinical study. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(1):1-10
- Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hobzová L, Devaster JM. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis* 2013; 13:224
- Betancourt-Cravioto M, Cervantes-Powell P, Tapia-Conyer R, Ledlie S, Gandhi-Banga S. Improved post-marketing safety surveillance of quadrivalent inactivated influenza vaccine in Mexico using a computerized, SMS-based follow-up system. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(1):1935170
- Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative Effectiveness of the Cell-derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Versus Egg-derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-related Medical Encounters During the 2018-2019 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis* 2021; 73(3):e692-e698
- Boikos C, Sylvester GC, Sampalis JS, Mansi JA. Relative Effectiveness of the Cell-Cultured Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Standard, Egg-derived Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-like Illness in 2017-2018. *Clin Infect Dis* 2020; 71(10):e665-e671
- S Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniającej szczepionkę QIV, Fluzone® Quadrivalent, Sanofi Pasteur
- I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu nie oceniono szczepionki Vaxigrip Tetra, porównano szczepionki Influvac Tetra oraz VaxiFlu-4
- I Nieprawidłowa interwencja - nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki, ale była to szczepionka GlaxoSmithKline Vaccines, czyli nie Vaxigrip Tetra
- S Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniającej szczepionkę QIV, Fluzone® Quadrivalent, Sanofi Pasteur [post-marketing, observational, pharmacovigilance study]
- I Nieprawidłowa interwencja - Flucelvax Quadrivalent, Seqirus USA Inc., Summit, NJ, cell culture-derived, inactivated quadrivalent influenza vaccine (ccIIV4) vs eIIV4 (egg-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine) - nie podano jaka konkretnie szczepionka
- I Nieprawidłowa interwencja - Flucelvax Quadrivalent, Seqirus USA Inc., Summit, NJ (and in the EU Flucelvax Tetra, Seqirus), cell culture-derived, inactivated quadrivalent influenza vaccine (ccIIV4) vs eIIV4 (egg-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine) - nie podano jaka konkretnie szczepionka

- Bozek A, Kozłowska R, Galuszka B, Grzanka A. Impact of influenza vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection in a middle-aged group of people. *Hum Vaccines Immunother* 2021; 17(9):3126-3130
- Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, Pépin S, Saville M. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492
- Castillejos M, Cabello-Gutiérrez C, Alberto Choreño-Parra J, Hernández V, Romo J, Hernández-Sánchez F, Martínez D, Hernández A, Jiménez-Álvarez L, Hernández-Cardenas CM, Becerril-Vargas E, Martínez-Orozco JA, Luis Sandoval-Gutiérrez J, Guadarrama C, Olvera-Masetto E, Alfaro-Ramos L, Cruz-Lagunas A, Ramírez G, Márquez E, Pimentel L, Regino-Zamarripa NE, Mendoza-Milla C, Goodina A, Hernández-Montiel E, Barquera R, Santibañez A, Domínguez-Cherit G, Pérez-Padilla R, Regalado J, Santillán-Doherty P, Salas-Hernández J, Zúñiga J. High performance of rapid influenza diagnostic test and variable effectiveness of influenza vaccines in Mexico. *Int J Infect Dis* 2019; 89:87-95
- Chabanon AL, Vague S, Moureau A, Nissila M, Serradell L. Enhanced passive safety surveillance of the quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccine (IIV4) in Finland during the 2019/20 influenza season. *BMC Public Health* 2021; 21(1):358
- 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. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):587-592
- Chon I, Saito R, Hibino A, Yagami R, Daput C, Odagiri T, Kondo H, Sato I, Kimura S, Kawashima T, Kodo N, Masaki H, Asoh N, Tsuchihashi Y, Zaraket H, Shobugawa Y. Effectiveness of the quadrivalent inactivated influenza vaccine in Japan during the 2015-2016 season: A test-negative case-control study comparing the results by real time PCR, virus isolation. *Vaccine X* 2019; 1:100011
- 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. *Vaccine* 2020; 38(37):5940-5946
- Dawood FS, Naleway AL, Flannery B, Levine MZ, Murthy K, Sambhara S, Gangappa S, Edwards L, Ball S, Grant L, Belongia E, Bounds K, Cao W, Gross FL, Groom H, Fry AM, Rentz Hunt D, Jeddy Z, Mishina M, Kim SS, Wesley MG, Spencer S, Thompson MG, Gaglani M. Comparison of the Immunogenicity of Cell Culture-Based and Recombinant Quadrivalent Influenza Vaccines to Conventional Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines Among Healthcare Personnel Aged 18-64 Years: A Randomized Open-Label Trial. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11):1973-1981
- Domnich A, Orsi A, Sticchi L, Panatto D, Dini G, Ferrari A, Ogliastro M, Boccotti S, De Pace V, Ricucci V, Bruzzone B, Durando P, Icardi G. Effect of the 2020/21 season influenza vaccine on SARS-CoV-2 infection in a cohort of Italian healthcare workers. *Vaccine* 2022; 40(12):1755-1760
- Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, Cox MMJ. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2017; 376(25):2427-2436
- Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Muse D, Cox MMJ. Randomized Comparison of Immunogenicity and Safety of Quadrivalent Recombinant Versus Inactivated Influenza Vaccine in Healthy Adults 18-49 Years of Age. *J Infect Dis* 2017; 216(10):1219-1226
- Fan R, Huang X, Nian X, Ou Z, Zhou J, Zhang J, Zeng P, Zhao W, Deng J, Chen W, Chen S, Duan K, Chen Y, Li X, Zhang J, Yang X. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults aged 60 years or above: a phase III randomized controlled clinical study. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(1):1-9
- Folschweiller N, Vanden Abeele C, Chu L, Van Damme P, García-Sastre A, Krammer F, Nachbagauer R, Palese P, Solórzano A, Bi D, David MP, O Brak poszukiwanych punktów końcowych - szczepionki VaxigripTetra i Influvac Tetra, ocena wpływu szczepienia na grype na ryzyko zarażenia się wirusem SARS-CoV 2 w Polsce; brak wyników oddzielnie dla poszczególnych szczepionek
- I Nieprawidłowa interwencja - badanie porównujące szczepionkę inaktywowaną z rozszczepionym wirionem QIV (brak informacji o nazwie handlowej produktu) z TIV, Vaxigrip® (Sanofi Pasteur, Marcy-l'Étoile, France)
- C Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, Fluzone® Quadrivalent 2016-2017 formuła, Sanofi Pasteur Inc., Canada z TIV, Vaxigrip® 2016/17, Sanofi Pasteur Inc., Canada
- S Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra®, Sanofi Pasteur z QIV, Fluarix Tetra® [Enhanced Passive Safety Surveillance]
- C Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra®, Sanofi Pasteur, Lyon, France z TIV, Vaxigrip®, Sanofi Pasteur
- I Nieprawidłowa interwencja - nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
- I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki QIV produkowanej przez Sinovac Biotech Co., LTD ze szczepionkami TIV zawierającymi szczep B/Victoria (BV) lub B/Yamagata (BY)
- C Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, Fluzone Quadrivalent™, Sanofi Pasteur ze szczepionkami: QIV (Fluarix Quadrivalent™, GlaxoSmithKline), QIVc (Flucelvac Quadrivalent™ by Seqirus, Inc.), rQIV (Flublok Quadrivalent® by Sanofi Pasteur)
- I Nieodpowiednia interwencja - ocena związku pomiędzy wyszczepieniem na grype a częstością zarażeń wirusem SARS CoV 2 u pracowników ochrony zdrowia; nie przedstawiono wyników oddzielnie dla szczepionki VaxigripTetra, tylko łącznie ze szczepionką Flucelvac
- I Nieprawidłowa interwencja - szczepionka QIV Fluarix Quadrivalent, GlaxoSmithKline vs szczepionka RIV4 Flublok Quadrivalent, Protein Sciences
- I Nieprawidłowa interwencja - szczepionka QIV Fluarix Quadrivalent vs szczepionka RIV4 Flublok Quadrivalent
- I Nieprawidłowa interwencja - porównanie czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie produkowanych w Chinach
- I Nieprawidłowa interwencja - porównanie eksperymentalnej pozasezonowej uniwersalnej szczepionki przeciw grypie (z

<p>Friel D, Innis BL, Koch J, Mallett CP, Rouxel RN, Salaun B, Vantomme V, Verheust C, Struyf F. Reactogenicity, safety, and immunogenicity of chimeric haemagglutinin influenza split-virion vaccines, adjuvanted with AS01 or AS03 or non-adjuvanted: a phase 1-2 randomised controlled trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2022; 22(7):1062-1075</p> <p>Gagliani 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> 2021; 72(7):1147-1157</p> <p>Ganczak M, Dubiel P, Drozd-Dąbrowska M, Hallmann-Szelińska 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>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>Gandhi-Banga S, Wague S, Shrestha A, Syrkin O, Talanova O, Nissilä M, Stuff K, Monfredo C. Enhanced passive safety surveillance of high-dose and standard-dose quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccines in Germany and Finland during the influenza season 2021/22. <i>Influenza Other Respir Viruses</i> 2023; 17(1):e13071</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>Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015. <i>Vaccine</i> 2016; 34(22):2507-2512</p> <p>Hsiao A, Hansen J, Nunley KV, Lewis N, Selmani A, Inamdar A, Mallett-Moore T, Izikson R, Rudin D, Klein NP. Safety of recombinant quadrivalent influenza vaccine compared to inactivated influenza vaccine in Chinese adults: An observational study. <i>Vaccine</i> 2022; 40(5):774-779</p> <p>Huang L, Li X, Liu Q, Luo H, Lv Q, Su M, Xie Z, Xia H, You W, Zhang W, et al. Immunological non-inferiority and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine versus two trivalent inactivated influenza vaccines in China: results from two studies. <i>Human vaccines and immunotherapeutics</i> 2022</p> <p>Huang X, Fan T, Li L, Nian X, Zhang J, Gao X, Zhao W, Chen W, Zhang Z, Yao Z, Han X, Shi J, Wang Y, Bian H, Shi N, Li X, Duan K, Li G, Yang X. Safety and immunogenicity of a quadrivalent, inactivated, split-virion influenza vaccine (IIV4-W) in healthy people aged 3-60 years: a phase III randomized clinical noninferiority trial. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2022; 18(5):2079924</p> <p>Imran M, Ortiz JR, McLean HQ, Fisher L, O'Brien D, Bonafede M, Mansi JA, Boikos C. Relative Effectiveness of Cell-Based Versus Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines in Adults During the 2019-2020 Influenza Season in the United States. <i>Open Forum Infect Dis</i> 2022; 9(10):ofac532</p> <p>Jain VK, Chandrasekaran V, Wang L, Li P, Liu A, Innis BL. A historically-controlled Phase III study in adults to characterize the acceptability of a process change for manufacturing inactivated quadrivalent influenza vaccine. <i>BMC Infect Dis</i> 2014; 14:133</p> <p>Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. 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 Infect Dis</i> 2013; 13:343</p> <p>Kim AS, Kim SM, Song JE, Hwang S, Nam E, Kwon KT. Adverse Reactions after BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for Coronavirus Disease</p>	<p>adiuwantem i bez adiuwantu) ze szczepionką IIV4; Fluarix Quadrivalent</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV i TIV, jednak brak informacji o nazwie handlowej stosowanych produktów</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano podjednostkową inaktywowaną QIV zalecaną przez WHO na dany sezon (producent Abbot Biologicals), w badaniu nie oceniono więc szczepionki Vaxigrip Tetra</p> <p>C Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra® ze szczepionkami TIV Intanza® i Vaxigrip®</p> <p>C Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra, Sanofi w Finlandii ze szczepionką QIV-HD, Eflueda, Sanofi w Niemczech</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki QIV (nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki) ze szczepionką TIV, Fluzone</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano AEs raportowane po podaniu szczepionki przeciw grypie, podczas gdy dotychczas były szczepionki QIV i TIV: Fluarix, FluLaval i Fluzone (z wyłączeniem Fluzone HighDose i Fluzone Intradermal) - nie podano osobno wyników dla poszczególnych szczepionek</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki QIV-SD (nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki) ze szczepionką rQIV, Flublok Quadrivalent, Sanofi Pasteur</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu I fazy oceniano pojedynczą lub podwójną dawkę szczepionki Shz QIV wyprodukowanej przez Sanofi na rynek chiński, bazującej na inaktywowanej szczepionce przeciw grypie Vaxigrip posiadającej licencję na całym świecie</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV, ale nie podano nazwy handlowej stosowanej szczepionki</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - porównanie QIVc vs QIVe, FluLaval Quadrivalent, Seqirus USA Inc, Summit, New Jersey</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano dwie szczepionki przeciw grypie: QIV; FluLaval™ Quadrivalent; GlaxoSmithKline Vaccines i TIV; Fluviral™; GlaxoSmithKline Vaccines</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionki produkcji GlaxoSmithKline: TIV; Fluarix™ i QIV</p> <p>I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę przeciw grypie QIVe, Boryung FLU Vaccine VIII-TFinj®; Boryung</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2019 in Healthcare Workers Compared with Influenza Vaccination. <i>Vaccines</i> (Basel) 2023; 11(2)	Biopharma, Jinchoen, Chungcheongbuk-do, Korea, podawana samą lub razem ze szczepionką przeciw COVID-19
Kittikraisak W, Chittaganpitch M, Gregory CJ, Laosiritaworn Y, Thanthaveewat T, Dawood FS, Lindblade KA. Assessment of potential public health impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in Thailand. <i>Influenza Other Respir Viruses</i> 2016; 10(3):211-219	I Nieprawidłowa interwencja - brak informacji o nazwie handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
Klein NP, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, King J, Lewis N. Vaccine effectiveness of cell-culture relative to egg-based inactivated influenza vaccine during the 2017-18 influenza season. <i>PLoS One</i> 2020; 15(2):e0229279	I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek QIVc vs QIVe w standardowej dawce; brak informacji o nazwie handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
Kostinova AM, Akhmatova NK, Latysheva EA, Dagil YA, Klimova SV, Vlasenko AE, Khromova EA, Latysheva TV, Kostinov MP. Assessment of Immunogenicity of Adjuvanted Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine in Healthy People and Patients With Common Variable Immune Deficiency. <i>Front Immunol</i> 2020; 11:1876	I Nieprawidłowa interwencja - ocena czterowalentnej inaktywowanej podjednostkowej szczepionki przeciw grypie z adiuwantem Grippol Quadrivalent (NPO Petrovax Pharm LLC, Russia u zdrowych dorosłych i pacjentów z CVID (pospolity zmniejszenie odporności)
Lim S, Li X, Syrkin O, Fournier M. Post-marketing Surveillance of a Quadrivalent Influenza Vaccine (Vaxigrip Tetra) in South Korea. <i>Infect Dis Ther</i> 2022; 11(5):2035-2043	S Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra® [Post-marketing surveillance]
Martínez-Baz I, Casado I, Miqueleiz A, Navascués A, Pozo F, Trobajo-Sanmartín C, Albéniz E, Elía F, Burgui C, Fernández-Huerta M, Ezpeleta C, Castilla J. Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza in primary care, Navarre, Spain, 2021/22. <i>Eurosurveillance</i> 2022; 27(26)	I Nieprawidłowa interwencja - badanie kliniczno kontrolne, w którym porównywali pacjentów zaszczepionych z pacjentami nieszczepionymi - chorzy mogli otrzymywać szczepionkę czterowalentną Vaxigrip Tetra, lub szczepionkę trzywartentną, ale nie wydzielono ani nie porównano tych dwóch różnych szczepionek
Montalban C, Montellano MB, Santos J, Lavis N. Immunogenicity and safety of the 2015 Southern Hemisphere formulation of a split-virion inactivated quadrivalent vaccine. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2018; 14(3):593-595	S Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Fluzone Quadrivalent, Sanofi Pasteur
Nagy L, Heikkinen T, Sackeyfio A, Pitman R. The Clinical Impact and Cost Effectiveness of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccination in Finland. <i>Pharmacoeconomics</i> 2016; 34(9):939-951	I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek TIV, Q-LAIV i QIV; brak informacji o nazwie handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
Omer I, Rosenberg A, Sefty H, Pando R, Mandelboim M, Mendelson E, Keinan-Boker L, Glatman-Freedman A. Lineage-matched versus mismatched influenza B vaccine effectiveness following seasons of marginal influenza B circulation. <i>Vaccine</i> 2022; 40(6):880-885	I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek QIV vs TIV; brak informacji o nazwie handlowej stosowanej szczepionki przeciw grypie
Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. <i>Vaccine</i> 2013; 31(47):5572-5578	C Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, VaxigripTetra, Sanofi Pasteur ze szczepionką TIV, Vaxigrip®, Sanofi Pasteur
Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A, Tabar C. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2021; 17(12):5475-5486	I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu porównano czterowalentną szczepionkę w wysokiej dawce (Fluzone HD/Efluelda) ze szczepionką czterowalentną (Influvac Tetra) - nie oceniono więc szczepionki Vaxigrip Tetra o standardowej dawce
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	I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek QIV, Fluarix®Tetra, GlaxoSmithKline vs TIV, Vaxigrip®, Sanofi-aventis
Sanchez L, Nakama T, Nagai H, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Shrestha A, Pandey A, Chang LJ, De Bruijn I. Superior immunogenicity of high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine versus Standard-Dose vaccine in Japanese Adults ≥ 60 years of age: Results from a phase III, randomized clinical trial. <i>Vaccine</i> 2023; 41(15):2553-2561	I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionek QIV-HD, Fluzone High-Dose Quadrivalent, Sanofi, Swiftwater, PA, USA z miejscową QIV-SD, badanie prowadzone w Japonii
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	I Nieprawidłowa interwencja - ocena czterowalentnej inaktywowanej podjednostkowej szczepionki, stosowanej w Japonii od sezonu 2015/16
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	I Nieprawidłowa interwencja - ocena czterowalentnej inaktywowanej szczepionki, stosowanej w Japonii od sezonu 2015/17
Serradell L, Wagué S, Moureau A, Nissilä M, Chabanon AL. Enhanced passive safety surveillance of a trivalent and a quadrivalent influenza vaccine in Denmark and Finland during the 2018/2019 season. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2021; 17(4):1205-1210	C Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, VaxigripTetra ze szczepionką TIV, Vaxigrip

- Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Van Damme P, Salamand C, Pepin S. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: A phase III randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):596-608
- 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. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(1):101-106
- 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. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(3):710-716
- Syrkina O, Inamdar A, Wague S, Monfredo C, Nissilä M, Chabanon AL, Serradell L. Enhanced passive safety surveillance of a quadrivalent inactivated split virion influenza vaccine in Finland during the influenza season 2020/21. *BMC Public Health* 2022; 22(1):1506
- Thiem VD, Chabanon AL, Fournier M, Lavis N, Quang ND, Ha VH, Sanicas M. Safety of a quadrivalent influenza vaccine in Vietnamese healthy subjects aged 6 months and older. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(3):690-693
- Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé 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
- 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
- Tsuzuki S, Ishikane M, Matsunaga N, Morioka S, Yu J, Inagaki T, Yamamoto M, Ohmagari N. Interim 2019/2020 Influenza Vaccine Effectiveness in Japan from October 2019 to January 2020. *Jpn J Infect Dis* 2021; 74(3):175-179
- 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
- Verhees RAF, Thijs C, Ambergen T, Dinant GJ, Knottnerus JA. Influenza vaccination in the elderly: 25 years follow-up of a randomized controlled trial. No impact on long-term mortality. *PLoS One* 2019; 14(5):e0216983
- Wang SY, Liu SZ, Chu K, Zhao Y, Zhu FC, Hu YM, Meng FY, Li JX, Luo L, Yang JY, Liu P, Yu J. 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 Rev Vaccines* 2017; 16(11):1155-1169
- Ye B, Shu L, Pang Y, Guo Y, Guo Y, Zong K, Chen C, Zheng X, Zhang J, Liu M, Yuan X, Zhao Y, Zhang D, Wang D, Bao C, Zhang J, Chen L, Gao GF, Liu WJ. Repeated influenza vaccination induces similar immune protection as first-time vaccination but with differing immune responses. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17(1):e13060
- C Nieprawidłowy komparator - badanie porównujące szczepionkę QIV, VaxigripTetra, Sanofi Pasteur, Lyon, France ze szczepionką TIV, Vaxigrip, Sanofi Pasteur, Lyon, France
- I Nieprawidłowa interwencja - ocena TIV (Influvac®, Abbott Laboratories, Vaxigrip®, Sanofi Pasteur, or Agrippal®, Seqirus vaccines) i QIV, Fluarix tetra®, GSK
- I Nieprawidłowa interwencja - porównanie nielicencjonowanej, koreańskiej szczepionki przeciw grypie QIVe (GC3110A) z licencjonowanymi TIV
- S Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, Vaxigrip Tetra®, Sanofi [Enhanced passive safety surveillance]
- S Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę QIV, VaxigripTetra™, Sanofi Pasteur
- I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV produkowane przez GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals in Quebec, Canada
- I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionki QIV i TIV produkowane przez Seqirus
- I Nieprawidłowa interwencja - w badaniu oceniano szczepionkę QIV produkowaną przez Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute lokalnie w Japonii
- I Nieprawidłowa interwencja - retrospektywne badanie prowadzone w Japonii; brak informacji o rodzaju stosowanej szczepionki przeciw grypie
- I Nieprawidłowa interwencja - badanie porównujące szczepionkę podjednostkową inaktywowaną QIV z podjednostkową inaktywowaną TIV Influvac, Abbott's
- I Nieprawidłowa interwencja - w długookresowym badaniu (25 lat obserwacji) oceniano wpływ szczepienia przeciw grypie na śmiertelność; brak informacji o rodzaju stosowanych szczepionek przeciw grypie, a badanie nie miało na celu oceny konkretnego rodzaju szczepionki
- I Nieprawidłowa interwencja - porównanie szczepionki przeciw grypie QIV produkowanej przez Jiangsu GDK Biotechnology Co., Ltd. W Chinach vs TIV produkowanej przez Changsheng Biology Science & Technology Co. Ltd., Changchun, China
- I Nieprawidłowa interwencja - prospektywne badanie seroepidemiologiczne oceniające wpływ powtarzanych szczepień przeciw grypie na działanie immunologiczne i ochronne; brak informacji o rodzaju stosowanych szczepionek przeciw grypie

Zhang Y, Wang Y, Jia C, Li G, Zhang W, Li Q, Chen X, Leng W, Huang L, Xie Z, Zhang H, You W, An R, Jiang H, Zhao X, Cheng S, Tan J, Cui W, Gao F, Lu W, Wang Y, Yang Y, Xia S, Wang S. Immunogenicity and safety of an egg culture-based quadrivalent inactivated non-adjuvanted subunit influenza vaccine in subjects ≥ 3 years: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled phase III, non-inferiority trial. *Vaccine* 2022; 40(34):4933-4941

I Nieprawidłowa interwencja - ocena szczepionki podjednostkowej ecNAIIV4 produkowanej przez Ab&b Biotech Co., Ltd (Jiangsu, China) vs szczepionka z rozszczepionym wirionem ecNAIIV4 dostępna komercyjnie w Chinach

13.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 19 czerwca 2023 roku.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent[all]	3,409
2	influenza vaccine[all]	41,685
3	influenza vaccination[all]	10,689
4	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]	895
5	inactivated[all] OR split-virion[all]	246,15
6	#2 OR #3 OR #4	43,311
7	#1 AND #5 AND #6	374
8	vaxigriptetra[all] OR "vaxigrip tetra"[all] OR "influvac tetra"[all]	23
9	#7 OR #8	383

Tabela 21. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent AND [embase]/lim	3374
2	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim	37824
3	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim	20356
4	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND vaccination AND [embase]/lim	539
5	(inactivated OR 'split virion') AND [embase]/lim	69948
6	#2 OR #3 OR #4	43568
7	#1 AND #5 AND #6	414
8	(vaxigriptetra OR 'vaxigrip tetra' OR 'influvac tetra') AND [embase]/lim	54
9	#7 OR #8	453

Tabela 22. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent	1066
2	influenza vaccine	4650
3	influenza vaccination	3769
4	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination	79

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
5	inactivated or split-virion	4073
6	#2 or #3 or #4	5247
7	#1 and #5 and #6	275
8	vaxigriptetra OR "vaxigrip tetra" OR "influvac tetra"	25
9	#7 OR #8	287

13.8 Charakterystyka projektu DRIVE

Tabela 23. Charakterystyka (*critical appraisal*) projektu DRIVE.

Projekt DRIVE (publikacje: <i>Bellino 2019, Stuurman 2020, Stuurman 2021</i> oraz <i>DRIVE 2017/2018, DRIVE 2018/2019, DRIVE 2019/2020, DRIVE 2020/2021</i> i <i>DRIVE 2021/2022</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Projekt DRIVE, w którym efektywność szczepionek analizowano w ramach badań typu TND (<i>test-negative design</i>) oraz populacyjnego badania kohortowego przeprowadzonego w Finlandii		
Skala NOS	7/9 (D: 3/4; P: 2/2; E: 2/3)	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	Dla sezonu grypowego 2021/2022: 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (Austria, Islandia, Włochy i Wielka Brytania) oraz 9 szpitali (w tym 4 sieci) z Islandii, Rumunii, Hiszpanii, Francji oraz Włoch	Sponsor	<i>Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking</i> (grant nr 777363), <i>European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme, EFPIA</i>
Okres obserwacji	Poszczególne sezony grypowe w latach 2017-2022		
Oszacowanie wielkości próby	Dla sezonu grypowego 2018/2019: co najmniej 200 stwierdzonych przypadków grypy (dozwolone były mniejsze liczby na pojedyncze ośrodki)		
Analiza statystyczna	VE zdefiniowano jako $100 \times (1 - OR)$, gdzie OR oznaczało szansę wystąpienia zaszczepienia u osób z potwierdzoną grypą w odniesieniu do osób bez potwierdzonej grypy		
Punkty końcowe	Efektywność szczepionek (VE, z ang. <i>vaccine effectiveness</i>)		
Interwencja i komparatory			
Projekt DRIVE zaplanowano na 5 lat między 2017, a 2022 r. W tym czasie przeanalizowano dane umożliwiające ocenę VE dla maksymalnie 13 różnych szczepionek przeciw grypie. W niniejszej analizie uwzględniono 3 rodzaje szczepionek QIV: VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra, dla których dostępne były dane dla docelowej populacji chorych w wieku 18-64 lat w poszczególnych sezonach grypowych projektu DRIVE.			
W sezonie 2018/2019 w populacji ogółem w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 178 (4,0%) osób, Influvac Tetra 7 (0,2%) pacjentów, a Fluarix Tetra 314 (7,0%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 216 (4,4%), 478 (9,8%) i 68 (1,4%) osób.			
Natomiast w sezonie 2019/2020 w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 90 (4,0%) osób, Influvac Tetra 13 (0,6%) pacjentów, a Fluarix Tetra 53 (2,4%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 72 (6,8%), 37 (3,5%) i 19 (1,8%) osób.			

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych

Projekt DRIVE (publikacje: *Bellino 2019, Stuurman 2020, Stuurman 2021* oraz *DRIVE 2017/2018, DRIVE 2018/2019, DRIVE 2019/2020, DRIVE 2020/2021* i *DRIVE 2021/2022*)

Z kolei w sezonie 2019/2020 w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 154 (9,4%) osób, Influvac Tetra 51 (3,1%) pacjentów, a Fluarix Tetra 4 (0,2%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 129 (1,5%), 21 (2,4%) i 0 (0%) osób.

Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 6 miesięcy stwierdzenie chorób grypopodobnych (ILI, z ang. <i>influenza-like illness</i>) w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej, zgodnie z definicją ECDC bądź jako nagłego wystąpienia gorączki, objawów ze strony układu oddechowego i bólu stawów bądź ostrego zakażenia dróg oddechowych o ciężkich przebiegu w trakcie hospitalizacji (SARI, z ang. <i>severe acute respiratory infection</i>), zgodnie z definicją IMOVE+ 2017/18 lub zgodnie z definicją ECDC, bez nagłego wystąpienia pobranie wymazu do potwierdzenia laboratoryjnego grypy w ciągu $<$ 8 dni po wystąpieniu objawów 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazanie do wykonania szczepienia przeciw grypie osoby, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie i spowodowała ona wizytę w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej lub hospitalizację w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu $<$ 48 godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu \geq 48 godzin po przyjęciu do szpitala 			
Charakterystyka populacji (wiek 18-64 lata, sezon grypowy 2019/2020)	Liczba mężczyzn (%)	Co najmniej jedna choroba przewlekła (%)	Ciąża	Zaszczepienie w poprzednim sezonie (%)
Przypadki (N = 2241)	1069 (47,7%)	541 (24,1%)	16 (1,4%)	187 (8,3%)
Kontrole (N = 1057)	541 (24,1%)	662 (62,6%)	25 (4,6%)	221 (20,9%)
Przebieg chorych	<p>Dla sezonu grypowego 2021/2022:</p> <p>Wyjściowo w całej populacji prób TND w ramach oceny <u>w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej</u> włączono 423 przypadki (4 z nieokreślonym wirusem grypy typu A, 7 z AH1N1, 410 z AH3N2 oraz 2 z nieokreślonym wirusem grypy typu B) i 3050 kontroli. Z uwagi na wiek $<$ 6 miesięcy w momencie wystąpienia objawów u 10 osób, pobranie wymazu do potwierdzenia laboratoryjnego grypy po \geq 8 dniach od wystąpienia objawów chorób grypopodobnych u 121 pacjentów, wystąpienia objawów ostrego zakażenia dróg oddechowych o ciężkich przebiegu w ciągu 14 dni od szczepienia u 6 osób i braku statusu zaszczepienia lub jego daty u 120 pacjentów ostatecznie do analizy włączono 411 przypadków (4 z nieokreślonym wirusem grypy typu A, 7 z AH1N1, 399 z AH3N2 oraz 1 z nieokreślonym wirusem grypy typu B) i 2805 kontroli.</p> <p>Wyjściowo w całej populacji prób TND w ramach oceny <u>w szpitalach</u> włączono 737 przypadków (99 z nieokreślonym wirusem grypy typu A, 22 z AH1N1 oraz 616 z AH3N2) i 3322 kontrole. Z uwagi na wiek $<$ 6 miesięcy w momencie wystąpienia objawów (n = 354), przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie (n = 2), przyjęcie do ośrodka w momencie wystąpienia objawów (n = 25), pobranie wymazu do potwierdzenia laboratoryjnego grypy po \geq 8 dniach od wystąpienia objawów chorób grypopodobnych (n = 429), dodatniego testu na grypę przed wystąpieniem objawów i prowadzącego do wizyty w</p>			

Projekt DRIVE (publikacje: *Bellino 2019, Stuurman 2020, Stuurman 2021* oraz *DRIVE 2017/2018, DRIVE 2018/2019, DRIVE 2019/2020, DRIVE 2020/2021* i *DRIVE 2021/2022*)

jednostce podstawowej opieki medycznej/hospitalizacji (n = 11), wcześniejszej hospitalizacji w ciągu < 48 godzin przed wystąpieniem objawów grypopodobnych prowadzących do kolejnej hospitalizacji (n = 26), wystąpienia objawów w ciągu ≥ 48 godzin po przyjęciu do szpitala (n = 4), brakujących wyników (n = 194), braku statusu zaszczepienia lub jego daty (n = 126) i wystąpienia objawów ostrego zakażenia dróg oddechowych o ciężkim przebiegu w ciągu 14 dni od szczepienia (n = 49) ostatecznie do analizy włączono 628 przypadków (75 z nieokreślonym wirusem grypy typu A, 14 z AH1N1, 539 z AH3N2 oraz 1 z nieokreślonym wirusem grypy typu B) i 2450 kontroli.

Wyniki

Efektywność szczepionki:

VaxigripTetra

<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitale</i>	<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitale</i>	<i>Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej</i>	<i>Szpitale</i>
VE – dowolny wirus grypy (95% CI)					
41% (-2; 66)	47% (-12; 75)	32% (-13; 59)	-19% (-142; 56)	3% (-110; 56)	50% (-92; 87)
(1463 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 29)	(692 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	(1509 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 29)	(645 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 18)	(1564 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 28)	(365 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)
VE – wirus grypy typu A (95% CI)					
37% (-10; 64)	47% (-12; 75)	31% (-19; 60)	6% (-99; 59)	3% (-110; 56)	50% (-92; 87)
(1393 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 27)	(692 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	(1355 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 24)	(597 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 13)	(1564 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 28)	(365 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)
VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI)					
49% (-8; 76)	65% (-9; 89)	21% (-53; 59)	-15% (-192; 63)	bd.	bd.
(1150 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	(314 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	(1100 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	(293 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)		
VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI)					

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych

DRIVE (Włochy): VE – dowolny wirus grypy (95% CI)		VE – wirus grypy B (95% CI)			
25% (-50; 63) (726 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 16)	3% (-202; 69) (505 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 8)	41% (-28; 73) (1070 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)	-328% (-2283; 23) (226 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	5% (-112; 58) (1559 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 27)	44% (-85; 83) (362 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)
40,0% (-2,9; 65,0)	18% (-130; 71) (624 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)		-207% (-1183; 74) (243 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)		bd.
	VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)				bd.
		8% (-688; 89) (548 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	-407% (-2589; 4) (154 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)		bd.
Influvac Tetra					
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitalne	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitalne	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitalne
VE – dowolny wirus grypy (95% CI)					
60% (-422; 97) (408 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	-95% (-879; 80) (806 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	-25% (-188; 48) (318 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	-13% (-302; 68) (1251 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	23% (-1050; 95) (164 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)

VE – wirus grypy typu A (95% CI)					
59% (-424; 97) (407 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	-132% (-1099; 72) (743 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	17% (-125; 70) (280 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 6)	-13% (-302; 68) (1251 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	23% (-1050; 95) (164 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI)					
41% (-644; 95) (346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -754% (-7749; 7) (463 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -4% (-247; 69) (240 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI)					
bd.	bd.	bd.	-40% (-674; 75) (155 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	-21% (-335; 66) (1248 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	17% (-1109; 94) (163 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
VE – wirus grypy B (95% CI)					
bd.	bd.	bd.	-176% (-811; 17) (246 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	bd.	bd.
VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)					
bd.	bd.	bd.	-190% (-1667; 52) (158 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.

Fluarix Tetra					
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala
VE – dowolny wirus grypy (95% CI)					
30% (-37; 66) (1861 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 34)	35% (-221; 87) (346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	29% (-54; 68) (1956 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 10)	6% (-251; 75) (279 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
VE – wirus grypy typu A (95% CI)					
29% (-37; 65) (1859 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 34)	35% (-221; 87) (346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	24% (-76; 68) (1771 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 8)	-2% (-284; 73) (270 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI)					
-5% (-227; 85) (1195 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	26% (-818; 94) (218 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	4% (-145; 62) (1499 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 6)	1% (-401; 80) (245 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.
VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI)					
38% (-40; 73) (1396 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 22)	1% (-1108; 92) (171 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	18% (-267; 82) (432 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	-49% (-795; 75) (229 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.

DRIVE (Włochy): VE – dowolny wirus grypy (95% CI):		VE – wirus grypy B (95% CI):		
	41% (-168; 87) (442 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.	bd.
		VE – wirus grypy BYamagata (95% CI)		
-11,9% (-151,9; 50,3)	-209% (-3389; 73) (410 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	bd.	bd.
		VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)		
	61% (-205; 95) (433 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	bd.	bd.

Uwagi

- Z poszczególnych publikacji dla projektu DRIVE wypisywano jedynie dane dla populacji w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, które pochodziły z badań typu TND (*test-negative design*), natomiast nie prezentowano informacji z populacyjnego badania kohortowego przeprowadzonego w Finlandii wśród pacjentów w wieku od ≥6 miesięcy do 6 lat i od 65 do 100 lat – osoby takie nie stanowiły bowiem grup docelowych dla niniejszego raportu
- W raporcie przedstawiającym wyniki efektywności szczepionek przeciwko grypie w sezonie 2017/2018 nie odnaleziono osobnych informacji dla produktu VaxigripTetra stosowanego w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, z kolei w raporcie *DRIVE 2020/2021* nie podano rezultatów dotyczących ogółem efektywności szczepionek z uwagi na niską zachorowalność na grupę w Europie w sezonie 2020/2021, co uniemożliwiło obliczenie VE w badaniach TND. Poszukiwane dane (ocena VE produktów VaxigripTetra i Influvac Tetra lub inne QIV w populacji chorych w wieku 18-64 lat) odnaleziono natomiast w raportach dla pozostałych sezonów grypowych (*DRIVE 2018/2019*, *DRIVE 2019/2020* i *DRIVE 2021/2022*) – z raportów tych prezentowano dane zbiorcze dla wszystkich badań TND z danego sezonu grypowego
- Łącznie w badaniach z sezonu 2018/2019 (publikacja *Stuurman 2020*) uwzględniono 3339 przypadków i 6012 kontroli, z sezonu 2019/2020 (publikacja *Stuurman 2021*) 3531 przypadków i 5546 kontroli, a z sezonu 2021/2022 (publikacja *DRIVE 2021/2022*) 1039 przypadków i 5255 kontroli
- W publikacjach tylko dla sezonu grypowego 2019/2020 podano odrębne charakterystyki kliniczne i demograficzne dla osób w wieku 18-64 lat, którzy stanowili grupę zbliżoną do docelowej populacji niniejszego raportu – zaprezentowano informacje uwzględniające łącznie przypadki i kontrole; z kolei w przypadku sezonu 2018/2019 podano informacje tylko dla populacji ogółem; nie odnaleziono szczegółowych informacji o wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych dla sezonu grypowego 2021/2022

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.....	16
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	16
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	16
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	17
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	24
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie VaxigripTetra u osób w wieku 18-64 lat bez czynników ryzyka ciężkiego przebiegu grypy.	26
Tabela 7. Metodologia badań TND prowadzonych w ramach projektu DRIVE – raporty <i>DRIVE 2018/2019</i> (+ publikacje <i>Stuurman 2020</i> i <i>Bellino 2019</i>), <i>DRIVE 2019/2020</i> (+ publikacja <i>Stuurman 2021</i>) i <i>DRIVE 2021/2022</i> . ..	36
Tabela 8. Kryteria włączenia/wykluczenia osób w projekcie DRIVE.	39
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób uwzględnionych w projekcie DRIVE.....	40
Tabela 10. Ocena efektywności produktu VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluarix Tetra (projekt DRIVE) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji osób w wieku 18-64 lat – raporty <i>DRIVE 2018/2019</i> (+ publikacje <i>Bellino 2019</i> i <i>Stuurman 2020</i>), <i>DRIVE 2019/2020</i> (+ publikacja <i>Stuurman 2021</i>) i <i>DRIVE 2021/2022</i>	44
Tabela 11. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania produktów VaxigripTetra vs Influvac Tetra oraz VaxigripTetra vs Fluarix Tetra; analiza VE.	52
Tabela 12. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dorosłych i osób starszych.....	57
Tabela 13. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci i młodzieży.....	58
Tabela 14. Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci.	59
Tabela 15. Badania w toku oceniające VaxigripTetra.	64
Tabela 16. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	76
Tabela 17. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	78
Tabela 18. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	81
Tabela 19. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie. ..	86
Tabela 20. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	99
Tabela 21. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	99
Tabela 22. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	99
Tabela 23. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) projektu DRIVE.....	101

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	32
------------------------------------------------------------------------------------------	----

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 2023** Analiza Problemu Decyzyjnego. VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. Aestimo Kraków 2020.
- Bellino 2019** Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, Pezzotti P, Castrucci MR, The InluNet Study Group. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18(11):1201-1209
- Belshe 2007** Belshe RB, Newman FK, Wilkins K, et al. Comparative immunogenicity of trivalent influenza vaccine administered by intradermal or intramuscular route in healthy adults. *Vaccine* 2007;25:6755-63.
- 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.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683-91.
- 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. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):587-592
- ChPL VaxigripTetra 2022** Charakterystyka produktu leczniczego VaxigripTetra, uaktualnienie decyzją z dnia 08.06.2022 roku.
Data ostatniego dostępu: 19.06.2023
- Chua 2021** Chua H, Feng S, Lewnard JA, Sullivan SG, Blyth CC, Lipsitch M, Cowling BJ. The use of test-negative controls to monitor vaccine effectiveness: a systematic review of methodology. *Epidemiology* 2020; 31(1):43-64.
- 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.
- DRIVE 2017/2018** Projekt DRIVE. Sezon 2018/2019.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2017-18-season/>.
Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- DRIVE 2018/2019** Projekt DRIVE. Sezon 2018/2019.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2018-19-season/>.
Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- DRIVE 2019/2020** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2019-20-season/>.
Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- DRIVE 2020/2021** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2020-21-season/>.

- Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- DRIVE 2021/2022** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2021-22-season/>.
Data ostatniego dostępu: 28.06.2023
- ECDC 2023** ECDC. Factsheet about seasonal influenza. Page last updated 12 Apr 2022.
Dostępny on-line pod: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2023** European Medicines Agency.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2023 r.
- Engler 2008** Engler RJM, Nelson MR, Klote MM, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med* 2008;168:2405–14.
- EudraVigilance 2023** European database of suspected adverse drug reaction report.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2023 r.
- FDA 2023** Food and Drug Administration.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2023 r.
- FDA 2023a** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2023 r.
- Gartlehner 2008** Golhen K, Winskill C, Yeh C, Zhang N, Welzel T, Pfister M. Value of Literature Review to Inform Development and Use of Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pediatr* 2022; 10
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005; 9(26):1-134.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Kowalik 2021** Samel-Kowalik P., Jankowski M., Lisiecka-Biełanowicz M., „Factors Associated with Attitudes towards Seasonal Influenza Vaccination in Poland: A Nationwide Cross-Sectional Survey in 2020”
- Kramer 2006** Kramer JS, Durham C, Schroeder T, et al. Effectiveness of half-dose versus full-dose influenza vaccine in health care workers. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2111–5.

- Kuchar 2022** Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. D1. Wybrane Choroby wirusowe. Grypa. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022.
- Liang 2021** Liang Y, Jing-Xia G, Ma L, Ni L, Chaolie R, Zhou J, Guo-Yang L. Immunogenicity and safety levels of inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults via meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(10):3652-3661
- 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.
- Lunny 2021** Lunny C, Antony J, Rios P, Williams C, Ramkissoon N, Straus SE, Tricco AC. Safety and effectiveness of dose-sparing strategies for intramuscular seasonal influenza vaccine: A rapid scoping review. *BMJ Open* 2021; 11(9)
- Makowiec-Dyrda 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Sikorska W, Buczkowski K, Chlabicz S. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019).
- Minozzi 2022** Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 46:101331
- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *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.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu 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.
- OPZG 2023** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy 2022/2023. Raport grypowy sezon 2022/23 8-15.04.2023.
Dostęp on-line pod adresem: https://opzg.opzci.pl/wp-content/uploads/2023/04/Raport-grypowy_sezon-2022-23-8-15.04.2023-1.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- Page 2021** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
- PRAC 2023** 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: 19.06.2023 r

- PSO 2023** Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020.
Dostępne on-line pod adresem: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/113/oryginal/akt.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.06.2023 r.
- Sesay 2018** Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Van Damme P, Salamand C, Pepin S. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: A phase III randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 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>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stuurman 2020** Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Biccler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(41):6455-6463
- Stuurman 2021** Stuurman AL, Biccler J, Carmona A, Descamps A, Díez-Domingo J, Muñoz Quiles C, Nohynek H, Rizzo C, Riera-Montes M. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe - Results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine* 2021; 39(29):3964-3973
- URPL 2023** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2023 r.
- VigiAccess 2023** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2023 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.