

**Szczepionka RotaTeq®
w profilaktyce zapalenia żołądka
i jelit wywołanego zakażeniem
rotawirusem**

Analiza kliniczna



Warszawa 2014

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

[REDACTED]

SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	11
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
2 CEL ANALIZY	15
3 METODYKA	17
3.1 Strategia wyszukiwania badań	17
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	18
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	20
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	21
3.5 Metody syntezy danych.....	22
4 WYNIKI	24
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	24
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	28
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	30
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	36
4.2.3 Opis populacji	40
4.2.4 Opis punktów końcowych.....	45
4.2.5 Ocena skuteczności	51
4.2.5.1 Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.....	51
4.2.5.2 Umiarkowane do ciężkiego zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym	58
4.2.5.3 Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym	59
4.2.5.4 Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.....	60
4.2.5.5 Skuteczność w odniesieniu do poszczególnych serotypów rotawirusa	61
4.2.5.5.1 Rotawirus typu G1.....	61

4.2.5.5.2	Rotawirus typu G2.....	62
4.2.5.5.3	Rotawirus typu G3.....	62
4.2.5.5.4	Rotawirus typu G4.....	63
4.2.5.5.5	Rotawirus typu G9.....	63
4.2.6	Ocena bezpieczeństwa.....	64
4.2.6.1	Poważne zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane ze szczepieniem oraz zgony.....	64
4.2.6.2	Zdarzenie niepożądane do 7 dni po szczepieniu	68
4.2.6.3	Zdarzenie niepożądane w okresie do 42 dni po szczepieniu.....	70
5	OGRANICZENIA ANALIZY	82
6	DYSKUSJA.....	83
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody.....	83
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	84
6.2.1	Skuteczność RV5 w porównaniu z placebo	84
6.2.1.1	Wyniki kontynuacji badania Vesikari 2006 dla kohorty z Finlandii	85
6.2.2	Bezpieczeństwo RV5 w porównaniu z placebo	85
6.2.3	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA	86
6.3	Wyniki innych analiz	86
6.3.1	Przeglądy systematyczne	86
7	WNIOSKI.....	87
8	ANEKS	88
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa RV5 (RotaTeq®) w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 10.12.2013 r.....	88
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa RV5 (RotaTeq®) w bazie EMBASE na dzień 10.12.2013 r.....	89
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa RV5 (RotaTeq®) w bazie Cochrane na dzień 10.12.2013 r.....	90
8.4	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).	91
8.5	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.....	93

8.6 Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu	94
8.6.1 Główne publikacje z badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu.....	94
8.6.2 Dodatkowe publikacje z badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu (niewykorzystane w procesie ekstrakcji danych)	95
8.7 Lista badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego	96
8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzużenia.....	97
8.9 Wykresy metaanalizy o heterogeniczności danych powyżej 75%.....	99
8.10 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	101
SPIS TABEL.....	103
SPIS RYCIN.....	105
PIŚMIENNICTWO	108

SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>Available Case Analysis</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka (ang. <i>Absolute Risk Reduction</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
EIA	test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme Immunoassay</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]	typy serologiczne rotawirusa najczęściej występujące w Europie, nazywają się do dwóch powierzchniowych białek zewnętrznego kapsydu: VP7 (serotyp G) oraz VP4 (serotyp P)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IgA	Immunoglobuliny A
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
MITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Modified Intention-To-Treat</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NE	niemożliwe do oszacowania (ang. <i>Not Evaluable</i>)
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)

p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i>)
PP	analiza zgodna z protokołem badania (ang. <i>Per-Protocol</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
RRR	względna redukcja ryzyka (ang. <i>Relative Risk Reduction</i>)
RT-PCR	metoda łańcuchowej reakcji polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją (ang. <i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>)
RV5	5-walentna szczepionka przeciw rotawirusowi (ang. <i>pentavalent rotavirus vaccine</i>)
RVGE	zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem (ang. <i>rotavirus gastroenteritis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Rotawirusy to grupa wirusów należących do rodziny reowirusów (*Reoviridae*), będąca najczęstszą przyczyną zapalenia żołądka i jelit u niemowląt i dzieci. W Europie dominuje pięć serotypów rotawirusa: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] oraz G9P[8], przy czym za większość infekcji odpowiada serotyp G1P[8].

Polskie badania epidemiologiczne wykazały, iż rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit znacząco częściej występuje w grupie dzieci w wieku 0-4 lata, ze szczytem zachorowań w 2 r.ż. Zapadalność na wirusowe zakażenia jelitowe ogółem (kody ICD-10: A08.0-A08.4) u dzieci do lat 2 w 2012 roku wyniosła 2,3 tys./100 tys. dzieci. W okresie trzyletnim (2008-2010) w Polsce nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zapalenia żołądka i jelit bez względu na etiologię oraz wywołanego przez rotawirusy u dzieci w wieku do 5 lat.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®) stosowanej u niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni, w celu zapobiegania występowaniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Za populację przyjęto niemowlęta z państw, w których umieralność jest zbliżona do umieralności odnotowanej w państwach europejskich (poziom A, B i C wg klasyfikacji WHO), co pozwoli na bezpośrednie odniesienie wyników analizy do populacji polskiej.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RV5 (RotaTeq®) w bazach: Medline, Embase, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z informacji o zakończonych badaniach RCT w rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials) oraz z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 10.12.2013 r. zidentyfikowano 8 randomizowanych badań klinicznych szczepionki przeciwko rotawirusowi RV5 (RotaTeq®), w tym dwa badania nieopublikowane. We wszystkich badaniach komparatorem RV5 było placebo. Łącznie w zakwalifikowanych badaniach wzięło udział 73 670 niemowląt w wieku od 6. do 12. tygodnia życia w momencie podania pierwszej dawki szczepionki/placebo. Wyniki dotyczące skutecz-

ności raportowano wyłącznie w czterech badaniach z okresem obserwacji od roku do dwóch lat.

Skuteczność

Analiza danych z pierwszego roku po szczepieniu wykazała wysoką skuteczność ochronną szczepionki RV5 (RotaTeq®) w odniesieniu do zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o przebiegu:

- ciężkim (RRR=95%; 95%CI: 85; 98; p<0,001; 4 badania; 7233 dzieci; NNT=50);
- umiarkowanym do ciężkiego (RRR=80%; 95%CI: 74; 85; p<0,001; 3 badania; 6369 dzieci);
- dowolnym nasileniu (RRR=73%; 95%CI: 66; 78; p<0,001; 3 badania; 6388 dzieci);

oraz względem choroby wywołanej zakażeniem rotawirusem o serotypie:

- G1 (RRR=75%; 95%CI: 68; 80; p<0,001; 2 badania; 6788 dzieci, NNT=14);
- G2 (RRR=65%; 95%CI: 10; 86; p=0,028; 1 badanie; 5673 dzieci; NNT=250).

Jednocześnie nie wykazano, aby szczepionka RV5 (RotaTeq®) w pierwszym roku po szczepieniu zmniejszała częstość występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie G3, G4 i G9 (notowano pojedyncze przypadki zakażeń tymi serotypami).

Analiza danych z drugiego roku po szczepieniu wykazała również wysoką skuteczność ochronną szczepionki RV5 (RotaTeq®) w odniesieniu do:

- ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem (RRR=81%; 95%CI: 50; 93; p<0,001; 2 badania; 2457 dzieci; NNT=50)
- zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego zakażeniem rotawirusem (RRR=62%; 95%CI: 45; 74; p<0,001; 1 badanie; 1569 dzieci; NNT=14).

Łączna analiza danych z okresu do dwóch lat po szczepieniu wskazała na wysoką skuteczność szczepionki RV5 (RotaTeq®) w zmniejszaniu liczby hospitalizacji/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem na poziomie 94% (95%CI: 91; 96; p<0,001; 1 badanie; 57134 dzieci; NNT=91).

Bezpieczeństwo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa nie wykazała, aby szczepienie niemowląt szczepionką RV5 (RotaTeq®) wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zgonu oraz poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym wglębienia jelita w porównaniu z placebo. Ponadto metaanaliza 5 badań wskazała na znamienne rzadsze przerywanie udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie zaszczepionych w porównaniu z grupą placebo (RR=0,22; 95%CI: 0,05; 1,01; p=0,05; 2728 dzieci).

Grupa zaszczepionych oraz grupa placebo nie różniły się statystycznie istotnie pod względem częstości występowania jakiegokolwiek raportowanego w badaniach zdarzenia niepożądanego w okresie do 7 i do 42 dni po podaniu co najmniej jednej dawki szczepionki.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Wyniki 3 odnalezionych przeglądów systematycznych (Soares-Weiser 2012 – przegląd Cochrane Collaboration, Soares-Weiser 2012 - raport dla WHO, Giaquinto 2011) wskazują na wysoką skuteczność szczepionki RV5 (RotaTeq®) w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit, również o ciężkim przebiegu, w państwach o niskich współczynnikach umieralności. Jednocześnie w powyższych przeglądach nie wykazano większego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, również wglębienia jelita. Wyniki odnalezionych badań wtórnych są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej.

Wnioski

Szczepienie niemowląt 3 dawkami szczepionki RV5 (RotaTeq®), gdy pierwszą dawkę podaje się w wieku 6.-12. tyg. życia dziecka, jest wysoce efektywne w zapobieganiu występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem zwłaszcza o ciężkim przebiegu oraz związanych z tym hospitalizacji i wizyt w oddziałach pomocy doraźnej. Jednocześnie szczepionka RV5 (RotaTeq®) nie zwiększa ryzyka wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz działań niepożądanych, w tym również wglębienia jelita.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis: problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Analiza problemu decyzyjnego.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RotaTeq® stosowanej w celu zapobiegania występowaniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Populację docelową stanowią niemowlęta z populacji ogólnej w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni, u których pierwsza dawka szczepionki zostanie podana nie później niż w 12. tygodniu życia.

W ramach analizy klinicznej szczepionka przeciw rotawirusowi RotaTeq® zostanie porównana z placebo lub brakiem szczepienia rozumianymi jako naturalny przebieg choroby.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie [redacted] [redacted] Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.1

Tab. 1 zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	Niemowlęta w wieku od 6. do 32. tygodnia życia. W celu bezpośredniego odniesienia wyników analizy HTA do populacji polskiej za populację przyjęto niemowlęta z państw, w których umieralność jest zbliżona do umieralności odnotowanej w państwach europejskich (poziom A,B i C wg klasyfikacji WHO).
Interwencja	Szczepionka przeciwko rotawirusowi, żywa zawierająca 5 reasortantów ludzko-bydłęcych rotawirusa typu: G1, G2, G3, G4, P1A[8] - RV5 (RotaTeq®); dawkowanie zgodne z ChPL.
Komparator	Placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby
Miary efektów	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem, • ciężkie zapalenie żołądka i jelit o dowolnej etiologii (wywołane przez rotawirusy lub jakąkolwiek inną przyczynę), • zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o dowolnym nasileniu, • zapalenie żołądka i jelit o dowolnej etiologii i nasileniu, • hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, • hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii, • wizyty w placówkach lecznictwa otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, • wizyty w placówkach lecznictwa otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • poważne zdarzenia niepożądane (śmiertelne, zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji np.: choroba Kawasaki), • wgłobienie jelita, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie cyklu szczepień.

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano szczepionkę przeciwko rotawirusowi RV5 (RotaTeq®) z placebo lub brakiem szczepienia rozumianymi jako naturalny przebieg choroby.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących szczepionek przeciw rotawirusom:

- Medline (PubMed): do 10.12.2013,
- Cochrane Library: do 10.12.2013;
- Embase (Embase.com): do 10.12.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
 - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
 - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- stron internetowych agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL),
- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>)
- wyszukiwarek internetowych.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane przez jednego badacza (■■■■) a następnie sprawdzone przez drugiego (■■■■) strategie wyszukiwania (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ■■■■. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy klinicznej jeśli spełniały kryteria kwalifikacji przedstawione w tabeli poniżej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<i>Populacja</i>	Niemowlęta w wieku od 6. do 32. tygodnia życia z państw o poziomie umieralności: A, B i C wg klasyfikacji WHO. ¹ Wiek dzieci w momencie podania pierwszej dawki szczepionki nie może przekraczać 12 tygodni.	Niemowlęta z państw o wysokim poziomie umieralności: D i E wg klasyfikacji WHO. ² Niemowlęta, u których pierwszą dawkę szczepionki podano później niż w 12. tygodniu życia lub u których ostatnią dawkę szczepionki podano później niż w 32. tygodniu życia.
<i>Interwencja</i>	Pięciowalentna szczepionka przeciw rotawirusowi (RV5) dawkowana zgodnie z ChPL.	Inna szczepionka przeciwrotawirusowa.
<i>Komparatory</i>	Placebo oraz brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.	Inna szczepionka przeciwrotawirusowa.

¹ m.in.: USA, Argentyna, Brazylia, Meksyk, Tajlandia, Grecja, Belgia, Rumunia, Turcja, Litwa, Ukraina, Oman, Tunezja, Australia, Japonia, Malezja, Chiny, Wietnam

² m.in.: Angola, Gambia, Nigeria, Senegal, Etiopia, Kenia, Uganda, Zambia, Boliwia, Peru, Indie, Nepal, Afganistan, Sudan, Jemen

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<i>Punkty końcowe</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o różnym stopniu nasilenia, - Zapalenie żołądka i jelit o dowolnej etiologii (wywołane przez rotawirusy lub jakąkolwiek inną przyczynę) oraz o różnym stopniu nasilenia, - Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej/wizyty w placówkach leczenia otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, - Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej/wizyty w placówkach leczenia otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii, - Zgony, - Poważne zdarzenia niepożądane, m.in. wglębienie jelita, - Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie cyklu szczepień, - Inne zdarzenia niepożądane i działania niepożądane szczepionki. 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunogenność, - Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.
<i>Typ badań</i>	Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.	<ul style="list-style-type: none"> -Badania kliniczne bez randomizacji, -Opisy przypadków, -Artykuły przeglądowe i pogładowe.
<i>Stan publikacji</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Badania opublikowane w formie pełnotekstowej, -Badania nieopublikowane, których wyniki dt. skuteczności lub bezpieczeństwa RV5 zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> -Badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, -Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych,, -Listy do redakcji.
<i>Inne kryteria</i>	Publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	Publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

Ze względu na fakt, iż skuteczność szczepionki różni się w krajach o różnych wskaźnikach umieralności, priorytetem dla autorów analizy klinicznej było przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RV5 (RotaTeq®) w populacji najbardziej zbliżonej poziomem umieralności do populacji Polski. Takie podejście pozwala na bezpośrednie odniesienie wyników niniejszej analizy do populacji, w której szczepionka RV5 (RotaTeq®) ma być zastosowana (co jest zgodne z zasadami EBM, przedstawionymi m.in. w wytycznych GRADE).

Informację na temat wskaźników umieralności w poszczególnych państwach zaczerpnięto z dokumentu opublikowanego na stronie WHO „List of Member States by WHO region and mortality stratum”.² Światowa Organizacja Zdrowia dokonała podziału państw członkowskich na 5 grup (A, B, C, D i E) na podstawie wskaźników umieralności dzieci do lat 5 oraz mężczyzn w wieku 15-59 lat z 1999 roku (Tab. 3). Z przytoczonego dokumentu wynika, że poziom umieralności w Polsce wg klasyfikacji WHO wynosi B, natomiast wśród państw europejskich wyróżnia się kraje o poziomach umieralności: A, B i C (państwa o bardzo niskiej/niskiej umieralności dzieci do lat 5). Do państw o poziomie umieralności D i E, należą państwa o wysokiej umieralności dzieci do lat 5 (m.in. wszystkie państwa afrykańskie, Boliwia, Haiti, Indie, Nepal, Afganistan, Irak, Sudan).

Zdaniem autorów ograniczenie się w niniejszej analizie wyłącznie do wyników badań przeprowadzonych w państwach o poziomie umieralności B, ze względu na małą dostępność takich danych, nie dałoby wiarygodnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RV5 (RotaTeq®). Natomiast włączenie do analizy badań przeprowadzonych w państwach o poziomie umieralności D i E, skutkowałoby uwzględnieniem przy ocenie skuteczności RV5 czynników o dużym wpływie na życie dzieci w powyższych państwach, ale obserwowanych sporadycznie w Polsce (m.in. HIV/AIDS, niedożywienie, złe warunki sanitarne). Stąd w ramach niniejszej analizy przyjęto, że populację będą stanowiły niemowlęta z państw o poziomie umieralności odpowiadającym państwu europejskim, czyli A, B i C.

Tab. 3. Zasady ustalenia poziomu umieralności w danym państwie przyjęte w dokumencie WHO „List of Member States by WHO region and mortality stratum”.²

Poziom umieralności	Umieralność wśród dzieci do lat 5	Umieralność wśród dorosłych
A	Bardzo niska	Niska
B	Niska	Niska
C	Niska	Wysoka
D	Wysoka	Wysoka
E	Wysoka	Bardzo wysoka

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji danych korzystano z publikacji pełnotekstowych z badań klinicznych oraz wyników zamieszczonych na stronie internetowej rejestru badań klinicznych: clinicaltrials.gov. W przypadku badań opublikowanych, publikacja stanowiła główne źródło informacji o badaniu, a dane zamieszczone w rejestrze były jej uzupełnieniem. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zamieszczone w rejestrze ekstrahowano, jeśli dane zdarzenie niepożądane wystąpiło u co najmniej 5% dzieci w jednej z badanych grup.

Dane z doniesień klinicznych były ekstrahowane przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza (aneks 8.4) przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] a następnie

sprawdzone niezależnie przez drugiego badacza [REDACTED], pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4).³ Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 4).

Tab. 4

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Skuteczność analizowano w populacji dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepionki, natomiast bezpieczeństwo w populacji dzieci, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki. Powyższy sposób analizy danych jest analogiczny z analizą przeprowadzoną przez autorów badań klinicznych. W przypadku osobnych wyników dla dwóch następujących po sobie pełnych sezonów epidemicznych (dwóch lat obserwacji), wyniki analizowano oddzielnie dla pierwszego roku i dla drugiego roku po szczepieniu.

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®) zgodnie z zaleceniami QUOROM.⁴ Wykorzystywano program RevMan wersja 5.2.7.⁵

Punkty końcowe skuteczności w badaniach klinicznych były zmiennymi dychotomicznymi. Zarówno w badaniach jak i niniejszym raporcie stosowano miarę efektywności ochronnej szczepionek zwaną skutecznością szczepionki. Jest ona równa względnej redukcji ryzyka (ang. *relative risk reduction*, RRR) i można obliczyć ją ze wzoru:

$$1 - RR = 1 - (R_{\text{grupa zaszczepiona}} / R_{\text{grupa placebo}}),$$

gdzie RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*), a R – częstość występowania zapalenia żołądka i jelit spowodowanego zakażeniem rotawirusem w danej grupie.

W analizie skuteczności stosowano również miarę bezwzględną – bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *absolut risk reduction, ARR*), która odpowiada parametrowi różnica ryzyka (ang. *risk difference, RD*).

W analizie bezpieczeństwa w odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*).

W przypadku, gdy badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji, obliczano liczbę pacjentów, których należy zaszczepić, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat, NNT*).

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Przy znacznej niejednorodności badań ($I^2 > 75\%$) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie przeprowadzano łącznej analizy danych.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy)

Do dnia 02.01.2014 r. w wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase oraz innych bazy danych wymienionych w rozdziale 3.1 zidentyfikowano trzy przeglądy systematyczne (Soares-Weiser 2012 – przegląd Cochrane Collaboration, Soares-Weiser 2012 - raport dla WHO, Giaquinto 2011), w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki RV5 (RotaTeq®) w porównaniu z placebo lub brakiem szczepienia (Tab. 5)

Wszystkie odnalezione przeglądy wskazują na wysoką skuteczność szczepionki RV5 (RotaTeq®) w zapobieganiu przypadkom zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, również o ciężkim przebiegu. Zgodnie z wynikami powyższych przeglądów szczepienie dzieci szczepionką RV5 wiązało się ze zmniejszeniem liczby przypadków rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit wymagających hospitalizacji lub wizyty w oddziale pomocy doraźnej. Skuteczność ochronna szczepionki różniła się w zależności od populacji w badaniach klinicznych i była wyższa w państwach o niższych wskaźnikach umieralności dzieci i dorosłych. Analiza bezpieczeństwa w odnalezionych przeglądach nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia zgonu oraz poważnego zdarzenia niepożądanego, w tym wglębienia jelita, w grupie dzieci szczepionych RV5, w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Tab. 5. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności szczepionki Rotateq® (RV5) – przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski autorów przeglądu
<p>Soares-Weiser 2012 (Issue 11)⁶ przegląd Cochrane Collaboration</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom dopuszczonych do obrotu</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): The Cochrane Library (2012, Issue 5); Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register (maj 2012) Medline (1966 - maj 2012); Embase (1974 - maj 2012); Lilacs (1982 - maj 2012); Biosis (1926 - maj 2012); International Clinical Trials Registry Platform (maj 2012); Clinicaltrials.gov (maj 2012)</p>	<p>Populacja: dzieci</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko rotawirusom dopuszczone do obrotu w dowolnym państwie na świecie</p> <p>Komparator: placebo, brak szczepienia, inna szczepionka</p> <p>Punkty końcowe m.in.: biegunki rotawirusowe o ciężkim przebiegu; biegunki o ciężkim przebiegu i dowolnej etiologii; zgony; poważne zdarzenia niepożądane; wgłobienie jelita</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 41 badań RCT przeprowadzonych z udziałem 186 236 dzieci, w tym 12 badań RV5 (RotaTeq®) oraz 29 badań RV1 (Rotarix®)</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo RV5 (RotaTeq®) w populacji państw o niskiej umieralności (A i B wg klasyfikacji WHO2):</p> <p>W populacji dzieci poniżej 1. roku życia szczepionka RV5 zapobiega 87% przypadków ciężkiej biegunki rotawirusowej (RR=0,13; 95%CI: 0,04; 0,45; 3 badania; 2344 dzieci). Na podstawie wyników badania w Finlandii można stwierdzić, że szczepionka RV5 zapobiega 72% przypadków ciężkiej biegunki o dowolnej etiologii (RR=0,28; 95%CI: 0,16; 0,48; 1029 dzieci).</p> <p>W populacji dzieci poniżej 2. roku życia szczepionka RV5 zapobiega 82% przypadków ciężkiej biegunki rotawirusowej (RR=0,18; 95% CI: 0,07; 0,50; 3 badania; 3190 dzieci). Wyniki badania przeprowadzonego w Finlandii sugerują, że szczepionka RV5 w populacji dzieci do 2. roku życia zapobiega 96% przypadków ciężkiej biegunki o dowolnej etiologii (RR=0,04; 95%CI: 0,00; 0,70; 1029 dzieci).</p> <p>Analiza bezpieczeństwa nie wykazała aby szczepionka RV5 w porównaniu z placebo zwiększała ryzyko wystąpienia zgonu (RR=1,18; 95%CI: 0,67; 2,08; 8 badań; 73 603 dzieci), poważnego zdarzenia niepożądanego (RR=0,92; 95%CI: 0,84; 1,01; 7 badań; 71 638 dzieci) oraz wgłobienia jelita (RR=0,67; 95%CI: 0,34; 1,31; 11 badań; 74 874 dzieci).</p> <p>Wnioski z analizy 12 badań szczepionki RV5 (RotaTeq®) przeprowadzonych w państwach o wysokiej i niskiej umieralności:</p> <p>Szczepionka RV5 skutecznie zapobiega występowaniu biegunki rotawirusowej. Skuteczność ochronna szczepionki jest niższa w państwach o wyższym poziomie umieralności. Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym także wgłobienia jelita po szczepieniu.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski autorów przeglądu
<p>Soares-Weiser 2012 (raport dla WHO)⁷</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych programów szczepień z użyciem szczepionek RV1 i RV5 na podstawie wyników badań RCT i badań obserwacyjnych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy):</p> <p>w celu odnalezienia badań obserwacyjnych przeszukano bazy: Medline (1988 - kwiecień 2011; aktualizacja do lutego 2012); Embase (1988 - kwiecień 2011); Cochrane Library (2011, Issue 3); ISI Citation Indexes at Web of Science (do kwietnia 2011); LILACS (1988 - kwiecień 2011); Uppsala Monitoring System, WHO (do czerwca 2011);</p> <p>wyniki badań RCT zaczerpnięto z przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Cochrane Collaboration: Soares-Weiser 2012 (Issue 2)⁵²</p>	<p>Populacja: dzieci</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko rotawirusom dopuszczone do obrotu w dowolnym państwie na świecie</p> <p>Komparator: placebo, brak szczepienia, inna szczepionka</p> <p>Punkty końcowe: zgony ogółem; zgony z powodu biegunek; ocena zależności między liczbą dawek szczepionki przeciwwrotawirusowej a śmiertelnością; ocena wpływu wieku, w którym podano pierwszą dawkę szczepionki i wpływu przerw między dawkami na śmiertelność; ocena wpływu jednoczesnego podania innych szczepionek razem ze szczepionkami przeciwwrotawirusowymi na śmiertelność; poważne zdarzenia niepożądane; wgłobienia jelita</p> <p>Metodyka badań: RCT i obserwacyjne</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>43 badania RCT, w tym 12 badań RV5 (RotaTeq®) oraz 31 badań RV1 (Rotarix®); 46 badań obserwacyjnych, w tym 17 badań RV5, 21 badań RV1 oraz 14 badań przedstawiających łącznie wyniki dla RV1 i RV5</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo RV5 (Rota Teq®) w łącznej populacji badań klinicznych (wszystkie poziomy umieralności wg WHO):</p> <p>Nie wykazano większego ryzyka zgonu w łącznej populacji dzieci szczepionych RV5, a także w populacjach dzieci z państw o różnych poziomach umieralności.</p> <p>U dzieci poniżej 1 roku życia, szczepionka RV5 zapobiegała od 93% (95%CI: 49; 99; 2 badania; 1485 dzieci) przypadków ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w państwach z grupy o poziomie umieralności A wg klasyfikacji WHO do 64% (95%CI: 41; 78; 1 badanie; 4705 dzieci) w państwach z grupy E wg klasyfikacji WHO.</p> <p>Wśród dzieci do 2. roku życia szczepionka RV5 zapobiegała od 91% (95%CI: 66; 97; 2 badania; 2277 dzieci) przypadków ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w państwach z grupy o poziomie umieralności A wg klasyfikacji WHO do 39% (95%CI: 20; 54; 1 badanie; 4705 dzieci) w państwach z grupy E wg klasyfikacji WHO.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Wyniki badań RCT wskazują na większą skuteczność ochronną szczepionki RV5 względem ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit w państwach o niższych wskaźnikach umieralności (poziom A i B wg WHO) niż w państwach o wyższych wskaźnikach umieralności (poziom D i E wg WHO). Wyniki badań kliniczno-kontrolnych wskazują na to, że skuteczność ochronna RV5 jest większa po podaniu 3 dawek szczepionki niż po niepełnym cyklu szczepienia.</p> <p>Nie wykazano większego ryzyka zgonu, ani wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (także wgłobienia jelita) w łącznej populacji dzieci szczepionych RV5. Takiego ryzyka nie wykazano również w populacjach dzieci z państw o różnych poziomach umieralności.</p>

Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Analiza kliniczna.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski autorów przeglądu
<p>Giaquinto 2011⁸</p>	<p>Cel: ocena skuteczności praktycznej szczepionki RV5 i wpływu szczepień na zdrowie publiczne populacji USA, Europy i Australii</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Embase (01.2006 – 02.2010), PubMed (01.2006 – 02.2010)</p>	<p>Populacja: dzieci zamieszkałe w USA, Europie i Australii</p> <p>Interwencja: RV5 (RotaTeq®)</p> <p>Komparator: brak szczepienia</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność praktyczna szczepionki</p> <p>Metodyka badań: prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne</p> <p>Ograniczenia językowe: publikacje w języku angielskim, niemieckim, włoskim, francuskim i hiszpańskim</p> <p>Stan publikacji: publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne</p>	<p>Włączone badania: 6 badań przedstawiających skuteczność praktyczną, 3 badania przedstawiające skuteczność praktyczną i wpływ na zdrowie publiczne, 20 przedstawiających wyłącznie wpływ na zdrowie publiczne</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Skuteczność praktyczna szczepionki RV5 względem rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit osiągała w badaniach wartość do 100% (95%CI: 85-100) i różniła się w zależności od populacji badania. Wysoka skuteczność szczepionki RV5 wiązała się ze zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit.</p> <p>Wyniki badań raportujących wpływ szczepionki RV5 na zdrowie publiczne, wskazują na mniejszą zapadalność na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit od momentu rozpoczęcia szczepień, rzadsze korzystanie z pomocy medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit (zmniejszenie hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem nawet do 90%), zmniejszenie nasilenia i czasu trwania sezonu zwiększonej zapadalności na biegunki wirusowe oraz prawdopodobnie na indukcję odporności stada.</p>

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

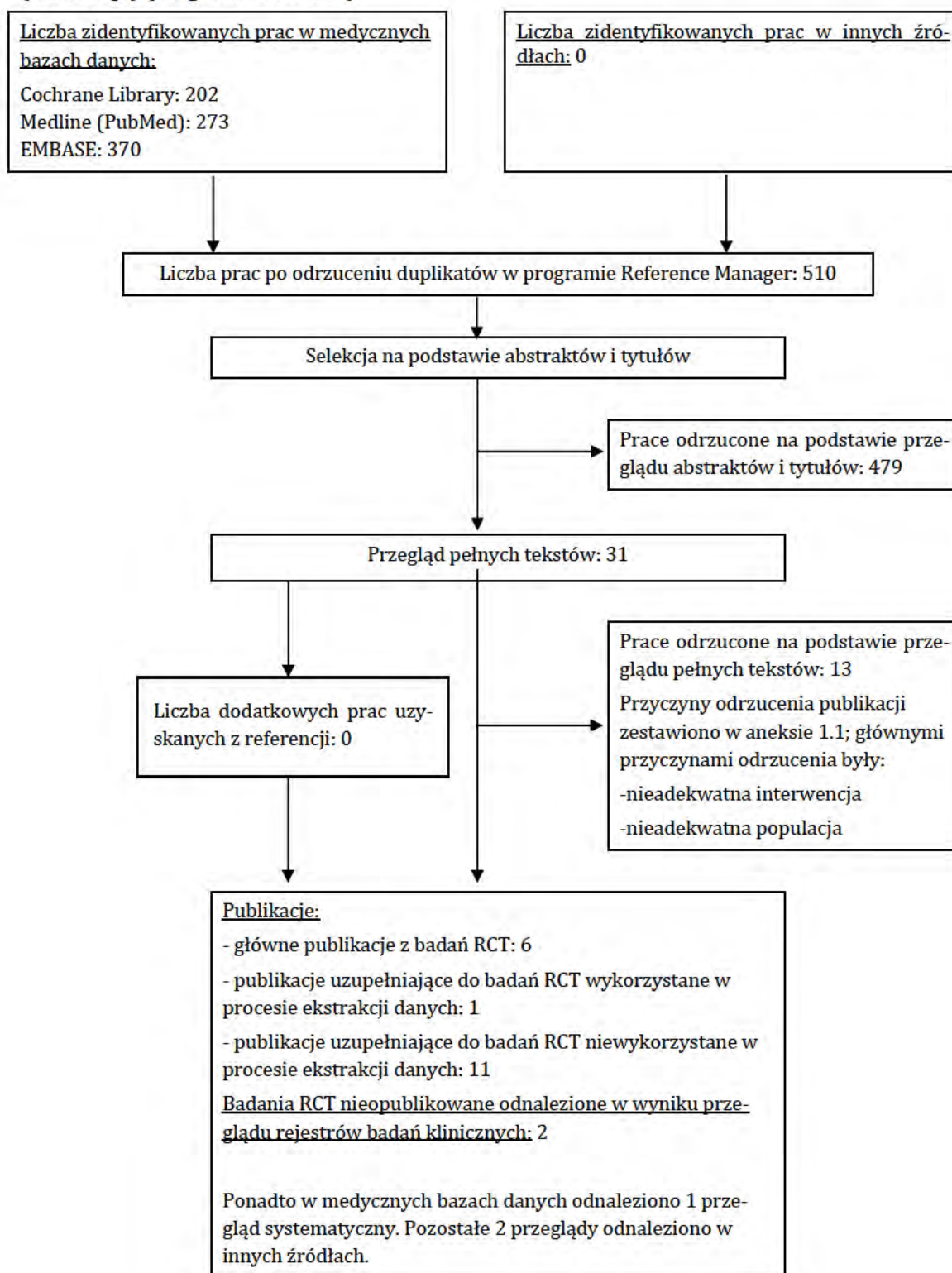
W wyniku systematycznego przeszukiwania 3 medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase zidentyfikowano 31 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. W wyniku oceny pełnych tekstów odrzucono 13 publikacji. Odrzucone publikacje przedstawiają wyniki 4 badań klinicznych (Clark 2003, Clark 2004, Vesikari, Clark 2006 i NCT00362648). Dla dwóch pierwszych badań powodem odrzucenia była nieadekwatna interwencja - liczba reasortantów ludzko-bydłęcych w podawanej szczepionce była mniejsza w porównaniu z RV5 (RotaTeq®). Dla pozostałych dwóch badań powodem była niezgodna z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego charakterystyka populacji docelowej. W badaniu Vesikari, Clark 2006 pierwszą dawką RV5 szczepiono dzieci starsze niż jest to zalecane w ChPL.⁹ Natomiast w badaniu NCT00362648 w czterech z pięciu uczestniczących państwach (Ghana, Kenia, Mali i Bangladesz) poziom umieralności, zgodnie z danymi WHO2, jest wyższy niż w Europie. Odrzucone publikacje wraz z dokładniejszym opisem powodów odrzucenia zestawiono w aneksie 1.1.

Pozostałe 18 z 31 odnalezionych prac przedstawia wyniki 6 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (Block 2007, Ciarlet 2009, Iwata 2013, Kim 2008, Vesikari 2006, Zaman 2010). Dane na potrzeby raportu ekstrahowano jedynie z 7 publikacji (aneks 8.6.1), gdyż pozostałe prace w większości przedstawiają wyniki dla podgrup pacjentów, a nie całej populacji badania. Publikacje niewykorzystane w procesie ekstrakcji danych wraz z zagadnieniem przedstawionym w pracy zestawiono w aneksie 8.6.2.

Dodatkowo w wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials) odnaleziono 2 badania nieopublikowane (NCT00092456, NCT00953056), które zakwalifikowano do analizy klinicznej.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®) (diagram PRISMA¹⁰).



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego włączono 8 badań klinicznych szczepionki przeciwko rotawirusowi RV5 (RotaTeq®) (Tab. 6). We wszystkich badaniach komparatorem RV5 było placebo. Łącznie w zakwalifikowanych badaniach wzięło udział 73 670 niemowląt. W największym badaniu uczestniczyło 69 274 niemowląt (Vesikari 2006), podczas gdy w najmniejszym 48 niemowląt (NCT00953056).

Jedno z włączonych badań przeprowadzono tylko w jednym ośrodku (NCT00953056), a pozostałe badania były wieloośrodkowe. Ośrodki biorące udział w badaniach były rozmieszczone na całym świecie. Trzy z włączonych badań przeprowadzono w państwach europejskich i USA (Block 2007, Ciarlet 2009, NCT00092456), 4 w państwach azjatyckich (Iwata 2013 – Japonia, Kim 2008 – Korea Południowa, NCT00953056 – Chiny, Zaman 2010 – Wietnam), natomiast jedno badanie (Vesikari 2006) przeprowadzono w 12 państwach rozmieszczonych w Europie, Azji, Ameryce Łacińskiej, Ameryce Północnej i na Karaibach.

Wszystkie badania oprócz jednego (Vesikari 2006) przeprowadzono w państwach, w których poziom umieralności zgodnie z klasyfikacją WHO nie był niższy niż C. Jedynie w badaniu Vesikari 2006, jedno z 12 państw – Gwatemala, ma umieralność na poziomie D według klasyfikacji WHO. Populacja z Gwatemali w porównaniu z populacją całego badania jest niewielka (odpowiednio N=350 i N=69 274 dzieci), dlatego badanie zostało włączone do niniejszej analizy.

Badania włączone do analizy klinicznej różniły się okresem obserwacji. Badania, w których raportowano wyniki dotyczące skuteczności były dłuższe od pozostałych i okres obserwacji wynosił w nich od roku do dwóch lat (jeden do dwóch sezonów epidemicznych po zaszczepieniu). Okres raportowania zdarzeń niepożądanych był podobny między badaniami i wynosił do 14 lub 42 dni po każdej dawce szczepionki. W większości badań zgony oraz poważne zdarzenia niepożądane raportowano przez cały okres trwania badania.

We wszystkich badaniach maksymalny wiek dziecka w momencie podania pierwszej dawki szczepionki wynosił 12 tygodni.

We wszystkich badaniach cały cykl szczepienia obejmował 3 dawki szczepionki RV5 podawane w odstępach co 4-10 tygodni. W jednym badaniu (Ciarlet 2009) w obu grupach jednocześnie z RV5 szczepiono szczepionką sześciowalentną (Infanrix™ Hexa) przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio-myelitis i Haemophilus influenzae typ b. W większości badań podanie innych, zalecanych szczepionek nie było przeciwwskazane, z wyjątkiem szczepionki przeciwko wirusowi polio.

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków; poziom umieralności wg WHO	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Block 2007 ^{11,12}	27 w USA, 3 w Finlandii; poziom umieralności wg WHO: A	1312 zrandomizowani, 1310 otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki; 150 subpopulacja, w której oceniono immunogenność	jeden sezon epidemiczny; okres oceny skuteczności do 1 roku po szczepieniu; okres oceny immunogenności do 42 dni po 3 dawce szczepionki; okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 7 i 42 dni po każdej dawce szczepionki (zgony oraz poważne zdarzenia niepożądane, w tym wgłobienia jelita dokumentowano do końca trwania badania)	zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tygodni	3 doustne dawki szczepionki RotaTeq® (jedna dawka 2-ml. zawiera ok. $1,1 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych (co 28-70 dni) (N=651)	placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (N=661)	112 (8,5%) (8,9% w grupie RV5 i 8,2% w grupie placebo)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
Ciarlet 2009 ^{13,14}	26, Austria, Belgia, Niemcy; poziom umieralności wg WHO: A	403 zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki	ocena immunogenności do 42 ± 3 dni po ostatniej dawce szczepionki; okres oceny bezpieczeństwa wynosił 7 i 14 dni po każdej dawce szczepionki (poważne zdarzenia niepożądane, w tym wgłobienia jelita dokumentowano do końca trwania badania)	zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tygodni	3 doustne dawki szczepionki RotaTeq® (jedna dawka 2-ml. zawiera ok. $1,0 \times 10^8$ jednostek infekcyjnych) + 3 dawki szczepionki sześciowalentnej* (Infanrix™ Hexa, 0,5 ml). Szczepionki podano w 2, 3 i 4 miesiącu życia dzieci (przerwy między dawkami wynosiły 4-6 tyg.) (N=201)	placebo + 3 dawki szczepionki sześciowalentnej (Infanrix™ Hexa, 0,5 ml) dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (N=202)	16 (4,0%) (4,5% w grupie RV5 + Hexa i 3,5% w grupie placebo + Hexa)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków; poziom umiæralności wg WHO	Liczebnoœæ populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Iwata 2013 ^{15,16}	32, Japonia; poziom umiæralności wg WHO: A	762 zrandomizowani, 761 otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki	jeden sezon epidemiczny; mediana czasu obserwacji wynosiła 191 dni w grupie RV5 i 189 dni w grupie placebo; okres oceny bezpieczeñstwa wynosił 7 i 14 dni po ka¿dej dawce szczepionki (powa¿ne dziañania niepo¿ądane zwiãzane ze szczepieniem, zgony oraz wgłobienia jelita dokumentowano prze cały okres trwania badania)	zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tygodni	3 doustne dawki szczepionki RotaTeq® (2 ml) podawane w odstępach 28-70 dniowych, pierwsza dawka podana miêdzy 6-12 tyg. życia dziecka, 3 dawka podana przed ukoñczeniem 32. tyg. życia (N=381)	placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (N=381)	28 (3,7%) (3,4% w grupie RV5 i 3,9% w grupie placebo)	wielooœrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodã podwójnie ślepej próby; równoległe
Kim 2008 ^{17,18}	8, Korea Południowa; poziom umiæralności wg WHO: B	178 zrandomizowani i otrzymali co najmniej jednã dawkę szczepionki	okres oceny immunogenności wynosił 14 dni po podaniu 3. dawki szczepionki; okres oceny bezpieczeñstwa wynosił 14 i 42 dni po ka¿dej dawce szczepionki	zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tygodni	3 doustne dawki szczepionki RotaTeq® (jedna dawka 2-ml. zawiera ok. od $6,9 \times 10^7$ do $8,6 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych (N=115)	placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (N=63)	7 (3,9%) (4,4% w grupie RV5 i 3,2% w grupie placebo)	wielooœrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodã podwójnie ślepej próby; równoległe

Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Analiza kliniczna.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków; poziom umiERALNOŚCI wg WHO	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Vesikari 2006 ^{19,20}	11 państw: Belgia, Kostaryka, Finlandia, Niemcy, Gwatemala, Włochy, Jamajka, Meksyk, Portoryko, Szwecja, Tajwan, USA; poziom umiERALNOŚCI wg WHO: A, B i D (Gwatemala; N=350)	69 274 zrandomizowani, 68 038 otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki (populacja, w której oceniono bezpieczeństwo pod kątem poważnych zdarzeń niepożądanych m.in. wglądzeń jelita); 5 673 subpopulacja, w której oceniono skuteczność (4512 obserwowano przez rok, 1569 obserwowano przez 2 lata); 9605 subpopulacja, w której oceniono bezpieczeństwo pod kątem wszystkich zdarzeń niepożądanych	większość pacjentów była obserwowana przez jeden sezon epidemiczny, część obserwowano przez 2 sezony; okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 7 i 42 dni po każdej dawce szczepionki; immunogenność oceniono 14 dni po 3 dawce szczepionki (poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem, zgony oraz wglądzenia jelita dokumentowano przez rok po pierwszej dawce szczepionki)	zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tygodni	3 doustne dawki szczepionki RotaTeq® (jedna dawka 2 ml. zawiera od $6,7 \times 10^7$ do $12,4 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych (N=34644)	placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (N=34630)	10 064 (14,5%) (14,4% w grupie RV5 i 14,6% w grupie placebo)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków; poziom umiæralności wg WHO	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Zaman 2010 ^{21,22**}	więcej niż jeden ośrodek, Wietnam; poziom umiæralności wg WHO: B	900 -kohorta Wietnamu kwalifikująca się do analizy, w całym badaniu wzięły udział 7504 niemowlęta	mediana czasu obserwacji mierzonego od 14. dnia po podaniu 3 dawki szczepionki/placebo wyniosła 496 dni; ostre epizody choroby układu pokarmowego dokumentowano do zakończenia badania; okres oceny bezpieczeństwa wynosił 14 dni po każdej dawce szczepionki (poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem oraz zgony dokumentowano do końca trwania badania)	niemowlęta między 4 a 12 tygodniem życia	3 doustne dawki szczepionki RotaTeq® (jedna dawka 2-ml. zawiera ok. 2×10^7 jednostek infekcyjnych w przeliczeniu na reasortant rotawirusa) podane ok. 6., 10. i 14. tygodnia życia dziecka (N=450)	placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (N=450)	bd dla Wietnamu	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
NCT00092456 ²³	10, USA; poziom umiæralności wg WHO: A	793	okres oceny immunogenności wynosił 42 dni po podaniu 3 dawki szczepionki; okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 42 dni po każdej dawce szczepionki	zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tygodni	3 doustne dawki szczepionki RotaTeq® podawane w odstępach 4-10 tygodniowych (28-70-dniowych) z każdej szarży; Szarża1 $\sim 8,81 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych/dawkę (N=226); Szarża2 $\sim 8,01 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych/dawkę (N=225); Szarża3 $\sim 6,91 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych/dawkę (N=229)	placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (N=113)	87 (11,0%) (11,1% w pogrupie RV5 szarża1, 7,5% w pogrupie RV5 szarża2, 12,7% w podgrupie RV5 szarża3 i 14,2% w grupie placebo)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe

Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Analiza kliniczna.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków; poziom umieralności wg WHO	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy niekończyli badania, n (%)	Metoda badania
NCT009530 56 ²⁴ ***	1, Chiny; poziom umieralności wg WHO: B	48 zrandomizowani (kohorta III-niemowlęta)	okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 14 dni po każdej dawce szczepionki	zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tygodni	3 doustne dawki szczepionki RotaTeq® (2 ml) podane w odstępach 28-70-dniowych; 3 dawka podana przed ukończeniem przez dziecko 32. tygodnia życia. (N=24)	placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (N=24)	6 (12,5%) (8,3% w grupie RV5 i 16,7% w grupie placebo)	jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
<p>* Infanrix™ Hexa jest szczepionką sześciowalentną przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus influenzae typ b</p> <p>** Publikacja przedstawia wyniki dla kohorty z Azji badania NCT00362648 przeprowadzonego w 5 państwach: Ghana, Kenia, Mali, Bangladesz, Wietnam. Tylko Wietnam, z państw biorących udział w badaniu kwalifikuje się do niniejszej analizy ze względu na kryterium: poziom umieralności wg WHO.</p> <p>***Badanie przeprowadzono w 3 kohortach różniących się wiekiem pacjentów . Łącznie w badaniu wzięły udział 144 osoby.</p>								

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją (Tab. 7). Badania otrzymały od 3 do 5 punktów w skali Jadad. Niższe oceny w skali Jadad nie wynikały z błędów metodologicznych lecz z braku opisu metod randomizacji i/lub zaślepienia. Średnia ocena w skali Jadad ze wszystkich badań wyniosła 4 punkty co świadczy o umiarkowanej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu.

W trzech badaniach (Kim 2008, NCT00092456, NCT00953056) grupy różniły się w momencie randomizacji odsetkiem chłopców, w jednym z nich dodatkowo również wiekiem niemowląt (Kim 2008).

W badaniach, w których raportowano wystąpienia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit (Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006, Zaman 2010) główną analizą skuteczności była analiza PP, obejmująca niemowlęta, które otrzymały 3 dawki szczepionki/placebo. Dodatkową analizą skuteczności była analiza ITT/ACA, uwzględniająca wszystkie niemowlęta, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki/placebo. We wszystkich 8 włączonych badaniach dla punktów końcowych bezpieczeństwa przeprowadzano analizę ITT/ACA.

Wszystkie badania były sponsorowane przez firmę Merck Sharp & Dohme Corp.

Szczegółową ocenę wiarygodności zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®): według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad			Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania						Punktacja sumaryczna wg Jadad
Block 2007	pacjentów do grup przydzielano w proporcji 1:1; schemat randomizacji wygenerowano komputerowo	2	2	1*po uwzględnieniu inf. ze strony clinicaltrials.gov	5	Tak	IIA	superiority	analiza PP (uwzględniająca niemowlęta które nie złamały protokołu np.: otrzymały 3 dawki leku); analiza ITT/ACA (uwzględniająca wszystkie niemowlęta, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki)	Merck Sharp & Dohme Corp.
Ciarlet 2009	pacjentów do grup przydzielano w proporcji 1:1;	1	1	1*po uwzględnieniu informacji ze strony clinicaltrials.gov	3	Tak	IIA	noninferiority	analiza bezpieczeństwa ITT	Merck Sharp & Dohme Corp.
Iwata 2013	pacjentów do grup przydzielano w proporcji 1:1; schemat randomizacji wygenerowano komputerowo	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	PP (uwzględniająca niemowlęta które nie złamały protokołu np.: otrzymały 3 dawki leku)	Merck Sharp & Dohme Corp.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Kim 2008	pacjentów do grup przydzielano w proporcji 2:1;	1	2	1*po uwzględnieniu inf ze strony clinicaltrials.gov	4	grupy różniły się odsetkiem chłopców (60% w grupie RV5 i 52,4% w grupie placebo) oraz wiekiem	IIA	noninferiority	analiza bezpieczeństwa ITT/ACA (oprócz jednego pacjenta)	Merck Sharp & Dohme Corp.
Vesikari 2006	pacjentów do grup przydzielano w proporcji 1:1	1	2	1	4	Tak	IIA	dla skuteczności - superiority; dla bezpieczeństwa - noninferiority	analiza PP (uwzględniająca niemowlęta które nie złamały protokołu, np.: otrzymały 3 dawki leku); analiza ITT/ACA (uwzględniająca wszystkie niemowlęta, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki)	Merck Sharp & Dohme Corp.
Zaman 2010	randomizacja blokowa (wielkość bloku=6); schemat randomizacji wygenerowano komputerowo; pacjentów do grup przydzielano w proporcji 1:1	2	2	1**przedstawione dla całej populacji badania	5	Tak	IIA	superiority	analiza PP (uwzględniająca niemowlęta które nie złamały protokołu, np.: otrzymały 3 dawki leku), analiza ITT/ACA (uwzględniająca wszystkie niemowlęta, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki)	Merck Sharp & Dohme Corp.

Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Analiza kliniczna.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
NCT00092456	bd	1	1	1	3	grupy różniły się odsetkiem chłopców (52,4% w grupie RV5 i 61,9% w grupie placebo)	IIA	bd	ITT/ACA	Merck Sharp & Dohme Corp.
NCT00953056	bd	1	1	1	3	grupy różniły się odsetkiem chłopców (66,7% w grupie RV5 i 54,2% w grupie placebo)	IIA	bd	ITT/ACA	Merck Sharp & Dohme Corp.
*do analizy włączano również niemowlęta, u których wcześniej niż 14 dni po 3 dawce szczepionki wystąpiło rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit potwierdzone klinicznie i laboratoryjnie, mimo braku potwierdzenia naturalnej przyczyny choroby										

4.2.3 Opis populacji

Do większości badań kwalifikowano zdrowe niemowlęta między 6. a 12. tygodniem życia. Tylko do jednego badania (Zaman 2010) kwalifikowano niemowlęta od 4. tygodnia życia, jednak pierwszą dawkę szczepionki podano około 6. tygodnia życia dziecka. W 6 z 8 badań kryterium wykluczenia było otrzymanie w trakcie badania lub na krótko przed pierwszą dawką szczepionki RV5 (maksymalnie 42 dni przed) doustnej szczepionki przeciwko wirusowi polio. Dokładny opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badań przedstawiono w Tab. 8.

Połowa z zakwalifikowanych badań została przeprowadzona z udziałem dzieci pochodzenia azjatyckiego (Iwata 2013, Kim 2008, NCT00953056, Zaman 2010). W pozostałych badaniach większość stanowiły dzieci rasy białej. Rozkład płci w badaniach był równomierny. W największym badaniu przeprowadzonym z udziałem 73 670 niemowląt (Vesikari 2006) oraz w subpopulacjach tego badania, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo RV5, rozkład wieku oraz płci między grupami był zbliżony. Jednakże w łącznej populacji badania Vesikari 2006 w porównaniu z subpopulacjami większy udział stanowili Latynosi oraz dzieci rasy czarnej, a mniejszy rdzenni Amerykanie.

Szczegółową charakterystykę populacji w badaniach zestawiono w Tab. 9.

Tab. 8. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Block 2007	zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia;	niemowlęta, które otrzymały lub miały otrzymać doustną szczepionkę przeciwko wirusowi polio w dowolnym momencie trwania badania lub w ciągu 42 dni przed pierwszą dawką szczepionki RotaTeq (podanie innych zarejestrowanych szczepionek zalecanych dzieciom było dozwolone); przebyte: choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jeli; podejrzenie lub stwierdzenie upośledzenia funkcji immunologicznych; gorączka w dniu podania szczepionki; wcześniejsze szczepienie przeciwko rotawirusom; przewlekła biegunka; zaburzenia prawidłowego rozwoju;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Ciarlet 2009	zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia;	przebyte: choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju, napady padaczkowe; niemowlęta urodzone przez kobiety z wynikiem pozytywnym dla antygenu wirusowego HBsAg; podejrzenie lub stwierdzenie upośledzenia funkcji immunologicznych; aktywna choroba przewodu pokarmowego potwierdzona klinicznie; otrzymanie przed rozpoczęciem badania szczepionki przeciwko rotawirusom, wirusowi polio, tężcowi, ksztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i Hib; temperatura mierzona w odbyciu powyżej 38,1 C w momencie szczepienia;
Iwata 2013	zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia pochodzenia japońskiego, które nie otrzymały wcześniej ani jednej dawki szczepionki przeciwko rotawirusom;	przebyte: choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju, czynna choroba przewodu pokarmowego; otrzymanie doustnej szczepionki przeciwko wirusowi polio (OPV) lub szczepionki przeciwko gruźlicy Bacillus Calmette - Guérin (BCG) w ciągu 27 dni przed podaniem pierwszej dawki szczepionki lub placebo, zgodnie z japońskimi wytycznymi szczepień ochronnych; poza OPV i BCG nie było przeciwwskazań co do innych szczepień ochronnych podczas trwania badania;
Kim 2008	zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia pochodzenia koreańskiego;	niemowlęta, które otrzymały lub miały otrzymać doustną szczepionkę przeciwko wirusowi polio w dowolnym momencie trwania badania lub na 42 dni przed pierwszą dawką szczepionki RotaTeq (nie było przeciwwskazań co do innych szczepień ochronnych podczas trwania badania); w wywiadzie: wrodzone choroby brzucha, wgłobienia jelita, operacje jamy brzucha, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit; trwająca przewlekła biegunka lub stwierdzone zaburzenia prawidłowego rozwoju; aktywna choroba przewodu pokarmowego potwierdzona klinicznie;
Vesikari 2006	zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia;	niemowlęta, które otrzymały szczepionkę przeciwko wirusowi polio w ciągu 42 dni przed planowaną pierwszą dawką szczepionki RotaTeq, lub które miały otrzymać szczepionkę w trakcie trwania badania (podanie innych zarejestrowanych szczepionek zalecanych dzieciom było dozwolone);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Zaman 2010	niemowlęta między 4 a 12 tygodniem życia;	kliniczne objawy aktywnej choroby układu pokarmowego; uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub planowany udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 6 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki szczepionki RotaTeq/placebo; podanie innych zarejestrowanych szczepionek zalecanych dzieciom, również przeciwko wirusowi polio, było dozwolone;
NCT00092456	zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia;	przebyte: choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju; podejrzenie lub stwierdzenie upośledzenia funkcji immunologicznych; gorączka w dniu podania szczepionki; przebyte szczepienie przeciwko rotawirusom;
NCT00953056	zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia pochodzenia chińskiego.	przyjmowanie żywych szczepionek na 14 dni przed i po szczepionce RotaTeq/placebo; przebyte szczepienie przeciwko rotawirusom; podwyższona temperatura, temperatura mierzona pod pachą $\geq 37,1$ C, na 24h przed podaniem szczepionki RotaTeq/placebo; przebyte lub trwające choroby układu pokarmowego; upośledzenie odporności.

Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).

Badanie	Interwencja	Chłopcy, n (%)	Wiek w momencie włączenia do badania (tygodnie), średnia±SD, mediana (zakres)	Rasa lub grupa etniczna, n (%)						
				biała	Latynosi	czarna	mieszana	Azjaci	Rdzenni Amerykanie	inna
Block 2007	RV5 (N=651)	347 (53,3)	10,0 (6-13)	525 (80,6)	79 (12,1)	21 (3,2)	17 (2,6)	-	-	9 (1,4)
	placebo (N=661)	338 (51,1)	9,0 (6-13)	540 (81,7)	77 (11,6)	23 (3,5)	15 (2,3)	-	-	6 (0,9)
Ciarlet 2009	RV5 + Hexa (N=201)	97 (48,3)	8,9±1,66; 9 (5-17)	186 (92,5)	-	10 (5,0)	1 (0,5)	4 (2,0)	-	-
	placebo + Hexa (N=202)	100 (49,5)	8,7±1,6; 9 (6-12)	187 (92,6)	-	11 (5,4)	2 (1,0)	2 (1,0)	-	-
Iwata 2013	RV5 (N=380)	207 (54,5)	7,6±1,7; 7,0 (6-12)	-	-	-	-	380 (100)	-	-
	placebo (N=381)	199 (52,2)	7,5±1,6; 7,0 (6-12)	-	-	-	-	381 (100)	-	-
Kim 2008	RV5 (N=115)	69 (60,0)	(6-12+)* mediana dla obu grup 9 tygodni	-	-	-	-	115 (100)	-	-
	placebo (N=63)	33 (52,4)	(6-12)	-	-	-	-	63 (100)	-	-
Vesikari 2006 (cała populacja badania)	RV5 (N=34644)	17586 (50,8)	9,8±1,4; 10 (3-13)	23772 (68,6)	4963 (14,3)	2908 (8,4)	1815 (5,2)	536 (1,5)	531 (1,5)	119 (0,3)
	placebo (N=34630)	17529 (50,6)	9,8±1,4; 10 (1-16)	23788 (68,7)	4911 (14,2)	2941 (8,5)	1817 (5,2)	552 (1,6)	514 (1,5)	107 (0,3)

Badanie	Interwencja	Chłopcy, n (%)	Wiek w momencie włączenia do badania (tygodnie), średnia±SD, mediana (zakres)	Rasa lub grupa etniczna, n (%)						
				biała	Latynosi	czarna	mieszana	Azjaci	Rdzeni Amerykanie	inna
Vesikari 2006 (subpopulacja, w której oceniono skuteczność)	RV5 (N=2841)	1462 (51,5)	9,7±1,6; 10 (3-13)	1854 (65,3)	282 (9,9)	49 (1,7)	126 (4,4)	18 (0,6)	510 (18,0)	2 (0,1)
	placebo (N=2845)	1467 (51,6)	9,7±1,5; 10 (4-13)	1,885 (66,3)	251 (8,8)	58 (2,0)	143 (5,0)	12 (0,4)	492 (17,3)	4 (0,1)
Vesikari 2006 (subpopulacja, w której oceniono bezpieczeństwo)	RV5 (N=4826)	2482 (51,4)	9,7±1,4; 10 (3-13)	3052 (63,2)	499 (10,3)	209 (4,3)	305 (6,3)	221 (4,6)	512 (10,6)	28 (0,6)
	placebo (N=4821)	2491 (51,7)	9,7±1,4; 10 (4-13)	3031 (62,9)	486 (10,1)	237 (4,9)	304 (6,3)	237 (4,9)	493 (10,2)	33 (0,7)
Zaman 2010	RV5 (N=450)	249 (55)	9,7±1,2; 9,9 (IQR: 7,3-12,0)	-	-	-	-	450 (100)	-	-
	placebo (N=450)	247 (55)	9,7±1,3; 9,7 (IQR: 7,4-11,9)	-	-	-	-	450 (100)	-	-
NCT00092456	RV5 szarża1 (N=226)	108 (47,8)	(6-12+)*	139 (61,5)	57 (25,2)	13 (5,8)	10 (4,4)	-	-	7 (3,1)
	RV5 szarża2 (N=225)	127 (56,4)	(6-12+)*	144 (64,0)	49 (21,8)	11 (4,9)	10 (4,4)	-	-	11 (4,9)
	RV5 szarża3 (N=229)	121 (52,8)	(6-12+)*	147 (64,2)	52 (22,7)	6 (2,6)	16 (7,0)	-	-	8 (3,5)
	placebo (N=113)	70 (61,9)	(6-12)	68 (60,2)	28 (24,8)	5 (4,4)	6 (5,3)	-	-	6 (5,3)
NCT00953056	RV5 (N=24)	16 (66,7)	(6-12)	-	-	-	-	24 (100)	-	-
	placebo (N=24)	13 (54,2)	(6-12)	-	-	-	-	24 (100)	-	-

*jeden pacjent w grupie był w momencie podania pierwszej dawki szczepionki/placebo w wieku powyżej 12 tygodni

4.2.4 Opis punktów końcowych

Tab. 10 przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy.

W czterech z ośmiu badań (Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006, Zaman 2010) raportowano zarówno punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Natomiast w pozostałych 4 badaniach raportowano wyłącznie wyniki dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa.

Do zbierania informacji o zdarzeniach niepożądanych w trakcie badań używano dwóch metod: pasywnych (np.: dzienniczki do wypełniania przez rodziców) i/lub aktywnych (bezpośredni kontakt z rodzicami). W trzech badaniach użyto zarówno metod pasywnych, jak i aktywnych (Block 2007, Ciarlet 2009, Zaman 2010), w jednym badaniu jedynie metody aktywnej (Vesikari 2006), w dwóch wyłącznie metody pasywnej (Iwata 2013, Kim 2008), a dla pozostałych dwóch badań nie przedstawiono informacji o sposobie zbierania danych o bezpieczeństwie (NCT00092456, NCT00953056).

Sposób oceny nasilenia objawów rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit w badaniach: Block 2007, Iwata 2013 oraz Vesikari 2006 przedstawiono w Tab. 11. W badaniu Zaman do oceny przebiegu choroby użyto 20-punktowego zmodyfikowanego przez Vesikari systemu oceny klinicznej, w którym wynik ≥ 11 oznacza ciężkie nasilenie objawów choroby.²⁵

Tab. 10. Zestawienie punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Block 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o dowolnym nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo; <p>Chorobę diagnozowano wg kryteriów: a) ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24h i/lub silne wymioty; b) wykrycie antygeny rotawirusa w próbce kału za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA). Genotyp rotawirusa G1, G2, G3 i G4 potwierdzano metodą RT-PCR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz wyłącznie ciężkim nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo; <p>Przy ocenie nasilenia choroby uwzględniano nasilenie i czas trwania objawów tj.: gorączka, wymioty, biegunka, zmiany w zachowaniu. Każdy epizod był oceniany w 24-punktowej skali Clark'a, gdzie wynik ≤ 8 oznaczał łagodny, >8 umiarkowany do ciężkiego a >16 ciężki przebieg zapalenia żołądka i jelit;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P[8], G6 i P[5] (szczep rotawirusa cieląt WC3 posiada serotyp G6 i genotyp P[5]) oraz immunoglobulin A przeciwwirusowych; • Serokonwersja; • Bezpieczeństwo, w tym poważne zdarzenia niepożądane.
Ciarlet 2009	Immunogenność szczepionki RotaTeq® i szczepionki sześciowalentnej* (Infanrix™ Hexa) podawanych jednocześnie.	Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Iwata 2013	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym (G1, G2, G3, G4 oraz serotypy G związane z P1A np.: G9), które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo. <p>Chorobę diagnozowano wg kryteriów: ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24h i/lub silne wymioty oraz detekcja rotawirusa typu dzikiego w próbce kału uzyskanej w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów choroby (obecność antygeny rotawirusa potwierdzano za pomocą testu immunoenzymatycznego, a serotypy rotawirusa identyfikowano metodą RT-PCR).</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły do 14 dni po podaniu każdej z dawek szczepionki. 	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem serotypem szczepionkowym rotawirusa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz wyłącznie ciężkim nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo; <p>Nasilenie choroby oceniano wg 24-punktowego systemu klinicznego opartego na nasileniu oraz czasie trwania objawów: gorączka ($\geq 38,1^{\circ}\text{C}$, temperatura w odbytnicy), wymioty, biegunka, zmiany w zachowaniu - wynik powyżej 16 punktów oznaczał ciężki przebieg choroby, wynik od 9 do 16 oznaczał umiarkowany do ciężkiego przebieg choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane przez naturalnie występujący szczep rotawirusa (bez względu na serotyp), które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki; Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit (RVGE) wywołane przez serotyp szczepionkowy wymagające pomocy lekarskiej; Objawy odwodnienia lub konieczność podania terapii nawadniającej podczas epizodu RVGE wywołanego serotem szczepionkowym.
Kim 2008	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P1A i przeciwwirusowych IgA. 	<ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Vesikari 2006	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wgłobienia jelita, które wystąpiło do 42 dni od podania szczepionki/placebo; <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o dowolnym nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo podczas pierwszego sezonu epidemicznego. <p>Chorobę diagnozowano wg kryteriów: ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24h lub silne wymioty oraz potwierdzona obecności antygeny rotawirusa testem immunoenzymatycznym w próbce kału uzyskanej w ciągu 14 dni od wystąpienia objawów choroby. Serotypy rotawirusa identyfikowano metodą RT-PCR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o dowolnym nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo podczas drugiego sezonu epidemicznego. Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o ciężkim nasileniu objawów oraz o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo; Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem wymagające hospitalizacji/wizyty w oddziale pomocy doraźnej, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo; Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P[8] i przeciwwirusowych IgA; <p>Nasilenie choroby oceniano wg atestowanego 24-punktowego systemu klinicznego opartego na nasileniu oraz czasie trwania objawów: gorączka, wymioty, biegunka, zmiany w zachowaniu; wynik powyżej 16 punktów oznaczał ciężki przebieg choroby, wynik od 9 do 16 oznaczał umiarkowany do ciężkiego przebieg choroby.</p>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<p>Zaman 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o dowolnym serotypie, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo. <p>Chorobę definiowano jako ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24h lub silne wymioty. Antygen rotawirusa w próbkach kału wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego. Dziki szczep rotawirusa potwierdzano metodą RT-PCR, przez identyfikację genotypu VP6. Nasilenie objawów choroby oceniano wg 20-stopniowego zmodyfikowanego systemu oceny klinicznej Vesikari, gdzie wynik ≥ 11 świadczący o ciężkim przebiegu choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o dowolnym nasileniu; • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o nasileniu objawów >15 i >19 punktów wg systemu Vesikari; • Ciężkie rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit z podziałem na serotyp rotawirusa; • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem, które wystąpiło pomiędzy dawkami szczepionki; • Ciężkie zapalenie żołądka i jelit o dowolnej etiologii; • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem z wynikiem ≥ 17 w 24-punktowym systemie oceny klinicznej wg Clark'a; • Immunogenność pod kątem antygenów specyficznych wobec ludzkich serotypów rotawirusa G1-G4, P1A[8] oraz immunoglobulin A przeciwwirusowych; • Bezpieczeństwo, w tym poważne zdarzenia niepożądane.
<p>NCT00092456</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P1A[8] i przeciwwirusowych IgA 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki
<p>NCT00953056</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność antygenów szczepionkowych rotawirusa w kale pomiędzy 3 a 7 dniem po każdej dawce szczepionki/placebo (obecność antygenów potwierdzono testem immunoenzymatycznym; genotyp rotawirusa VP6 potwierdzono metodą PCR).

Tab. 11. Kliniczny system punktacji służący do oceny nasilenia objawów rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit.^{26,27}

Wartość punktu*	1	2	3
Biegunka			
Liczba stolców/dzień**	2 do 4	5 do 7	≥8
Czas trwania w dniach***	1 do 4	5 do 7	≥8
Wymioty			
Liczba wymiotów/dzień^	1 do 3	4 do 6	≥7
Czas trwania w dniach***	2	3 do 5	≥6
Temperatura mierzona w odbytnicy			
Stopnie Celcjusza#	38,1 do 38,2	38,3 do 38,7	≥38,8
Czas trwania w dniach***	1 do 2	3 do 4	≥5
Zmiany w zachowaniu			
Objaw\$	rozdrażnienie/mniejsza chęć zabawy	senność/apatia	drgawki
Czas trwania w dniach***	1 do 2	3 do 4	≥5
<p>*Wynik końcowy stanowi suma punktów dla poszczególnych objawów. Wynik >8 uznano za umiarkowany do ciężkiego przebiegu choroby, wynik >16 uznano za ciężki przebieg choroby.</p> <p>**Maksymalna liczba wodnistych lub luźniejszych niż zwykle stolców/dzień odnotowana dowolnego dnia trwania epizodu choroby.</p> <p>***Liczba dni, w których u dziecka wystąpił dany objaw. Zliczane dni nie muszą następować po sobie.</p> <p>^Maksymalna liczba wymiotów odnotowana dowolnego dnia trwania epizodu choroby.</p> <p>#Najwyższa temperatura zmierzona w odbytnicy podczas trwania epizodu choroby (uwzględniana, jeśli temperatura w odbytnicy przekroczyła 38°C). Zgłaszane temperatury korygowano do wartości, która byłaby zmierzona w odbytnicy przez dodanie 1°F do temperatury zmierzonej w uchu i jamie ustnej oraz 2°F do temperatury zmierzonej pod pachą.</p> <p>\$Jeśli wystąpiły co najmniej dwa zachowania inne niż zwykle sumowano ten o wyższej punktacji.</p>			

4.2.5 Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności analizowano przypadki zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, które wystąpiły co najmniej 14 dni po podaniu 3 dawki szczepionki/placebo. W żadnym badaniu nie raportowano przypadków zapalenia żołądka i jelit o innej etiologii niż wywołane przez rotawirusy.

W przypadku dostępności danych dla dwóch następujących po sobie pełnych sezonów epidemicznych (sezon zwiększonej zapadalności na biegunki wirusowe) wyniki analizowano oddzielnie dla pierwszego i dla drugiego sezonu (pierwszy i drugi rok obserwacji).

W badaniu Block 2007 oraz Vesikari 2006 raportowano przypadki zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie G1-G4, natomiast w badaniach Iwata 2013 oraz Zaman 2010 wywołanego serotypem G1, G2, G3, G4, oraz P1A[8].

Sposób oceny nasilenia przebiegu choroby we wszystkich badaniach oprócz Zaman 2010 oceniano 24-punktowym systemem oceny klinicznej (Tab. 11). W badaniu Zaman 2010 użyto 20-punktowy system oceny klinicznej zmodyfikowany przez Vesikari.²⁵

4.2.5.1 Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym

Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit klasyfikowano w badaniach jako ciężkie jeśli wynik w 24-punktowym systemie oceny klinicznej wyniósł >16 punktów, natomiast w 20-punktowym systemie >11 punktów.

Metaanaliza 4 badań wskazała na skuteczność ochronną szczepionki RV5, w pierwszym roku po szczepieniu, względem ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem na poziomie 95% (95%CI: 85; 98; p<0,001;

Tab. 12; Ryc. 2). Bezwzględna redukcja ryzyka wystąpienia choroby o ciężkim przebiegu w pierwszym roku po szczepieniu wyniosła 2% (95%CI: 1; 2;

Tab. 12; Ryc. 3). Aby w pierwszym roku po szczepieniu zapobiec wystąpieniu ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u jednego dziecka należy zaszczepić 50 niemowląt (NNT=50).

W drugim roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 względem ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem wyniosła 81% (95%CI: 50; 93; p<0,001;

Tab. 12; Ryc. 4), natomiast bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby o ciężkim nasileniu oszacowano na 2% (95%CI: 1; 3; $p<0,001$;

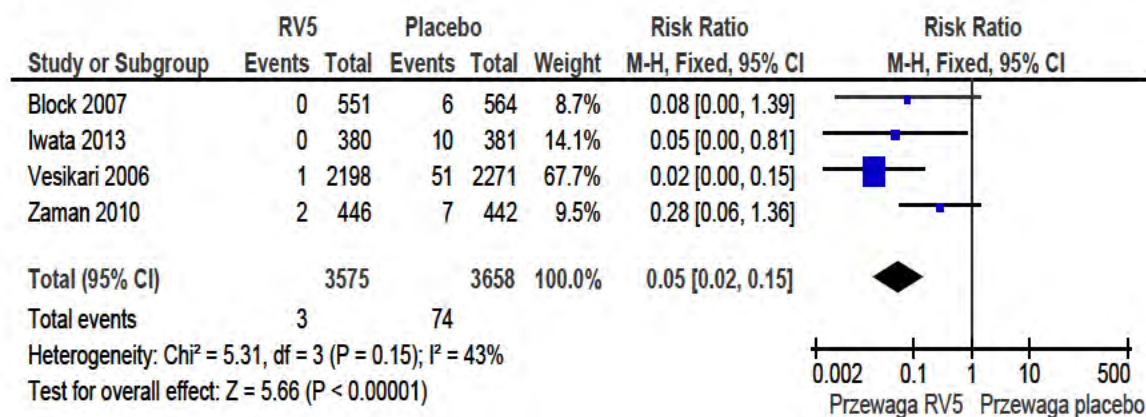
Tab. 12; Ryc. 5). Aby w drugim roku po szczepieniu zapobiec wystąpieniu ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u jednego dziecka należy zaszczepić 50 niemowląt (NNT=50).

Tab. 12. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.

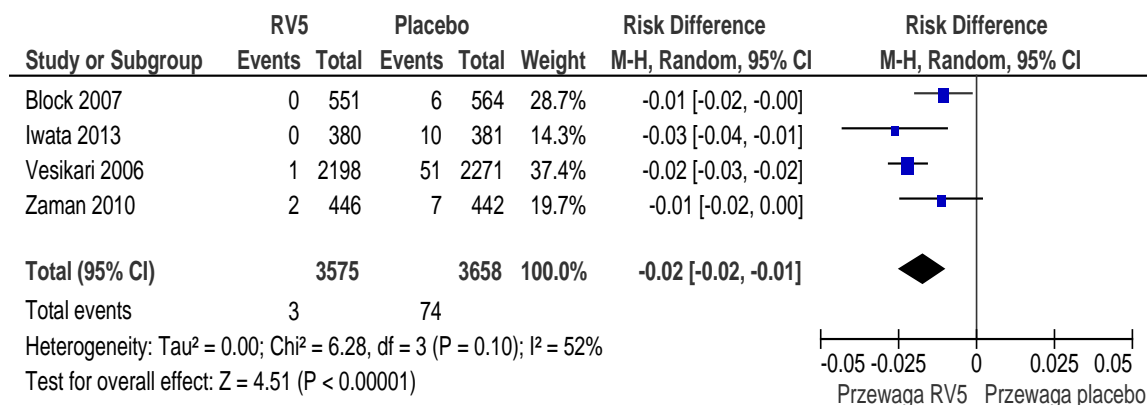
Badanie	RV5			Placebo			P	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pierwszy sezon epidemiczny									
Block 2007	0	551	0,00	6	564	1,06	0,031		
Iwata 2013	0	380	0,00	10	381	2,62	0,002	95% (85; 98)	2% (1; 2)
Vesikari 2006	1	2198	0,05	51	2271	2,25	<0,001	p<0,001	p<0,001
Zaman 2010*	2	446	0,45	7	442	1,58	0,106		
Drugi sezon epidemiczny									
Vesikari 2006	2	813	0,25	17	756	2,25	<0,001	81% (50; 93)	2% (1; 3)
Zaman 2010*	3	446	0,67	8	442	1,81	0,142	p<0,001	p<0,001

*z powodu braku danych o liczbie niemowląt z Wietnamu zakwalifikowanych do analizy skuteczności przez autorów badania, za populację w niniejszej analizie przyjęto dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepionki

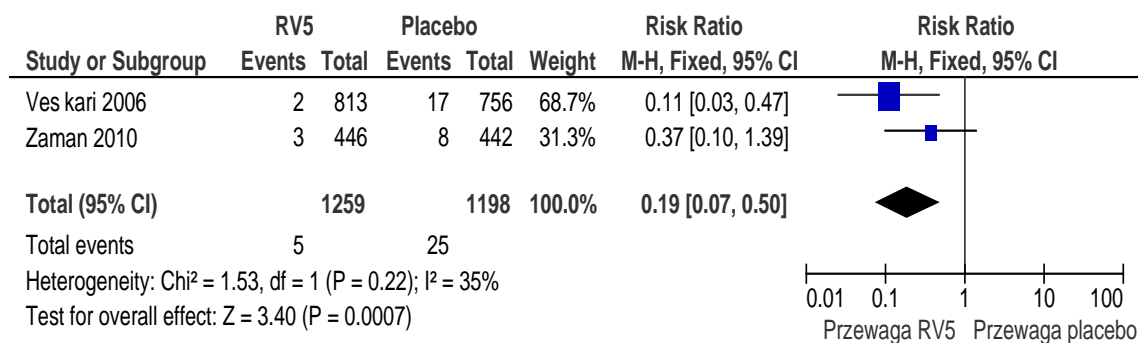
Ryc. 2. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



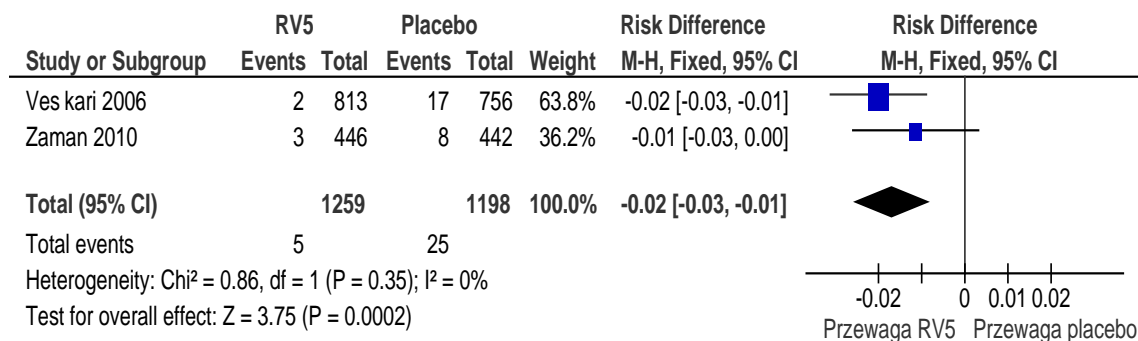
Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).



Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas drugiego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas drugiego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).



4.2.5.2 Umiarkowane do ciężkiego zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym

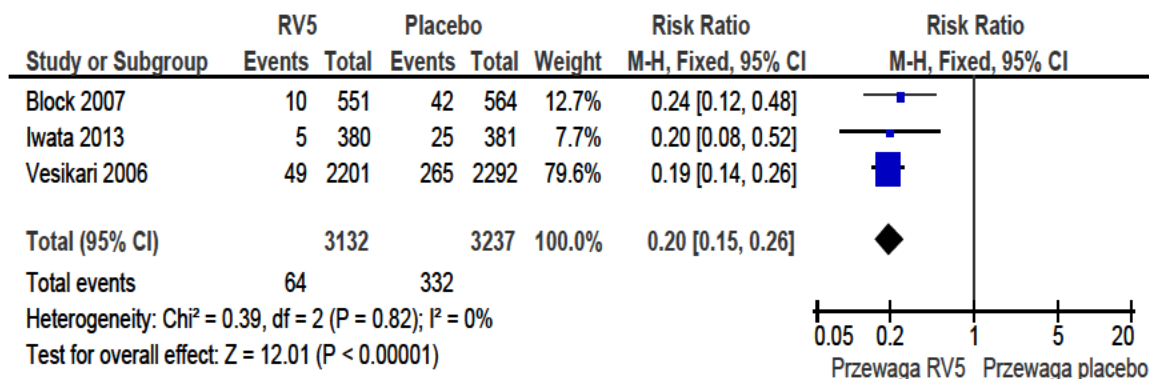
Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit klasyfikowano w badaniach jako umiarkowane do ciężkiego jeśli wynik w 24-punktowym systemie oceny klinicznej wyniósł od 8 do 16 punktów.

W pierwszym roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 względem umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem wyniosła 80% (95%CI: 74; 85; $p < 0,001$; Tab. 13; Ryc. 6). Nie oszacowano bezwzględnego zmniejszenia ryzyka ze względu na dużą heterogeniczność danych. Wykres metaanalizy w celach poglądowych przedstawiono w aneksie (8.9, Ryc. 40). Duża niejednorodność danych wynika z prawie dwukrotnie większego ryzyka podstawowego wystąpienia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego w populacji badania Vesikari 2006 w porównaniu z populacją w badaniach Block 2007 i Iwata 2013.

Tab. 13. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.

Badanie	RV5			Placebo			P	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pierwszy sezon epidemiczny									
Block 2007	10	551	1,81	42	564	7,45	<0,001	80% (74; 85) p<0,001	I ² >75%
Iwata 2013	5	380	1,32	25	381	6,56	<0,001		
Vesikari 2006	49	2201	2,23	265	2292	11,56	<0,001		

Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



4.2.5.3 Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym

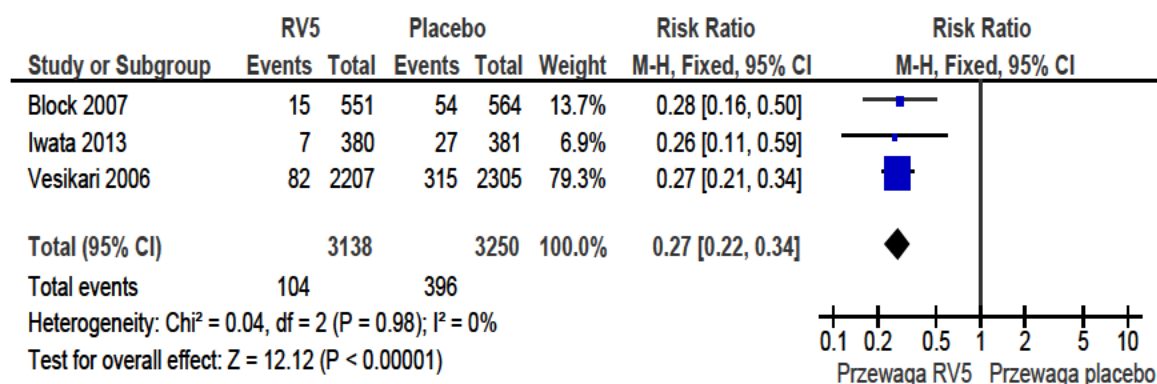
W pierwszym roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 względem zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o dowolnym nasileniu wyniosła 73% (95%CI: 66; 78; $p < 0,001$; Tab. 14; Ryc. 7). Nie oszacowano bezwzględniego zmniejszenia ryzyka ze względu na dużą heterogeniczność danych. Wykres metaanalizy w celach poglądowych przedstawiono w aneksie (8.9, Ryc. 41). Duża niejednorodność danych wynika z prawie dwukrotnie większego ryzyka podstawowego wystąpienia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu w populacji badania Vesikari 2006 w porównaniu z populacją w badaniach Block 2007 i Iwata 2013.

Wyniki badania Vesikari 2006 wskazują na skuteczność ochronną szczepionki RV5 względem zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o dowolnym nasileniu w drugim roku po szczepieniu na poziomie 62% (95%CI: 45; 74; $p < 0,001$; Tab. 14) oraz bezwzględne zmniejszenie ryzyka po zaszczepieniu o 7,2% (95%CI: 4,5; 9,9; $p < 0,001$; Tab. 14). Aby w drugim roku po szczepieniu zapobiec wystąpieniu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu u jednego dziecka należy zaszczepić 14 niemowląt (NNT=14).

Tab. 14. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.

Badanie	RV5			Placebo			P	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pierwszy sezon epidemiczny									
Block 2007	15	551	2,72	54	564	9,57	<0,001	73% (66; 78) p<0,001	I ² >75%
Iwata 2013	7	380	1,84	27	381	7,09	0,001		
Vesikari 2006	82	2207	3,72	315	2305	13,67	<0,001		
Drugi sezon epidemiczny									
Vesikari 2006	36	813	4,43	88	756	11,64	<0,001	62% (45; 74) p<0,001	7,2% (4,5; 9,9) p<0,001

Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



4.2.5.4 Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym

Analiza wyników z okresu do roku po szczepieniu z badania Iwata 2013 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo pod względem częstości występowania hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem ($p=0,198$; Tab. 15). Jednakże analiza danych z okresu do dwóch lat po zaszczepieniu z badania Vesikari 2006 wskazała na skuteczność szczepionki RV5 na poziomie 94% (95%CI: 91; 96; $p<0,001$; Tab. 15) w zmniejszeniu liczby hospitalizacji/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit do dwóch lat po zaszczepieniu oszacowano na 1,1% (95%CI: 1,0; 1,2; $p<0,001$; Tab. 15). Aby zapobiec rotawirusowemu zapaleniu żołądka i jelit wymagającego hospitalizacji/wizyty na oddziale pomocy doraźnej u jednego dziecka, w ciągu dwóch lat po zaszczepieniu, należy poddać szczepieniu 91 niemowląt (NNT=91).

Tab. 15. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów hospitalizowanych/leczonych na oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.

Badanie	RV5			Placebo			P	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Do roku po szczepieniu									
Iwata 2013	0	380	0,00	3	381	0,79	0,249	86% (<0; 99) $p=0,198$	-
Do dwóch lat po szczepieniu									
Vesikari 2006	19	28646	0,07	329	28488	1,15	<0,001	94% (91; 96) $p<0,001$	1,1% (1,0; 1,2) $p<0,001$

4.2.5.5 Skuteczność w odniesieniu do poszczególnych serotypów rotawirusa

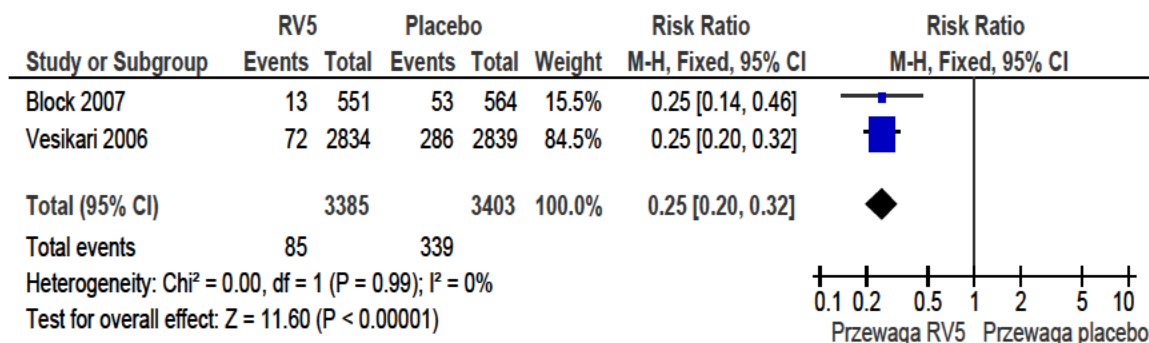
4.2.5.5.1 Rotawirus typu G1

Metaanaliza dwóch badań wykazała skuteczność ochronną szczepionki RV5 względem zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie G1 na poziomie 75% (95%CI: 68; 80; $p < 0,001$; Tab. 16; Ryc. 8) oraz bezwzględną redukcję ryzyka na poziomie 7% (95%CI: 6; 9; $p < 0,001$; Tab. 16; Ryc. 9) w pierwszym roku po zaszczepieniu. Aby w pierwszym roku po szczepieniu zapobiec wystąpieniu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit wywołanego serotypem G1 u jednego dziecka należy zaszczepić 14 niemowląt (NNT=14).

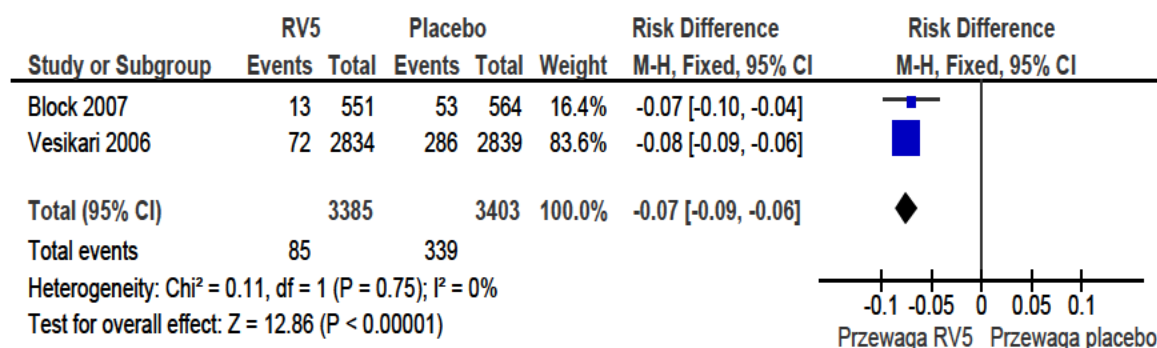
Tab. 16. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G1.

Badanie	RV5			Placebo			p	RRR (95%CI)	ARR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Pierwszy sezon epidemiczny									
Block 2007	13	551	2,36	53	564	9,40	<0,001	75% (68; 80)	7% (6; 9)
Vesikari 2006	72	2834	2,54	286	2839	10,07	<0,001	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G1 podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G1 podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).



4.2.5.5.2 Rotawirus typu G2

Wyniki badania Vesikari 2006 z okresu do roku po zaszczepieniu wskazują na skuteczność ochronną szczepionki RV5 względem zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie G2 na poziomie 65% (95%CI: 10; 86; $p=0,028$; Tab. 17) oraz bezwzględną redukcję ryzyka na poziomie 0,4% (95%CI: 0,1; 0,7; $p=0,022$; Tab. 17). Aby w pierwszym roku po szczepieniu zapobiec wystąpieniu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit wywołanego serotypem G2 u jednego dziecka należy zaszczepić 250 dzieci (NNT=250).

Tab. 17. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G2.

Badanie	RV5			Placebo			P	RRR (95%CI)	ARR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Pierwszy sezon epidemiczny									
Vesikari 2006	6	2834	0,21	17	2839	0,60	0,034	65% (10; 86) $p=0,028$	0,4% (0,1; 0,7) $p=0,022$

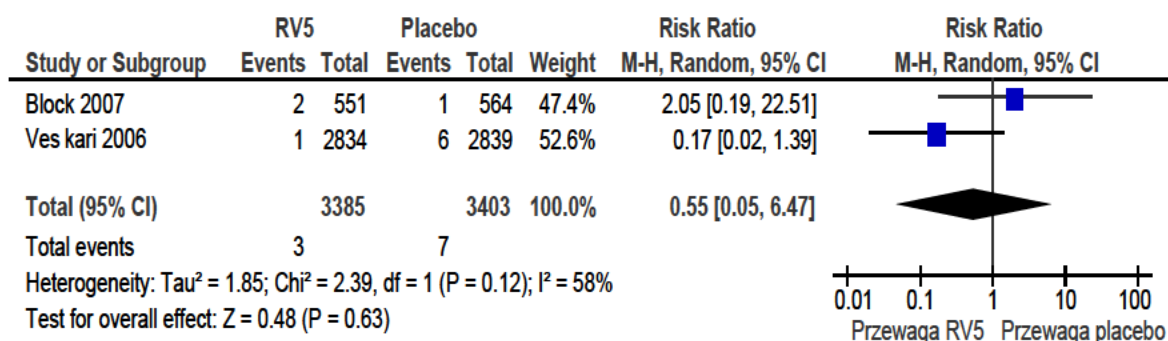
4.2.5.5.3 Rotawirus typu G3

Metaanaliza dwóch badań z okresu do roku po zaszczepieniu nie wykazała znamiennej różnicy między grupą RV5 a grupą placebo pod względem częstości występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie G3 ($p=0,630$; Tab. 18; Ryc. 10).

Tab. 18. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G3.

Badanie	RV5			Placebo			P	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pierwszy sezon epidemiczny									
Block 2007	2	551	0,36	1	564	0,18	0,620	45% (<0; 95)	-
Vesikari 2006	1	2834	0,04	6	2839	0,21	0,124	p=0,630	-

Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G3 podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



4.2.5.5.4 Rotawirus typu G4

Analiza danych z badania Vesikari 2006 z okresu do roku po zaszczepieniu nie wykazała znamiennej różnicy między grupą RV5 a grupą placebo pod względem częstości występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie G4 (p=0,328; Tab. 19).

Tab. 19. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G4.

Badanie	RV5			Placebo			P	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pierwszy sezon epidemiczny									
Vesikari 2006	3	2834	0,11	6	2839	0,21	0,508	50% (<0; 87) p=0,328	-

4.2.5.5.5 Rotawirus typu G9

Analiza danych z badania Vesikari 2006 z okresu do roku po zaszczepieniu nie wykazała znamiennej różnicy między grupą RV5 a grupą placebo pod względem częstości występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie G9 (p=0,342; Tab. 20).

Tab. 20. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G9.

Badanie	RV5			Placebo			p	RRR (95%CI)	ARR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Pierwszy sezon epidemiczny									
Vesikari 2006	1	2834	0,04	3	2839	0,11	0,625	67% (<0; 97) p=0,342	-

4.2.6 Ocena bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane w odnalezionych badaniach klinicznych raportowano z podziałem na 3 okresy: najkrótszy okres do 7 dni po dawce szczepionki/placebo, dłuższy do 14/42 dni po dawce szczepionki/placebo oraz najdłuższy do roku po szczepieniu (cały okres trwania badania). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w 3 powyższych okresach.

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po każdej dawce szczepionki/placebo. Do analizy bezpieczeństwa włączano niemowlęta, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo (zgodnie z analizą przeprowadzoną przez autorów badań klinicznych).

4.2.6.1 Poważne zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane ze szczepieniem oraz zgony

Zgony, poważne zdarzenia niepożądane oraz poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem w większości badań dokumentowano przez cały czas trwania badania.

Analiza danych z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą szczepioną RV5 a grupą przyjmującą placebo pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, poważnego zdarzenia niepożądanego, poważnego działania niepożądanego związanego ze szczepieniem oraz wgłobienia jelita (Tab. 22). Metaanaliza danych z dwóch badań klinicznych dt. działań niepożądanych związanych ze szczepieniem wykazała dużą heterogeniczność ($I^2 > 75\%$). Wykres metaanalizy poglądowo przedstawiono w aneksie 8.9 (Ryc. 42).

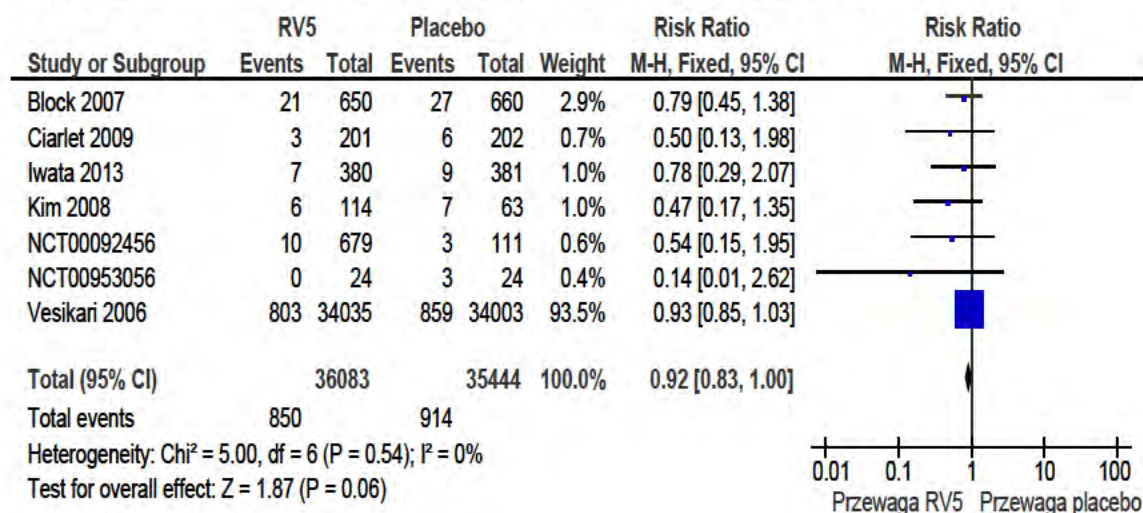
Metaanaliza 5 badań wykazała, iż w grupie placebo istotnie częściej przerywano udział w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą RV5 (RR=0,22; 95%CI: 0,05; 1,01; p=0,05; RD=-0,01; 95%CI: -0,01; 0,00; p=0,07; Tab. 21; Ryc. 15; Ryc. 16). Jednocześnie nie wykazano istotnej różnicy między grupami pod względem przerwania udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (odpowiednio p=0,07; p=0,08; Tab. 21).

Tab. 21 Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: poważne zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane ze szczepieniem oraz zgony.

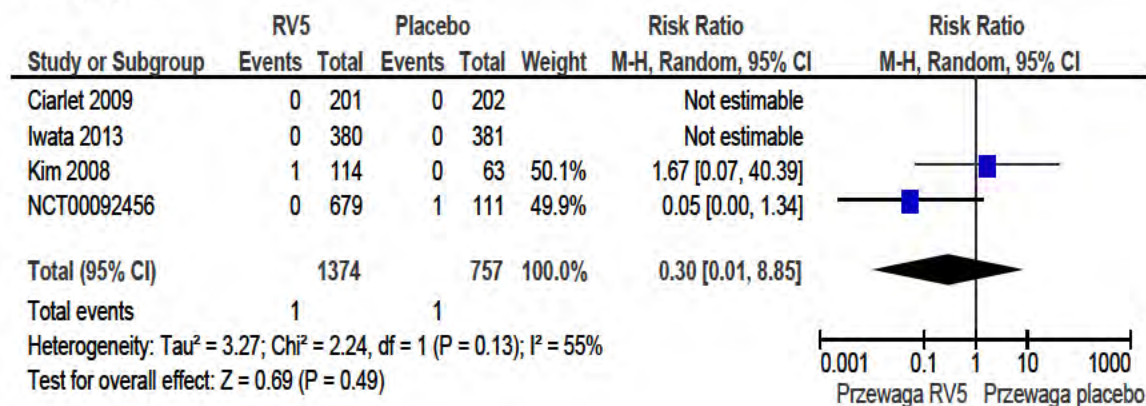
Badanie	RV5			Placebo			P	RR (95%CI) p	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Poważne zdarzenia niepożądane									
Block 2007	21	650	3,23	27	660	4,09	0,463		
Ciarlet 2009	3	201	1,49	6	202	2,97	0,503		
Iwata 2013	7	380	1,84	9	381	2,36	0,802	0,92 (0,83; 1,00) p=0,06	-
Kim 2008	6	114	5,26	7	63	11,11	0,227		
NCT00092456	10	679	1,47	3	111	2,70	0,409	(Ryc. 11)	
NCT00953056	0	24	0,00	3	24	12,50	0,234		
Vesikari 2006	803	34035	2,36	859	34003	2,50	0,164		
Działania niepożądane związane ze szczepieniem									
Iwata 2013	55	380	14,47	34	381	8,90	0,018	I ² >75% (Ryc. 42)	-
NCT00092456	505	679	74,37	78	111	70,27	0,362		
Poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem									
Ciarlet 2009	0	201	0,00	0	202	0,00	1,000	0,30 (0,01; 8,85) p=0,49	-
Iwata 2013	0	380	0,00	0	381	0,00	1,000		
Kim 2008	1	114	0,88	0	63	0,00	1,000	(Ryc. 12)	
NCT00092456	0	679	0,00	1	111	0,90	0,141		
Zgon									
Block 2007	1	650	0,15	0	660	0,00	0,496	1,29 (0,73; 2,27) p=0,39	-
Ciarlet 2009	0	201	0,00	0	202	0,00	1,000		
Iwata 2013	1	380	0,26	0	381	0,00	0,499	(Ryc. 13)	
Vesikari 2006	24	34035	0,07	20	34003	0,06	0,652		
Wgłobienie jelita									
Block 2007	0	650	0,00	0	660	0,00	1,000	0,76 (0,36; 1,58) p=0,46	-
Ciarlet 2009	0	201	0,00	0	202	0,00	1,000		
Iwata 2013	0	380	0,00	0	381	0,00	1,000	(Ryc. 14)	
Kim 2008	0	114	0,00	0	63	0,00	1,000		
Vesikari 2006	12	34035	0,04	15	34003	0,04	1,000		
Zaman 2010	0	450	0,00	1	450	0,22	1,000		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych									
Block 2007	1	650	0,15	5	660	0,76	0,218	0,22 (0,05; 1,01) p=0,05	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,07
Ciarlet 2009	0	201	0,00	0	202	0,00	1,000		
Kim 2008	0	114	0,00	0	63	0,00	1,000	(Ryc. 15)	(Ryc. 16)
NCT00092456	1	679	0,15	1	111	0,90	0,261		
NCT00953056	0	24	0,00	1	24	4,17	1,000		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem									
Iwata 2013	0	380	0,00	0	381	0,00	1,000	0,05 (0,00; 1,34)	-
NCT00092456	0	679	0,00	1	111	0,90	0,141	p=0,07	

Badanie	RV5		Placebo			P	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N			
Przerwanie udziału w badaniu z powodu poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem								
NCT00092456	0	679	0,00	1	111	0,90	0,141	0,05 (0,00; 1,34) p=0,08

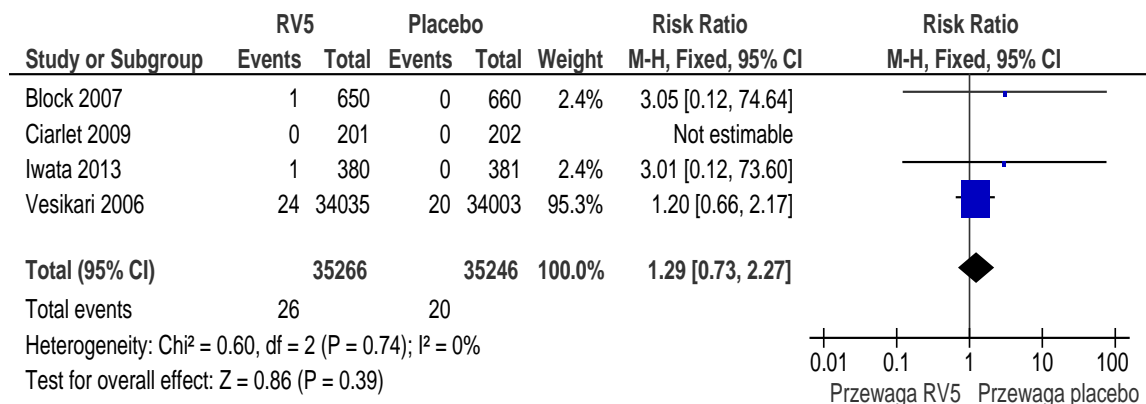
Ryc. 11. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.



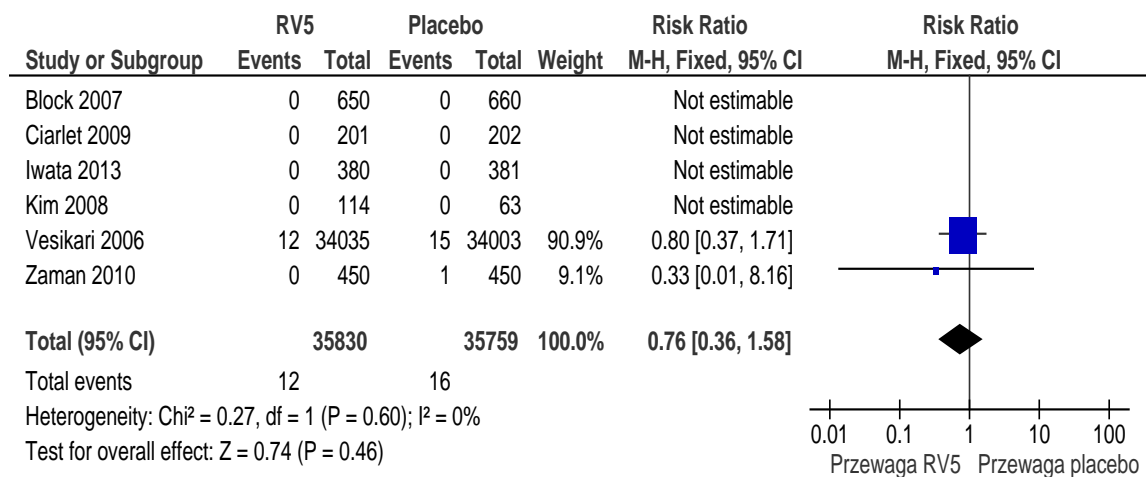
Ryc. 12. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem. Miara wyniku: ryzyko względne.



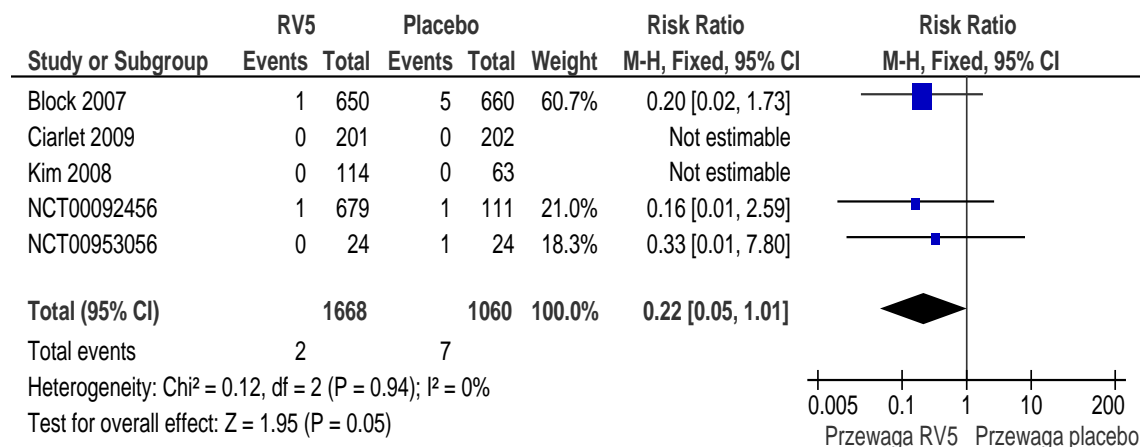
Ryc. 13. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zgonu. Miara wyniku: ryzyko względne.



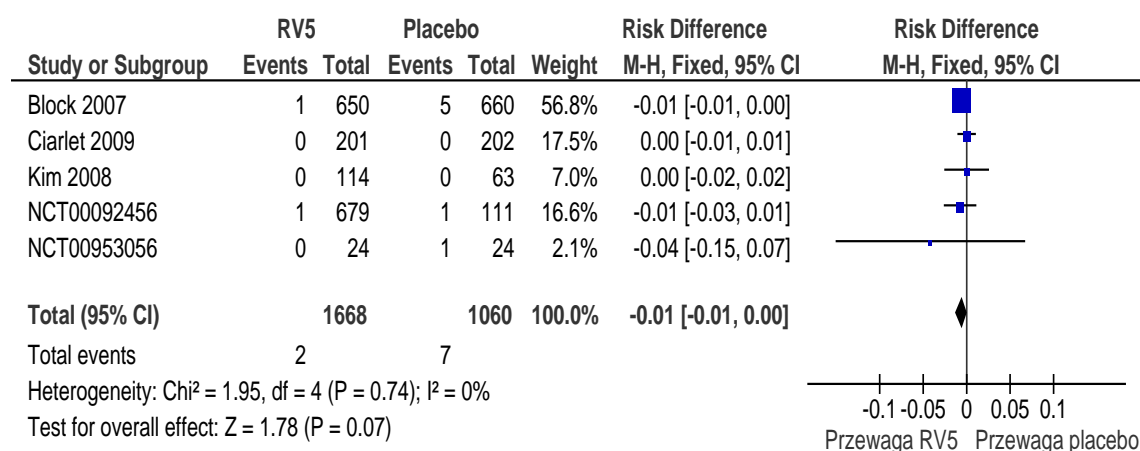
Ryc. 14. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wglębienia jelita. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 15. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość przerywania udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 16. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość przerywania udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: różnica ryzyka.



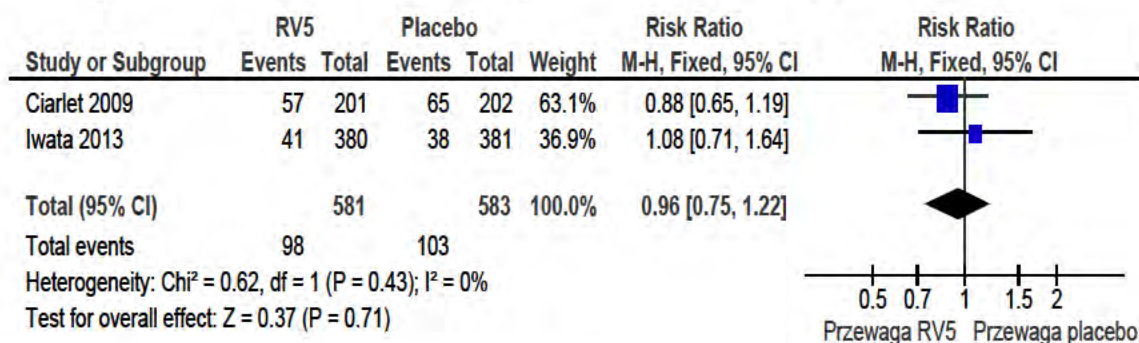
4.2.6.2 Zdarzenie niepożądane do 7 dni po szczepieniu

Metaanaliza danych z dwóch badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo pod względem częstości występowania biegunki, gorączki, wymiotów i rozdrażnienia do 7 dni po szczepieniu (Tab. 22).

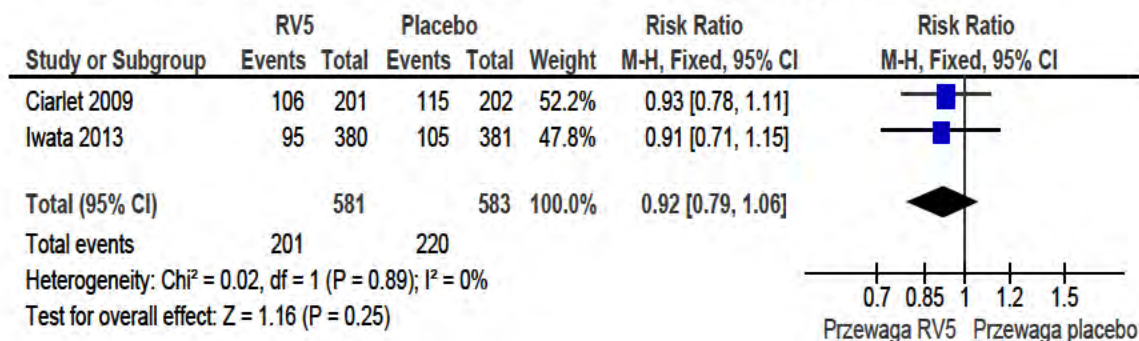
Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych w okresie do 7 dni po szczepieniu.

Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Biegunka									
Ciarlet 2009	57	201	28,36	65	202	32,18	0,448	0,96 (0,75; 1,22) p=0,71 (Ryc. 17)	-
Iwata 2013	41	380	10,79	38	381	10,00	0,723		
Gorączka (≥38.1°C)									
Ciarlet 2009	106	201	52,74	115	202	56,93	0,398	0,92 (0,79; 1,06) p=0,25 (Ryc. 18)	-
Iwata 2013	95	380	25,10	105	381	27,60	0,423		
Wymioty									
Ciarlet 2009	62	201	30,85	49	202	24,26	0,148	1,20 (0,92; 1,57) p=0,19 (Ryc. 19)	-
Iwata 2013	30	380	7,90	28	381	7,30	0,787		
Rozdrażnienie									
Ciarlet 2009	7	201	3,48	4	202	1,98	0,38	1,15 (0,42; 3,13) p=0,79 (Ryc. 20)	-
Iwata 2013	1	380	0,30	3	381	0,80	0,624		

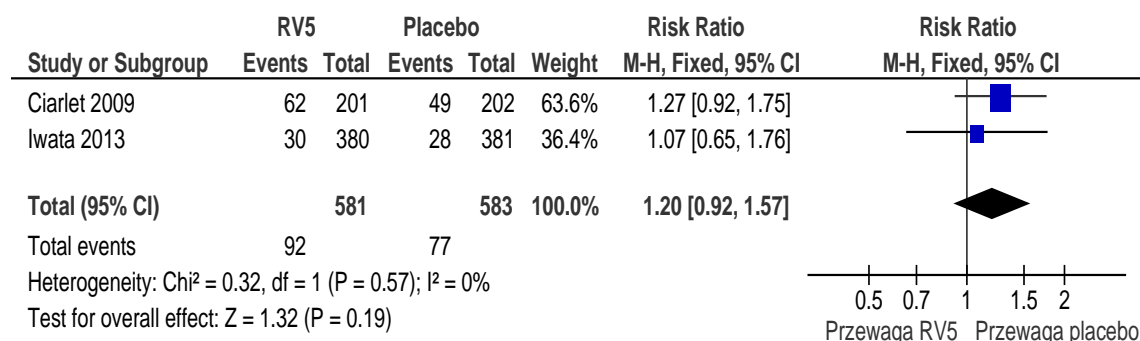
Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki w okresie do 7 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



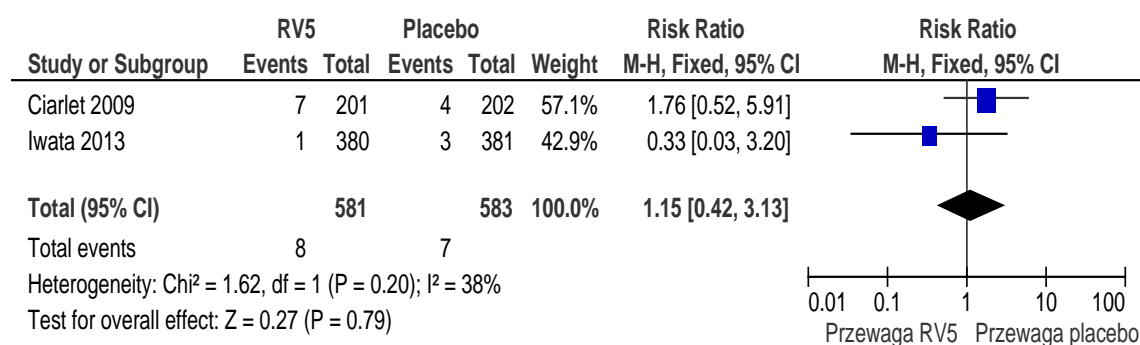
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania gorączki w okresie do 7 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wymiotów w okresie do 7 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania rozdrażnienia w okresie do 7 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



4.2.6.3 Zdarzenie niepożądane w okresie do 42 dni po szczepieniu

Analiza bezpieczeństwa RV5 przeprowadzona w niniejszym rozdziale uwzględnia zdarzenia niepożądane raportowane do 14 dni po każdej dawce szczepionki/placebo w badaniach Ciarlet 2009 i Iwata 2013 oraz do 42 dni w pozostałych badaniach.

Nie wykazano znamiennej różnicy między dziećmi otrzymującymi szczepionkę RV5 a otrzymującymi placebo pod względem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek raportowanego w badaniach zdarzenia niepożądanego, zdarzeń niepożądanych łącznie oraz przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (Tab. 23).

Metaanaliza dwóch badań klinicznych wykazała dużą heterogeniczność ($I^2 > 75\%$) danych dotyczących występowania atopowego zapalenia skóry. Podglądowo wykres metaanalizy przedstawiono w aneksie 8.9 (Ryc. 43).

Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych w okresie do 42 dni po szczepieniu.

Badanie	RV5			Placebo			P	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane łącznie (bez poważnych zdarzeń niepożądanych)									
Block 2007	558	649	85,98	565	658	85,87	0,954		
Ciarlet 2009	166	201	82,59	167	202	82,67	1,000		
Iwata 2013	179	380	47,11	175	381	45,93	0,746	0,99 (0,98; 1,01) p=0,25	-
Kim 2008	110	114	96,49	63	63	100,0	0,379		
NCT00092456	629	679	92,64	101	111	90,99	0,561	(Ryc. 21)	
NCT00953056	18	24	75,00	14	24	58,33	0,359		
Vesikari 2006	4000	4800	83,33	4047	4787	84,54	0,113		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych									
Block 2007	9	650	1,38	13	660	1,97	0,520		
Ciarlet 2009	1	201	0,50	0	202	0,00	0,499	1,04 (0,87; 1,26) p=0,65	-
Iwata 2013	1	380	0,26	3	381	0,80	0,624		
NCT00092456	1	679	0,15	1	111	0,90	0,261	(Ryc. 22)	
Vesikari 2006	214	34035	0,63	198	34003	0,58	0,459		
Atopowe zapalenie skóry									
Block 2007	13	650	2,00	3	660	0,50	0,012	I ² >75% (Ryc. 43)	-
Kim 2008	9	114	7,89	6	63	9,52	0,780		
Biegunka									
Block 2007	103	649	15,87	110	658	16,72	0,679		
Iwata 2013	46	380	12,10	47	381	12,30	1,000		
Kim 2008	59	114	51,75	34	63	53,97	0,875	1,03 (0,96; 1,10) p=0,44	-
NCT00092456	335	679	49,34	50	111	45,05	0,402		
NCT00953056	13	24	54,17	8	24	33,33	0,244	(Ryc. 23)	
Vesikari 2006	947	4806	19,70	917	4799	19,10	0,470		
Ból brzucha									
Ciarlet 2009	8	201	3,98	7	202	3,47	0,800	1,15 (0,42; 3,11) p=0,79	-
Gorączka									
Block 2007	283	649	43,61	265	658	40,27	0,222		
Iwata 2013	29	380	7,63	31	381	8,14	0,893		
Kim 2008	25	114	21,93	17	63	26,98	0,465	0,97 (0,93; 1,01) p=0,19	-
NCT00092456	356	679	52,43	52	111	46,85	0,275		
NCT00953056	9	24	37,50	5	24	20,83	0,341	(Ryc. 24)	
Vesikari 2006	1966	4806	40,91	2064	4799	43,00	0,039		
Infekcja dróg oddechowych									
Block 2007	41	649	6,32	28	658	4,26	0,108	1,48 (0,93; 2,37) p=0,10	-

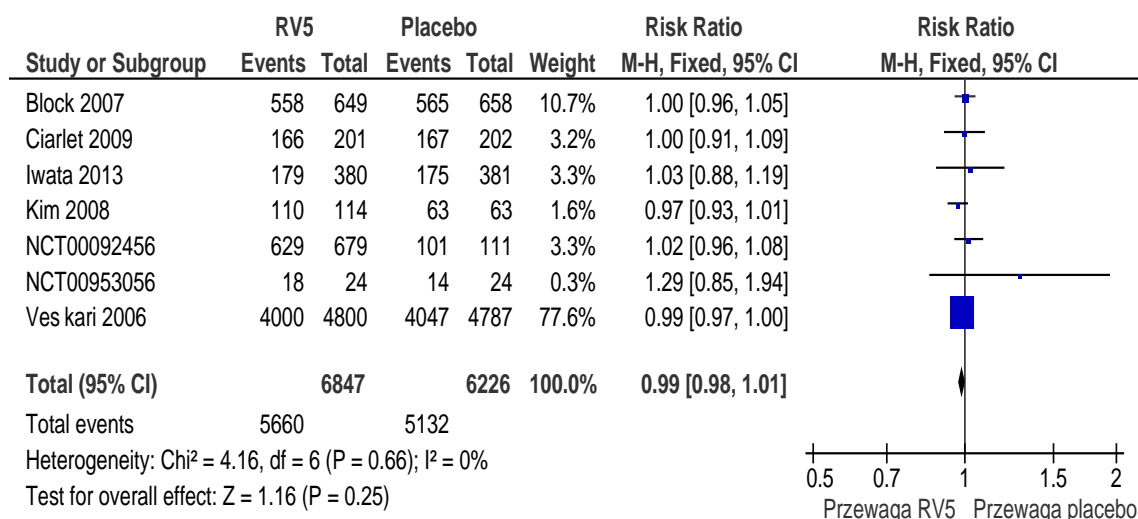
Badanie	RV5			Placebo			P	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Infekcja górnych dróg oddechowych									
Block 2007	150	649	23,11	143	658	21,73	0,55		
Kim 2008	44	114	38,60	36	63	57,14	0,019	0,96 (0,90; 1,02)	-
NCT00092456	213	679	31,37	36	111	32,43	0,823	p=0,20 (Ryc. 25)	
Vesikari 2006	1230	4800	25,63	1279	4787	26,72	0,227		
Kandydoza jamy ustnej									
NCT00092456	25	679	3,68	6	111	5,41	0,425	0,68 (0,29; 1,62) p=0,39	-
Kaszel									
Block 2007	95	649	14,64	90	658	13,68	0,619		
Ciarlet 2009	8	201	3,98	11	202	5,45	0,639	1,03 (0,92; 1,15)	-
NCT00092456	80	679	11,78	13	111	11,71	1,000	p=0,62 (Ryc. 26)	
NCT00953056	1	24	4,17	2	24	8,33	1,000		
Vesikari 2006	471	4800	9,81	456	4787	9,53	0,653		
Katar									
Block 2007	69	649	10,63	81	658	12,31	0,341	0,98 (0,87; 1,12)	-
Ciarlet 2009	11	201	5,47	17	202	8,42	0,327	p=0,81 (Ryc. 27)	
Vesikari 2006	348	4800	7,25	337	4787	7,04	0,345		
Niepokój									
Ciarlet 2009	11	201	5,47	17	202	8,42	0,327	0,65 (0,31; 1,35) p=0,25	-
Obecność krwi w kale									
Vesikari 2006	10	4806	0,21	3	4799	0,60	0,092	3,33 (0,92; 12,09) p=0,07	-
Ostre zapalenie gardła									
Kim 2008	4	114	3,51	5	63	7,94	0,284	0,44 (0,12; 1,59) p=0,21	-
Płaczliwość									
Block 2007	53	649	8,17	52	658	7,90	0,861	1,00 (0,70; 1,41) p=0,98 (Ryc. 28)	
Ciarlet 2009	6	201	2,99	8	202	3,96	0,787		
Pobudzenie									
Block 2007	102	649	15,72	99	658	15,05	0,737	1,04 (0,81; 1,35) p=0,737	
Przekrwienie błony śluzowej nosa									
Block 2007	39	649	6,01	53	658	8,05	0,160	0,96 (0,83; 1,11)	-
NCT00092456	69	679	10,16	11	111	9,91	1,000	p=0,57 (Ryc. 29)	
Vesikari 2006	293	4800	6,10	294	4787	6,14	0,966		
Przeziębienie									
Kim 2008	10	114	8,77	4	63	6,35	0,773	1,38 (0,45; 4,23) p=0,57	-

Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Analiza kliniczna.

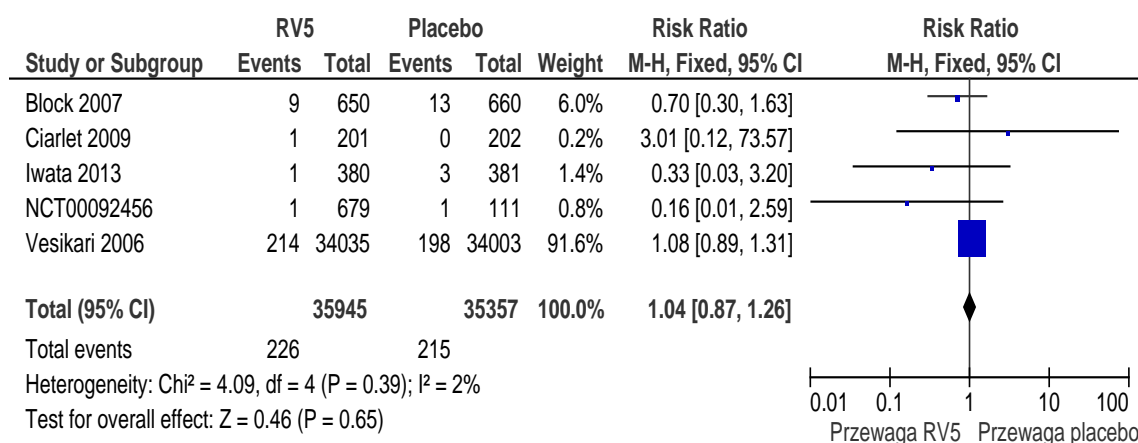
Badanie	RV5			Placebo			P	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Rozdrażnienie									
Block 2007	155	649	23,88	172	658	26,14	0,346		
Kim 2008	97	114	85,09	52	63	82,54	0,671	1,01 (0,94; 1,08)	
NCT00092456	129	679	19,00	18	111	16,22	0,485	p=0,82 (Ryc. 30)	-
Vesikari 2006	881	4800	18,35	862	4787	18,01	0,672		
Wodniste stolce									
Block 2007	2	650	0,30	9	660	1,40	0,064	0,23 (0,05; 1,04) p=0,06	-
Wyciek wodnisty z nosa									
Block 2007	59	649	9,09	42	658	6,38	0,067	1,11 (0,75; 1,66)	
NCT00092456	42	679	6,19	5	111	4,50	0,665	p=0,60 (Ryc. 31)	-
Vesikari 2006	222	4800	4,63	254	4787	5,31	0,132		
Wydzielina z oka									
Kim 2008	6	114	5,26	1	63	1,59	0,424	3,32 (0,41; 26,93) p=0,26	-
Wymioty									
Block 2007	81	649	12,48	77	658	11,70	0,666		
Iwata 2013	31	380	8,16	29	381	7,61	0,79		
Kim 2008	65	114	57,02	33	63	52,38	0,636	0,98 (0,90; 1,07)	
NCT00092456	236	679	34,76	34	111	30,63	0,395	p=0,73 (Ryc. 32)	-
NCT00953056	9	24	37,50	12	24	50,00	0,561		
Vesikari 2006	615	4806	12,80	643	4799	13,40	0,397		
Wysypka									
Ciarlet 2009	4	201	1,99	0	202	0,00	0,061	9,04 (0,49; 166,9) p=0,14	-
Wzdęcie									
Block 2007	52	649	8,01	49	658	7,45	0,702	0,99 (0,85; 1,14)	
NCT00092456	37	679	5,45	5	111	4,50	0,822	p=0,87 (Ryc. 33)	-
Vesikari 2006	273	4800	5,69	282	4787	5,89	0,694		
Zapalenie jelit									
Ciarlet 2009	27	201	13,43	29	202	14,36	0,886	0,94 (0,58; 1,52) p=0,79	-
Zapalenie nosogardzieli									
Iwata 2013	37	380	9,70	37	381	8,70	1,000		
NCT00092456	124	679	18,26	22	111	19,82	0,695	0,99 (0,86; 1,14)	
NCT00953056	2	24	8,33	2	24	8,33	1,000	p=0,86 (Ryc. 34)	-
Vesikari 2006	276	4800	5,75	277	4787	5,79	0,965		
Zapalenie oskrzeli									
Kim 2008	12	114	10,53	3	63	4,76	0,262	2,21 (0,65; 7,54) p=0,21	-

Badanie	RV5			Placebo			P	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Zapalenie oskrzelików									
Kim 2008	13	114	11,40	5	63	7,94	0,606	1,28 (0,70; 2,33) p=0,43 (Ryc. 35)	
NCT00092456	51	679	7,51	7	111	6,31	0,844		
Zapalenie spojówek									
Block 2007	50	649	7,70	46	658	6,99	0,672	0,96 (0,84; 1,10) p=0,55 (Ryc. 36)	
Ciarlet 2009	8	201	3,98	1	202	0,50	0,02		
NCT00092456	33	679	4,86	7	111	6,31	0,486		
Vesikari 2006	315	4800	6,56	339	4787	7,08	0,331		
Zapalenie ucha środkowego									
Block 2007	119	649	18,34	111	658	16,87	0,486	1,05 (0,96; 1,15) p=0,30 (Ryc. 37)	
NCT00092456	150	679	22,09	20	111	18,02	0,333		
Vesikari 2006	624	4800	13,00	602	4787	12,58	0,541		
Zapalenie zatok									
Block 2007	1	650	0,20	7	660	1,10	0,07	0,15 (0,02; 1,18) p=0,07	-
Zapalenie żołądka i jelit									
Block 2007	91	649	14,02	106	658	16,11	0,292	1,06 (0,82; 1,36) p=0,68 (Ryc. 38)	
Iwata 2013	27	380	7,11	14	381	3,67	0,038		
Kim 2008	13	114	11,40	4	63	6,35	0,425		
Vesikari 2006	447	4800	9,31	454	4787	9,48	0,780		
Zaparcie									
Block 2007	35	649	5,39	34	658	5,17	0,902	0,97 (0,67; 1,42) p=0,88 (Ryc. 39)	
Kim 2008	5	114	4,39	4	63	6,35	0,723		
NCT00092456	38	679	5,60	7	111	6,31	0,824		
Zwracanie pokarmu (ulewanie)									
Block 2007	44	649	6,78	41	658	6,23	0,737	1,09 (0,72; 1,64) p=0,69	-

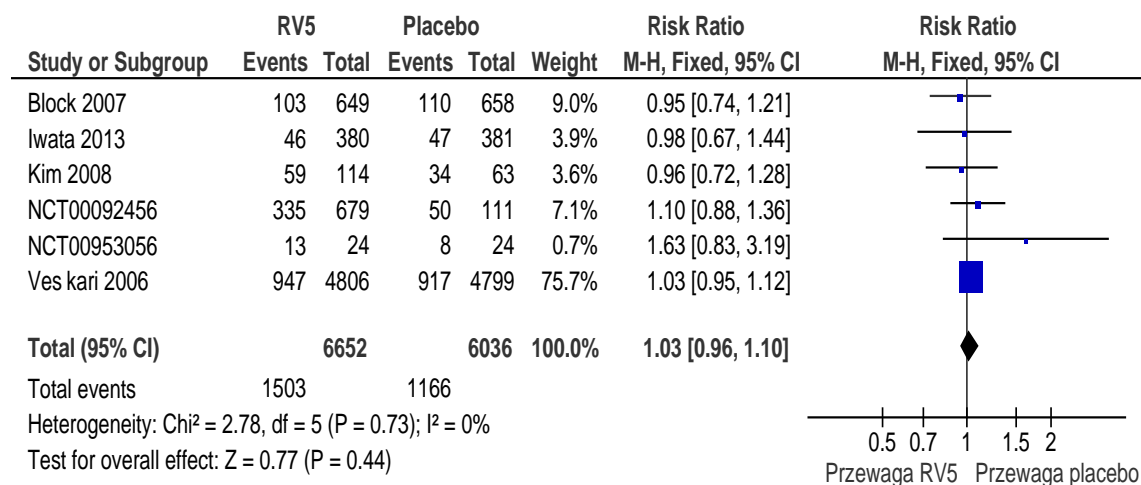
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



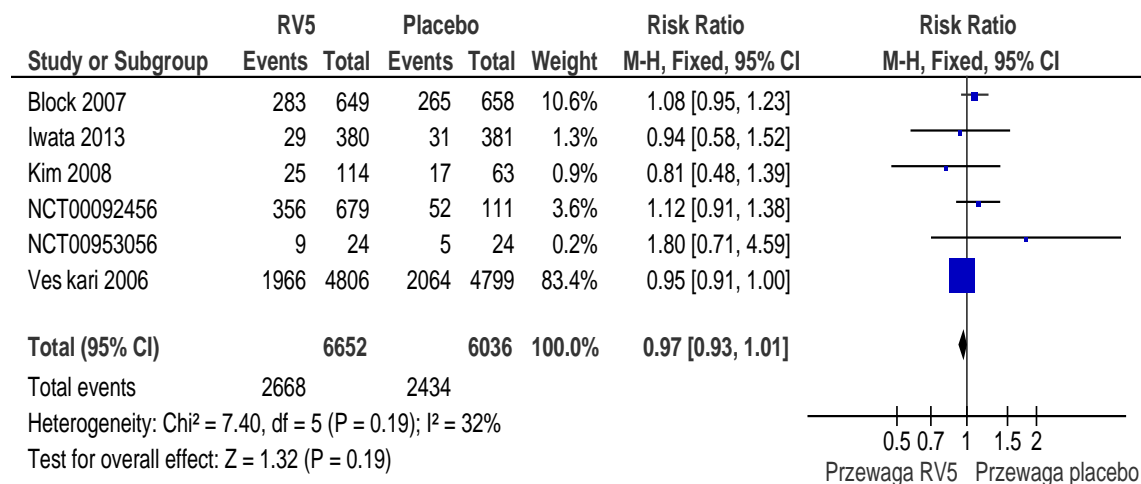
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość przerywania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



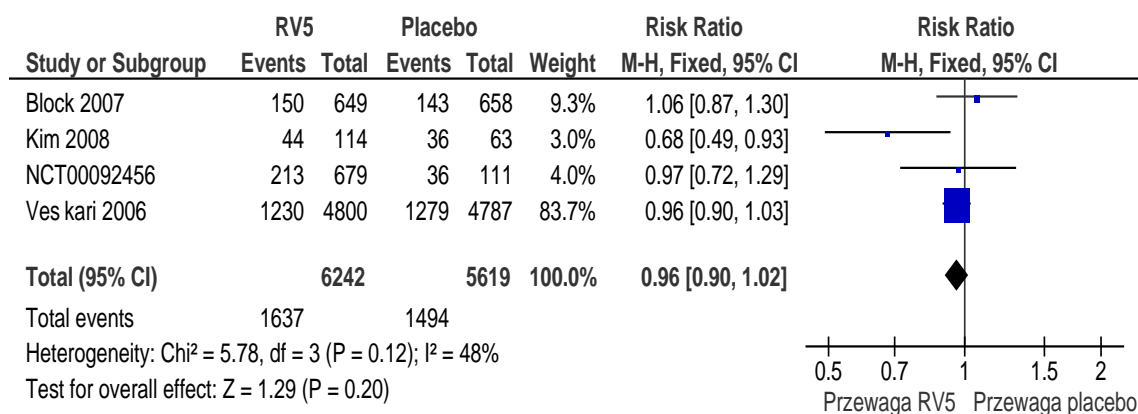
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



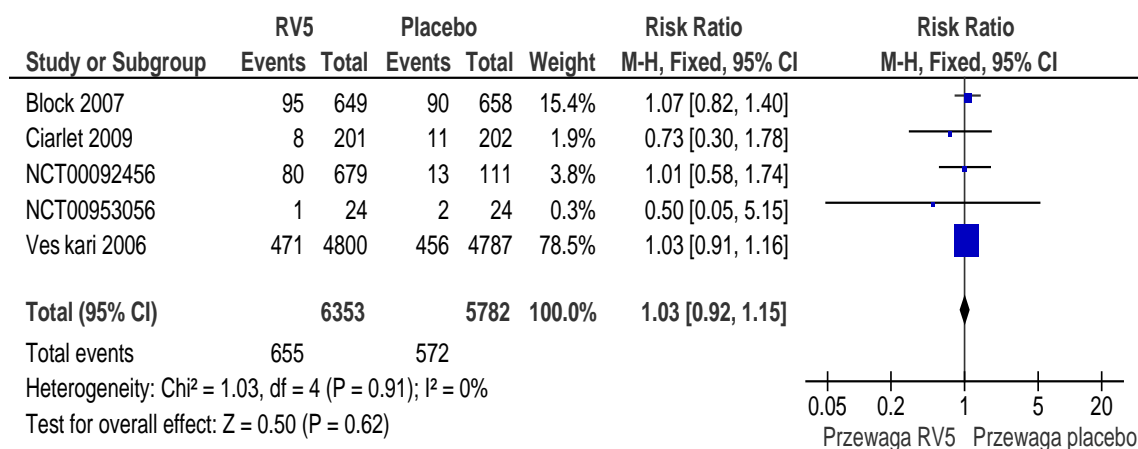
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania gorączki w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



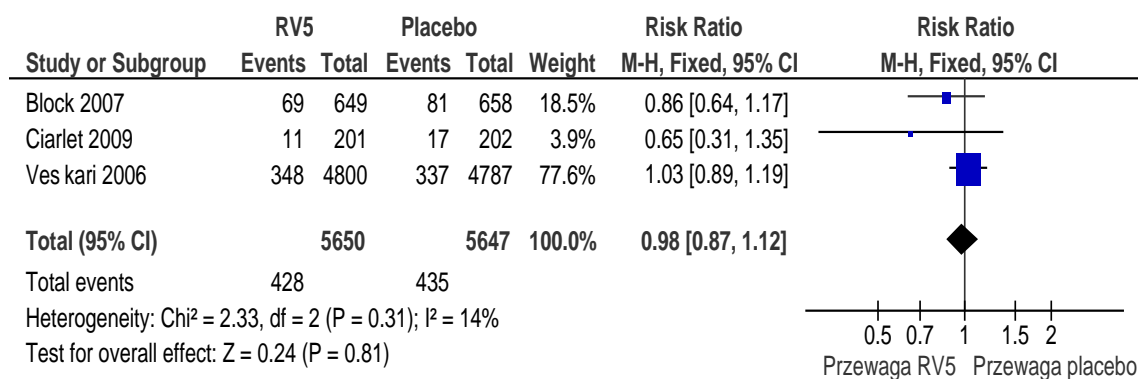
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



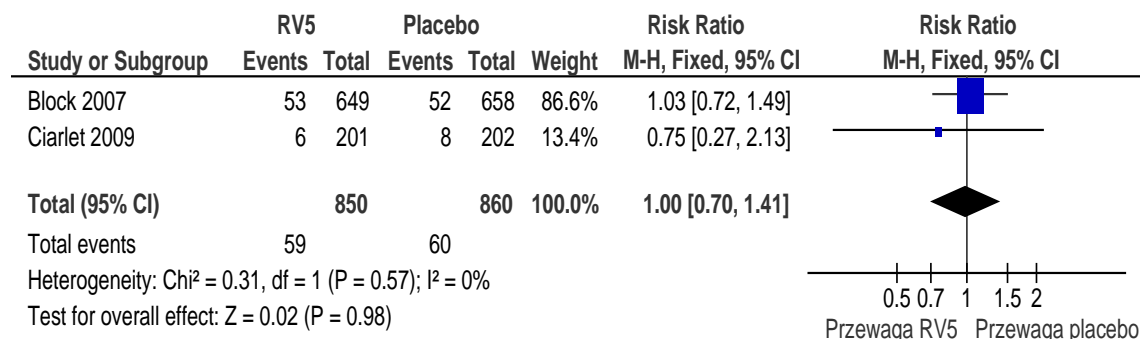
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania kaszlu w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



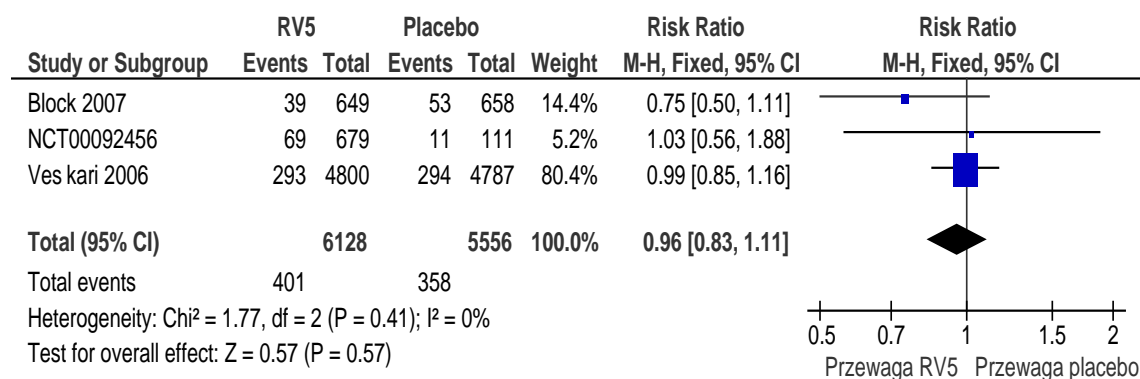
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania kataru w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



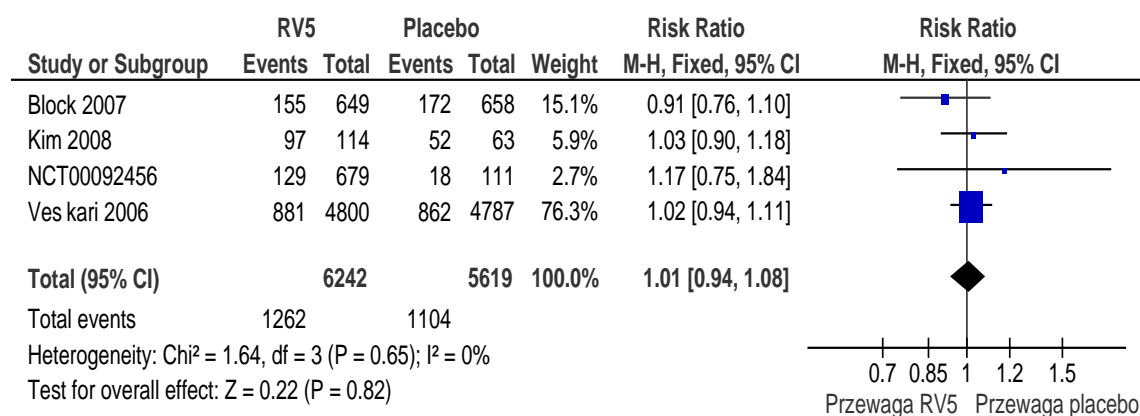
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania płacziwości w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



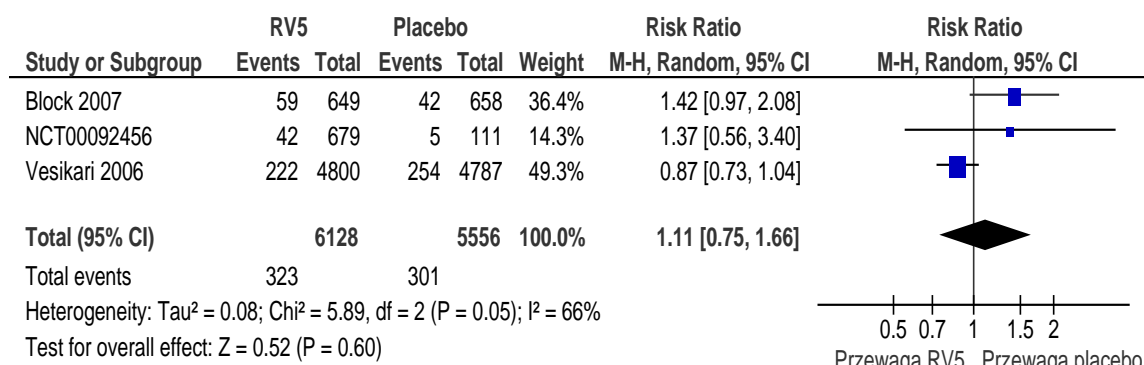
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania przekrwienia błony śluzowej nosa w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



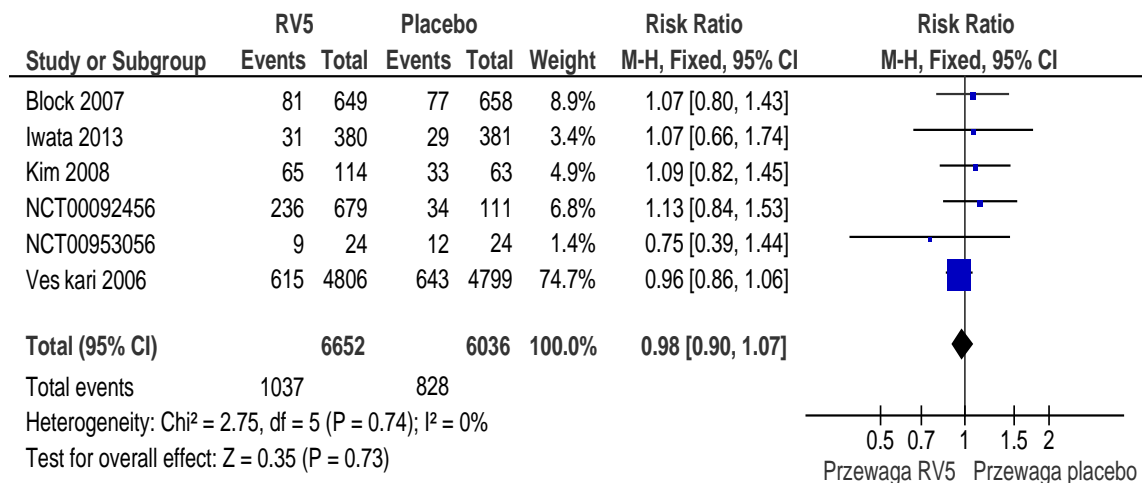
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania rozdrażnienia w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



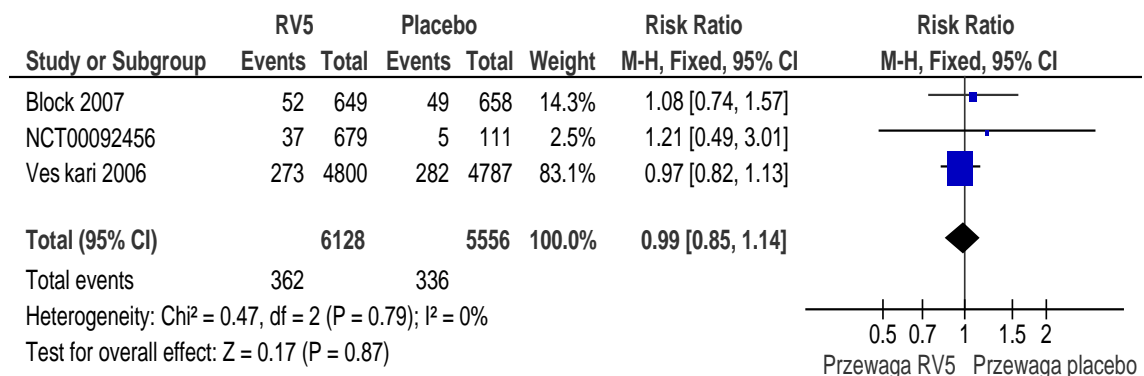
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wycieku wodnistego z nosa w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



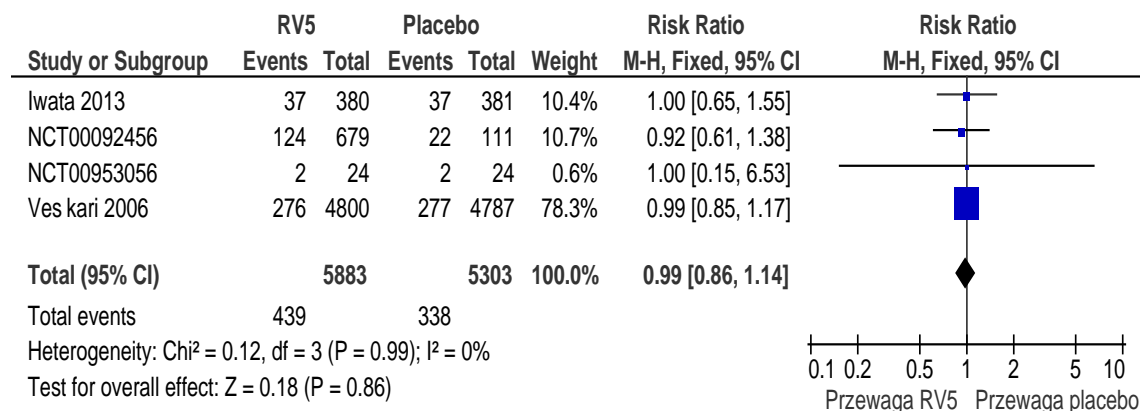
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wymiotów w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



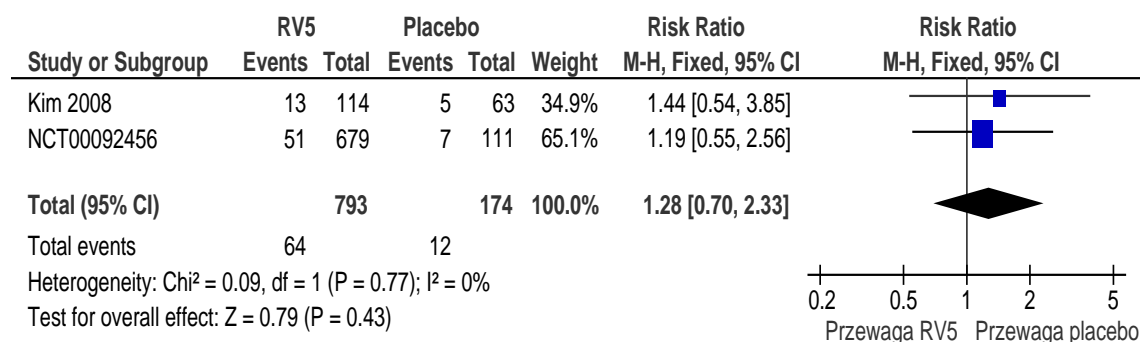
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wzdęcia w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



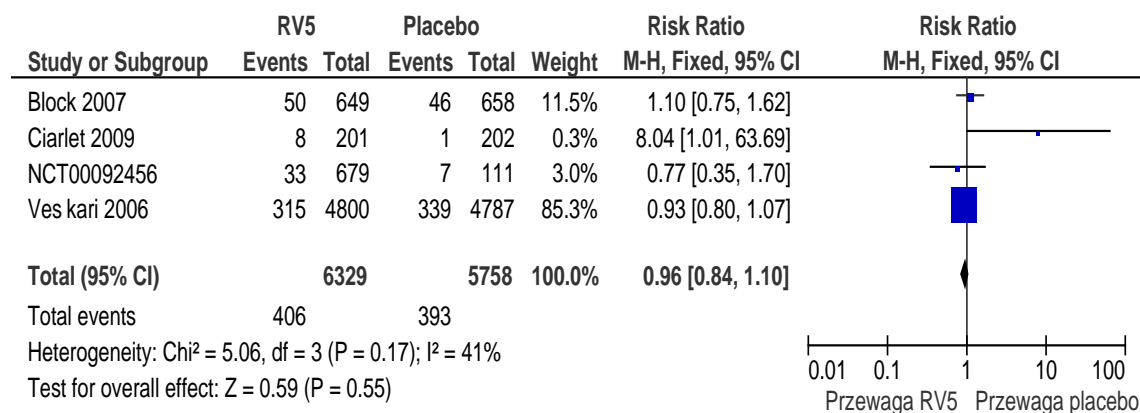
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia nosogardzieli w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



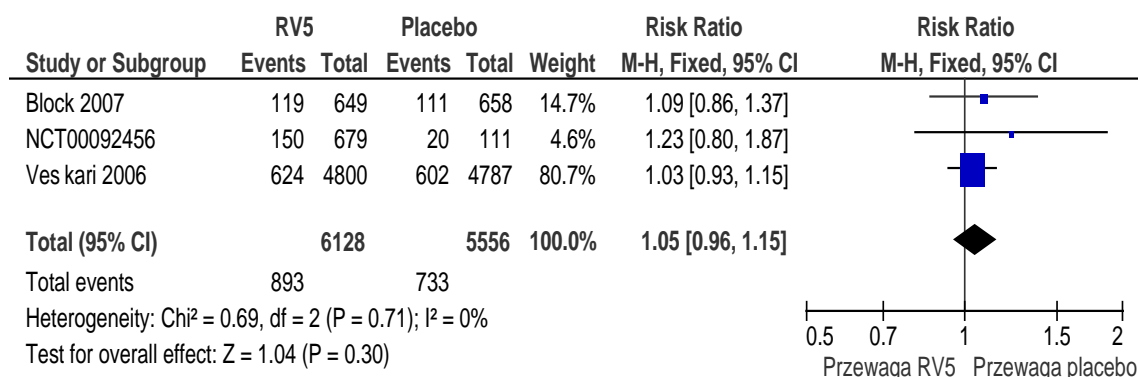
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia oskrzelików w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



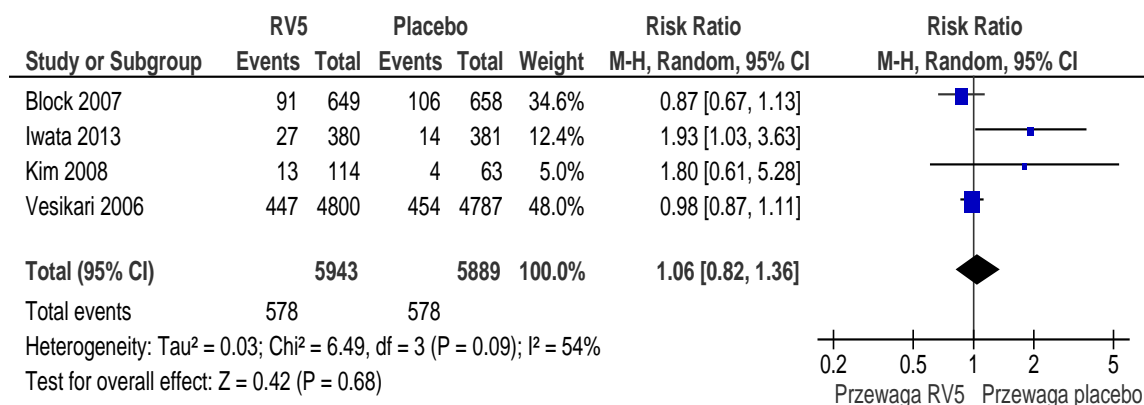
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia spojówek w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



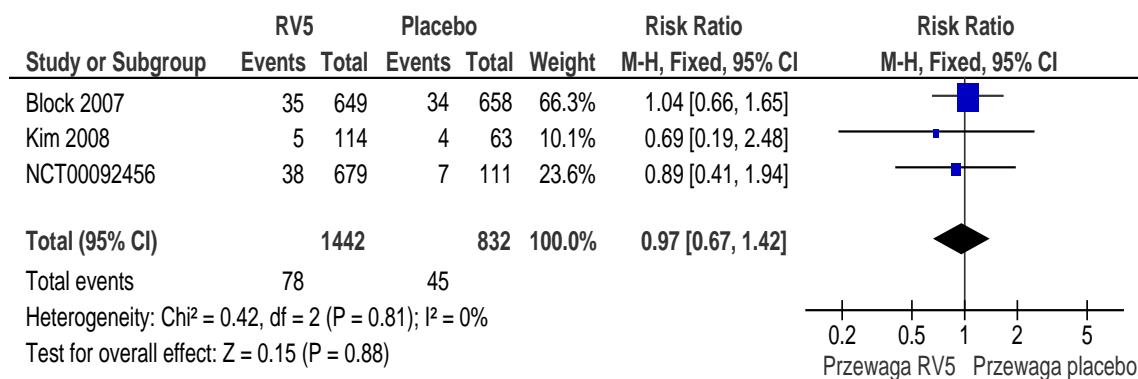
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia ucha środkowego w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia żołądka i jelit w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zaparcia w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



5 OGRANICZENIA ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem autorów analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RV5 (RotaTeq®) w porównaniu z placebo lub brakiem szczepienia u dzieci z populacji najbardziej zbliżonej do populacji polski. Ze względu na fakt, iż skuteczność szczepionki różni się w krajach o różnych poziomach umieralności, do analizy kwalifikowano badania pierwotne przeprowadzone w państwach o poziomach umieralności odpowiadających poziomom w państwach europejskich (poziom A, B i C wg klasyfikacji WHO). Takie podejście pozwala na bezpośrednie odniesienie wyników niniejszej analizy do populacji, w której szczepionka RV5 (RotaTeq®) ma być zastosowana (tj. do populacji polskiej).

W celu odnalezienia badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji w dniu 10.12.2013 r. przeszukano systematycznie piśmiennictwo baz Medline, Embase, Cochrane oraz strony internetowe agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Korzystano również z informacji o zakończonych badaniach RCT w rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials) oraz z referencji odnalezionych doniesień. Odnalezione prace oceniono pod kątem predefiniowanych kryteriów. Jakość zakwalifikowanych badań oceniano za pomocą skali Jadad.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 8 randomizowanych badań klinicznych szczepionki przeciwko rotawirusowi RV5 (RotaTeq®), w tym dwa badania nieopublikowane. We wszystkich badaniach komparatorem RV5 było placebo. Łącznie w zakwalifikowanych badaniach wzięło udział 73 670 niemowląt w wieku od 6. do 12. tygodnia życia w momencie podania pierwszej dawki szczepionki/placebo.

Wszystkie badania oprócz jednego (Vesikari 2006) przeprowadzono w państwach, w których poziom umieralności zgodnie z klasyfikacją WHO był A, B lub C. Jedynie w badaniu Vesikari 2006, w jednym z 12 państw – Gwatemali, umieralność jest wyższa i oznaczona poziomem D. Powyższe badanie włączono do analizy klinicznej, ponieważ udział dzieci z Gwatemali w populacji badania był mały i wyniósł 0,5%.

Włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością ocenioną wg skali Jadad. Średnia ocena dla badań w skali Jadad wyniosła 4. Jakość badań obniżono ze względu na brak opisu metody randomizacji i/lub podwójnego zaślepienia.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych (bazy Medline, Embase, Cochrane, strony agencji HTA zrzeszonych w INAHTA) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RV5 (RotaTeq®).

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych*. Wyszukiwanie, selek-

cję oraz ocenę jakości badań przeprowadziły niezależnie dwie osoby. Wyekstrahowane dane poddano syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji, która przyjęła 3 dawki szczepionki/placebo, a analizę bezpieczeństwa w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo (zgodnie z analizą przeprowadzoną przez autorów badań klinicznych).

Przy przeprowadzaniu i prezentacji wyników metaanaliz brano pod uwagę dodatkowe zalecenia zawarte w wytycznych QUOROM.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

W ramach oceny skuteczności szczepionki RV5 (RotaTeq®) analizowano przypadki zapalenia żołądka i jelit wywołane przez rotawirusy o serotypie szczepionkowym, które wystąpiły co najmniej 14 dni po podaniu 3 dawki szczepionki/placebo.

6.2.1 Skuteczność RV5 w porównaniu z placebo

Analiza danych z pierwszego roku po zaszczepieniu wykazała wysoką skuteczność ochronną szczepionki RV5 (RotaTeq®) w odniesieniu do:

- ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem (RRR=95%; 95%CI: 85; 98; $p<0,001$; 4 badania; 7233 dzieci; NNT=50);
- umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem (RRR=80%; 95%CI: 74; 85; $p<0,001$; 3 badania; 6369 dzieci);
- zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego zakażeniem rotawirusem (RRR=73%; 95%CI: 66; 78; $p<0,001$; 3 badania; 6388 dzieci);
- zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego zakażeniem rotawirusem o typie G1 (RRR=75%; 95%CI: 68; 80; $p<0,001$; 2 badania; 6788 dzieci, NNT=14).
- zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego zakażeniem rotawirusem o typie G2 (RRR=65%; 95%CI: 10; 86; $p=0,028$; 1 badanie; 5673 dzieci; NNT=250).

Jednocześnie nie wykazano, aby szczepionka RV5 (RotaTeq®) w pierwszym roku po zaszczepieniu zmniejszała częstość występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie G3, G4 i G9 (obserwowano pojedyncze przypadki zakażeń tymi typami).

Analiza danych z drugiego roku po zaszczepieniu wykazała skuteczność ochronną szczepionki RV5 (RotaTeq®) w odniesieniu do:

- ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem (RRR=81%; 95%CI: 50; 93; $p<0,001$; 2 badania; 2457 dzieci; NNT=50);

- zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego zakażeniem rotawirusem (RRR=62%; 95%CI: 45; 74; p<0,001; 1 badanie; 1569 dzieci; NNT=14).

Łączna analiza danych z okresu do dwóch lat po szczepieniu wskazała na skuteczność szczepionki RV5 w zmniejszaniu liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem na poziomie 94% (95%CI: 91; 96; p<0,001; 1 badanie; 57134 dzieci; NNT=91).

6.2.1.1 Wyniki kontynuacji badania Vesikari 2006 dla kohorty z Finlandii

Z 11 państw biorących udział w badaniu Vesikari 2006 jedynie na terenie Finlandii przeprowadzono badanie będące jego kontynuacją.^{37,38} Badanie Finnish Extension Study (FES) obejmowało grupę 20 736 dzieci włączonych uprzednio do badania Vesikari 2006. W ramach badania FES niemowlęta były obserwowane pod kątem hospitalizacji/ wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Okres obserwacji wynosił do 3,1 roku od momentu zaszczepienia (ok. 3,5 r.ż. dziecka).

W badaniu FES odnotowano dodatkowo 150 hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem ponad te, które zostały włączone do wcześniejszej analizy w badaniu Vesikari 2006 (11 w grupie RV5, 139 w grupie placebo). Łączna analiza danych z badania Vesikari 2006 i FES wykazała, że w okresie do 3,1 roku po zaszczepieniu, RV5 zmniejsza liczbę przypadków hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o dowolnym serotypie o 94% (95%CI: 91,4; 95,9). Skuteczność ochronna szczepionki RV5 była podobna w pierwszym i drugim roku po zaszczepieniu (odpowiednio: RRR=94,0%; 95%CI: 90,0; 96,5; RRR=94,7%; 95%CI: 90,7; 97,2), ale zmniejszyła się w trzecim roku po zaszczepieniu (RRR=85,9%; 95%CI: 51,6; 97,2).

6.2.2 Bezpieczeństwo RV5 w porównaniu z placebo

Analiza danych z całego okresu badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą szczepionych RV5 a grupą placebo pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, poważnego zdarzenia niepożądanego, poważnego działania niepożądanego związanego ze szczepieniem oraz wglębienia jelita. Jednakże metaanaliza 5 badań wskazała na znacznie częstsze przerywanie udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie placebo w porównaniu z grupą zaszczepionych (RR=0,22; 95%CI: 0,05; 1,01; p=0,05; 2728 dzieci).

W okresie do 7 dni po dawce szczepionki/placebo nie wykazano różnicy w częstości występowania gorączki, biegunki, wymiotów i rozdrażnienia między grupami. W okresie do 42 dni po szczepieniu grupa RV5 i grupa placebo nie różniły się pod względem częstości występowania jakiegokolwiek raportowanego w badaniach zdarzenia niepożąda-

nego, zdarzeń niepożądanych łącznie oraz częstości przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

6.2.3 Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa szczepionki RV5 (RotaTeq®) przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących stosowania szczepionki przeciw rotawirusowi RotaTeq® ani informacji o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych po szczepieniu.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Przeglądy systematyczne

Do dnia 02.01.2014 r. zidentyfikowano trzy przeglądy systematyczne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki RV5 (RotaTeq®) w porównaniu z placebo lub brakiem szczepienia (Soares-Weiser 2012 - raport dla WHO; Soares-Weiser 2012 (Issue 11) - przegląd Cochrane Collaboration; Giaquinto 2011).

W przeglądzie Soares-Weiser 2012 (raport dla WHO) uwzględniono zarówno wyniki badań RCT i badań obserwacyjnych, przegląd Soares-Weiser 2012 (Issue 11) dotyczył badań RCT, natomiast przegląd Giaquinto 2011 dotyczył prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na wysoką skuteczność szczepionki RV5 (RotaTeq®) w zapobieganiu przypadkom zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w krajach o niskich współczynnikach umieralności. W pierwszym roku po szczepieniu skuteczność ochronna szczepionki RV5 względem ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit, w populacji dzieci z państw o poziomie umieralności A i B wg WHO, wynosiła 87% (95%CI: 55; 96), natomiast w drugim roku po szczepieniu 82% (95%CI: 50; 93) (oszacowanie Cochrane Collaboration).

Analiza bezpieczeństwa w powyższych przeglądach nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia zgonu oraz poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym wgłobienia jelita, w grupie dzieci szczepionych RV5, w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Wyniki przeglądu badań obserwacyjnych Giaquinto 2011 wskazują, iż szczepienie dzieci szczepionką RV5 wiąże się ze zmniejszeniem liczby hospitalizacji lub wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Powyższa zależność została wykazana również w randomizowanym badaniu klinicznym Vesikari 2006 i przedstawiona w przeglądzie Cochrane Collaboration.

7 WNIOSKI

Szczepienie niemowląt 3 dawkami szczepionki RV5 (RotaTeq®), gdy pierwszą dawkę podaje się w wieku 6.–12. tyg. życia dziecka, jest wysoce efektywne w zapobieganiu występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem zwłaszcza o ciężkim przebiegu i nie zwiększa ryzyka wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych, w tym również wglębienia jelita.



<input type="checkbox"/>	████████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	████████████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	████████████████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████	██████
<input type="checkbox"/>	██████████████	██████



■	████████████████████	██
■	████████████████████	██
■	████████████████████	■
■	██████████	██
■	██████████	██
■	██████████	██
■	████████████████	██
■	██████████	■
■	████████████████	■
■	██████████	■
■	████████████████	██
■	██████████	██
■	██████████	██
■	████████████	■
■	████████████	■
■	██████████	██
■	██████████	■
■	████████████	■
■	██████████	██

8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków; poziom umieralności wy WHO	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Uwagi

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad						

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Płeć, n (%)	Wiek w momencie włączenia do badania (tygodnie), średnia \pm SD, mediana (zakres)	Rasa, n (%)						
				biała	Latynosi	czarna	mieszana	Azjaci	Rdzeni Amerykanie	inna

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy katagoryczny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

8.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.3

8.6 Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu

8.6.1 Główne publikacje z badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu

Kod badania	Przypis piśmienniczy/link do rejestru badań klinicznych	Podtyp badania*
Block 2007	Block SL, Vesikari T, Goveia MG et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. <i>Pediatrics</i> 2007;119:11-18. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00092443?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=4&sect=X4605	IIA
Ciarlet 2009	Ciarlet M, He S, Lai S et al. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine: Immunogenicity and reactogenicity. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 2009;28:177-181. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00258154?sect=X4015	IIA
Iwata 2010	Iwata S, Nakata S, Ukae S et al. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> 2013;9:1626-1633. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00718237?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=2&sect=X4015	IIA
Kim 2008	Kim DS, Lee TJ, Kang JH et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy infants in Korea. <i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i> 2008;27:177-178. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00166517?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=7&sect=X1405	IIA
Vesikari 2006	Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. <i>The New England journal of medicine</i> 2006;354:23-33. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00090233?sect=X4015 <i>Szersze przedstawienie wyników dotyczących korzystania z opieki medycznej z powodu RVGE opublikowano w:</i> Vesikari T, Itzler R, Matson DO et al. Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). <i>International Journal of Infectious Diseases</i> 2007;11:S29-S35.	IIA
Zaman 2010	Zaman K, Anh DD, Victor JC et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The Lancet</i> 2010;376:615-623. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00362648?sect=X436015	IIA
NCT00092456	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00092456?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=5&sect=X4fed98015	IIA

Kod badania	Przypis piśmienniczy/link do rejestru badań klinicznych	Podtyp badania*
NCT00953056	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00953056?term=rotavirus+vaccine+AND+rotateq&rank=1&sect=X436015	IIA

**wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 4

8.6.2 Dodatkowe publikacje z badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu (niewykorzystane w procesie ekstrakcji danych)

Kod publikacji	Temat	Kod badania głównego
Chang 2009 ²⁸	Skuteczność szczepionki RotaTeq® wśród zdrowych dzieci na Tajwanie.	Vesikari 2006
Christie 2010 ²⁹	Skuteczność szczepionki RotaTeq® wśród zdrowych dzieci na Jamajce.	Vesikari 2006
Goveia 2007 ³⁰	Analiza danych z badania Vesikari 2006 dotycząca populacji dzieci urodzonych między 25 a 36 tygodniem ciąży.	Vesikari 2006
Goveia 2010 ³¹	Analiza danych z badania Vesikari 2006 dotycząca pacjentów, którzy otrzymali dawkę szczepionki w odstępie większym niż 10 tyg. do poprzedniej.	Vesikari 2006
Grant 2012 ³²	Analiza danych z badania Vesikari 2006 dotycząca rdzennej ludności Ameryki (plemiona Navajo i White Mountain Apache)	Vesikari 2006
Itzler 2010 ³³	Porównanie wyników analiz MITT i PP dotyczących korzystania z opieki medycznej z powodu RVGE.	Vesikari 2006
Rodriguez 2007 ³⁴	Badanie zagnieżdżone wewnątrz badania Vesikari 2006, dotyczące jednoczesnego podawania szczepionki RV5 i innych zarejestrowanych w USA szczepionek pozajelitowych dla dzieci.	Vesikari 2006
Shin 2012 ³⁵	Wyniki immunogenności RV5 w populacji z Wietnamu (154 osoby) i Bangladeszu (149 osoby) biorących udział w badaniu Zaman 2010 (część badania NCT00362648).	Zaman 2010
Vesikari 2009 ³⁶	Wyniki z badania Vesikari 2006 dla kohorty pacjentów z Europy.	Vesikari 2006
Vesikari 2010 ³⁷	Wyniki z wydłużonego do 3 lat okres obserwacji pacjentów z Finlandii biorących udział w badaniu Vesikari 2006, pod kątem konieczności korzystania z opieki medycznej z powodu RVGE. <i>Publikacja opisana w Dyskusji.</i>	Vesikari 2006
Vesikari, Karvonen 2010 ³⁸	Wyniki z wydłużonego do 3 lat okres obserwacji pacjentów z Finlandii biorących udział w badaniu Vesikari 2006, pod kątem konieczności korzystania z opieki medycznej z powodu RVGE. <i>Publikacja opisana w Dyskusji.</i>	Vesikari 2006

8.7 Lista badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Soares-Weiser 2012 (przegląd Cochrane Collaboration)	Soares-Weiser K, MacLehose H, et.al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;11:CD008521.	IA
Soares-Weiser 2012 (raport WHO)	Soares-Weiser K. Rotavirus Vaccines Schedules: A systematic review of safety and efficacy from randomized controlled trials and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines. WHO Rotavirus report. Feb 2012.	IA
Giaquinto 2011	Giaquinto C, et. al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine – A systematic review of the experience in industrialized countries. Human Vaccines 2011;7:734-748	IIIA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 4		

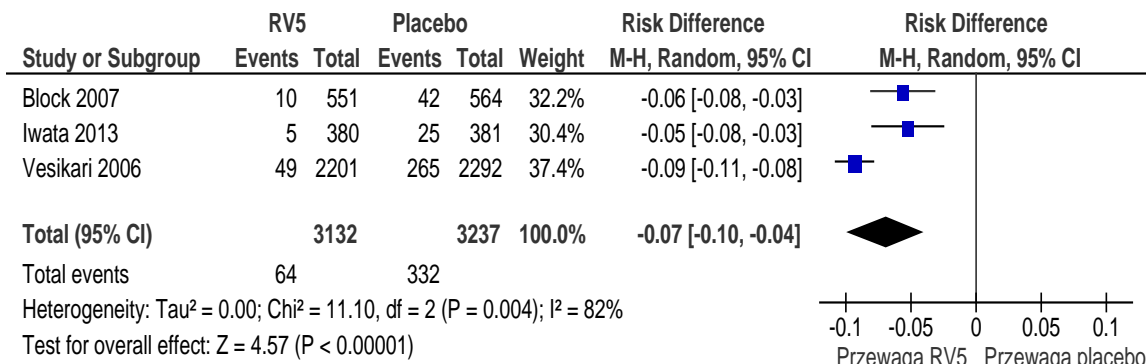
8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne	
Armah 2010 ³⁹	Wyniki skuteczności RV5 z badania NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010, dla populacji z Afryki. W państwach afrykańskich poziom umieralności wg WHO to D i E.
Armah 2012 ⁴⁰	Wyniki immunogenności RV5 z badania NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010, dla populacji z Afryki. W państwach afrykańskich poziom umieralności wg WHO to D i E.
Breiman 2012 ⁴¹	Łączne przedstawienie wyników (Afryka i Azja) z badania NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010. Brak możliwości ekstrakcji danych dla Wietnamu.
Clark 2003 ⁴²	Nieadekwatna interwencja, szczepionka zawiera tylko dwa reasortanty ludzko-bydłęce: G1 i G2.
Clark 2004 ²⁶	Nieadekwatna interwencja, szczepionka zawiera tylko cztery reasortanty ludzko-bydłęce: G1, G2, G3, i P1a.
Feikin 2012 ⁴³	Wyniki skuteczności RV5 wśród kenijskich dzieci biorących udział w badaniu NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010. Poziom umieralności w Kenii wg WHO to E.
Feller 2012 ⁴⁴	Publikacja do badania NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010, przedstawiająca wyniki dla drugiego państwa z Azji – Bangladeszu. W Bangladeszu poziom umieralności wg WHO to D.
Laserson 2012 ⁴⁵	Wyniki bezpieczeństwa RV5 wśród kenijskich dzieci biorących udział w badaniu NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010. Poziom umieralności w Kenii wg WHO to E.
Sow 2012 ⁴⁶	Wyniki skuteczności RV5 wśród malijskich dzieci biorących udział w badaniu NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010. Poziom umieralności w Mali wg WHO to D.
Tapia 2012 ⁴⁷	Wyniki drugorzędowych punktów końcowych z badania NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010, dla populacji Afryki. W państwach afrykańskich poziom umieralności wg WHO to D i E.
Vesikari, Clark 2006 ⁴⁸	Do badania włączano dzieci między 2 a 8 miesiącem życia, a mediana wieku, w którym podano pierwszą dawkę szczepionki/placebo wyniosła 5 miesięcy w każdym z ramion badania. Zgodnie z ChPL dla szczepionki RotaTeq® pierwszą dawkę szczepionki należy podać między 6. a 12. tyg. życia dziecka.
Ward 2004 ⁴⁹	Wyniki immunogenności RV5 z badania Clark 2004.

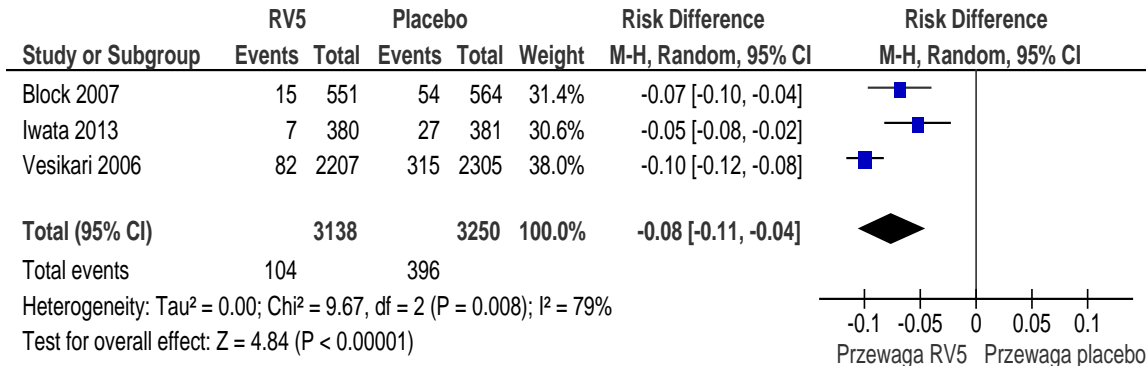
Kod badania	Przyczyna odrzucenia
Zaman 2012 ⁵⁰	Publikacja do badania NCT00362648, którego część stanowi badanie zakwalifikowane do przeglądu Zaman 2010, przedstawiająca wyniki dla drugiego państwa z Azji – Bangladeszu. W Bangladeszu poziom umieralności wg WHO to D.
Badania wtórne	
Dennehy 2007 ⁵¹	Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa RV5. Brak cech przeglądu systematycznego.
Soares-Weiser 2012 (Issue 2) ⁵²	Odnaleziono aktualizację przeglądu systematycznego, która została włączona do niniejszej analizy - Soares-Weiser 2012 Issue 5.
Soares-Weiser 2010 ⁵³	Odnaleziono aktualizację przeglądu systematycznego, która została włączona do niniejszej analizy - Soares-Weiser 2012 Issue 5.
Munos 2010 ⁵⁴	Brak oddzielnej analizy dla szczepionki RV5.

8.9 Wykresy metaanaliz o heterogeniczności danych powyżej 75%

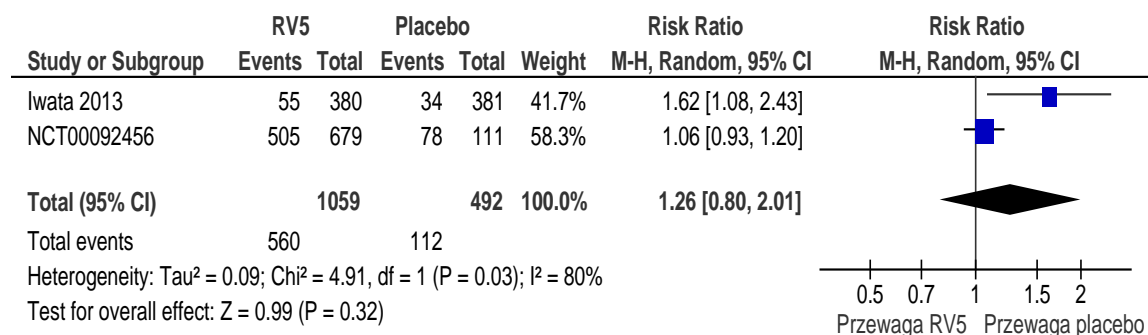
Ryc. 40. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).



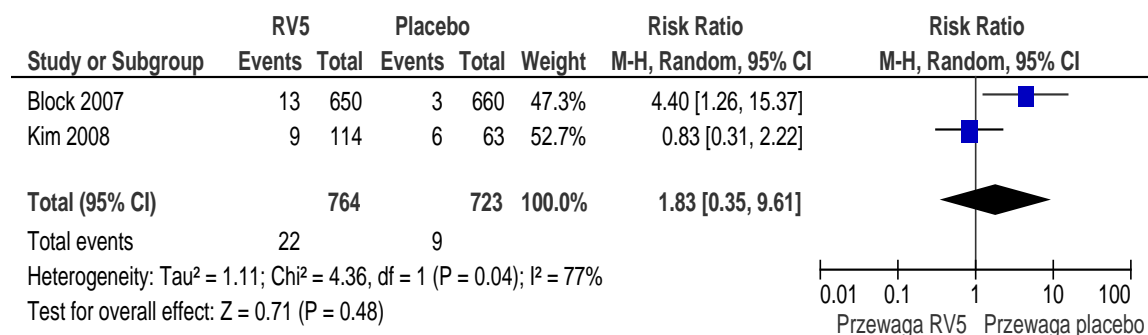
Ryc. 41. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).



Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania działań niepożądanych związanych ze szczepieniem. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania atopowego zapalenia skóry w okresie 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.



8.10 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych i wtórnych: 10.12.2013.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> opis problemu zdrowotnego 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego 1
<ul style="list-style-type: none"> opis technologii opcjonalnych 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego 1
<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny badań pierwotnych 	Strategia wyszukiwania badań: 3.1, 8.1, 8.2, 8.3. Wyniki wyszukiwania badań w rozdziale 4.2.
<ul style="list-style-type: none"> kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu 	Rozdział 3.2.
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych 	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku 	Rozdział 4.2.1
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. 	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną 	Brak technologii opcjonalnych refundowanych w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit, które mogą stanowić potencjalne komparatory; W ramach analizy klinicznej zostało przeprowadzone porównanie z placebo, rozumianym jako naturalny przebieg choroby.
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 	Rozdział Error! Reference source not found. i 8.6
<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych 	Aneks 8.1, 8.2, 8.3.
<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu 	Ryc. 1

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
<ul style="list-style-type: none"> • charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) 	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej 	Rozdział 1.1.1 i 4.2.6
<ul style="list-style-type: none"> • informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) 	Rozdział 6.2.3
<p>§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.</p>	Analiza kliniczna zawiera porównanie z placebo rozumianym jako naturalny przebieg choroby.

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	16
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).....	18
Tab. 3. Zasady ustalenia poziomu umiarkowości w danym kraju przyjęte w dokumencie WHO „List of Member States by WHO region and mortality stratum”. ²	20
Tab. 4 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przyrowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.	21
Tab. 5. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności szczepionki Rotateq® (RV5) – przeglądów systematycznych i metaanaliz.	25
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).....	31
Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®): według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	37
Tab. 8. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).....	40
Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).	43
Tab. 10. Zestawienie punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®).	46
Tab. 11. Kliniczny system punktacji służący do oceny nasilenia objawów rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit.	50
Tab. 12. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.	56
Tab. 13. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.	58
Tab. 14. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.	59
Tab. 15. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów hospitalizowanych/ leczonych na oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym.....	60
Tab. 16. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G1.....	61
Tab. 17. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G2.....	62
Tab. 18. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G3.....	63

Tab. 19. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G4.....	63
Tab. 20. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G9.....	64
Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: poważne zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane ze szczepieniem oraz zgony.....	65
Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych w okresie do 7 dni po szczepieniu.....	69
Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych w okresie do 42 dni po szczepieniu.....	71

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq®) (diagram PRISMA).....	29
Ryc. 2. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	56
Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).....	57
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas drugiego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	57
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas drugiego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).....	57
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	58
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	60
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G1 podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	61
Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G1 podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: : bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).....	62
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie G3 podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	63
Ryc. 11. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.....	66
Ryc. 12. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem. Miara wyniku: ryzyko względne.....	66
Ryc. 13. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zgonu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	67
Ryc. 14. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wgłobienia jelita. Miara wyniku: ryzyko względne.....	67

Ryc. 15. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość przerywania udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.	68
Ryc. 16. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość przerywania udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: różnica ryzyka.	68
Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki w okresie do 7 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	69
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania gorączki w okresie do 7 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	69
Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wymiotów w okresie do 7 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	70
Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania rozdrażnienia w okresie do 7 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	70
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	75
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość przerywania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	75
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	76
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania gorączki w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	76
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	77
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania kaszlu w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	77
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania kataru w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	77
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania płaczliwości w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	78
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania przekrwienia błony śluzowej nosa w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	78
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania rozdrażnienia w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.	78

Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wycieku wodnistego z nosa w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	79
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wymiotów w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	79
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania wzdęcia w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	79
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia nosogardzieli w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	80
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia oskrzelików w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	80
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia spojówek w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	80
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia ucha środkowego w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	81
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia żołądka i jelit w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	81
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania zaparcia w okresie do 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	81
Ryc. 40. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).....	99
Ryc. 41. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: bezwzględna redukcja ryzyka (ARR).....	99
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania działań niepożądanych związanych ze szczepieniem. Miara wyniku: ryzyko względne.....	100
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania atopowego zapalenia skóry w okresie 42 dni po szczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	100

PIŚMIENNICTWO

- 1 ██████████ Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.
- 2 List of Member States by WHO region and mortality stratum. http://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf [dostęp 13.01.2014]
- 3 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- 4 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- 5 Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- 6 Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD008521.
- 7 Soares-Weister K. Rotavirus Vaccines Schedules: A systematic review of safety and efficacy from randomized controlled trials and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines. WHO Rotavirus report. Feb 2012.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf [dostęp 02.01.2014 r.]
- 8 Giaquinto C, et. al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine – A systematic review of the experience in industrialized countries. *Human Vaccines* 2011;7:734-748 .
- 9 Charakterystyka produktu leczniczego RotaTeq®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf [dostęp 13.01.2014 r.]
- 10 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. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

¹¹ Block SL, Vesikari T, Goveia MG et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics* 2007;119:11-18.

¹²

http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00092443?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=4§=X4605 [dostęp 10.12.2013 r.]

¹³ Ciarlet M, He S, Lai S et al. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine: Immunogenicity and reactogenicity. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;28:177-181.

¹⁴ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00258154?sect=X4015> [dostęp 10.12.2013 r.]

¹⁵ Iwata S, Nakata S, Ukae S et al. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2013;9:1626-1633.

¹⁶

http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00718237?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=2§=X4015 [dostęp 10.12.2013 r.]

¹⁷ Kim DS, Lee TJ, Kang JH et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy infants in Korea. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008;27:177-178.

¹⁸

http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00166517?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=7§=X1405 [dostęp 10.12.2013 r.]

¹⁹ Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *The New England journal of medicine* 2006;354:23-33.

²⁰ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00090233?sect=X4015> [dostęp 10.12.2013 r.]

²¹ Zaman K, Anh DD, Victor JC et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010;376:615-623.

²² <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00362648?sect=X436015> [dostęp 10.12.2013 r.]

²³

http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00092456?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=5§=X4fed98015 [dostęp 10.12.2013 r.]

²⁴

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00953056?term=rotavirus+vaccine+AND+rotateq&rank=1§=X436015> [dostęp 10.12.2013 r.]

²⁵ Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259–67.

²⁶ Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004;144:184-90.

²⁷ Duffy LC, Byers TE, Riepenhoff-Talty M, La Scolea LJ, Zielezny M, Ogra PL. The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. *Am J Public Health* 1986;76:259-63.

²⁸ Chang C-C, Chang M-H, Lin T-Y, Lee H-C, Hsieh W-S, Lee P-I. Experience of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine among healthy infants in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 2009;108:280-285.

²⁹ Christie CDC, Duncan ND, Thame KA et al. Pentavalent rotavirus vaccine in developing countries: Safety and health care resource utilization. *Pediatrics* 2010;126:e1499-e1506.

³⁰ Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007;26:1099-1104.

³¹ Goveia MG, Suprun L, Itzler RF, McFetridge R, Dallas MJ, Kuter BJ. Efficacy and safety of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine when administered with greater than 10 weeks between doses. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010;29(3):263–5.

³² Grant LR, Watt JP, Weatherholtz RC et al. Efficacy of a pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis among American Indian children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;31:184-188.

³³ Itzler R, Koch G, Matson DO, Gothefors L, Van Damme P, Dinubile MJ, et al. Robustness of the healthcare utilization results from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) evaluating the human-bovine (WC3) reassortant pentavalent rotavirus vaccine (RV5). *BMC Pediatrics* 2010;10:42.

- ³⁴ Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007;26:221-227.
- ³⁵ Shin S, Anh DD, Zaman K et al. Immunogenicity of the pentavalent rotavirus vaccine among infants in two developing countries in Asia, Bangladesh and Vietnam. *Vaccine* 2012;30:A106-A113.
- ³⁶ Vesikari T, Itzler R, Karvonen A et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine* 2009;28:345-351.
- ³⁷ Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq(R), in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr* 2010;169:1379-1386.
- ³⁸ Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Kuter BJ, Ciarlet M. Sustained efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RV5, up to 3.1 years following the last dose of vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010;29:957-963.
- ³⁹ Armah GE, Sow SO, Breiman RF et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010;376:606-614.
- ⁴⁰ Armah GE, Breiman RF, Tapia MD et al. Immunogenicity of the pentavalent rotavirus vaccine in African infants. *Vaccine* 2012;30:A86-A93.
- ⁴¹ Breiman RF, Zaman K, Armah G et al. Analyses of health outcomes from the 5 sites participating in the Africa and Asia clinical efficacy trials of the oral pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine* 2012;30:A24-A29.
- ⁴² Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, Offit P, Ward RL, Bresee JS, et al. Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22(10):914-20.
- ⁴³ Feikin DR, Laserson KF, Ojwando J et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine in a high HIV prevalence population in Kenya. *Vaccine* 2012;30:A52-A60.
- ⁴⁴ Feller AJ, Zaman K, Lewis KDC, Hossain I, Yunus M, Sack DA. Malnutrition levels among vaccinated and unvaccinated children between 2 and 3 years of age following enrollment in a randomized clinical trial with the pentavalent rotavirus vaccine (PRV) in Bangladesh. *Vaccine* 2012;30:A101-A105.
- ⁴⁵ Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq(registered trademark), in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine* 2012;30:A61-A70.

- ⁴⁶ Sow SO, Tapia M, Haidara FC et al. Efficacy of the oral pentavalent rotavirus vaccine in Mali. *Vaccine* 2012;30:A71-A78.
- ⁴⁷ Tapia MD, Armah G, Breiman RF, Dallas MJ, Lewis KD, Sow SO, et al.. Secondary efficacy endpoints of the pentavalent rotavirus vaccine against gastroenteritis in sub-Saharan Africa. *Vaccine* 2012;30 Suppl 1:A79-A85.
- ⁴⁸ Vesikari T, Clark HF, Offit PA et al. Effects of the potency and composition of the multi-valent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006;24:4821-4829.
- ⁴⁹ Ward RL, Bernstein DI, Smith VE et al. Rotavirus immunoglobulin A responses stimulated by each of 3 doses of a quadrivalent human/bovine reassortant rotavirus vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 2004;189:2290-2293.
- ⁵⁰ Zaman K, Yunus M, Arifeen SE et al. Methodology and lessons-learned from the efficacy clinical trial of the pentavalent rotavirus vaccine in Bangladesh. *Vaccine* 2012;30:A94-A100.
- ⁵¹ Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ, Heaton PM. The integrated phase III safety profile of the pentavalent humanbovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *International Journal of Infectious Diseases* 2007;11(Suppl 2):36-42.
- ⁵² Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, Ben- Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD008521.pub2]
- ⁵³ Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. [DOI: 10.1002/14651858.CD008521]
- ⁵⁴ Munos MK, Fischer Walker CL, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. *Intern J of Epid.* 2010;39:i56-i62.