

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

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2014

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	7
1 CEL ANALIZY	8
2 Populacja	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Epidemiologia.....	9
2.2.1 Wiek zachorowania.....	9
2.2.2 Zapadalność na świecie.....	9
2.2.3 Zapadalność w Polsce	11
2.2.4 Zakażenia szpitalne.....	13
2.3 Budowa wirusa RV	13
2.4 Patogeneza.....	13
2.5 Źródła zakażenia	14
2.6 Objawy	14
2.7 Leczenie i zapobieganie.....	15
2.7.1 Wytyczne profilaktyki zakażeń rotawirusowych u dzieci	15
2.7.1.1 Rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).....	17
2.7.1.2 Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID) i Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN).....	17
2.7.1.3 Polski Program Szczepień Ochronnych.....	18
2.7.2 Zestawienie aktualnie obowiązujących rekomendacji dotyczących profilaktyki zakażeń rotawirusami u dzieci	19
3 Interwencja – Szczepionka RotaTeq®	21
3.1 Dane produktu	21
3.2 Wskazania	22
3.3 Dawkowanie.....	22
3.4 Sposób podania.....	22
3.5 Przeciwwskazania	22

3.6 Cięża i laktacja	23
3.7 Działania niepożądane.....	23
4 Komparatory	24
5 Efekty zdrowotne	25
6 Dotychczasowe finansowanie	26
7 Problem decyzyjny wg PICO	27
8 Aneks	29
8.1 Klasyfikacja siły zaleceń, zastosowana przy tworzeniu rekomendacji ESPID / ESPHAGAN.....	29
8.2 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	30
SPIS TABEL.....	32
SPIS RYCIN.....	33
PIŚMIENNICTWO	34

SKRÓTY I AKRONIMY

ACIP	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	Kandyjskie Towarzystwo Pediatriczne (ang. <i>Canadian Paediatric Society</i>)
EIA	test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme Immunoassay</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
ESPGHAN	Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ang. <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>)
ESPID	Europejskie Towarzystwo Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ang. <i>European Society for Paediatric Infectious Diseases</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RT-PCR	metoda łańcuchowej reakcji polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją (ang. <i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>)
RV	rotawirus
RVGE	zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem (ang. <i>rotavirus gastroenteritis</i>)
RV5	5-walentna szczepionka przeciw rotawirusowi (ang. <i>pentavalent rotavirus vaccine</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko rotawirusowi, ludzko-bydłęcej, żywej, pięciowalentnej – RotaTeq®, stosowanej doustnie. 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 analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rotawirusy to grupa wirusów należących do rodziny reowirusów (*Reoviridae*). Nazwa *rota* związana jest z ich kształtem przypominającym koło (łac. *rota=koło*).¹ Zidentyfikowano siedem głównych grup rotawirusów, z czego trzy (A, B i C) są zaraźliwe dla ludzi; grupa A odpowiedzialna jest za większość przypadków zachorowań.² Rotawirusy należą do czynników najczęściej wywołujących biegunki zakaźne u niemowląt i małych dzieci od 4. do 24. miesiąca życia. Najcięższy przebieg choroby występuje u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, ze względu na szybkie odwodnienie organizmu.³

2.2 Epidemiologia

Według szacunków WHO, ponad pół miliona dzieci poniżej 5. roku życia umiera każdego roku z powodu zakażenia rotawirusem. Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit (RVGE) u niemowląt i dzieci w krajach rozwijających się stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów.⁴ W Europie i innych państwach uprzemysłowionych, zgony z powodu RVGE należą do rzadkości, natomiast choroba wiąże się z dużą liczbą porad medycznych i hospitalizacji oraz redukcją jakości życia dzieci i ich rodziców.^{5,6}

2.2.1 Wiek zachorowania

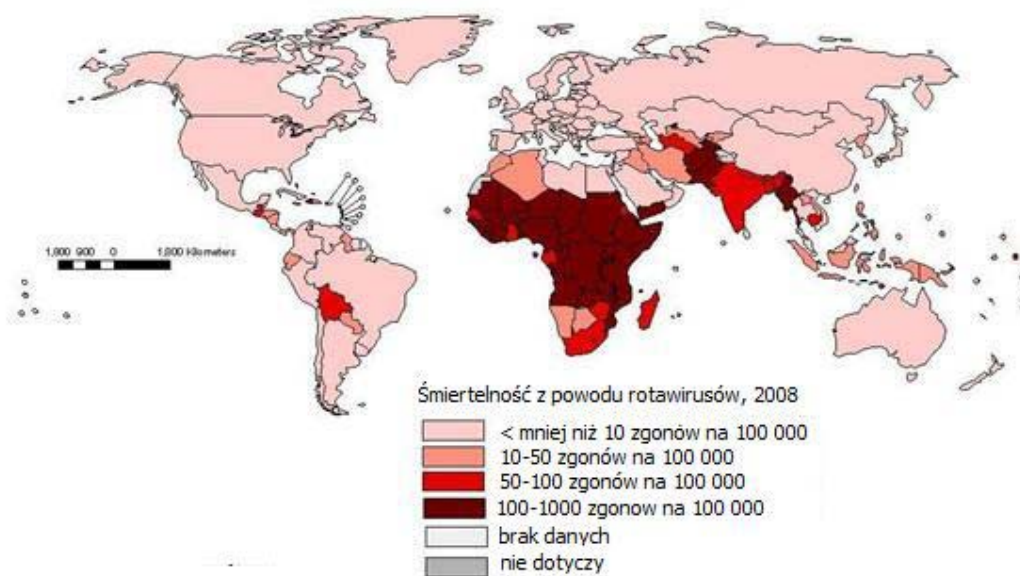
Szczyt zachorowań na pierwotną infekcję wirusem RV przypada między 9. a 23. miesiącem życia. Do 5. roku życia większość dzieci przechodzi objawową lub bezobjawową infekcję rotawirusową.⁷

2.2.2 Zapadalność na świecie

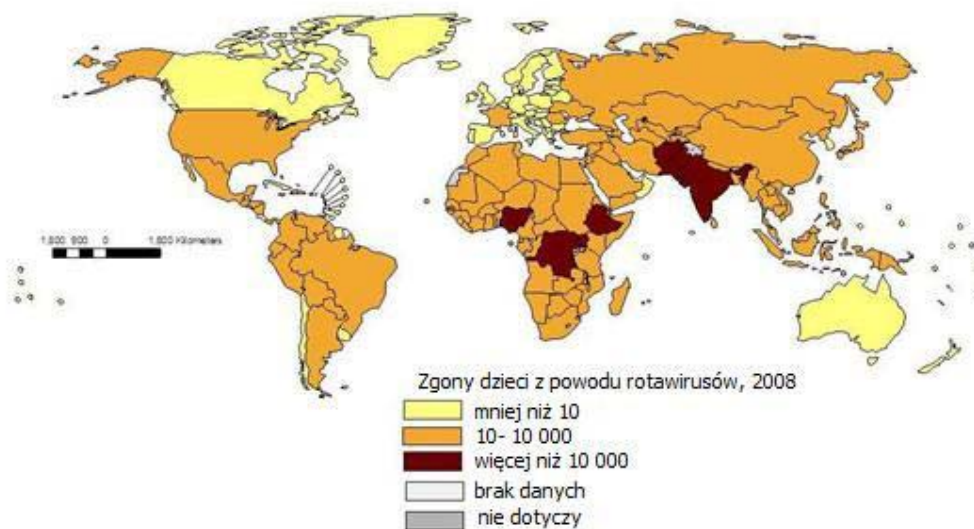
Na świecie notuje się rocznie ok. 125-140 mln przypadków zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, z czego 600-870 tys. pacjentów umiera w konsekwencji skrajnego odwodnienia i utraty elektrolitów. W klimacie umiarkowanym rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit występuje głównie w miesiącach zimowych i często stanowi wskazanie do hospitalizacji. W klimacie gorącym sezonowość zakażeń rotawirusami nie występuje, gdyż tam infekcje rotawirusowe występują przez cały rok. W rejonach tych przypadki zapalenia żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem są częstą przyczyną zgonów niemowląt i małych dzieci.⁴

Według oszacowań WHO, w 2008 roku rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit było przyczyną 453 tys. zgonów dzieci poniżej 5. roku życia na świecie.⁸ Roczną śmiertelność z powodu zakażeń rotawirusem wśród dzieci przedstawia Ryc. 1 i Ryc. 2.

Ryc. 1. Liczba zgonów wśród dzieci poniżej 5. roku życia spowodowanych zakażeniem rotawirusem wg danych WHO (WHO 2012).⁹



Ryc. 2. Liczba zgonów wśród dzieci spowodowanych zakażeniem rotawirusem wg danych WHO (dzieci) (WHO 2012).¹⁰



Tab. 1. Lista państw z największą śmiertelnością związaną z zakażeniem rotawirusem wśród dzieci poniżej 5 r.ż.¹¹

Kraj	Liczba zgonów spowodowanych infekcją rotawirusową/rok	Ryzyko zgonu z powodu infekcji rotawirusowej*
Indie	101 000	1/250
Chiny	35 000	1/540
Nigeria	33 000	1/140
Pakistan	25 000	1/220
Demokratyczna Republika Konga	20 000	1/130
Etiopia	20 000	1/150
Bangladesz	13 000	1/320
Afganistan	12 000	1/90
Indonezja	10 000	1/450
Tanzania	8000	1/180
Inne Kraje	163 000	1/360
Łącznie	440 000**	1/250***

*Dane przedstawiono jako liczba zgonów/liczba dzieci. Ryzyko określono dzieląc liczbę żywych urodzeń dla danego kraju przez szacowaną liczbę zgonów z powodu infekcji rotawirusowej u dzieci poniżej 5. roku życia.
**Zakres 352 000-592 000 zgonów/rok,
***Zakres 1/189-1/313.

2.2.3 Zapadalność w Polsce

W Polsce zakażenia rotawirusowe charakteryzują się dystrybucją sezonową, ze szczytem zachorowań występującym zimą i wczesną wiosną.¹² Według danych Głównego Inspektoratu Sanitarnego w roku 2012 odnotowano około 40 tys. wirusowych zakażeń jelitowych z czego 24 tys. przypadków spowodowanych było przez rotawirusy.¹³ Według danych PZH zapadalność na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit wynosi ok. 62/100 tys. mieszkańców. 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 do lat dwóch.¹⁴

Według danych NFZ w 2012 roku z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit (grupa JGP P22; ICD-10 A08.0) hospitalizowano 20 250 dzieci poniżej 18 r.ż. Mediana czasu pobytu w szpitalu w tej grupie dzieci wyniosła 4 dni.¹⁵ Odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit w 2012 r. najprawdopodobniej był większy. Duża grupa dzieci (ok. 30 tys.) została przyjęta do szpitala w 2012 r. z powodu biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (ICD-10 A09), co wskazuje, że przyczyna choroby nie została ustalona. W celu

dokładniejszego oszacowania liczby dzieci hospitalizowanych z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit przyjęto, że udział dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia rotawirusem wśród dzieci hospitalizowanych wg kodu ICD-10 A09 będzie taki sam jak udział hospitalizacji wg kodu A08.0 w hospitalizacjach o charakterze zakaźnym wg grupy JGP P22. Liczbę dzieci do 18 r.ż. hospitalizowanych w 2012 r. z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit oszacowano na 35 529.¹⁶

Zapadalność na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, wg badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce w populacji dzieci i w populacji ogólnej zamieszczono w Tab. 2. Według badań przeprowadzonych przez Patrzała i wsp. (2008¹⁷) na terenie Kielc i powiatu Kieleckiego w latach 2002-2006 rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit znacząco częściej występowało w grupie dzieci w wieku 0-4 lata (80,4%), ze szczytem zachorowań w 2 r.ż. (29,4%), w porównaniu do dzieci starszych (5-9 lat, 19,6%). Podobne wyniki uzyskała Korycka i wsp. (2006¹⁸), która wykazała, że najwięcej przypadków zapalenia żołądka i jelit spowodowanego zakażeniem rotawirusem dotyczyło dzieci w wieku 0-4 lata – udział tej grupy wiekowej wśród hospitalizowanych dzieci do lat 14 wyniósł 89,1%. U starszych dzieci rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit występuje znacznie rzadziej, a jego przebieg jest łagodny i często nie wymaga wizyty u lekarza.¹⁸

Liczba zgonów spowodowanych przez wirusowe i inne określone zakażenia jelitowe (kod wg ICD-10: A08, Wirusowe i inne określone zakażenia jelitowe) jest niewielka – w roku 2011 wg danych PZH odnotowano 4 przypadki zgonów z czego 1 w grupie wiekowej do 2. r.ż. a pozostałe u osób dorosłych po 75. r.ż.¹⁴ W okresie trzyletnim (2008-2010) w Polsce nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zapalenia żołądka i jelit bez względu na etiologię oraz wywołanych przez rotawirusy u dzieci w wieku do 5 lat.¹⁹

Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit w Polsce, oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji.

Populacja	Zapadalność	Odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu biegunki	Źródło
dzieci w wieku 0-4 lata	bd*	89,1%	Korycka 2006 ¹⁸
dzieci w wieku 0-4 lata	2 353/100 000 w obszarze miejskim 1 622/100 000 w obszarze wiejskim	80,4%	Patrzałek 2008 ¹⁷
dzieci w wieku <24 mies.	5,2/1 000	74%	Murkowicz 1996 ²⁰
dzieci w wieku <60 mies.	3,1/1 000	11,9%	Murkowicz 1996 ²⁰
populacja ogólna	61,5/100 000	94,0%	PZH 2012 ¹⁴
* nieczytelne dane w publikacji źródłowej			

2.2.4 Zakażenia szpitalne

Źródłem zakażeń szpitalnych są dzieci przyjmowane do szpitala z rotawirusowym zapaleniem żołądka i jelit. Na ten typ zakażeń zapadają najczęściej dzieci poniżej 2 roku życia, choć mogą chorować również dzieci starsze. Jako kryterium zakażenia szpitalnego przyjmuje się zachorowanie na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit dziecka, hospitalizowanego z innego powodu, u którego objawy zakażenia rotawirusem wystąpiły w szpitalu po okresie dłuższym niż 3 doby pobytu (okres wylęgania choroby wynosi najczęściej 24-72 godziny).⁴ Według danych pochodzących ze szpitala w Żyrardowie i Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w latach 2000-2002 zakażenia szpitalne pochodzenia rotawirusowego stanowiły około 27%-32% wszystkich zakażeń rotawirusowych.¹⁸

2.3 Budowa wirusa RV

Genom rotawirusów zbudowany jest z dwuniciowego RNA (ds-RNA), składającego się z 11 segmentów. Otoczony jest on trójwarstwowym kapsydem, na którego budowę składają się białka strukturalne: VP4, VP7, VP6, VP1, VP2 i VP3. Białka VP4 i VP7 są białkami powierzchniowymi zewnętrznej warstwy kapsydu. Białko VP4 jest wirusową hemaglutyniną, stanowiąc jednocześnie ważną determinantę wirulencji. Środkowa warstwa kapsydu zbudowana jest z białka VP6. Na budowę wewnętrznej warstwy kapsydu składa się natomiast białko VP2 oraz kopie białek VP1 i VP3.¹

Rotawirusy nie posiadają osłonki lipidowej, co powoduje że nie ulegają one zniszczeniu pod wpływem działania rozpuszczalników lipidów. Rotawirusy są również odporne na zamrażanie (do -20°C) oraz inkubację w temperaturze 56°C przez 1 godzinę. Zakaźność rotawirusów można zmniejszyć działając na nie środkami dezynfekcyjnymi takimi jak: alkohol etylowy, fenol, formalina, podchloryn sodu czy lizol.¹

Do tej pory zidentyfikowano siedem głównych grup rotawirusów, oznaczonych literami od A do G. Grupy A, B, C i G wykrywane są zarówno u ludzi jak i u zwierząt, podczas gdy rotawirusy należące do grup D, E i F obserwowane są tylko u zwierząt.¹ Za większość infekcji rotawirusowych, prowadzących do ciężkiej biegunki, odpowiada typ A. Podklasyfikacja rotawirusów opiera się na specyficzności antygenowej dwóch białek warstwy zewnętrznej kapsydu: VP7 (serotyp G) oraz VP4 (serotyp P). W Europie dominuje pięć serotypów: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] oraz G9P[8], przy czym za większość infekcji odpowiada serotyp G1P[8].²

2.4 Patogeneza

Mechanizm działania rotawirusa nie jest do końca znany. Wirus wnika do komórek, wykorzystując białko VP4, za pomocą którego przyczepia się do kwasów sjałowych obecnych na białkach powierzchniowych błony komórkowej. Po wnikięciu do komórek następuje intensywna replikacja wirusa, a wirusy potomne uwalniane są następnie na ze-

wnętrz komórki. Zakażenie komórek przez wirusa powoduje upośledzenie produkcji białek, w tym enzymów trawiennych. Prowadzi to m.in. do niedoboru disacharydaz, w tym laktazy i gromadzenia dwucukrów, w tym laktozy w świetle jelita oraz objawów ich nietolerancji. Następstwem takiego procesu jest biegunka.²⁴

2.5 Źródła zakażenia

Rotawirusy przenoszone są na drugą osobę drogą pokarmową, poprzez kontakt z kałem osoby chorej. Możliwe jest także przenoszenie się wirusa drogą kropelkową. Do zakażenia może dojść zarówno poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą, jak również przez styczność z zanieczyszczoną powierzchnią czy przedmiotami lub poprzez wodę pitną. Rotawirus bardzo szybko przedostaje się z jamy ustnej przez przełyk i żołądek do jelita cienkiego.

Źródłem zakażenia mogą być produkty nie wymagające obróbki cieplnej, takie jak owoce i warzywa. Rotawirusy charakteryzują się dużą zdolnością do przetrwania w środowisku – na ludzkiej skórze przeżywają do około 4 godzin, a na suchych gładkich powierzchniach nawet do kilku dni.²¹

Po przebyciu zakażenia rotawirusowego powstają przeciwciała surowicze i wydzielnicze: IgM, IgG, IgA. Stanowią one odpowiedź immunologiczną dla białek VP4 oraz VP7. Ochronę przed kolejnymi wystąpieniami choroby pełnią przeciwciała wydzielnicze klasy IgA. Chronią one jednak tylko przed ponownym zakażeniem tym samym typem serologicznym wirusa. Zachorowania te mają łagodniejszy przebieg, nie chronią jednak przed całkowitym wystąpieniem choroby.

2.6 Objawy

Rotawirusy powodują ostry stan zapalny żołądkowo-jelitowy. Mechanizm działania wirusa polega na uszkodzaniu dojrzałych erytrocytów środkowego i końcowego odcinka kosmków jelitowych, co powoduje uszkodzenie nabłonka a w konsekwencji pojawienie się biegunki. Okres wylegania choroby wynosi 1-3 dni, ale może trwać nawet do tygodnia. Obraz kliniczny wirusowego zakażenia jelit charakteryzuje się pojawieniem się ostrej, wodnistej, biegunki, trwającej od 4 do 7 dni, oraz wymiotów i podwyższonej temperatury ciała.²⁴

W trakcie trwania choroby, chory powinien mieć uzupełniane płyny i elektrolity, ze względu na możliwość szybkiego odwodnienia. Najcięższy przebieg choroby występuje u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 3 lat. Noworodki i niemowlęta karmione piersią chronione są przez przeciwciała zawarte w mleku matki.^{22,23}

Do najczęstszych objawów choroby zaliczamy biegunkę, wymioty, ból brzucha, podwyższoną ciepłotę ciała. W badaniach laboratoryjnych często obserwuje się zwiększoną liczbę białych krwinek krwi obwodowej. Przebieg choroby bywa łagodny, ale także może doprowadzić do odwodnienia, zaburzeń metabolicznych (kwasica, zaburzenia elek-

trolitowe) i niewydolności narządowej (nerek, mózgu) wymagających hospitalizacji i nawadniania pozajelitowego. Ryzyko hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit jest większe u wcześniaków, zwłaszcza z masą urodzeniową mniejszą niż 1500g.²⁴

U osób dorosłych zakażenie rotawirusami przechodzi na ogół bezobjawowo. Do objawów występujących w tej grupie osób zaliczamy biegunkę, gorączkę, ból głowy, złe samopoczucie, nudności. Niezależnie od przebiegu choroby (z objawami bądź bez), osoby dorosłe mogą stanowić źródło zakażenia rotawirusem.²²

Rozpoznanie zakażenia rotawirusowego wykonuje się na podstawie wykrycia antygenów wirusa w kale osoby chorej. Obecnie do tego celu powszechnie stosuje się metodę aglutynacji lateksowej, która jest metodą szybką i łatwo dostępną. Oprócz tego stosuje się również testy immunoenzymatyczne (EIA), reakcję PCR z użyciem enzymu odwrotnej transkryptazy (RT-PCR), elektroforezę RNA w żelu poliakrylamidowym (PAGE), hybrydyzację RNA-DNA. Metoda PAGE umożliwia wykrycie wszystkich grup antygenowych rotawirusów. Pozostałe metody nie są powszechnie stosowane. Jako alternatywę wobec wymienionych testów stosuje się również mikroskopię elektronową, która w dalszym ciągu odgrywa znaczącą rolę w diagnostyce.¹

2.7 Leczenie i zapobieganie

Brak jest obecnie swoistego leczenia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Możliwe jest jedynie łagodzenie objawów. W przypadku dzieci, podstawę stanowi nawadnianie, najlepiej doustne oraz wczesna realimentacja. U małych dzieci ze względu na niską masę ciała, istnieje ryzyko szybkiego odwodnienia, w konsekwencji zgonu. Ze względu na to u małych dzieci niejednokrotnie istnieje konieczność dożylnego podawania płynów.

Obecnie, oprócz zalecanych szczepień ochronnych, jedynym sposobem profilaktyki zakażeń wywołanych przez rotawirusy jest szeroko pojęta higiena (staranne mycie rąk, odkażanie muszli sedesu i nocników preparatami zawierającymi podchloryn sodu, stosowanie wyłącznie pieluszek jednorazowych). Ze względu na trwałość wirusa, typowe działania sanitarne mogą okazać się jednak niewystarczające.²⁴

2.7.1 Wytyczne profilaktyki zakażeń rotawirusowych u dzieci

Wobec zawodności tradycyjnych metod zapobiegania zakażeniom oraz znacznej skali problemu, celowym wydaje się stosowanie skutecznej i bezpiecznej szczepionki przeciw rotawirusowi. Obecnie w Europie zarejestrowane są dwie szczepionki przeciwko zakażeniom rotawirusowym: Rotarix® firmy GlaxoSmithKline²⁵ oraz RotaTeq® firmy Merck.²⁶ Obie szczepionki zawierają aktywny wirus i przeznaczone są do podania doustnego (Tab. 3).

Tab. 3. Porównanie szczepionek przeciw rotawirusom zarejestrowanych w Europie.^{27,28}

Szczepionka	Rodzaj szczepionki Dawkowanie	Szczep wirusa	Skład szczepionki	Skład antygenowy	Status	Producent/dystrybutor
Rotarix®	Ludzka Liczba dawek: 2	RV ludzki szczep 89-12	Szczep G1 (RIX4414)	G1P[8]	Dopuszczone do obrotu w 2006 roku przez EMA, w 2008 roku przez FDA	GlaxoSmithKline Biologicals
RotaTeq®	Ludzko-bydłęca Liczba dawek: 3	RV bydłęcy szczep Wistar calf3 (WC3) Szczepy ludzkie: W179, Sc2, W178 i BrB	W179 x WC3 Sc2 x WC3 W178 x WC3 BrB x WC3 W179 x WC3	G1P[5] G2P[5] G3P[5] G4P[5] G6P[8]	Dopuszczone do obrotu w 2006 roku przez EMA i FDA	Sanofi Pasteur MSD

2.7.1.1 Rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

W 2007 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wydała wytyczne, w których zaleca włączenie szczepionek przeciwko rotawirusom do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych regionów, dla których dane dotyczące skuteczności sugerują istotny wpływ na zdrowie publiczne i w których, istnieją odpowiednie struktury i mechanizmy finansowania.²⁹ Wytyczne WHO rekomendują, aby pierwsza dawka szczepionki przeciwko rotawirusom podana była jak najszybciej, po ukończeniu przez niemowlę 6 tygodni życia, wraz ze szczepionką przeciwko błonicy, krztuścowi i tężcowi (DTP). Jednocześnie wytyczne nie rekomendują poddawania szczepieniom dzieci powyżej 24. miesiąca życia.

Zgodnie z rekomendacjami WHO, szczepionkę RotaTeq® należy podać doustnie w ramach cyklu szczepień składającego się z 3 dawek. Zaleca się, aby szczepionkę RotaTeq® podawać równoległe ze szczepionką DTP. Pomiędzy dawkami szczepienia należy zachować co najmniej 4-tygodniowe odstępy. Zgodnie z zalecaniami producenta pierwszą dawkę szczepionki RotaTeq® należy podać między 6. a 12. tygodniem życia, natomiast kolejne dawki w odstępie od 4 do 10 tygodni. Wszystkie 3 dawki powinny zostać podane przed ukończeniem 32. tygodnia życia niemowlęcia.

2.7.1.2 Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID) i Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN)

Zgodnie z wytycznymi z 2008 roku²⁸ ESPID/ESPAGHAN rekomenduje szczepienie zdrowych niemowląt przeciwko rotawirusom szczepionką RotaTeq® bądź Rotarix®. Nie zaleca się stosowania powyższych szczepionek u niemowląt z ciężkim niedoborem odporności. U wcześniaków oraz u niemowląt zakażonych wirusem HIV szczepienie pozostawia się w gestii lekarza. Szczepionka przeciwko rotawirusom może być podawana równoległe do innych inaktywowanych szczepionek do podawania w zastrzyku. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek przeciwko wirusom RV z doustną szczepionką przeciwko polio, w krajach europejskich, w których doustna szczepionka polio jest nadal stosowana.

Zgodnie z rekomendacjami ESPID/ESPGHAN szczepienia przeciwko wirusom RV powinny być dostępne dla wszystkich zdrowych dzieci w Europie.

Zaleca się, aby pierwsza dawka szczepionki przeciwko rotawirusom podana została między 6. a 12. tygodniem życia. Pozostałe dawki szczepionki należy podać przed osiągnięciem przez niemowlę wieku 6 miesięcy.

Szczegółowe zalecenia Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID) oraz Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) zostały przedstawione w Tab. 4. Wiarygodność wszystkich wymienionych rekomendacji została oceniona zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w aneksie 8.1.

Tab. 4.
Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID) oraz
Pediatrycznego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności (ESPHAGAN) do-
tyczące szczepień przeciwko rotawirusom w Europie.²⁸

<p>Rekomendacja 1</p> <p>Szczepienia przeciwko wirusom RV powinny być dostępne dla wszystkich zdrowych dzieci w Europie. <i>(dane wysokiej jakości; przewaga korzyści nad ryzykiem; silna rekomendacja; 1A)</i></p>
<p>Rekomendacja 2</p> <p>Obie szczepionki przeciwko rotawirusom zarejestrowane w Europie, mogą być stosowane łącznie bądź oddzielnie z innymi inaktywowanymi szczepionkami do podań w zastrzyku. Szczepienia przeciwko rotawirusom mogą być zintegrowane z większością europejskich programów szczepień. <i>(dane wysokiej jakości; przewaga korzyści nad ryzykiem; silna rekomendacja; 1C+)</i></p>
<p>Rekomendacja 3</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek przeciwko wirusom RV z doustną szczepionką przeciwko polio, w krajach europejskich, w których doustna szczepionka polio jest nadal stosowana. <i>(dane niskiej jakości; brak ewidentnej przewagi korzyści nad ryzykiem; słaba rekomendacja; 2B)</i></p>
<p>Rekomendacja 4</p> <p>Zaleca się podanie 1. dawki szczepionki przeciwko RV dzieciom w wieku od 6 do 12 tygodni oraz zakończenie pełnego cyklu szczepień (Rotarix®: 2 dawki, RotaTeq®: 3 dawki) do czasu ukończenia przez dziecko 6 miesięcy życia. <i>(dane wysokiej jakości; przewaga korzyści nad ryzykiem; silna rekomendacja; 1A)</i></p>
<p>Rekomendacja 5</p> <p>W wybranych populacjach, m.in. wcześniaków i dzieci zakażonych wirusem HIV, szczepienia RV mogą być wykonywane w wieku zaleconego szczepienia dla dzieci zdrowych, ale każda sytuacja powinna zostać rozpatrzona indywidualnie przez lekarza. <i>(dane niskiej jakości; mniejsza pewność co do przewagi korzyści nad ryzykiem; bardzo słaba rekomendacja; 2C)</i></p>
<p>Rekomendacja 6</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania szczepień przeciwko wirusom RV u dzieci z poważnymi zaburzeniami odporności. <i>(dane niskiej jakości; brak ewidentnej przewagi korzyści nad ryzykiem; silna rekomendacja; 1C)</i></p>
<p>Rekomendacja 7</p> <p>Szczepienia przeciwko wirusom RV powinny być nadal monitorowane pod kątem występowania poważnych działań niepożądanych. <i>(dane wysokiej jakości; przewaga korzyści nad ryzykiem; silna rekomendacja; 1C+)</i></p>

2.7.1.3 Polski Program Szczepień Ochronnych

W Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2014³⁰ szczepienia przeciwko rotawirusom są zalecane, niefinansowane obecnie z budżetu państwa, dzieciom od 6 tygodnia życia do 24 tygodnia życia. Dodatkowo w Programie Szczepień Ochronnych na 2014 rok podkreślono, że szczepionki przeciwko rotawirusom należy dawkować według wskazań producenta oraz można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami.

2.7.2 Zestawienie aktualnie obowiązujących rekomendacji dotyczących profilaktyki zakażeń rotawirusami u dzieci

Tab. 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: profilaktyka zakażeń rotawirusowych u dzieci.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
CEVAG (2013) ³¹	Szczepienie przeciwko rotawirusom	Rekomendacje zgodne z wytycznymi ESPID/ESPGHAN z 2008 roku.
Program Szczepień Ochronnych (Polska, 2013) ³⁰	Szczepienie przeciwko rotawirusom	<p>W Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2014 szczepienia przeciwko rotawirusom są zalecane przez Głównego Inspektora Sanitarnego, obecnie niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia, dzieciom od 6. tygodnia życia do 24. tygodnia życia.</p> <p>W Programie Szczepień Ochronnych na 2014 rok podkreślono, że szczepienia należy dawkować według wskazań producenta oraz można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami.</p>
WHO (2013) ²⁹	Szczepienie przeciwko rotawirusom	<p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi WHO z 2013 roku, rekomendowane jest włączenie szczepionek przeciwko rotawirusom (Rotarix® i RotaTeq®) do Narodowych Programów Szczepień, w szczególności w krajach z wysokim współczynnikiem śmiertelności spowodowanej zapaleniem żołądka i jelit o etiologii rotawirusowej, takich jak południowa i południowo-wschodnia część Azji oraz subsaharyjska część Afryki.</p> <p>Zalecany cykl szczepień obejmuje dwie (szczepionka Rotarix®) lub trzy dawki (szczepionka RotaTeq®). Szczepienia zalecane są dzieciom od 6. tygodnia życia. Cały cykl szczepień należy zakończyć do ukończenia przez dziecko 24. tygodnia życia (szczepionka Rotarix®) lub 32. tygodnia życia (szczepionka RotaTeq®).</p>
CPS (Kanada, 2010) ³²	Szczepienie przeciwko rotawirusom	<p>Kanadyjskie Towarzystwo Pediatryczne (CPS) rekomenduje szczepienia przeciwko rotawirusom wszystkim niemowlętom, z użyciem szczepionki Rotarix® bądź RotaTeq®. CPS nie wskazuje na preferowany rodzaj szczepionki, ze względu na porównywalną skuteczność obydwu preparatów. Zaleca jednak, aby po rozpoczęciu serii szczepień danym preparatem, kontynuować jego stosowanie w dalszym etapie.</p> <p>Według zaleceń CPS szczepienia należy rozpocząć pomiędzy 6. tygodniem a 14. tygodniem i 6 dniami życia dziecka. Cykl szczepień należy zakończyć do ukończenia przez niemowlę 8 miesięcy życia.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
ACIP (USA, 2009) ³³	Szczepienie przeciwko rotawirusom	<p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi z 2009 roku ACIP rekomenduje szczepienie przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki RotaTeq®, bądź Rotarix®, u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia. ACIP w wydanych wytycznych nie wskazuje na preferowany preparat, ze względu na porównywalną skuteczność obu szczepionek.</p> <p>ACIP zaleca, aby szczepionkę RotaTeq® podawać doustnie w 2., 4. i 6. miesiącu życia (3 dawki), a szczepionkę Rotarix® w 2. i 4. miesiącu życia (2 dawki). Szczepionki mogą być podawane niemowlętom w wieku 6 tygodni lub starszym, przy czym nie zaleca się rozpoczynania serii szczepień u niemowląt powyżej 14. tygodnia życia. Minimalny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami szczepionki powinien wynieść 4 tygodnie. Wszystkie dawki szczepienia powinny zostać podane przed ukończeniem przez niemowlę 8 miesięcy.</p>
ESPID/ESPGHAN (2008) ²⁸	Szczepienie przeciwko rotawirusom	<p>ESPID/ESPAGHAN rekomenduje szczepienie zdrowych niemowląt przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionek RotaTeq® bądź Rotarix®. ESPID/ESPAGHAN nie zaleca stosowania powyższych szczepionek u niemowląt z ciężkim niedoborem odporności. U wcześniaków oraz u niemowląt zakażonych wirusem HIV szczepienie pozostawia się w gestii lekarza.</p> <p>ESPID/ESPGHAN w wydanych wytycznych nie wskazuje na preferowany preparat, ze względu na porównywalną skuteczność obu szczepionek.</p> <p>ESPID/ESPGHAN zaleca, aby pierwsza dawka szczepionki przeciwko rotawirusom podana została między 6. a 12. tygodniem życia dziecka. Pozostałe dawki szczepionek (1 dla Rotarix®, 2 dla RotaTeq®) powinny zostać podane przed osiągnięciem przez niemowlę wieku 6 miesięcy.</p>

3 Interwencja – Szczepionka RotaTeq®

3.1 Dane produktu

Opis szczepionki przeciwko rotawirusom przygotowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego RotaTeq®.²⁶

Nazwa międzynarodowa	Szczepionka przeciwko rotawirusom, żywa
Nazwa handlowa	RotaTeq®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Szczepionka Przeciwwirusowa J07BH02
Postać	Roztwór doustny.
Dawka	Jedna dawka (2ml) zawiera: Rotawirus typu* G1 nie mniej niż $2,2 \times 10^6$ IU ^{1,2} Rotawirus typu* G2 nie mniej niż $2,8 \times 10^6$ IU ^{1,2} Rotawirus typu* G3 nie mniej niż $2,2 \times 10^6$ IU ^{1,2} Rotawirus typu* G4 nie mniej niż $2,0 \times 10^6$ IU ^{1,2} Rotawirus typu* P1A[8] nie mniej niż $2,3 \times 10^6$ IU ^{1,2} * reasortanty ludzko-bydłęce rotawirusa (żywe), wytwarzane w hodowli komórek linii Vero. ¹ Jednostki infekcyjne (<i>ang. Infectious Units</i>) ² Jako dolna granica przedziału ufności ($p=0,95$)
Data dopuszczenia do obrotu	27.06.2006
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/06/348/001 EU/1/06/348/002
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi Pasteur MSD, SNC 8, rue Jonas Salk F-69007 Lyon Francja

Szczepionka RotaTeq® zawiera 5 ludzko-bydłęcych szczepów rotawirusów (G1, G2, G3, G4 i P1A[8]) żywych, wytwarzanych na linii komórkowej Vero. Wirusy zawarte w szczepionce RotaTeq® posiadają antygeny niektórych spośród najczęściej występujących rotawirusów. W momencie otrzymania przez niemowlę szczepionki, układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciwko antygenom, co pomaga zapobiegać zakażeniom wywołanym przez rotawirusy występujące naturalnie i zawierające jednakowe lub bardzo podobne antygeny.

3.2 Wskazania

Szczepionka RotaTeq® wskazana jest do czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Stosowanie szczepionki RotaTeq® powinno opierać się na oficjalnych zalecaniach.

3.3 Dawkowanie

Dzieci od urodzenia do 6. tygodnia życia

RotaTeq® nie jest wskazany do stosowania w tej podgrupie dzieci i młodzieży.

Dzieci w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni życia

Zalecany cykl szczepienia powinien składać się z trzech dawek. Pierwszą dawkę można podać w wieku od 6 tygodni, lecz nie później niż w 12. tygodniu życia, a dawki następne przy zachowaniu odstępu przynajmniej 4 tygodni pomiędzy dawkami. Zaleca się, aby trzydawkowy cykl szczepień zakończyć przed ukończeniem 20.-22. tygodnia życia. W razie konieczności trzecią (ostatnią) dawkę można podać przed ukończeniem 32. tygodnia życia.

Z powodu braku danych dotyczących zamiennego stosowania szczepionki RotaTeq® inną szczepionką przeciw rotawirusom, zaleca się, aby niemowlętom, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki RotaTeq® w celu uodpornienia przeciw rotawirusom, podawać następne dawki tej samej szczepionki.

W przypadku zaobserwowania lub przypuszczenia, że została połknięta niepełna dawka szczepionki można powtórzyć dawkę podczas tej samej wizyty. Jeśli problem się powtórzy nie należy podawać kolejnej dawki.

Dzieci w wieku od 33 tygodni do 18 lat

RotaTeq® nie jest wskazany do stosowania w tej podgrupie dzieci i młodzieży.

3.4 Sposób podania

Szczepionkę należy podawać doustnie. W żadnym wypadku nie należy wstrzykiwać szczepionki RotaTeq®. RotaTeq® może być podawany niezależnie od pokarmów, płynów lub mleka matki.

3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, reakcja nadwrażliwości po uprzednim podaniu szczepionek przeciwko rotawirusom, wcześniejsze występowanie wgłobień jelita, wrodzone wady przewodu pokarmowego, predysponujące do wystąpienia wgłobień jelita, stwierdzony lub podejrzewany niedobór odporności. Podanie szcze-

pienki należy odroczyć w przypadku ciężkiej choroby dziecka, której towarzyszy wysoka gorączka oraz w przypadku dzieci, u których występuje ostra biegunka lub wymioty. Nie zaleca się stosowania u niemowląt z bezobjawowym zakażeniem HIV, z powodu braku wystarczających danych. Nie ma danych na temat skuteczności stosowania szczepionki u dzieci z obniżoną odpornością, u dzieci którym przetoczono krew lub podano immunoglobuliny w ciągu 42 dni przed lub po podaniu dawki szczepionki. Wirus jest wydalany z kałem i może przenosić się na seronegatywne osoby mające kontakt ze szczepionymi dziećmi. Stosować ostrożnie u osób kontaktujących się z osobami z niedoborem odporności.

3.6 Ciąża i laktacja

Szczepionka RotaTeq® przeznaczona jest do stosowania wyłącznie u niemowląt. Zatem nie są dostępne dane dotyczące stosowania w okresie ciąży lub karmienia piersią oraz nie zostały przeprowadzone badania dotyczące wpływu na płodność lub rozrodczość u zwierząt.

3.7 Działania niepożądane

Występowanie wszystkich działań niepożądanych w ciągu 42 dni po podaniu szczepionki RotaTeq®, jednocześnie z innymi szczepionkami stosowanymi u dzieci lub bez nich, oceniono w podgrupie niemowląt uczestniczących w 3 badaniach klinicznych kontrolowanych z użyciem placebo. Zaszczepiono 6130 niemowląt szczepionką RotaTeq®, a 5560 podano placebo. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były gorączka, biegunka, wymioty.

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu we wszystkich grupach wiekowych podano poniżej.

Tab. 6. Działania niepożądane szczepionki RotaTeq® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	Biegunka, wymioty; gorączka
Często (≥1/100, <1/10)	Infekcja górnych dróg oddechowych
Niezbyt często (≥1/1000, <1/100)	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie ucha środkowego; obecność krwi w kale, ból w nadbrzuszu; wysypka
Rzadko (≥1/10 000, <1/1000)	Skurcz oskrzeli; wgłobienie jelita; pokrzywka
Nieznana*	Reakcja anafilaktyczna; obrzęk naczynioruchowy; drażliwość
*działania niepożądane po wprowadzeniu szczepionki RotaTeq® do obrotu	

4 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.³⁴ Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA; wersja 2.1), komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.³⁵

W związku z tym, iż obecnie na terenie Polski brak jest refundowanych szczepień ochronnych przeciwko rotawirusom, komparatorem dla badanej technologii będzie placebo lub brak szczepienia, rozumiany jako naturalny przebieg choroby.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA; Wersja 2.1), w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.³⁵ Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie skuteczności działania ochronnego szczepionki przeciw rotawirusowi RotaTeq® będą:

- 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/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem,
- hospitalizacje/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii,
- wizyty w placówkach leczenia otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem,
- wizyty w placówkach leczenia otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii.

Ocena bezpieczeństwa szczepionki RotaTeq® zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach, w tym:

- zgony,
- poważne zdarzenia niepożądane (śmiertelne, zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji np.: choroba Kawasaki),
- wgłobienie jelita,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie cyklu szczepień.

6 Dotychczasowe finansowanie

Szczepionka przeciw rotawirusowi, pięciowalentna RotaTeq® nie była do tej pory oceniana przez AOTM w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u dzieci. Jednakże AOTM oceniło w 2013 r. pierwszy samorządowy program zdrowotnych dotyczący szczepień ochronnych, w tym przeciwko zakażeniom rotawirusem, u dzieci do lat dwóch. Opinia Prezesa AOTM o programie była pozytywna.³⁶

Szczepionka RotaTeq® uzyskała pozytywną rekomendację australijskiej agencji HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) do stosowania u dzieci w celu zapobiegania zakażeniom rotawirusem³⁸ (Tab. 7).

Obecnie szczepionka RotaTeq® refundowana jest w kilku krajach Europy (Austria, Belgia, Luksemburg, Niemcy, Finlandia, Grecja, Irlandia, Wielka Brytania) z poziomem refundacji od 75% do 100%.³⁷

Tab. 7. Rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych szczepionki RotaTeq®.

Agencja HTA/ organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
PBAC ³⁸	2006	Rekomenduje się włączenie szczepionki RotaTeq® do narodowego programu szczepień. Rekomendowane jest podawanie szczepionki RotaTeq® wszystkim niemowlętom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy.

7 Problem decyzyjny wg PICO

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem 5-walentnej szczepionki przeciwko rotawirusom (RotaTeq®) [REDACTED] pacjenta określonej kryteriami Ustawy o Refundacji, w profilaktyce rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u dzieci z populacji ogólnej, szczepionych od 6. tygodnia życia do ukończenia 32. tygodnia życia.

W ramach analizy HTA zostanie przeprowadzona ocena skuteczności, bezpieczeństwa, efektywności kosztowej i wpływu na budżet państwa szczepionki przeciwko rotawirusowi RotaTeq® stosowanej w celu zapobiegania występowaniu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u dzieci.

Tab. 8 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 8. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Pacjenci	<p>Niemowlęta w wieku od 6. do 32. tygodnia życia.</p> <p>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).</p>
Interwencja	<p>Szczepionka przeciwko rotawirusowi, żywa zawierająca 5 reasortatów ludzko-bydlęcych rotawirusa typu: G1, G2, G3, G4, P1A[8] - RV5 (RotaTeq®); dawkowanie zgodne z ChPL.</p>
Komparator	<p>Placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby</p>
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 Kawasakiego), • wgłobienie jelita, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie cyklu szczepień.

8 Aneks

8.1 Klasyfikacja siły zaleceń, zastosowana przy tworzeniu rekomendacji ESPID / ESPHAGAN.

Tab. 9.

Klasyfikacja siły zaleceń wg systemu GRADE, zastosowana przy tworzeniu rekomendacji ESPID / ESPHAGAN.

Siła zaleceń	Bilans ryzyka i korzyści	Wiarygodność dowodów	Implikacje
1A	Wyraźny	Badania RCT bez istotnych ograniczeń metodologicznych	Silne zalecenia; odnoszą się do większości pacjentów, w większości warunków, bez ograniczeń
1C+	Wyraźny	Pojedyncze badanie RCT, jednoznaczne wyniki przeważają nad danymi z badań obserwacyjnych	Silne zalecenia; odnoszą się do większości pacjentów, w większości warunków
1B	Wyraźny	Badania RCT z poważnymi ograniczeniami (błędy metodologiczne, sprzeczne wyniki)	Silne zalecenia; powinny odnosić się do większości pacjentów
1C	Wyraźny	Badania obserwacyjne	Zalecenie o pośredniej sile; może ulec zmianie w obliczu nowych dowodów
2A	Niepewny	Badania RCT bez istotnych ograniczeń metodologicznych	Zalecenie o pośredniej sile; wybór sposobu postępowania może zależeć od lokalnych warunków, charakterystyki pacjenta lub preferencji społeczeństwa
2C+	Niepewny	Pojedyncze badanie RCT, jednoznaczne wyniki przeważają nad danymi z badań obserwacyjnych	Słabe zalecenie; wybór sposobu postępowania może zależeć od lokalnych warunków, charakterystyki pacjenta lub preferencji społeczeństwa
2B	Niepewny	Badania RCT z poważnymi ograniczeniami (błędy metodologiczne, sprzeczne wyniki)	Słabe zalecenie; wybór powinien zależeć od lokalnych warunków i charakterystyki pacjenta
2C	Niepewny	Badania obserwacyjne	Bardzo słabe zalecenie; inne alternatywy mogą być równie uzasadnione

8.2 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.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 19.12.2013. Informacja o braku finansowania szczepionek przeciwko rotawirusom zaczerpnięta z Polskiego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2014.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.7.1, 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
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.
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
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	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ³⁹
§ 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.	Analiza kliniczna zawiera porównanie z placebo rozumianym jako naturalny przebieg choroby.

SPIS TABEL

Tab. 1. Lista państw z największą śmiertelnością związaną z zakażeniem rotawirusem wśród dzieci poniżej 5 r.ż.....	11
Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit w Polsce, oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji.....	12
Tab. 3. Porównanie szczepionek przeciw rotawirusom zarejestrowanych w Europie.....	16
Tab. 4. Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID) oraz Pediatricznego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia (ESPHAGAN) dotyczące szczepień przeciwko rotawirusom w Europie.....	18
Tab. 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: profilaktyka zakażeń rotawirusowych u dzieci.....	19
Tab. 6. Działania niepożądane szczepionki RotaTeq® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.....	23
Tab. 7. Rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych szczepionki RotaTeq®.....	26
Tab. 8. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	28
Tab. 9. Klasyfikacja siły zaleceń wg systemu GRADE, zastosowana przy tworzeniu rekomendacji ESPID / ESPHAGAN.....	29

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Liczba zgonów wśród dzieci poniżej 5. roku życia spowodowanych zakażeniem rotawirusem wg danych WHO (WHO 2012).....	10
Ryc. 2. Liczba zgonów wśród dzieci spowodowanych zakażeniem rotawirusem wg danych WHO (dzieci) (WHO 2012).....	10

PIŚMIENNICTWO

¹ Korycka M. Epidemiologia zakażeń rotawirusowych u dzieci. *Przegl Epidemiol* 2001;55:275-279.

² Gray J, Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2008;46 (Suppl 2):24-31.

³ <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=132&to=choroba> [dostęp 16.12.2013].

⁴ Korycka M. Biegunki rota wirusowe u dzieci 0-14 lat w powiecie żyrdowskim w latach 2000-2002 ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń szpitalnych. *Przegl Epidemiol* 2006;60:759-768.

⁵ Shaw AR. The rotavirus vaccine saga. *Annu Rev Med* 2006;57:167-80.

⁶ Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-11.

⁷ Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.

⁸ Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age.

http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/ [dostęp 16.12.2013]

⁹

http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/rotavirus_deaths_map_b.jpg?ua=1 [dostęp 16.12.2013]

¹⁰

http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/rotavirus_deaths_map_a.jpg?ua=1 [dostęp 16.12.2013]

¹¹ <http://www.medcol.mw/paediatrics/uploads/pneumo.rota.vaccines.pdf> [dostęp 16.12.2013].

¹² Korycka M. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń rota wirusowych dzieci w Polsce. *Przegl Epidemiol* 2004;58:649-653.

¹³ Główny Inspektorat Sanitarny. Stan sanitarny w kraju w roku 2012. [http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/stan%20sanitarny%20kraju%202012\(1\).pdf](http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/stan%20sanitarny%20kraju%202012(1).pdf) [dostęp: 09.01.2014]

²⁸ Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, *et. al.* European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Evidence-Based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008;46(supl. 2):38–48.

²⁹ Rotavirus vaccines – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82(32):285-296.

³⁰ Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2014.

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/43/akt.pdf [dostęp 19.12.2013].

³¹ Mészner Z, Anca I, Chlibek R, *et. al.* Rotavirus vaccination In central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):586-596.

³² Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Recommendations for the use of rotavirus vaccines in infants. *Paediatr Child Health* 2010;15(8):519-523.

³³ CDS. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2009;58(RR02):1-25.

³⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 20.12.2013].

³⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

³⁶ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 212/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. o projekcie programu „Becikowe po Grębocicku” Gminy Grębocice

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Opinie-sam_pr_zdr/2013/OP-212-2013.pdf [dostęp 23.12.2013]

³⁷ Dane producenta szczepionki RotaTeq®, przesłane przez dr Rafała Jaworskiego drogą elektroniczną w dniu 22 stycznia 2014 roku.

³⁸ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Rotavirus vaccine, live, oral liquid, pentavalent, 2 mL unit dose RotaTeq®.

[https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/42D59DB52E528F02CA257BF000209B95/\\$File/rotavirus.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/42D59DB52E528F02CA257BF000209B95/$File/rotavirus.pdf) [dostęp 02.01.2014].

