



## **Rekomendacja nr 177/2014**

**z dnia 28 lipca 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RotaTeq, roztwór doustny, 1 tubka 2 ml, EAN 5909990609277, czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, jedna dawka zawiera: rotawirus typu G1 nie mniej niż  $2,2 \times 10^6$  IU; rotawirus typu G2 nie mniej niż  $2,8 \times 10^6$  IU; rotawirus typu G3 nie mniej niż  $2,2 \times 10^6$  IU; rotawirus typu G4 nie mniej niż  $2,0 \times 10^6$  IU; rotawirus typu P1A[8] nie mniej niż  $2,3 \times 10^6$  IU, EAN: 5909990609277, we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rotateq (szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa) (kod EAN: 5909990609277) we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Wyniki badań wskazują na dobrze udokumentowaną skuteczność szczepionki jedynie w pierwszym i drugim sezonie epidemicznym. Wysoki koszt szczepionki (wartość ICUR z perspektywy NFZ + pacjent powyżej progu efektywności kosztowej), przy stosunkowo niedużym zagrożeniu życia w przypadku infekcji oraz przy nierefundowaniu innych szczepionek zapobiegających infekcjom o znacznie poważniejszych konsekwencjach zdrowotnych stanowi podstawę do ostrożnych decyzji dotyczących refundowania technologii ze środków publicznych.

Wnioskowana szczepionka jest refundowana w nielicznych krajach UE, w tym jedynie w jednym o PKB per capita zbliżonym do Polski.



## Przedmiot wniosku

Wnioskodawca odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RotaTeq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, jedna dawka zawiera: rotawirus typu G1 nie mniej niż  $2,2 \times 10^6$  IU; rotawirus typu G2 nie mniej niż  $2,8 \times 10^6$  IU; rotawirus typu G3 nie mniej niż  $2,2 \times 10^6$  IU; rotawirus typu G4 nie mniej niż  $2,0 \times 10^6$  IU; rotawirus typu P1A[8] nie mniej niż  $2,3 \times 10^6$  IU, EAN: 5909990609277 we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej z [redacted] : [redacted] oraz zaproponował cenę zbytu netto na poziomie [redacted].

## Problem zdrowotny

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. Rotawirusy mogą powodować wodniste biegunki z obecnością śluzu wskazujące na ostre zapalenie żołądka i jelita cienkiego, wymioty, gorączkę do  $38,5^{\circ}\text{C}$ . Dodatkowo pojawić się mogą objawy wskazujące na infekcję górnych dróg oddechowych (w 20-40% przypadków zachorowań). Choroba trwa zwykle od 4-10 dni, sporadycznie może przedłużać się do kilku tygodni.

W 2013 r. zgłoszono w Polsce 42 671 wirusowych zakażeń pokarmowych. 23 511 stanowiły w 2013 r. przypadki wywołane przez rotawirusy. Według danych NFZ w 2013 r. z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit (grupa JGP P22; ICD-10 A08.0) hospitalizowano 20 429 dzieci poniżej 18 r.ż.

Na chwilę obecną nie ma metody swoistego leczenia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Najczęściej pacjentom proponuje się łagodzenie objawów tj. 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.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm immunologicznego działania szczepionki RotaTeq zapobiegającej wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem nie jest całkowicie poznany.

Wnioskowane wskazanie obejmuje czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

## Alternatywna technologia medyczna

Jako komparatory dla czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6. do 32. tygodnia życia w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w analizie wnioskodawcy wskazano placebo lub brak szczepienia rozumiane jako naturalny przebieg choroby. Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych rekomendujących stosowanie szczepionek przeciwrotawirusowych u dzieci w zapobieganiu zakażeniom żołądka i jelit. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie dwóch zarejestrowanych szczepionek – preparatów Rotarix i RotaTeq. Aktualnie w Polsce żadna szczepionka nie jest refundowana w zapobieganiu wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem u dzieci. W opinii AOTM z uwagi na fakt, że szczepionka Rotarix nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych (prócz wybranych programów zdrowotnych realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego), wybór placebo

lub braku szczepienia, rozumianego jako naturalny przebieg choroby za komparator uznano za poprawny.

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 randomizowanych badań kontrolowanych placebo. 4 z nich (*Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006 i Zaman 2010*) włączono do analizy skuteczności, zaś dodatkowe 4 (*Ciarlet 2009, Kim 2008, NCT00092456 i NCT0953056*) do analizy bezpieczeństwa. Wnioskodawca przedstawił ponadto dane dotyczące przedłużonej fazy badania *Vesikari 2006* (badanie FES – publikacja *Vesikari 2010 i Vesikari Karvonen 2010*) w Finlandii obejmującą 20736 dzieci obserwowanych do 3,1 roku od momentu zaszczepienia.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki metaanalizy dotyczące skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, które wykazały, iż wnioskowana technologia wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o przebiegu ciężkim, umiarkowanym do ciężkiego oraz o dowolnym nasileniu w pierwszym i drugim sezonie epidemicznym oraz w odniesieniu do liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit do 2 lat po szczepieniu. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi szczepionki nad placebo w zakresie zmniejszenia liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit do jednego roku po szczepieniu.

Szczegółowe wyniki skuteczności:

- metaanaliza danych z badań *Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006 i Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 95% (RRR=95% [95% CI: 85; 98];  $p<0,001$ ),
- metaanaliza danych z badań *Vesikari 2006 i Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w drugim sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 81% (RRR=81% [95% CI: 50; 93];  $p<0,001$ ),
- metaanaliza danych z badań *Block 2007, Iwata 2013 i Vesikari 2006* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 80% (RRR=80% [95% CI: 74; 85];  $p<0,001$ ),
- metaanaliza danych z badań *Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006 i Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 73% (RRR=73% [95% CI: 66; 78];  $p<0,001$ ). Dane z badania *Vesikari 2006* wskazują również na istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo odnośnie tego punktu końcowego w drugim sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 62% (RRR=62% [95% CI: 45; 74];  $p<0,001$ ),
- dane z badania *Vesikari 2006* wskazują na istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie redukcji o 94% liczby hospitalizacji/wizyt na oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego rotawirusem o serotypie szczepionkowym do 2 lat po szczepieniu (RRR=94% [95% CI: 91; 96];  $p<0,001$ ). Dane z badania *Iwata 2013* również wskazują na przewagę szczepionki nad placebo (nieistotną statystycznie) do 1 roku po szczepieniu w zakresie redukcji o 86% liczby hospitalizacji/wizyt na oddziale pomocy doraźnej (RRR=86% [95% CI: <0; 99];  $p=0,198$ ).

Wyniki dla poszczególnych serotypów szczepionkowych

Wyniki analizy skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z grupą otrzymującą placebo dla poszczególnych serotypów wirusa wykazały, iż wnioskowana technologia wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G1 i G2 w pierwszym sezonie epidemicznym. W przypadku pozostałych serotypów wirusa (G3, G4 i G9) szczepionka nie wykazała istotnej statystycznie przewagi nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu w pierwszym sezonie epidemicznym.

Skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G1 w porównaniu z placebo oszacowano za pomocą metaanalizy badań Block 2007 i Vesikari 2006 na poziomie 75% (RRR=75% [95% CI=68; 80]  $p < 0,001$ ) w pierwszym sezonie epidemicznym, zaś jej skuteczność w przypadku rotawirusa o serotypie G2 oszacowano na podstawie danych z badania Vesikari 2006 na 65% w porównaniu z placebo w pierwszym sezonie epidemicznym (RRR=65% [95% CI: 10,86];  $p=0,028$ ).

Szczepionka wykazała nieistotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G3, G4 i G9 w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność szczepionki w zakresie serotypów G3, G4 i G9 określono odpowiednio:

- w metaanalizie danych z badania Block 2007 i Vesikari 2006 na 45% (RRR=45% [95% CI: <0; 95];  $p=0,630$ ),
- na podstawie danych z badania Vesikari 2006 na 50% (RRR=50% [95% CI: <0; 87];  $p=0,328$ ),
- na podstawie danych z badania Vesikari 2006 na 67% (RRR=67% [95% CI: <0; 97];  $p=0,342$ ).

Przedstawione dane dotyczące przedłużonej fazy badania Vesikari 2006 (badanie FES – publikacja Vesikari 2010 i Vesikari Karvonen 2010) w Finlandii obejmującego 20736 dzieci obserwowanych do 3,1 roku od momentu zaszczepienia wykazały, że skuteczność ochronna szczepionki była podobna w pierwszym (RRR=94,0% [95% CI: 90,0-96,5]) i drugim roku (RRR=94,7% [95% CI: 90,7-97,2]), ale zmniejszyła się w 3 roku (RRR=85,9% [95% CI: 51,6-97,2]) pod względem liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusowym.

## Bezpieczeństwo stosowania

Metaanaliza danych dla całego okresu obserwacji badań włączonych do analizy bezpieczeństwa wykazała, iż nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej Rotateq niż w grupie placebo występowały:

- poważne zdarzenia niepożądane (RR=0,92 [95% CI: 0,83; 1,00];  $p=0,06$ ),
- poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem (RR=0,30 [95% CI: 0,01; 8,85];  $p=0,06$ ),
- wgnobienie jelita (RR=0,76 [95% CI: 0,36; 1,58];  $p=0,46$ ).

Ponadto nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej szczepionkę Rotateq niż w grupie placebo dochodziło do przerwania udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 1,34];  $p=0,07$ ) oraz z powodu poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 1,34];  $p=0,08$ ).

Metaanaliza danych z badań Block 2007, Ciarlet 2009, Iwata 2013 i Vesikari 2006 wykazała, że nieistotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę Rotateq niż w grupie placebo dochodziło do zgonów (RR=1,29 [95% CI: 0,73; 2,27];  $p=0,39$ ).

Metaanaliza danych z badań Block 2007, Ciarlet 2009, Kim 2008, NCT00092456 i NCT00953056 wykazała natomiast, iż istotnie statystycznie częściej przerywano udział w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej placebo niż w grupie otrzymującej preparat Rotateq (RR=0,22 [95% CI: 0,05; 1,01];  $p=0,05$ ).

Wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Rotateq najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych (tj. występującymi  $\geq 1/10$ ) były: gorączka (20,9%), biegunka

(17,6%) i wymioty (10,1%). Do często (tj.  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) zgłaszanych działań niepożądanych należą infekcje górnych dróg oddechowych.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej szczepionki RotaTeq w populacji polskich dzieci w 5-letnim horyzoncie czasowym. Porównano podanie szczepionki RotaTeq z zastosowaniem braku szczepień bądź placebo (naturalny przebieg choroby). Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej (połączonej) perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ + pacjent). Wyniki przedstawiono dla 5-letniego horyzontu czasowego. Analizę wykonano w oparciu o model decyzyjny Markowa.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszt hospitalizacji;
- koszt konsultacji na izbie przyjęć.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych pięciowalentnej szczepionki przeciwko zakażeniom rotawirusowym (RotaTeq), stosowanej u dzieci od 6. do 32. tygodnia życia.”

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta w 7-letnim horyzoncie czasowym.

Ograniczenia według wnioskodawcy dotyczą m. in.

W scenariuszu podstawowym wnioskodawca przyjął założenie, że odsetek wyszczepialności wyniesie [redacted] w scenariuszu minimalnym 40,2%, a w scenariuszu maksymalnym 63,9%).

W scenariuszu aktualnym w latach 2015-2021 liczba dzieci zaszczepionych w ramach [redacted] preparatem Rotateq wyniesie 0. W przypadku dzieci niezaszczepionych ich liczba będzie wahać się od 1 869 203 w 2015 r. do 1 629 711 w 2021 r.

W scenariuszu nowym liczba dzieci zaszczepionych w ramach refundacji preparatu Rotateq wyniesie od 108 634 w 2015 r. do 849 079 w 2021 r. W przypadku dzieci niezaszczepionych ich liczba będzie wahać się od 1 760 569 w 2015 r. do 780 631 w 2021 r.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[REDACTED]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania szczepionki Rotateq w czynnym uodpornieniu niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, oszacowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 pozytywnych wytycznych klinicznych odnoszących się do zastosowania preparatu Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, w tym polski Program Szczepień Ochronnych na 2014 r. Wszystkie odnalezione wytyczne, rekomendują stosowanie obu szczepionek – preparatów Rotarix i Rotateq. Zalecany w wytycznych schemat szczepień dotyczący preparatu Rotateq jest zgodny z ChPL.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną australijską - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2006 r. - opowiadająca się za włączeniem szczepionki Rotateq do narodowego programu szczepień. Rekomendowane jest podawanie szczepionki RotaTeq wszystkim dzieciom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.05.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-460-21022-1/MG/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku RotaTeq, roztwór doustny, 1 tubka 2 ml, EAN 5909990609277, czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 226/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny szczepionki Rotateq (szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa) (kod EAN: 5909990609277) we wskazaniu czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 226/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny szczepionki Rotateq (szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa) (kod EAN: 5909990609277) we wskazaniu czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu szczepionki Rotateq (szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa) we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-17/2014.