



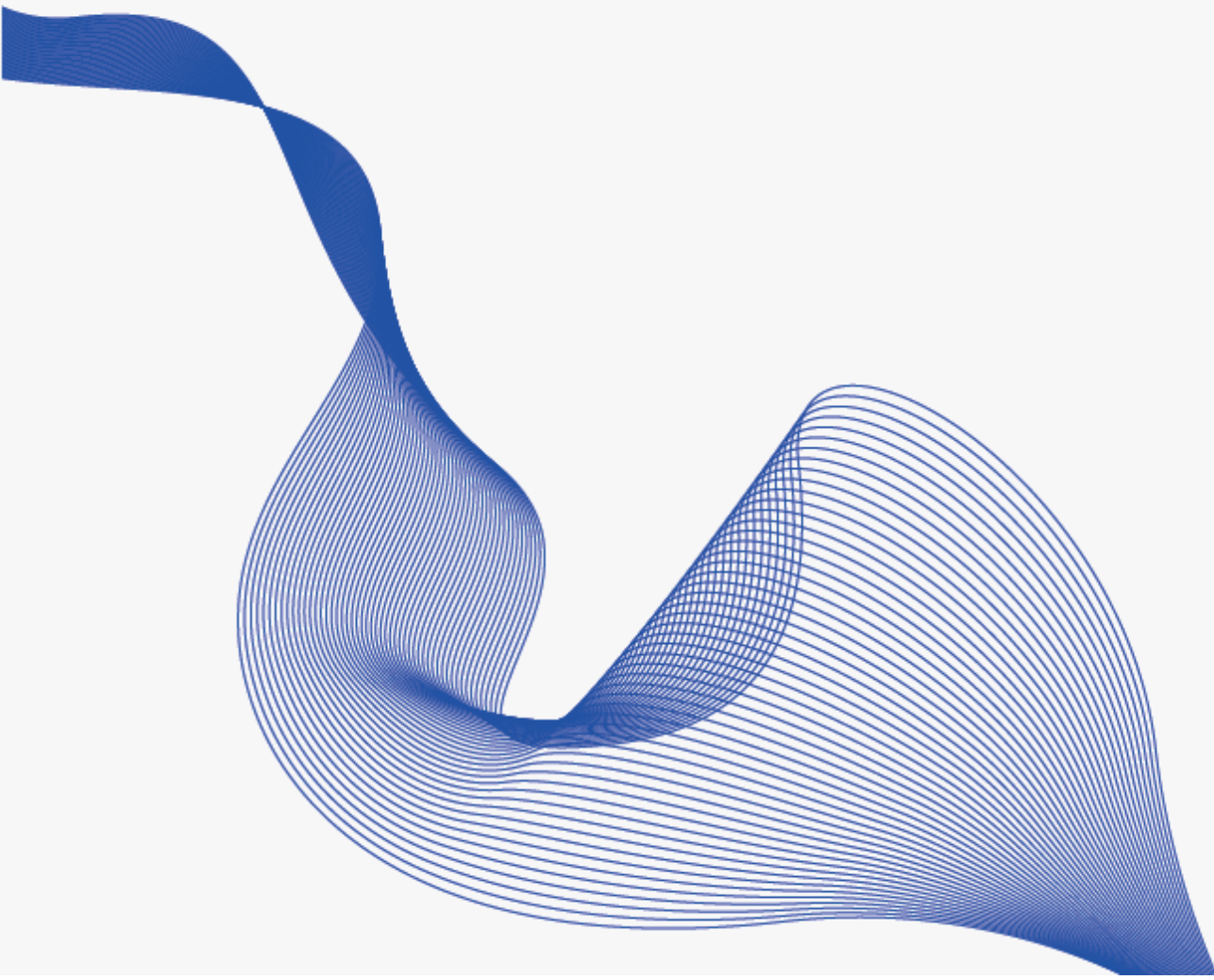
ANALIZA KLINICZNA

Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych

Wersja 1.00
Kraków, lipiec 2019 r.

Autorzy:

[Redacted author information]



Pracownia HTA Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text block containing names and contributions of authors]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	9
1. Wstęp	15
1.1. Cel analizy.....	15
1.2. Problem decyzyjny	15
1.2.1. Populacja	15
1.2.2. Interwencja	16
1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru.....	16
1.2.4. Punkty końcowe.....	16
2. Problem zdrowotny	18
3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych.....	19
4. Metodyka analizy klinicznej	20
4.1. Etapy analizy klinicznej.....	20
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych	20
4.3. Źródła danych	24
4.4. Strategia wyszukiwania	26
4.5. Selekcja informacji	27
4.6. Ocena jakości informacji	27
4.7. Ekstrakcja danych.....	28
4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	29
4.9. Analiza statystyczna	29
5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej	31
6. Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych	34
7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	51
7.1. Charakterystyka badania RCT dla porównania Rotarix® vs RotaTeq®	51
7.2. Charakterystyka badań RCT dla porównania Rotarix® vs placebo	52
7.3. Charakterystyka badań RCT dla porównania RotaTeq® vs placebo.....	55
8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania Rotarix® vs placebo	58
8.1. Ciężkie rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem	58
8.2. Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem	62
8.3. Konieczność hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit.....	66
8.4. Konieczność interwencji medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit	69
8.5. Ocena bezpieczeństwa	72
8.5.1. Zgony	72

8.5.2.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń lub działań niepożądanych	74
8.5.3.	Zdarzenia lub działania niepożądane ogółem	76
8.5.4.	Ciężkie zdarzenia lub działania niepożądane	80
8.5.5.	Wgłobienie.....	83
8.5.6.	Spodziewane zdarzenia niepożądane	85
9.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania RotaTeq® vs placebo	90
9.1.	Ciężkie rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem	90
9.2.	Umiarkowane do ciężkiego rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit	93
9.3.	Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem	96
9.4.	Konieczność hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit.....	98
9.5.	Konieczność interwencji medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit	99
9.6.	Ocena bezpieczeństwa	100
9.6.1.	Zgony	100
9.6.2.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń lub działań niepożądanych	102
9.6.3.	Zdarzenia lub działania niepożądane ogółem	103
9.6.4.	Ciężkie zdarzenia lub działania niepożądane	106
9.6.5.	Wgłobienie.....	109
9.6.6.	Spodziewane zdarzenia niepożądane	110
10.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania Rotarix® vs RotaTeq®.....	112
10.1.	Porównanie bezpośrednie.....	112
10.1.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	112
10.1.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	112
10.1.3.	Spodziewane zdarzenia niepożądane	113
10.2.	Porównanie pośrednie	113
10.2.1.	Wybór i charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim	114
10.2.2.	Wyniki porównania pośredniego	114
11.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa	118
11.1.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Rotarix® zawarte w ChPL	118
11.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron WHO, FDA, EMA i URPL	124
12.	Podsumowanie wyników i wnioski końcowe	126
12.1.	Porównanie bezpośrednie Rotarix® vs placebo	126
12.2.	Porównanie bezpośrednie RotaTeq® vs placebo.....	127
12.3.	Porównanie bezpośrednie i pośrednie Rotarix® vs RotaTeq®	128
12.4.	Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	129
12.5.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	131
12.6.	Wnioski końcowe	132

13.	Ograniczenia	134
14.	Dyskusja	136
15.	Bibliografia	142
16.	Spis tabel	149
17.	Spis rysunków	153
18.	Aneks	154
18.1.	Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji	154
18.2.	Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych	158
18.3.	Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe	217
18.4.	Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia.....	218
18.5.	Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych	222
18.6.	Skale oceny stopnia nasilenia objawów zapalenia żołądka i jelit	223
18.7.	Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych	224
18.8.	Formularze do oceny jakości doniesień naukowych oraz ekstrakcji danych	225

Wykaz skrótów i akronimów

AAP	Amerykańska Akademia Pediatria (American Academy of Pediatrics)
AE	Zdarzenie/zdarzenia niepożądane (Adverse event(s))
AHRQ	Amerykańska agencja Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (A measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agency for Health Technology Assessment and Tariff System)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (Decision Problem Analysis)
AWMSG	Walijska agencja HTA (All Wales Medicines Strategy Group)
bd	Brak danych (No data available)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CCID	Dawka zakażająca 50% komórek hodowli (50% cell culture infective dose)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics)
CI	Przedział ufności (Confidence Interval)
CRD	Brytyjska instytucja zajmująca się HTA (Centre for Reviews and Dissemination)
diagram PRISMA	Graficzne przedstawienie etapów selekcji badań klinicznych do przeglądu (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
DTP	Szczepionka błoniczo-tężcowo-krztuścowa (Vaccine against diphtheria, tetanus and pertussis)
ELISA	Test immunoenzymatyczny (Enzyme-linked immunosorbent assay)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPA	Europejskie Towarzystwo Pediatria (European Paediatric Association)
ESPID	Europejskie Towarzystwo ds. Chorób Infekcyjnych Dzieci (European Society for Paediatric Infectious Diseases)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
ffu	Jednostki tworzenia ognisk (Focus Forming Units)
GE	Zapalenie żołądka i jelit (Gastroenteritis)
GRADE	Skala oceny siły dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HAS	Francuska agencja HTA (Haute Autorite de Sante)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (Hepatitis B Virus)
Hib	Szczepionka przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Haemophilus influenzae type B vaccine)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)
HTA	Ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)
IPA	Międzynarodowe Towarzystwo Pediatria (International Pediatric Association)
IPV	Inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (Inactivated poliovirus vaccine)

ISRCTN Register	Rejestr pierwotnych badań klinicznych (<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat analysis</i>)
JCVI	Komitet ds. szczepień i immunizacji (<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>)
m.c.	Masa ciała (<i>body weight</i>)
N	Liczba osób ogółem
n	Liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NGC	Baza wytycznych klinicznych (<i>National Guidelines Clearinghouse</i>)
NIAID	Amerykański Instytut ds. Alergii i Chorób Zakaźnych (<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej interwencji zamiast komparatora spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Nieistotny statystycznie (<i>Not statistically significant</i>)
OPV	Szczepionka doustna przeciw poliomyelitis (<i>Oral polio vaccine</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Wartość p (<i>p-value</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCV	Cirkowirus świński (<i>Porcine circovirus</i>)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatriczne (<i>Polish Pediatrics Society</i>)
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RV1	Monowalentna ludzka szczepionka przeciwko rotawirusom (<i>Monovalent rotavirus vaccine</i>)
RV5	Pięciowalentna ludzko-bydlęca szczepionka przeciwko rotawirusom (<i>Pentavalent rotavirus vaccine</i>)
RVGE	Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusami (<i>Rotavirus gastroenteritis</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie/zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Event(s)</i>)

SCID	Ciężki złożonym niedobór odporności (<i>Severe combined immunodeficiency</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SIGN	Szkocka baza wytycznych klinicznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
UNEPSA	Unia Krajowych Europejskich Towarzystw i Stowarzyszeń Pediatrycznych (<i>Union of National European Paediatric Societies and Associations</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<i>The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw rotawirusom, żywej – RV1 (Rotarix®) stosowanej w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rotarix®, a także porównanie efektywności klinicznej RV1 z inną, dostępną w Polsce, szczepionką stosowaną w ocenianym wskazaniu – RotaTeq® (RV5) oraz ocena obu tych szczepionek względem placebo (brak szczepienia przeciwko rotawirusom/naturalny przebieg choroby).

Metodyka analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) oraz w Rozporządzeniu 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 (*Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388*).

Ocenę efektywności klinicznej oparto na wynikach badań RCT bezpośrednio porównujących RV1 oraz RV5 względem PLC, a także badaniu porównującym RV1 z RV5. Przeprowadzono również porównanie pośrednie obu ocenianych szczepionek poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo/brak szczepienia). Analiza profilu bezpieczeństwa RV1 została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku i przedstawiono wszystkie odnalezione komunikaty bezpieczeństwa dla ocenianej szczepionki przeciwko rotawirusom. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. Medline, Embase i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie. Przeszukanie najważniejszych źródeł informacji medycznej (bazy Medline, Embase, The Cochrane Library) przeprowadzono 7 grudnia 2018 roku. Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniach 12 i 22 grudnia 2018 roku. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 13 kwietnia 2019 roku, a także w dniu 15 lipca 2019 roku.

Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych

Odnaleziono 19 RCT, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki Rotarix® (schemat dwudawkowy z przerwą pomiędzy dawkami wynoszącą co najmniej 4 tygodnie; szczepionka w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej lub w postaci zawiesiny doustnej – obie formy szczepionki zarejestrowane do stosowania w Polsce) względem

placebo (postać i skład placebo był taki jak szczepionki z wyjątkiem tego, iż placebo nie zawierało szczepów wirusa). Grupa obejmowała łącznie 32 108 dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii A-C (głównie A i/lub B, z wyjątkiem małego badania 104021 przeprowadzonego w Rosji) zgodnie z klasyfikacją WHO, z tego 18 724 osoby włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 13 384 osoby. W badaniach uczestniczyły najczęściej tylko dzieci, które urodziły się w terminie i/lub ich masa urodzeniowa była większa niż 2 kilogramy, wyjątek stanowiło badanie Omenaca 2012, w którym kryterium włączenia do badania było wcześniactwo (dzieci urodzone między 27. a 36. tygodniem ciąży). Średni wiek osób uczestniczących w badaniach wynosił 6-13 tygodni na początku badania. Badania przeprowadzono zarówno w Europie, jak również w Ameryce Północnej i Ameryce Południowej oraz w Azji. W jednym z badań (Omenaca 2012) uczestniczyły dzieci z Polski. Najkrótszy okres obserwacji dla oceny skuteczności wynosił 31-43 dni po podaniu każdej z dawek szczepienia (6 badań), natomiast najdłuższy okres obserwacji do 2 lat (5 badań) lub do 3 lat (jedno badanie). W pozostałych 8 pracach okres obserwacji wynosił natomiast od około 2 miesięcy po podaniu drugiej dawki szczepienia do 18 miesięcy.

Odnaleziono również 8 RCT, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki RotaTeq® (schemat trzydawkowy z przerwą pomiędzy dawkami wynoszącą co najmniej 4 tygodnie) względem placebo (postać i skład placebo był taki jak szczepionki z wyjątkiem tego, iż placebo nie zawierało szczepów wirusa). Grupa obejmowała łącznie 77 661 dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii A i/lub B zgodnie z klasyfikacją WHO, z tego 39 141 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 38 520 osób. Większość pacjentów (89% populacji ogółem) stanowiły dzieci włączone do jednego z badań (Vesikari 2006). W badaniu tym uczestniczyło 350 dzieci z Gwatemali – kraj z kategorii D zgodnie z klasyfikacją WHO, jednak zdecydowano, iż praca ta zostanie włączona do analizy, ponieważ udział tych dzieci w populacji całkowitej włączonej do badania (blisko 70 tys. dzieci) był bardzo mały (0,5%). Mediana wieku osób uczestniczących w badaniach wynosiła 7-10 tygodni na początku badania. Badania przeprowadzono zarówno w Europie, jak również w Ameryce Północnej i Ameryce Środkowej oraz w Azji. W żadnym z badań nie uczestniczyły dzieci z Polski. Najkrótszy okres obserwacji dla oceny skuteczności wynosił 42 dni po podaniu każdej z dawek szczepienia (3 badania), natomiast najdłuższy okres obserwacji – do 2 lat (2 badania). W pozostałych 3 pracach okres obserwacji wynosił natomiast do 12 miesięcy/jeden sezon.

Odnaleziono także 1 RCT, w którym oceniano bezpieczeństwo i immunogenność różnych schematów szczepienia przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki RV1 oraz szczepionki RV5 (badanie Libster 2016). Badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (10 ośrodków) i uczestniczyło w nim 581 zdrowych dzieci w wieku od 6 do 14 tygodni (339 dzieci uczestniczące w grupie, w której zastosowano dwudawkowy schemat RV1 oraz 242 dzieci uczestniczące w grupie, w której zastosowano trzydawkowy schemat RV5 odpowiednio). Okres obserwacji w badaniu dla oceny profilu bezpieczeństwa wynosił do 8 dni po każdej dawce szczepienia. Badanie charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad).

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Odnaleziono 18 przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko rotawirusom. W 16 spośród 18 opracowań wyniki włączonych do przeglądu badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza). Dwie prace dotyczyły wyłącznie szczepionki Rotarix®, jedna - szczepionki RotaTeq®, natomiast w 15 przeglądach systematycznych oceniano obie szczepionki. W większości prac uwzględniano, obok badań randomizowanych, również

badania obserwacyjne lub wyłącznie badania obserwacyjne i prace ukierunkowane na ocenę efektywności praktycznej.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że obie szczepionki (Rotarix® oraz RotaTeq®) są skuteczne w zapobieganiu ciężkich biegunek rotawirusowych czy poważnego zapalenia żołądka i jelit. Skuteczność obu szczepionek została potwierdzona zarówno w warunkach eksperymentalnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych, jak również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych (efektywność praktyczna). Skuteczność ochronna szczepionek jest niższa w krajach o wyższym poziomie umieralności. Na podstawie przeglądu systematycznego opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Soares-Weiser 2019) ocenia się, iż szczepionka RV1 względem placebo w populacji o niskiej umieralności (kraje A i B według klasyfikacji WHO) zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki rotawirusowej oraz ciężkiej biegunki niezależnie od przyczyny w okresie roku oraz w okresie do 2 lat po szczepieniu, nie zwiększa natomiast ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych ani ryzyka wgnębienia jelita.

W jednej z odnalezionych prac (Takeuchi 2014) przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było porównanie obu dostępnych na rynku szczepionek (RV1 i RV5). W wyniku przeprowadzonych obliczeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do częstości poważnych zakażeń rotawirusowych, jak również w odniesieniu do częstości zakażeń rotawirusowych niezależnie od stopnia ciężkości dla 1-rocznego oraz 2-letniego okresu obserwacji, jednak z uwagi na szerokie przedziały ufności dla otrzymanych wyników wskazano, iż dalsze analizy w tym zakresie powinny być prowadzone, najlepiej w oparciu o badania bezpośrednio porównujące obie szczepionki.

Wykazano również, że skuteczność eksperymentalna szczepień przeciwrotawirusowych jest zbliżona do tej uzyskanej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (efektywność praktyczna).

Obie szczepionki były dobrze tolerowane u dzieci uczestniczących w badaniach klinicznych. Nie wykazano wzrostu ryzyka innych zdarzeń niepożądanych niż katar, drażliwość i kaszel dla obu ocenianych szczepionek. W pracy McCormack 2009 wykazano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w okresie 8 dni od podawania szczepionki Rotarix® to drażliwość, kaszel/katar, gorączka, utrata apetytu, wymioty i biegunka. Zdarzenia te występowały z podobną częstością w grupie otrzymującej szczepienie i placebo, a większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Liczba badań klinicznych uwzględniona w poszczególnych przeglądach systematycznych różni się pomiędzy odnalezionymi pracami, a także względem niniejszej analizy. Wynika to z przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia, a także z okresu przeszukania źródeł informacji medycznej. W części prac, tak jak wskazano powyżej, uwzględniano wyłącznie lub dodatkowo badania nierandomizowane, natomiast w przypadku przeglądów systematycznych, w których włączano tylko badania randomizowane o liczbie uwzględnionych badań klinicznych decydowały kryteria włączenia dotyczące m.in. populacji (w tym uwzględnienie bądź nie uwzględnienie poziomu umieralności wśród dzieci zgodnie z klasyfikacją WHO oraz zawężenia dotyczące liczebności populacji), interwencji (w tym rodzaj i skład zastosowanej szczepionki, a także jej postać farmaceutyczna oraz schemat i warunki szczepienia), punktów końcowych (immunogenność, kliniczne istotne punkty końcowe), jak również formy publikacji (pełne teksty, rejestry badań klinicznych, doniesienia konferencyjne). Mimo pewnych różnic w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia do poszczególnych prac, wyniki i wnioski opisanych przeglądów systematycznych są podobne i zbieżne z tymi uzyskanymi w niniejszej analizie.

Wyniki porównania bezpośredniego RV1 vs PLC

Wykazano, że szczepionka Rotarix® w porównaniu do placebo pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko ciężkiego (definiowanego jako wynik ≥ 11 punktów w skali Vesikari) zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami w okresie do 3 lat od szczepienia (RR=0,03 [0,01; 0,12]). Szczepienie z zastosowaniem szczepionki Rotarix® zmniejsza również istotnie statystycznie ryzyko zapalenia żołądka i jelit z powodu zakażenia rotawirusami niezależnie od stopnia nasilenia objawów w okresie 2 lat od szczepienia (RR=0,27 [0,18; 0,42]), a także ryzyko hospitalizacji (RR=0,05 [0,02; 0,15]) oraz interwencji medycznej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami (RR=0,04 [0,01; 0,13]) do 3 lat od szczepienia. Stwierdzono również istotnie statystycznie niższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie dzieci zaszczepionych względem dzieci, gdzie zastosowano placebo (RR=0,87 [0,78; 0,97]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=1,06 [0,55; 2,08]), utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=0,89 [0,60; 1,32]) oraz działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=2,04 [0,31; 13,55]), a także ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (zdarzenia niepożądane ogółem raportowane spontanicznie) (RR=0,94 [0,87; 1,01]) i ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=1,51 [0,73; 3,13]) oraz wgłobienia (RR=1,26 [0,58; 2,75]). Brak istotnych statystycznie różnic między grupami stwierdzono także w przypadku ryzyka wystąpienia spodziewanych zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, rozdrażnienie, utrata apetytu, wymioty, natomiast przypadku spodziewanych zdarzeń niepożądanych takich jak kaszel/katar oraz gorączka występowały one istotnie statystycznie rzadziej w grupie RV1 względem braku szczepienia.

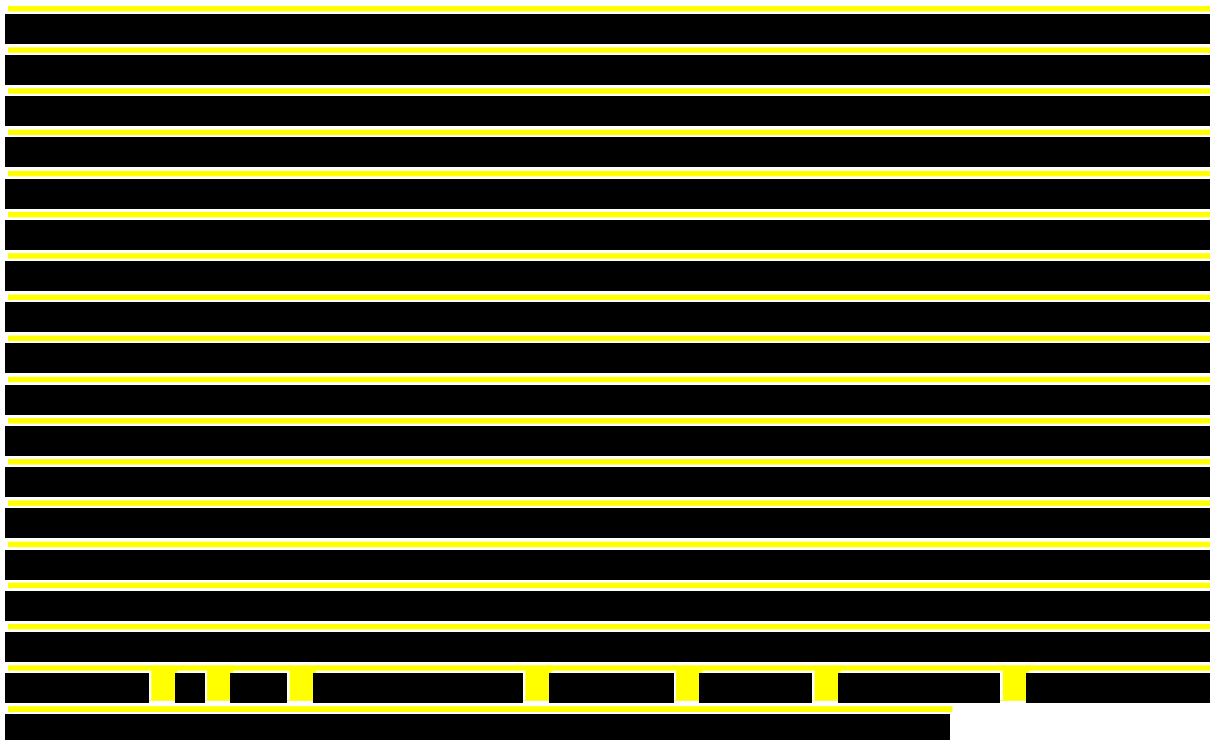
Wyniki porównania bezpośredniego RV5 vs PLC

Wykazano, że szczepionka RotaTeq® w porównaniu do placebo pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko ciężkiego (definiowanego w większości prac jako wynik > 16 pkt w skali Clark'a) zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami w okresie do 2 lat od szczepienia (RR=0,19 [0,07; 0,50]). Szczepienie z zastosowaniem szczepionki RotaTeq® zmniejsza również istotnie statystycznie ryzyko zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami niezależnie od stopnia nasilenia objawów w okresie do 2 lat od szczepienia (RR=0,38 [0,26; 0,55]), ryzyko umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit z powodu zakażenia rotawirusami do 1 roku od szczepienia (RR=0,20 [0,15; 0,26]), a także ryzyko hospitalizacji (RR=0,04 [0,02; 0,10]) oraz interwencji medycznej (RR=0,06 [0,04; 0,10]) z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami do 2 lat od szczepienia. Stwierdzono również istotnie statystycznie niższe ryzyko ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem w grupie dzieci zaszczepionych względem dzieci, gdzie zastosowano placebo (RR=0,37 [0,20; 0,68]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=1,22 [0,70; 2,13]), utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=1,07 [0,90; 1,28]), a także ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,99 [0,96; 1,01]) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,95 [0,88; 1,02]) oraz wgłobienia (RR=0,75 [0,38; 1,46]). Brak istotnych statystycznie różnic między grupami stwierdzono także w przypadku ryzyka wystąpienia spodziewanych zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, gorączka, rozdrażnienie, wymioty.

Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego RV1 vs RV5

W badaniu Libster 2016 porównującym bezpośrednio profil bezpieczeństwa szczepionki Rotarix® oraz szczepionki RotaTeq® wykazano, iż szczepionka Rotarix® względem szczepionki RotaTeq® zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia gorączki (RR=0,58 [0,37; 0,91]) oraz wymiotów (RR=0,55 [0,30; 0,99]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,83 [0,64; 1,08]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,74 [0,33; 1,63]), a także biegunki (RR=0,94 [0,56; 1,60]).



Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Odnaleziono 8 informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji, produktu leczniczego Rotarix®, wydanych przez FDA i EMA oraz WHO. Brak komunikatów URPL dotyczących szczepionki Rotarix®. Wszystkie odnalezione starsze komunikaty dotyczyły zanieczyszczenia szczepionki Rotarix® oraz RotaTeq® fragmentami DNA wirusa PCV (*porcine circovirus* – cirkowirus świński). Ostatecznie żadna z agencji, ani FDA ani EMA, nie podjęła, żadnych działań z uwagi na brak zagrożenia dla zdrowia publicznego związanego z tym zanieczyszczeniem w produktach.

Nowsze komunikaty dotyczą zwiększonego ryzyka wystąpienia wglębienia po szczepieniu przeciwko rotawirusom ocenianego po wprowadzeniu szczepionek przeciwko rotawirusom do obrotu. Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz ulotka dla pacjenta dla produktów leczniczych Rotarix® oraz RotaTeq® zostały odpowiednio uaktualnione o dane z nowych badań klinicznych.

W ChPL produktu leczniczego Rotarix® oraz RotaTeq® wskazano, iż pracownicy służby zdrowia powinni zwracać uwagę na objawy mogące sugerować wystąpienie wglębienia (ostrzy ból brzucha, utrzymujące się wymioty, krwawe stolce, wzdęcie brzucha i (lub) wysoka gorączka), ponieważ dane z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wglębienia, przede wszystkim w okresie 7 dni po podaniu szczepionki. Należy zwrócić uwagę rodzicom/opiekunom zaszczepionego dziecka, aby natychmiast zgłaszali wystąpienie takich objawów lekarzowi. Szczepionek przeciw rotawirusom w żadnym przypadku nie wolno wstrzykiwać. Szczepionki przeciw rotawirusom powinny być

stosowane z zachowaniem ostrożności u osób blisko kontaktujących się z osobami z niedoborem odporności takich jak: osoby chorujące na nowotwór złośliwy, osoby z niedoborami immunologicznymi wywołanymi innymi czynnikami oraz osoby leczone immunosupresyjnie. Osoby kontaktujące się z osobami niedawno szczepionymi powinny przestrzegać higieny osobistej (np. myć ręce po zmianie pieluszki). Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym \leq 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.

Wnioski końcowe

Zarówno szczepionka Rotarix[®], jak również szczepionka Rotateq[®] są preparatami skutecznymi w prewencji rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit, w tym jego ciężkich postaci. Wykazano, że obie szczepionki wpływają również istotnie na redukcję ryzyka hospitalizacji i interwencji medycznych na skutek zakażeń rotawirusowych. Wysoka skuteczność szczepionek rotawirusowych sięgająca 100% zwłaszcza w 1. roku życia w populacji europejskiej zapewnia również istotne z punktu klinicznego ograniczenie występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem zwłaszcza o ciężkim przebiegu oraz związanych z tym hospitalizacji i wizyt w POZ i SOR. Siła ocenianych interwencji w porównaniu do placebo jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT (*Number Needed to Treat*), w szczególności w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit oraz rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit niezależnie od nasilenia objawów. Okres obserwacji w badaniach randomizowanych wynosił do 3 lat dla szczepionki Rotarix[®] oraz do 2 lat dla szczepionki RotaTeq[®].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw rotawirusom, żywej – RV1 (Rotarix®) stosowanej w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rotarix®, a także porównanie efektywności klinicznej RV1 z inną, dostępną w Polsce, szczepionką stosowaną w ocenianym wskazaniu – RotaTeq® (RV5) oraz ocena obu tych szczepionek względem placebo (naturalny przebieg choroby).

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [2] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [3] oraz Rozporządzeniem 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 (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388) [4].

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [5] jasno sprecyzowano badaną technologię profilaktyczną – Rotarix®, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej (czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem). Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe), natomiast w rozdziale 4.2 przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych.

1.2.1. Populacja

Populację docelową, zgodnie z ChPL dostępnych szczepionek przeciwko rotawirusom, stanowiły niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni (szczepionka Rotarix®) oraz niemowlęta w wieku od 6 do 32 tygodni (szczepionka RotaTeq®), u których można zastosować szczepienie w ramach programu szczepień ochronnych w czynnej immunizacji w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit

(nieżyt żołądkowo-jelitowy) spowodowanemu zakażeniem rotawirusem (RVGE - *Rotavirus gastroenteritis*).

W analizie zostały uwzględnione badania, które były przeprowadzone w krajach o podobnym do Polski lub niższym niż Polska poziomie umieralności u dzieci – kategoria A, B i C zgodnie z klasyfikacją WHO (zgodnie z klasyfikacją WHO Polska należy do państw o niskim poziomie umieralności u dzieci – kraje kategorii B; kraje sklasyfikowane w kategorii C również charakteryzują się niską umieralnością u dzieci, a od krajów z kategorii B różnią się tym, iż występuje tam wysoka umieralność u dorosłych; kraje o bardzo niskiej umieralności dzieci to kraje kategorii A, natomiast kraje o wysokim poziomie umieralności u dzieci są zakwalifikowane do kategorii D oraz kategorii E). Szczegółowe uzasadnienie wyboru populacji docelowej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją była szczepionka przeciwko rotawirusom Rotarix®. Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano szczepionkę Rotarix® zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL Rotarix® [7].

1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego zdecydowano, że w ramach analizy szczepionka Rotarix® zostanie porównana względem następujących interwencji:

- szczepionka RotaTeq® - szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, pentawalentna pochodzenia ludzko-bydłęcego (stosowana zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL) [8],
- placebo/brak szczepienia (brak działań profilaktycznych/naturalny przebieg choroby).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

1.2.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zapalenie żołądka i jelit spowodowane zakażeniem rotawirusami (RVGE), w tym ciężkie/ciężkie do umiarkowanych RVGE oraz RVGE wymagające interwencji medycznej,
- hospitalizacja/inna interwencja medyczna z powodu RVGE,
- zgon,
- utrata z badania z powodu działań lub zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich działań lub zdarzeń niepożądanych,
- ciężkie działania lub zdarzenia niepożądane,
- działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,

- poszczególne zdarzenia/działania niepożądane (spodziewane zdarzenia raportowane spontanicznie),
- wgłobienie jelit.

Rodzaj i częstość innych poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych, niż te wymienione powyżej (niespodziewane działania niepożądane), zostanie oceniona na podstawie informacji zawartych w ChPL produktu Rotarix®.

2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [5].

Biegunki stanowią istotny problem epidemiologiczny oraz kliniczny zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Biegunki rotawirusowe stanowią u dzieci częstą przyczynę przyjęć do szpitala oraz występują w oddziałach dziecięcych jako zakażenia szpitalne. W Polsce, podobnie jak w innych krajach, zakażenia rotawirusami stanowią ważny problem zdrowia publicznego. Zakażenia rotawirusowe są bardzo powszechne i szacuje się, że do 4. - 5. r.ż. u każdego dziecka wystąpi co najmniej jedna infekcja rotawirusowa [5].

Według danych Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny dotyczących liczby zgłoszonych wirusowych zakażeń jelitowych, w tym wirusowych zakażeń jelitowych wywołanych przez rotawirusy w Polsce, w 2017 roku zgłoszono 55 563 przypadków wirusowego zakażenia jelitowego (wskaźnik zapadalności 144,6/100 000; liczba (%) hospitalizacji – 42 329 (76,2%)), z czego 32 995 przypadków (17 241 przypadków u mężczyzn i 15 754 przypadki u kobiet) to wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (wskaźnik zapadalności 85,9/100 000). W roku 2018 liczba przypadków nieco zmniejszyła się. Zgłoszono 48 577 przypadków wirusowego zakażenia jelitowego (wskaźnik zapadalności 126,5/100 000; liczba (%) hospitalizacji – 35 745 (73,6%)), z czego 23 263 przypadków to wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (wskaźnik zapadalności 60,6/100 000). Ocenia się, iż dane dotyczące zapadalności są niedoszacowane, co może wynikać z niedostatecznej czułości systemu nadzoru epidemiologicznego oraz zaniedbywania przez personel medyczny obowiązku zgłaszania wszystkich zachorowań do stacji sanitarno-epidemiologicznych. Dodatkowo część chorych z objawami o lżejszym przebiegu rezygnuje z porad lekarskich i nie w każdym przypadku nieżytu żołądkowo-jelitowego wykonywane jest badanie celem potwierdzenia etiologii. Powyższe statystyki obejmują głównie przypadki hospitalizowane (w 2017 roku aż 91,5% zgłoszonych przypadków z biegunką rotawirusową zostało zarejestrowanych przez szpitale – 30 185 hospitalizacji na 32 995 zachorowań, a w 2018 r. wskaźnik ten wynosił 89,7% tj. 20 869 z 23 263 przypadków), co może dawać mylące wnioski, że zakażenia rotawirusowe są leczone głównie w szpitalu. Dane o przypadkach zachorowań leczonych ambulatoryjnie lub w warunkach domowych są bardzo skąpe [5].

3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych

Szczegółowy opis ocenianej interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, w ocenianym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu zdrowotnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [5].

W Polsce dostępne są dwie szczepionki przeciwko rotawirusom - oceniana interwencja (Rotarix®; RV1; szczepionka monowalentna zawierająca ludzki szczep rotawirusa G1P[8]) oraz komparator (RotaTeq®; RV5; szczepionka pentawalentna pochodzenia ludzko-bydlęcego). Obie szczepionki podawane są doustnie - pierwsza z nich w schemacie 2-dawkowym, natomiast druga w schemacie 3-dawkowym. Żadna ze szczepionek przeciwko rotawirusom nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych (z wyjątkiem możliwości finansowania ze środków publicznych w ramach samorządowych programów polityki zdrowotnej) i brak innych metod profilaktycznych zapobiegających zakażeniom rotawirusem finansowanych ze środków publicznych [5].

Szczepionka Rotarix®, zgodnie z ChPL, jest wskazana do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, natomiast szczepionka RotaTeq®, zgodnie z ChPL, jest wskazana do czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem [5]. Zgodnie z zaleceniami ESPID pełne zaszczepienie niezależnie od zastosowanej szczepionki (schemat 2-dawkowy Rotarix® lub schemat 3-dawkowy RotaTeq®) należy ukończyć najpóźniej w wieku 24 tygodni, ale najlepiej wcześniej [6].

4. Metodyka analizy klinicznej

4.1. Etapy analizy klinicznej

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiedzi do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników (w tym analizę ilościową - metaanalizy), analizę wrażliwości oraz analizę w podgrupach i porównanie pośrednie,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

Kryteria włączenia:

Populacja:

Populację docelową, zgodnie z ChPL dostępnych szczepionek przeciwko rotawirusom, stanowiły niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni (szczepionka Rotarix®) oraz niemowlęta w wieku od 6 do 32 tygodni (szczepionka RotaTeq®), u których można zastosować szczepienie w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

W analizie uwzględniano badania, które były przeprowadzone w krajach o zbliżonym do Polski poziomie umieralności u dzieci – kategoria A, B i C zgodnie z klasyfikacją WHO. W sytuacji, gdy

w badaniu uczestniczyły dzieci zarówno z krajów z kategorii A, B i C, jak również dzieci z krajów z kategorii D i E, badanie uwzględniano w analizie pod warunkiem, że udział dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii D i E w populacji ogólnej badania był niewielki (nie większy niż 5% populacji uczestniczącej w badaniu), albo dostępne były wyniki w podgrupach.

Interwencja:

- szczepionka przeciwko rotawirusom Rotarix® - szczepionka przeciw rotawirusom, żywa, monowalentna w postaci zawiesiny w aplikatorze doustnym (zgodnie z ChPL szczepionka zawierająca nie mniej niż $10^{6,0}$ CCID₅₀ (co odpowiada w przybliżeniu $10^{5,5}$ ffu) ludzkiego rotawirusa szczep RIX4414 (żywy, atenuowany)) [5]

Szczepionka w postaci zawiesiny doustnej lub w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej, stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL oraz odpowiednio przechowywana zgodnie z zaleceniami opisanymi w ChPL (badania kliniczne wykazały, iż skuteczność i profil bezpieczeństwa postaci płynnej jest porównywalny z profilem postaci liofilizowanej)

Komparatory:

- szczepionka przeciwko rotawirusom RotaTeq® - szczepionka przeciw rotawirusowi pentawalentna (reasortanty ludzko-bydlęce rotawirusa, żywe)

Szczepionka stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL.

- placebo/brak szczepienia

Wyboru komparatorów do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Metodyka badań klinicznych:

- randomizowane badania kliniczne,
- raporty HTA i przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy (przeglądy spełniające kryteria systematyczności ocenione skalą AMSTAR [10]).

W analizie zostały uwzględnione prace opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz badania dostępne w rejestrach badań klinicznych (nie uwzględniano prac opublikowanych w formie doniesienia konferencyjnego).

Do analizy włączane były wszystkie randomizowane badania kliniczne bez względu na poziom wiarygodności i jakości, w których w grupie, gdzie zastosowano szczepienie przeciwko rotawirusom, uczestniczyło co najmniej 50 osób.

W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono wiarygodne, aktualne przeglądy systematyczne oceniające efektywność praktyczną szczepionek przeciw rotawirusom. Wobec tego, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, zdecydowano się dokonać oceny efektywności praktycznej jedynie na podstawie odnalezionych w przeglądzie systematycznym opracowań wtórnych, nie przeprowadzając wyszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (np. badania obserwacyjne).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT selekcja badań pierwotnych dotyczyła publikacji w języku polskim i angielskim (przeszukano anglojęzyczne oraz polskojęzyczne źródła informacji medycznej, przy czym nie dokonano zawężenia do języka publikacji w strategii wyszukiwania ani poprzez stosowanie filtrów w bazach).

Punkty końcowe:

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe (efekty zdrowotne):

1. skuteczność:

- zapalenie żołądka i jelit spowodowane zakażeniem rotawirusami (RVGE), w tym ciężkie/ciężkie do umiarkowanych RVGE oraz RVGE wymagające interwencji medycznej,
- hospitalizacja/inna interwencja medyczna z powodu RVGE,

2. bezpieczeństwo:

- zgon,
- utrata z badania z powodu działań lub zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich działań lub zdarzeń niepożądanych,
- ciężkie działania lub zdarzenia niepożądane,
- działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,
- poszczególne zdarzenia/działania niepożądane (spodziewane zdarzenia raportowane spontanicznie),
- wgłobienie jelit.

Analiza bezpieczeństwa dotycząca innych poszczególnych zdarzeń/działania niepożądanych, niż te wymienione powyżej (tj. niespodziewane działania niepożądane), zostanie oceniona na podstawie informacji zawartych w ChPL produktu Rotarix®.

Kryteria wykluczenia:

Z analizy wykluczono:

- badania, które były przeprowadzone w krajach o wyższym od Polski poziomie umieralności u dzieci – kategoria D i E zgodnie z klasyfikacją WHO (chyba, że badania te dotyczyły zarówno populacji krajów z kategorii A, B i C, jak również krajów z kategorii D i E, a udział dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii D i E był niewielki (nie większy niż 5% populacji uczestniczącej w badaniu) lub podano wyniki w podgrupach),
- badania kliniczne, w których oceniano szczepionki przeciwko rotawirusom obecnie niedostępne na rynku (m.in. szczepionka zawierająca reasortant rotawirusa pochodzącego od człowieka i małpy *rhesus*) albo stosowane w schemacie i dawkowaniu innym, niż ten określony w ChPL ocenianych produktów leczniczych
- badania, w których oceniano szczepionki, które różniły się składem bądź postacią farmaceutyczną od tej opisanej w ChPL ocenianej interwencji oraz tych, gdzie badano efektywność szczepienia z zastosowaniem szczepionek niewłaściwie przechowywanych.

W odniesieniu do komparatora w analizie nie uwzględniano badań klinicznych, w których porównywano pomiędzy sobą wyłącznie (tj. bez grupy placebo) różne schematy podania szczepienia przeciwko rotawirusom z zastosowaniem tej samej szczepionki albo różne postaci farmaceutyczne tej samej szczepionki bądź szczepionkę o różnej ilości tych samych serotypów rotawirusa w dawce.

Spośród doniesień wtórnych, do analizy włączano wyłącznie raporty HTA oraz przeglądy systematyczne dotyczące oceny szczepień przeciwko rotawirusom w populacji ogółem z wykluczeniem prac ukierunkowanych na ocenę szczepień w specyficznym regionie lub kraju (np. Karaiby), chyba że praca dotyczyła populacji europejskiej.

Przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji i problemu zdrowotnego zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną systematyczności prac).

Nie włączano także prac opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT skupiono się na punktach końcowych istotnych klinicznie i odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. W odniesieniu do punktów końcowych w pracy nie analizowano wyników dotyczących punktów końcowych odnoszących się do immunogenności szczepionek przeciwko rotawirusom (w tym poziom przeciwciał, serokonwersja),

a także odnoszących się do m.in. RVGE wywołanych przez poszczególne serotypy rotawirusa. Nie analizowano również wyników dla poszczególnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych/działań niepożądanych.

4.3. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia do analizy. Poszukiwano badań pierwotnych, a także m.in. już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza Medline (przeszukanie przez PubMed),
- baza Embase (Elsevier B.V.),
- strony agencji HTA oraz pozostałe bazy i organizacje:
 - *World Health Organization (WHO)*,
 - *Trip Database*,
 - *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,
 - *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
 - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT),
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
 - *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*,
 - *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
 - *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)*,
 - *Scottish Medicines Consortium (SMC)*,
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*,
 - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*,
 - *Haute Autorite de Sante (HAS)*,
- strony rejestrów badań klinicznych:

- *rejestr badań klinicznych - ClinicalTrials.gov,*
- *rejestr badań RCT - ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register),*
- *rejestr badań klinicznych - EU Clinical Trials Register,*
- *rejestr badań klinicznych prowadzonych przez firmę GSK – GSK Clinical Study Register,*
- strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia zdrowotnego i wskazania klinicznego:
 - *IPA - International Pediatric Association,*
 - *UNEPSA - Union of National European Paediatric Societies and Associations,*
 - *ESPID - European Society for Paediatric Infectious Diseases,*
 - *EPA - European Paediatric Association,*
 - *AAP - American Academy of Pediatrics,*
 - *PTW - Polskie Towarzystwo Wakcynologii,*
 - *PTP - Polskie Towarzystwo Pediatryczne,*
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
 - *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),*
 - *Europejska Agencja Leków – European Medicines Agency (EMA),*
 - *Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – Food and Drug Administration (FDA),*
 - *Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).*

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach.

W analizie klinicznej przy wyszukiwaniu uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane, jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 18.5), dzięki temu oceniono i zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

4.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do populacji i punktów końcowych (tj. nieżyt żołądkowo-jelitowy) ani wybranych komparatorów (w większości baz rozszerzono natomiast przeszukiwanie o wyszukiwanie doniesień naukowych dotyczących komparatora – szczepionki RotaTeq®, łącząc wyniki dla interwencji i komparatora operatorem „OR”). Wyszukiwanie danych zawężono w odniesieniu do metodyki prac wyłącznie w bazach Medline oraz Embase. Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe dotyczące interwencji i komparatora oraz metodyki doniesień naukowych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Strategie wyszukiwania zastosowane w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach w odniesieniu do interwencji; w bazach Medline oraz Embase wyszukiwano tylko badań RCT oraz systematycznych opracowań wtórnych, natomiast baza The Cochrane Library zawiera głównie właśnie tego typu doniesienia naukowe).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w języku angielskim oraz polskim. Przy wyszukiwaniu nie stosowano żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukiwania.

Przeszukanie 3 najważniejszych baz informacji medycznej przeprowadzono 7 grudnia 2018 r., natomiast przeszukiwanie pozostałych źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu 12 grudnia lub 22 grudnia 2018 roku w zależności od źródła (ponowne przeszukiwanie wybranych źródeł informacji medycznej przeprowadzono 13 kwietnia 2019 r. oraz 15 lipca 2019 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania). Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole’a i słowa kluczowe oraz deskryptory przedstawiono w aneksie (rozdział 18.1).

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe i deskryptory
Interwencja	RV1, RV5, RIX 4414, RIX4414, HRV, Rotarix, Rotateq, rotavirus, rotawirus, vaccine, vaccination, vaccine*, vaccines, immunization
Metodyka	randomized, randomised, randomly, random*, RCT, singl*, doubl*, trebl*, tripl*, blind*, mask*, “single-blind”, “double-blind”, “triple-blind”, blinding, open-label, placebo, placebo-controlled, controlled, trial, study, metaanalysis, metaanalyses, meta-analysis, meta-analyses, systematic, systematically, evidence-based, scientific, structured, review, overview, review*, search, search*, database, database*, search, search*, medline, pubmed, cochrane, embase, central

Obszar	Słowa kluczowe i deskrytory
	Zawężenie wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących metodyki zastosowano wyłącznie w bazie Medline oraz Embase.

4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (włączano prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja prac dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączania i wyłączenia (rozdział 4.2).

Na wszystkich etapach selekcja doniesień naukowych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji [REDAKTOR].

4.6. Ocena jakości informacji

Analizę efektywności klinicznej oparto na dowodach naukowych o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w wytycznych AOTMiT (rozdział 18.7).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocenę wiarygodności odnalezionych badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* (ocena za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją) (Tabela 114) [2].

Badania te oceniono dodatkowo w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także

w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt (Tabela 115) [9]. Do analizy włączane były wszystkie badania RCT bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad. W przypadku odnalezienia i uwzględnienia w analizie badania o rażąco niskiej wiarygodności metodycznej, założono przeprowadzenie odpowiednich analiz wrażliwości (ostatecznie jednak wszystkie odnalezione badania randomizowane to prace ocenione na co najmniej 3 punkty w skali Jadad – badania o umiarkowanej do wysokiej wiarygodności).

Do oceny przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR (przyjęte w literaturze kryteria oceny: <5 pkt - przegląd o niskiej jakości, ≥5 i <9 pkt – przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt – przegląd o wysokiej jakości) (Tabela 116) [10].

Formularze oceny pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych, w których wykorzystano wskazane powyżej narzędzia oceny wiarygodności doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdział 18.8). Zestawienie wszystkich prac włączonych do analizy klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i dla każdego badania określono jego rodzaj zgodnie z tą klasyfikacją (rozdział 18.2).

Odnalezione badania kliniczne zostały ocenione niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną [redacted]. Poprawność oceny odnalezionych doniesień została sprawdzona dodatkowo przez trzeciego analityka [redacted].

4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków [redacted] przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 18.8), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka [redacted]. W analizie uwzględniano wyniki dla wszystkich punktów końcowych, które zostały wskazane w kryteriach włączenia do niniejszej analizy.

W analizie bezpieczeństwa przyjęto nazewnictwo punktów końcowych za Wytycznymi AOTMiT, zgodnie z którymi zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem. Z kolei o działaniu niepożądanym (ang. *adverse drug reaction*) mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia natury medycznej występującego po

zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołującego u niego negatywne skutki (w odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem).

4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań w odniesieniu do m.in. okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach populacji (dotyczących m.in. wieku oraz pochodzenia etnicznego). Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej, a także definiowania punktów końcowych. W razie stwierdzenia heterogeniczności, starano się określić jej źródło. Wykonywano następnie analizę wrażliwości (polegającą na wykluczeniu badań będących źródłem niejednorodności).

Heterogeniczność wyników poszczególnych badań uwzględnianych w analizie dla danego punktu końcowego badano również przy użyciu testu Cochran Q. Przyjęto, że wyniki badań włączonych do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla oceny heterogeniczności Cochran Q wartość p jest mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wyników badań klinicznych ($p < 0,1$) założono, iż zostanie przeprowadzona kumulacja ilościowa metodą *random effect model*, natomiast w przypadku homogeniczności wyników ($p \geq 0,1$) - kumulacja ilościowa metodą *fixed effect model*.

4.9. Analiza statystyczna

Dane dostępne w badaniach klinicznych, tj. dane dotyczące liczby pacjentów ogółem oraz liczby pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy, odsetki pacjentów, wartości średnie, odchylenia standardowe, przedziały ufności oraz współczynniki istotności statystycznej (wartość p) zostały ekstrahowane z włączonych do analizy doniesień naukowych, a następnie na ich podstawie zostały przeprowadzone odpowiednie obliczenia i analizy przez dwóch analityków [REDACTED]. Zarówno ekstrakcja, jak również obliczenia przeprowadzone w niniejszej analizie zostały poddane kontroli przez innego analityka [REDACTED].

Dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (RR (*Relative Risk*) – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych; RB (*Relative Benefit*) – korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych) i parametry bezwzględne (RD (*Risk Difference*) – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95%

przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań wraz z obliczonymi parametrami zestawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego w formie tabelarycznej.

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych dla parametrów dychotomicznych w przypadku, gdy były dostępne wyniki dla co najmniej 2 badań klinicznych w odniesieniu do danego punktu końcowego.

W przypadku rozbieżności między danymi i wynikami dla poszczególnych punktów końcowych prezentowanymi w publikacjach a wynikami przedstawionymi w rejestrach badań klinicznych (w tym w rejestrze ClinicalTrials.gov) w analizie uwzględniano dane i wyniki z publikacji pełnotekstowych. Dane z publikacji badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie uzupełniono również o te prezentowane w przeglądzie systematycznym opracowanym przez The Cochrane Collaboration w 2019 roku. W sytuacji, gdy dla danego punktu końcowego były dostępne wyniki dla całej populacji uczestniczącej w badaniu i spełniającej kryteria włączenia do analizy, nie uwzględniano wyników dla poszczególnych subpopulacji (np. dla poszczególnych regionów bądź krajów).

Poszukiwano badań klinicznych bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Rotarix i Rotateq. Przyjęto jednak, iż w przypadku braku takich prac przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie, jeśli będzie to możliwe. W celu oceny możliwości dokonania takiego porównania przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań dla obu interwencji w odniesieniu do m.in. okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach populacji i interwencji w ramieniu komparatora. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej. W razie konieczności zostaną przeprowadzone analizy wrażliwości, przedstawiające wyniki z uwzględnieniem i nieuwzględnieniem badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego czy badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 3.1.22) oraz MS Excel 2013.

5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach danych przeprowadzono 7 grudnia 2018 r. (Medline, Embase i The Cochrane Library), a także w dniach 12 grudnia i 22 grudnia 2018 roku (pozostałe źródła informacji medycznej). W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej, jak również rejestrów badań klinicznych i stron wybranych agencji HTA, a także towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia oraz problemu zdrowotnego odnaleziono łącznie 3 002 doniesienia naukowe (w tym powtarzające się tytuły). Szczegółowe wyniki przeszukania baz informacji medycznej przedstawiono w rozdziale 18.1.

Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów. Odrzucono również powtarzające się tytuły (duplikaty), kwalifikując do dalszej analizy 189 doniesień naukowych. Publikacje te zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Odnaleziono także 2 dodatkowe prace z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach oraz 5 dodatkowych doniesień po przeprowadzeniu aktualizacji wyszukiwania w najważniejszych bazach medycznych w dniu 13 kwietnia 2019 roku (ostatnią aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 15 lipca 2019 r., nie odnajdując żadnego dodatkowego doniesienia naukowego).

Łącznie, spośród 196 prac, 148 doniesień naukowych włączono do analizy:

- 18 przeglądów systematycznych (opisanych w 19 publikacjach) [18-36] (rozdział 6),
- 28 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 89 doniesieniach naukowych (w tym publikacje pełnotekstowe oraz rekordy z rejestrów badań klinicznych) [37-125] (rozdział 7),
- 8 komunikatów/informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Rotarix® [126-133] (rozdział 11),
- jeden rekord zakończonego, ale nieopublikowanego (brak publikacji wyników) badania klinicznego, odnaleziony w rejestrach badań klinicznych (rozdział 18.5),
- 17 dokumentów zawierających wytyczne i zalecenia kliniczne dotyczące postępowania w profilaktyce zakażeń rotawirusami (rozdział 18.3; opisane w analizie problemu decyzyjnego),
- 14 rekomendacji lub decyzji finansowych dotyczących szczepionki RV1 i RV5 (rozdział 18.3; opisane w analizie problemu decyzyjnego),

natomiast 48 doniesień naukowych wykluczono z analizy [134-181] (rozdział 18.4).

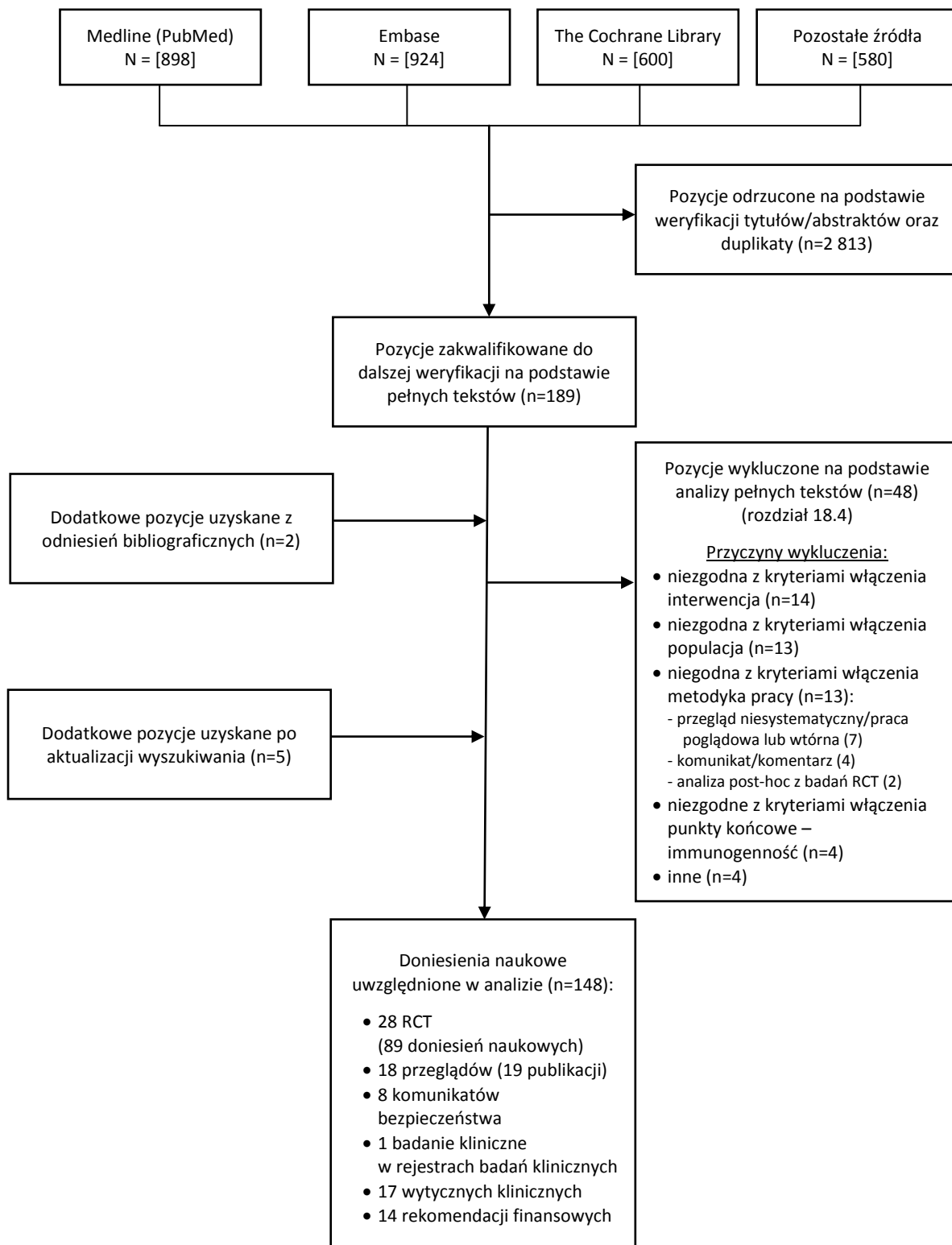
Wśród 28 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy znajdują się:

- jedno badanie kliniczne porównujące szczepionkę Rotarix® ze szczepionką RotaTeq® (opisane w 2 doniesieniach naukowych),
- 19 badań klinicznych porównujących szczepionkę Rotarix® z placebo (opisane w 61 doniesieniach naukowych),
- 8 badań klinicznych porównujących szczepionkę RotaTeq® z placebo (opisane w 26 doniesieniach naukowych).

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 18.4 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac na etapie weryfikacji tytułów i abstraktów, jak również na podstawie pełnych tekstów była niezgodność z kryteriami włączenia do analizy w odniesieniu do interwencji (w tym schemat podania i dawkowanie albo skład szczepionki inny niż określony w ChPL produktu leczniczego), populacji (badania dla krajów o wyższym od Polski poziomie umieralności u dzieci lub przeglądy dla krajów spoza Europy – najczęściej dla Karaibów i Ameryki Łacińskiej) oraz metodyki (przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe/opracowania wtórne na podstawie wybranych badań klinicznych, komentarze).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami ██████████ dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynika to po części z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do jakości randomizowanych badań klinicznych ani okresu obserwacji, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji, interwencji, komparatora oraz punktów końcowych były bardzo precyzyjnie określone.

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)



6. Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych

W tabeli poniżej (Tabela 2) przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z 18 odnalezionych przeglądów systematycznych (opisanych w 19 doniesieniach naukowych) dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko rotawirusom.

10 prac spośród odnalezionych przeglądów dotyczyło oceny skuteczności, 5 – oceny profilu bezpieczeństwa, natomiast celem pozostałych 3 opracowań była ocena zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom. W 16 spośród 18 opracowań wyniki włączonych do przeglądu badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza). Dwie prace dotyczyły wyłącznie szczepionki Rotarix®, jedna – tylko szczepionki RotaTeq®, a w 15 przeglądach systematycznych oceniano obie szczepionki. W jednej pracy dokonano oceny pośredniego efektu szczepień u dzieci niezaszczepionych. W większości prac uwzględniano również, obok badań randomizowanych, badania obserwacyjne lub kryterium włączenia były wyłącznie badania obserwacyjne i prace ukierunkowane na ocenę efektywności praktycznej po wprowadzeniu szczepień przeciwko rotawirusom do narodowych programów szczepień.

Na podstawie wyników odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych ocenia się, że obie szczepionki dostępne w Europie (Rotarix® oraz RotaTeq®) są skuteczne w zapobieganiu ciężkich biegunk rotawirusowych oraz poważnego zapalenia żołądka i jelit. Skuteczność obu szczepionek została potwierdzona zarówno w warunkach eksperymentalnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych, jak również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych. Wykazano, że skuteczność ochronna szczepionek jest niższa w krajach o wyższym poziomie umieralności.

Na podstawie najbardziej aktualnego przeglądu systematycznego opracowanego przez The Cochrane Collaboration w 2019 roku (Soares-Weiser 2019 [18]) ocenia się, iż szczepionka RV1 względem placebo w populacji o niskiej umieralności (kraje A i B według klasyfikacji WHO):

- zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki rotawirusowej w okresie roku (RR=0,16 [95%CI: 0,09; 0,26]) oraz w okresie 2 lat (RR=0,18 [95%CI: 0,14; 0,23]),
- zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki niezależnie od przyczyny w okresie roku (RR=0,59 [95%CI: 0,47; 0,74]) oraz w okresie 2 lat (RR=0,63 [95%CI: 0,56; 0,71]),
- nie wpływa na ryzyko wgłobienia jelita (RR=0,70 [95%CI: 0,46; 1,05]),
- nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [95%CI: 0,83; 0,93]).

W przeglądzie tym oceniono również szczepionkę RV5 względem placebo w populacji o niskiej umieralności (kraje A i B według klasyfikacji WHO) i wykazano, że szczepienie RV5:

- zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki rotawirusowej w okresie roku (RR=0,08 [95%CI: 0,03; 0,22]) oraz w okresie 2 lat (RR=0,18 [95%CI: 0,08; 0,39]),
- nie zidentyfikowano badań oceniających ryzyko ciężkiej biegunki niezależnie od przyczyny w okresie roku ani w okresie 2 lat,
- nie wpływa na ryzyko wglóbenia jelita (RR=0,77 [95%CI: 0,41; 1,45]),
- nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,93; [95%CI: 0,86; 1,01]).

W jednej z odnalezionych prac (Takeuchi 2014 [29]) przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było porównanie obu dostępnych na rynku szczepionek (RV1 oraz RV5). W wyniku przeprowadzonych obliczeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do częstości poważnych zakażeń rotawirusowych, jak również w odniesieniu do częstości zakażeń rotawirusowych niezależnie od stopnia ciężkości dla 1-letniego oraz 2-letniego okresu obserwacji, jednak z uwagi na szerokie przedziały ufności dla otrzymanych wyników wskazano, iż dalsze analizy w tym zakresie powinny być prowadzone, najlepiej w oparciu o badania bezpośrednio porównujące obie szczepionki.

W pracy Leshem 2014 wykazano z kolei, że obie szczepionki przeciwko rotawirusom (RV1 i RV5) mają podobną skuteczność w odniesieniu do homotypowych, jak i heterotypowych szczepów wirusa. Utrwalanie się poszczególnych szczepów nie było obserwowane, co sugeruje, że szczepionki nie wywołują presji selekcyjnej w populacji wirusa [31].

Wyniki trzech przeglądów systematycznych (Hungerford 2017 [21], Lamberti 2016 [25], Karafillakis 2014 [28]) wykazały, że skuteczność eksperymentalna szczepień przeciwrotawirusowych jest zbliżona do tej uzyskanej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (efektywność praktyczna).

Autorzy pracy Hungerford 2017 [21] wskazują, na mniejszą skuteczność szczepień w odniesieniu do łagodniejszych infekcji rotawirusowych, zalecając dalsze badania w tym zakresie, ponieważ, zachorowania te prawdopodobnie przyczyniają się do największego obciążenia zasobów opieki zdrowotnej, szczególnie w krajach o wysokim dochodzie.

W pracy Rosettie 2018 [19] dokonano oceny pośredniego efektu szczepień przeciwrotawirusowych, wykazując skuteczność na poziomie 48%. Wykazano wyższą skuteczność pośrednią w krajach o wysokim dochodzie (52% [95%CI: 43%; 60%]) niż w krajach o niskim i średnim dochodzie (25% [95%CI: 5%; 41%]). Wyniki pracy podkreślają znaczenie zwiększenia pokrycia szczepień przeciw rotawirusom, szczególnie w krajach o niskim i średnim dochodzie, gdzie dowody na pośrednie efekty szczepień są ograniczone, a obciążenie rotawirusem jest wysokie.

Obie szczepionki były dobrze tolerowane u zdrowych dzieci uczestniczących w badaniach klinicznych. Nie wykazano wzrostu ryzyka innych zdarzeń niepożądanych niż katar, drażliwość i kaszel dla obu

ocenianych szczepionek. W pracy McCormack 2009 [36] wykazano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w okresie 8 dni od podawania szczepionki Rotarix® to drażliwość, kaszel/katar, gorączka, utrata apetytu, wymioty i biegunka. Zdarzenia te występowały z podobną częstością w grupie otrzymującej szczepienie i placebo, a większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W pracy Maglione 2014 [30], na podstawie dowodów o umiarkowanej sile (badania obserwacyjne i kohortowe oraz rejestry), wskazano na zwiększone ryzyko wglębienia jelita u dzieci otrzymujących szczepienia przeciwrotawirusowe. Podkreślono również, że zdarzenia te występują niezmiernie rzadko. Wyniki przeglądów systematycznych przeprowadzonych w oparciu o badania randomizowane (w tym przegląd opracowany przez The Cochrane Collaboration) nie potwierdzają tych obserwacji, wskazując na brak istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym także wglębienia jelita. Z kolei wyniki przeglądów systematycznych (Kassim 2017 [23], Koch 2017 [24], Rosillon 2015 [26], Dong 2014 [27]) oceniających ryzyko wglębienia w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (na podstawie badań obserwacyjnych) wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wglębienia po szczepieniu przeciwko rotawirusom w okresie pierwszych 7 dni niezależnie od zastosowanej szczepionki (RV1 czy RV5). Wskazano również na zwiększone ryzyko wglębienia po podaniu pierwszej dawki niż po podaniu drugiej dawki w przypadku obu szczepionek. W pracy Koch 2017 [24] podkreśla się, że szczepienia należy rozpocząć u dziecka w wieku 6-12 tygodni, ponieważ ryzyko wystąpienia wglębienia jest większe u starszych niemowląt.

Liczba badań klinicznych uwzględniona w poszczególnych przeglądach systematycznych różni się pomiędzy odnalezionymi pracami, a także względem niniejszej analizy. Wynika to z przyjętych kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia, a także z okresu przeszukania źródeł informacji medycznej. W części prac, tak jak wskazano powyżej, uwzględniano również lub wyłącznie badania nierandomizowane, natomiast w przypadku przeglądów systematycznych, w których włączano tylko badania randomizowane o liczbie uwzględnionych badań klinicznych decydowały kryteria włączenia dotyczące m.in. populacji (w tym uwzględnienie bądź nie uwzględnienie poziomu umieralności wśród dzieci zgodnie z klasyfikacją WHO oraz zawężenia dotyczące liczebności populacji), interwencji (w tym rodzaj i skład zastosowanej szczepionki, a także jej postać farmaceutyczna oraz schemat i warunki szczepienia), punktów końcowych (immunogenność, kliniczne istotne punkty końcowe), jak również formy publikacji (pełne teksty, rejestry badań klinicznych, doniesienia konferencyjne). Mimo pewnych różnic w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia do poszczególnych prac, wyniki i wnioski opisanych przeglądów systematycznych są podobne i zbieżne z wynikami oraz wnioskami niniejszej analizy.

Tabela 2. Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom

Przeгляд	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Soares-Weiser 2019 [18] (przeгляд The Cochrane Collaboration)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom dopuszczonych do obrotu (RV1, RV5, Rotavac)	<p>Przeszukane bazy: Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register (4 IV 2018), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2018, Issue 4), MEDLINE (przez PubMed; 1966 - IV 2018), Embase (1974 - 4 IV 2018), LILACS (1982 - 4 IV 2018), BIOSIS (1926 - 4 IV 2018)</p> <p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: RCT Populacja: dzieci Interwencja: szczepionki przeciwko rotawirusom zaakceptowane przez WHO (RV1, RV5, Rotavac) Komparator: placebo, brak szczepienia/interwencji, inna szczepionka Punkty końcowe: biegunki rotawirusowe o dowolnym przebiegu; biegunki dowolnej etiologii; biegunki rotawirusowe wymagające hospitalizacji, biegunki o dowolnej etiologii wymagające hospitalizacji, wizyty na oddziale ratunkowym, hospitalizacje niezależnie od przyczyny, reaktywność (zdolność do wywołania reakcji niepożądaney, takiej jak gorączka, biegunka i wymioty), działania/zdarzenia niepożądane wymagające przerwania schematu szczepienia, immunogenność, utrata z badania, inne</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: <i>Liverpool School of Tropical Medicine, Department for International Development (DFID), Initiative for Vaccine Research (IVR), World Health Organization (WHO)</i></p>	<p>Do analizy włączono 55 RCT obejmujących łącznie 216 480 dzieci, w tym 36 badań dotyczących RV1 (Rotarix) oraz 15 badań dotyczących RV5 (RotaTeq) i 4 badania dotyczące Rotavac.</p> <p>Efektywność kliniczna RV1 w populacji o niskiej umieralności (kraje A i B wg klasyfikacji WHO): Rotarix względem placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki rotawirusowej w okresie roku (RR=0,16 [95%CI: 0,09; 0,26]; 7 badań; 43 779 dzieci; wysoka wiarygodność) oraz w okresie 2 lat (RR=0,18 [95%CI: 0,14; 0,23]; 9 badań; 36 002 dzieci; wysoka wiarygodność), • zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki niezależnie od przyczyny w okresie roku (RR=0,59 [95%CI: 0,47; 0,74]; 28 051 dzieci; 3 badania; umiarkowana wiarygodność) oraz w okresie 2 lat (RR=0,63 [95%CI: 0,56; 0,71]; 39 091 dzieci; 2 badania; umiarkowana wiarygodność), • nie wpływa na ryzyko wglębienia jelita (RR=0,70 [95%CI: 0,46; 1,05]; niska wiarygodność), • nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [95%CI: 0,83; 0,93]; wysoka wiarygodność), <p>Efektywność kliniczna RV5 w populacji o niskiej umieralności (kraje A i B wg klasyfikacji WHO): RotaTeq względem placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki rotawirusowej w okresie roku (RR=0,08 [95%CI: 0,03; 0,22]; 5 badania; 4 132 dzieci; umiarkowana wiarygodność) oraz w okresie 2 lat (RR=0,18 [95%CI: 0,08; 0,39]; 4 badania; 7 318 dzieci; umiarkowana wiarygodność), • nie zidentyfikowano badań oceniających ryzyko ciężkiej biegunki niezależnie od przyczyny w okresie roku ani w okresie 2 lat, • nie wpływa na ryzyko wglębienia jelita (RR=0,77 [95%CI: 0,41; 1,45]; niska wiarygodność), • nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,93; [95%CI: 0,86; 1,01]; wiarygodność umiarkowana do wysokiej). <p>Wnioski: Szczepionki RV1 i RV5 skutecznie zapobiegają występowaniu biegunki rotawirusowej. Skuteczność ochronna szczepionek jest niższa w państwach o wyższym poziomie umieralności. Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym także wglębienia jelita po szczepieniu.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Rosettie 2018 [19]	Ocena pośredniego efektu szczepień przeciwko rotawirusom w zapobieganiu hospitalizacji u dzieci do 5 r.ż.	<p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE oraz Web of Science (do VI 2017)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> badania eksperymentalne i <i>quasi</i>-eksperymentalne</p> <p><u>Populacja:</u> dzieci do 5 r.ż.</p> <p><u>Interwencja:</u> brak szczepienia przeciw rotawirusom</p> <p><u>Komparator:</u> brak zawężenia kryteriów</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> hospitalizacje u niezaszczepionych dzieci do lat 5</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: jeden z autorów otrzymał grant od <i>Bill and Melinda Gates Foundation</i> w trakcie prac nad przeglądem oraz od firmy Sanofi S.A. poza pracami nad przeglądem</p>	<p>Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 14 badań klinicznych.</p> <p>W głównej analizie (z wykorzystaniem modelu <i>random effects</i>) pośrednia skuteczność szczepień przeciw rotawirusom wynosiła 48% [95%CI: 39%; 55%]. Analiza w podgrupach według poziomu dochodu wykazała wyższą skuteczność pośrednią w krajach o wysokim dochodzie (52% [95%CI: 43%; 60%]) niż w krajach o niskim i średnim dochodzie (25% [95%CI: 5%; 41%]). W analizie wrażliwości z zastosowaniem <i>quality-effects model</i> pośrednia skuteczność szczepień przeciw rotawirusom w krajach o niskim i średnim dochodzie nie była istotna statystycznie (25% [95%CI: 0%; 44%]).</p> <p>Wnioski: Wyniki pracy podkreślają znaczenie zwiększenia pokrycia szczepień przeciw rotawirusom, szczególnie w krajach o niskim i średnim dochodzie, gdzie dowody na pośrednie efekty szczepień są ograniczone, a obciążenie rotawirusem jest wysokie.</p>
Willame 2018 [20]	Ocena efektywności rzeczywistej szczepionki RV1 w zakresie infekcji rotawirusowych wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym	<p>Przeszukane bazy: PubMed and Cochrane (od I 2006 do 7 VII 2016)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> badania porejestracyjne</p> <p><u>Populacja:</u> dzieci</p> <p><u>Interwencja:</u> RV1 (Rotarix)</p> <p><u>Komparator:</u> brak zawężenia kryteriów</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> infekcje rotawirusowe wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals SA</p>	<p>Na podstawie danych z 27 badań porejestracyjnych o okresie obserwacji wynoszącym na ogół od 1 do 3 lat określono skuteczność ogólną (VE; <i>vaccine effectiveness</i>) szczepionki Rotarix na poziomie 69% [95%CI: 62%; 75%]; analiza w warstwach wykazała znaczący wpływ takich czynników jak typ badania i status społeczno-ekonomiczny.</p> <p>W zależności od grupy kontrolnej wskaźnik VE wahał się od 63% [95%CI: 52%; 72%] do 81% [95%CI: 69%; 88%] dla niedopasowanych i dopasowanych grup kontrolnych z negatywnym wynikiem testu na obecność rotawirusa.</p> <p>Wskaźniki VE różniły się ze względu na status społeczno-ekonomiczny: 81% [95%CI: 74%; 86%] w krajach o wysokim dochodzie, 54% [95%CI: 39%; 65%] w krajach o średnich dochodach i 63% [95%CI: 50%; 72%] w krajach o niskich dochodach. Wykazano, że wiek, szczep rotawirusa i nasilenie choroby wpływają na VE, ale w mniejszym stopniu.</p> <p>Wnioski: Wykazano, że Rotarix jest skuteczny w zapobieganiu hospitalizacji i/lub wizytom w oddziałach ratunkowych z powodu zakażenia rotawirusem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Hungerford 2017 [21]	Ocena efektywności rzeczywistej szczepionek przeciwko rotawirusom (RV1 i RV5)	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Medline, Web of Science, Cinhal, Academic Search Premier, OpenGrey oraz the Cochrane Library (od I 2006 do IV 2014)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) <u>Populacja:</u> dzieci <u>Interwencja:</u> RV1 (Rotarix) lub RV5 (Rotateq) <u>Komparator:</u> brak zawężenia kryteriów <u>Punkty końcowe:</u> rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, ostre zapalenie żołądka i jelit Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Zidentyfikowano 30 badań, 19 z krajów o wysokich dochodach i 11 z krajów o średnich dochodach. Skuteczność szczepienia w odniesieniu do hospitalizacji z powodu potwierdzonego laboratoryjnie rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit była wyższa w krajach o wysokich dochodach (VE=89% [95%CI: 84%; 92%]) w porównaniu z krajami o średnich dochodach (VE=74% [95%CI: 67%; 80%]). Skuteczność szczepionki była wyższa u osób otrzymujących pełny schemat szczepienia (VE=81% [95%CI: 75%; 86%]) w porównaniu do osób, które nie przyjęły wszystkich zalecanych dawek (VE=62% [95%CI: 55%; 69%]). Wyniki 2 badań z krajów o wysokim dochodzie wskazują, że skuteczność szczepień w zakresie zmniejszenia ryzyka konieczności konsultacji z powodu ostrego zapalenia żołądka i jelit wynosi 40% ([95%CI: 13%; 58%] p=0,008).</p> <p>Wnioski: Odnaleziono mocne dowody na wspieranie dalszego stosowania szczepionek rotawirusowych. Skuteczność rzeczywista szczepionki była podobna do tej odnotowanej w badaniach klinicznych zarówno dla krajów o wysokim, jak i średnim dochodzie. Skuteczność w odniesieniu do łagodniejszej postaci choroby rotawirusowej była mniejsza. Niezbędne są dalsze badania dotyczące skuteczności szczepień przeciw ostremu zapaleniu żołądka i jelit i mniej ciężkim postaciom choroby rotawirusowej, ponieważ, jak wykazały badania przed wprowadzeniem szczepień, prawdopodobnie przyczyniają się one do największego obciążenia zasobów opieki zdrowotnej, szczególnie w krajach o wysokim dochodzie.</p>
Jonesteller 2017 [22]	Ocena efektywności rzeczywistej szczepionek przeciwko rotawirusom (RV1 i RV5)	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Medline, Embase i Global Health (od I 2006 do XII 2016)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> badania obserwacyjne po zarejestrowaniu szczepionki <u>Populacja:</u> dzieci <u>Interwencja:</u> RV1 (Rotarix) lub RV5 (Rotateq) <u>Komparator:</u> brak zawężenia kryteriów <u>Punkty końcowe:</u> hospitalizacje, wizyty na oddziałach ratunkowych, wizyty ambulatoryjne, zgony Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: brak danych</p>	<p>Na podstawie danych z 48 recenzowanych artykułów dotyczących danych porejestracyjnych z 24 krajów wykazano, że mediana skuteczności szczepionki RV1 wynosi 84%, 75% i 57% w krajach o odpowiednio niskiej, średniej i wysokiej śmiertelności dzieci, natomiast RV5 90% i 45% w krajach o odpowiednio niskiej i wysokiej śmiertelności dzieci.</p> <p>Brak ukończenia pełnego schematu szczepień zapewniał znaczną ochronę, ale nie na tym samym poziomie, co w przypadku podania pełnego schematu szczepienia.</p> <p>Skuteczność szczepień wykazywała tendencję spadkową w drugim roku życia, szczególnie w krajach o średniej i wysokiej śmiertelności, i wykazywała tendencję wzrostową w stosunku do cięższych postaci choroby rotawirusowej.</p> <p>Dane porejestracyjne krajów z różnych regionów geograficznych i z różnymi poziomami umieralności dzieci pokazują, że przy rutynowym stosowaniu zarówno RV1, jak i RV5 są skuteczne przeciwko chorobie rotawirusowej, wspierając zalecenie Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące konieczności wprowadzenia szczepionki przeciw rotawirusom do krajowych programów szczepień.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Kassim 2017 [23]	Ocena wpływu szczepień przeciwko rotawirusom na ryzyko wżłobienia	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase i Medline, Google Scholar (do 22 V 2017)</p> <p>Kryteria wżłczenia:</p> <p>Metodyka badań: retrospektywne i prospektywne badania kohortowe oraz badania kliniczno-kontrolne</p> <p>Populacja: dzieci</p> <p>Interwencja: RRV-TV (Rotashield), RV1 (Rotarix) lub RV5 (Rotateq)</p> <p>Komparator: brak zawężenia kryteriów</p> <p>Punkty końcowe: wżłobienie</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p>	<p>Do analizy wżłczono 6 badań kohortowych obejmujących łącznie 4 506 265 pierwszych dawek i 5 badań kliniczno-kontrolnych obejmujących całkowitą próbę 9 643 dzieci.</p> <p>Dane z badań kohortowych wskazują na zwiększone ryzyko wżłobienia po pierwszych 7 dniach po pierwszej dawce szczepionki (RR=3,71 [95%CI: 1,08; 12,69]) oraz po otrzymaniu wszystkich dawek szczepionki przeciwko rotawirusom (RR=3,47 [95%CI: 1,23; 9,78]). Podobnie dane z badań kliniczno-kontrolnych wskazują na zwiększone ryzyko wżłobienia po pierwszej dawce (OR=8,45 [95%CI: 4,08; 17,50]) i po wszystkich dawkach (OR=1,59 [95%CI: 1,11; 2,27]).</p> <p>Wnioski: Wyniki metaanalizy sugerują, że szczepienie przeciwko rotawirusom wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wżłobienia, obserwowanym głównie po podaniu pierwszej dawki szczepionki.</p>
Koch 2017 [24]	Ocena wpływu szczepień przeciwko rotawirusom na ryzyko wżłobienia	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, SciSearch, GLOBAL Health i BIOSIS Previews (do 4 VII 2016)</p> <p>Kryteria wżłczenia:</p> <p>Metodyka badań: badania z analizą typu <i>self-controlled case series</i> (SCCS)</p> <p>Populacja: dzieci do 1 r.ż.</p> <p>Interwencja: RV1 (Rotarix) lub RV5 (Rotateq)</p> <p>Komparator: brak zawężenia kryteriów</p> <p>Punkty końcowe: wżłobienie</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>W analizie uwzględniono 10 badań z niskim ryzykiem błędu systematycznego.</p> <p>Ryzyko względne wżłobienia wynosiło 5,71 [95%CI: 4,50; 7,25] w okresie 1-7 dni po pierwszej dawce, 1,69 [95%CI: 1,33; 2,14] po drugiej dawce i 1,14 [95%CI: 0,75; 1,74] po trzeciej dawce szczepienia.</p> <p>Wskaźnik ryzyka przypisanego (AR; <i>attributable risk</i>) dla dzieci w wieku, w którym zalecane jest szczepienie przeciw rotawirusom, wynosi 1,7 [95%CI: 1,1; 2,7] dodatkowego wżłobienia na 100 000 zaszczepionych dzieci po pierwszej dawce i 0,25 [95%CI: 0,16; 0,40] po dawce drugiej. Przy szczepieniu niemowląt starszych niż 3 miesiące, AR jest wyższy: 5,6 [95%CI: 4,3; 7,2] na 100 000 dzieci po pierwszej dawce i 0,81 [95%CI: 0,63; 1,06] na 100 000 dzieci po drugiej dawce.</p> <p>Wnioski: Szczepienie przeciw rotawirusom jest związane ze znacznie podwyższonym ryzykiem względnym wżłobienia i łagodnie podwyższonym AR w odniesieniu do wżłobienia w okresie 1-7 dni po pierwszej dawce. Lekarze powinni rozpocząć serię szczepień u dziecka w wieku 6-12 tygodni, zgodnie z zaleceniami STIKO (<i>Standige Impfkommision</i>), ponieważ ryzyko wystąpienia wżłobienia jest większe u starszych niemowląt. Aktualne dane dotyczące roszczeń z firm ubezpieczeniowych w Niemczech wskazują, że 11,2% niemowląt nadal otrzymuje pierwszą dawkę szczepionki w wieku powyżej 3 miesięcy. Rodzice zaszczepionych dzieci powinni być poinformowani o możliwych objawach wżłobienia (kolki, wymioty i czerwony stolec przypominający galaretkę malinową).</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Lamberti 2016 [25]	Ocena efektywności eksperymentalnej i rzeczywistej szczepionek przeciwko rotawirusom w zakresie chorobowości i śmiertelności u dzieci <5 lat	<p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register for Controlled Trials, the Global Health Library Global Index i Regional Index (do X 2014)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: RCT i badania obserwacyjne</p> <p>Populacja: dzieci do 5 r. ż.</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko rotawirusom (RV1, RV5, 116E, RRV-TV)</p> <p>Komparator: brak zawężenia kryteriów</p> <p>Punkty końcowe: biegunka rotawirusowa, biegunka niezależnie od etiologii, hospitalizacje, zgony</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: <i>the Maternal Child Epidemiology Estimation</i> (MCEE)</p>	<p>Na podstawie 48 badań wykazano, że szczepienie rotawirusowe jest skuteczne w warunkach eksperymentalnych, jak również w warunkach praktyki rzeczywistej w zapobieganiu biegunkom rotawirusowym, ciężkim przypadkom biegunki rotawirusowej i hospitalizacjom z powodu infekcji rotawirusowych wśród dzieci poniżej 5 roku życia we wszystkich regionach geograficznych. Skuteczność eksperymentalna przeciwko ciężkiej biegunce rotawirusowej wahała się od 90,6% [95%CI: 82,3; 95,0] w krajach rozwiniętych do 88,4% [95%CI: 67,1; 95,9] we wschodniej/południowo-wschodniej Azji, 79,6% [95%CI: 71,3; 85,5] w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach, 50,0% [95%CI: 34,4; 61,9] w Azji Południowej i 46,1% [95%CI: 29,1; 59,1] w Afryce Subsaharyjskiej. Skuteczność praktyczna dla poszczególnych regionów geograficznych była zbliżona. Odnotowano również dowody na skuteczność szczepienia w zapobieganiu ciężkim biegunkom i hospitalizacjom z powodu biegunki.</p> <p>Wnioski: Zebrane dowody naukowe potwierdzają skuteczność ochronną (eksperymentalną i praktyczną) szczepień przeciwko rotawirusom w zapobieganiu biegunkom rotawirusowym u dzieci w wieku <5 lat na całym świecie.</p>
Rosillon 2015 [26]	Ocena wpływu RV1 i RV5 na ryzyko wgłobienia w okresie 7 dni po podaniu 1. i 2. dawki szczepionki	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase i Central (od 2006 do VI 2013)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: badania porejestacyjne</p> <p>Populacja: dzieci</p> <p>Interwencja: RV1 (Rotarix) lub RV5 (Rotateq)</p> <p>Komparator: brak zawężenia kryteriów</p> <p>Punkty końcowe: wgłobienie</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals SA</p>	<p>Wskaźnik ryzyka względnego wgłobienia w okresie 7 dni po podaniu dawki 1 wynosił 5,4 ([95%CI: 3,9; 7,4], 3 badania) dla RV1 oraz 5,5 ([95%CI: 3,3; 9,3], 3 badania) dla RV5.</p> <p>Wskaźnik względnego ryzyka wgłobienia w okresie 7 dni po podaniu 2. dawki wynosił natomiast 1,8 ([95%CI: 1,3; 2,5], 4 badania) dla RV1 i 1,7 ([95%CI: 1,1; 2,6], 3 badania) dla RV5.</p> <p>Wnioski: Metaanaliza wykazała podobne zwiększone ryzyko wgłobienia w okresie pierwszych 7 dni po podaniu dawki 1 i w mniejszym stopniu po 2. dawce, dla obu obecnie dostępnych szczepionek rotawirusowych. Sugeruje to, że wgłobienie może być efektem klasowym (grupowym) obecnie dostępnych doustnych szczepionek przeciwko rotawirusom.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Dong 2014 [27]	Ocena wpływu RV1 i RV5 na ryzyko węgłobienia w okresie 7 dni po 1. i po 2. dawce szczepionki	<p>Przeszukane bazy: Medline, Pubmed i Embase oraz referencje odnalezionych przeglądów systematycznych (od 2000 do 2015)</p> <p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: badania z analizą typu <i>self-controlled case series</i> (SCCS) lub <i>self-controlled risk interval</i> (SCRI) Populacja: dzieci do 1 r.ż. Interwencja: RV1 (Rotarix) lub RV5 (Rotateq) Komparator: brak zawężenia kryteriów Punkty końcowe: węgłobienie Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: <i>National Key Clinical Specialty Construction Programs of China (2014-2016)</i>, <i>National Natural Science Foundation of China</i>, <i>Shanghai City Health Bureau for Youth Scientific Fund Project</i>, <i>Shanghai Rising-Star Program (A type)</i> oraz <i>The Science Foundation of Shanghai</i></p>	<p>Do analizy włączono 8 badań klinicznych. Ogólnie stwierdzono związek między immunizacją a ryzykiem rozwoju węgłobienia: oszacowany wskaźnik ryzyka względnego węgłobienia w okresie 7 dni po 1. i po 2. dawce szczepionki RV1 oraz RV5 wynosił odpowiednio: 5,31 [95%CI: 3,22; 8,74], $p < 0,0001$ i 1,93 [95%CI: 1,43; 2,61], $p < 0,0001$ dla RV1; oraz 4,56 [95%CI: 3,05; 6,82], $p < 0,0001$ i 1,69 [95%CI: 1,18; 2,40], $p = 0,004$ dla RV5. Analiza wrażliwości wykazała, że wnioskowanie pozostaje niezmienione, gdy pojedyncze badania zostały wyłączone zarówno dla danej szczepionki, jak i dawki.</p> <p>Wnioski: Istnieje znaczne zwiększone ryzyko wystąpienia węgłobienia po szczepieniu przeciwko rotawirusom w okresie pierwszych 7 dni. Wykazano zwiększone ryzyko węgłobienia po podaniu 1 dawki niż po podaniu drugiej dawki w przypadku obu szczepionek.</p>
Karafillakis 2014 [28]	Ocena efektywności rzeczywistej oraz wpływu szczepień przeciwko rotawirusom w Europie	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase i Cochrane (od II 2006 do VII 2016)</p> <p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: kohortowe badania obserwacyjne (kliniczno-kontrolne, badania pretest/posttest), badania porejestracyjne (badania IV fazy) Populacja: dzieci w wieku < 5 lat Interwencja: RV1 (Rotarix) lub RV5 (Rotateq) Komparator: brak zawężenia kryteriów Punkty końcowe: choroby rotawirusowe, zużycie zasobów Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB) Źródła finansowania: <i>National Institute for Health Research Clinical Lectureship</i></p>	<p>24 badania spełniły kryteria włączenia do przeglądu, z czego 9 dotyczyło efektywności rzeczywistej szczepień. W całej Europie skuteczność szczepionki przeciwko rotawirusom w zakresie zmniejszenia zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanej z infekcjami rotawirusowymi wahała się od 68% do 98%, co jest zgodne z danymi dotyczącymi skuteczności szczepienia przeciwko rotawirusom pochodzącymi z badań klinicznych. Zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu infekcji rotawirusowych wynosiło od 65% do 84%, co koresponduje z wynikami badań po wprowadzeniu do obrotu w USA i krajach Ameryki Łacińskiej.</p> <p>Wnioski: Zebrane dane potwierdzają znaczące korzyści dla zdrowia publicznego wynikające ze szczepień przeciwko rotawirusom w Europie i dostarczają dalszych dowodów na poparcie wdrożenia powszechnych szczepień przeciwko rotawirusom we wszystkich krajach europejskich.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Takeuchi 2014 [29]	Porównanie efektywności klinicznej szczepionki RV1 oraz szczepionki RV5, a także obu szczepionek względem placebo	<p>Przeszukane bazy: Wykorzystano dane z przeglądu systematycznego The Cochrane Collaboration z 2012 r. (przegląd opisany powyżej – aktualizacja z 2019 r.)</p> <p>Kryteria włączenia: Badania uwzględnione w przeglądzie systematycznym Soares-Weiser 2012 (przegląd Cochrane – wersja z 2012 r.)</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: wskazano, iż nie było określonego finansowania prac przy realizacji niniejszego badania</p>	<p>W analizie uwzględniono dane z 41 RCT włączonych do przeglądu systematycznego opracowanego przez The Cochrane Collaboration w 2012 roku (dostępny jest już obecnie przegląd Cochrane z 2019 r.)</p> <p>W wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RV1 a RV5 w zakresie częstości poważnych zakażeń rotawirusowych dla okresu obserwacji do 2 lat (OR=2,23 [95%CI: 0,72; 5,20]). Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi szczepionkami w zakresie innych ocenianych punktów końcowych, takich jak poważne zakażenia rotawirusowe dla 1-letniego okresu obserwacji (OR=1,75 [95%CI: 0,44; 4,52]) oraz zakażenia rotawirusowe niezależnie od stopnia ciężkości dla rocznego (OR=1,32 [95%CI: 0,57; 2,67]) i 2-letniego okresu obserwacji (OR=1,62 [95%CI: 0,77; 2,92]) (OR >1 na korzyść RV1 względem RV5). Brak również istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w analizowanych punktach końcowych w podgrupach uwzględniających poziom umieralności w poszczególnych krajach (kraje o niskim oraz o wysokim wskaźniku umieralności).</p> <p>Wnioski:</p> <p>Uzyskane wyniki wskazują, że obie szczepionki, RV1 i RV5, oferują zbliżoną skuteczność w zakresie prewencji chorób związanych z infekcjami rotawirusowymi (wykazano istotne statystycznie różnice we wszystkich analizowanych punktach końcowych zarówno dla RV1, jak również RV5 względem placebo). Niemniej jednak wskazano, iż przedziały ufności dla uzyskanych wyników są na ogół szerokie, co wskazuje na konieczność przeprowadzenia kolejnych metaanaliz w oparciu o zaktualizowane wyniki dostępnych badań klinicznych, najlepiej pochodzące z badań klinicznych porównujących obie szczepionki bezpośrednio.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Maglione 2014 [30]	Ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek rutynowo stosowanych u dzieci w Stanach Zjednoczonych (w tym szczepionek przeciw rotawirusom)	<p>Przeszukane bazy: DARE (<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>), the Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, PubMed, Embase, CINAHL (<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health</i>), TOXLINE (<i>Toxicology Literature Online</i>), TOXFILE. Przeszukanie do VIII.2013.</p> <p>Wykorzystano również raport <i>Institute of Medicine</i>, stanowiska <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>, informacje z ulotek szczepionek oraz przeglądy jako źródło informacji o badaniach klinicznych.</p> <p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: badania z aktywnym nadzorem i mechanizmem kontroli takie jak: badania z grupą kontrolną, badania kohortowe porównujące grupę zaszczepionych z niezaszczepionymi, badania kliniczno-kontrolne, badania kohortowe z analizą typu <i>self-controlled case series</i> i badania obserwacyjne, w których stosowano analizę regresji dla czynników zakłócających oraz zastosowano wieloczynnikową analizę regresji czynników ryzyka (<i>multivariate risk factor analyses</i>). Wykorzystano również dokumentację medyczną, roszczenia z tytułu ubezpieczeń zdrowotnych i rejestry państwowe. Populacja: brak zawężenia kryteriów Interwencja: RV5 (RotaTeq), RV1 (Rotarix) Komparator: brak zawężenia kryteriów Punkty końcowe: bezpieczeństwo Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB/IIIA) Źródła finansowania: otrzymano wsparcie finansowe od <i>Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services</i></p>	<p>W analizie uwzględniono 31 badań klinicznych (18 dotyczących RV1 oraz 13 dotyczących RV5) oraz 5 badań porejestacyjnych dotyczących oceny ryzyka wystąpienia wgłobienia jelita.</p> <p>W badaniach klinicznych nie wykazano istotnego wzrostu ryzyka innych zdarzeń niepożądanych niż katar, drażliwość i kaszel dla obu szczepionek względem placebo.</p> <p>W badaniu epidemiologicznym wysokiej jakości (N=296 023) przeprowadzonym w Australii stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia wgłobienia jelita u dzieci stosujących RotaTeq w okresie od 1 do 21 dni po 1 z 3 dawek szczepionki, natomiast w przypadku szczepionki Rotarix nie stwierdzono jej istotnego wpływu na ryzyko wgłobienia jelita.</p> <p>W jednym z dwóch badań przeprowadzonych w USA, na podstawie danych US Vaccine Safety Datalink (786 725 dawek RotaTeq), nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia wgłobienia jelita. Nowsze badanie opracowane na podstawie danych US Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) wykazało zwiększone ryzyko wgłobienia jelita po pierwszej dawce RotaTeq i drugiej dawce Rotarix. Analiza dla RotaTeq miała większą moc statystyczną, ponieważ szczepionka została podana większej liczbie dzieci niż Rotarix. Szacunkowy wskaźnik dla ryzyka wgłobienia jelita wynosił od 1,1 do 1,5 przypadków na 100 000 dawek dla szczepionki RotaTeq i 5,1 przypadków na 100 000 dawek dla szczepionki Rotarix.</p> <p>W dwóch pracach przeprowadzonych w Ameryce Łacińskiej wykazano związek pomiędzy podaniem pierwszej dawki Rotarix a zwiększonym ryzykiem wgłobienia jelita. W jednej pracy oszacowano wzrost ryzyka wgłobienia jelita na 3,7 dodatkowych przypadków na 100 000 osobolat w Meksyku. W drugiej pracy oszacowano natomiast ryzyko wgłobienia jelita na 1 przypadek na 51 000 szczepień w Meksyku oraz 1 przypadek na 68 000 szczepień w Brazylii.</p> <p>Wnioski: Podsumowując, istnieją dowody o umiarkowanej sile (umiarkowana pewność, że zebrane dowody odzwierciedlają rzeczywisty stan) wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia wgłobienia jelita u dzieci, które otrzymały szczepienie przeciwrotawirusowe, ale zdarzenia te występują niezmiernie rzadko, a czynniki wpływające na wzrost ryzyka wgłobienia jelita nie były badane.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Leshem 2014 [31]	Przegląd doniesień naukowych dotyczących skuteczności szczepionek rotawirusowych wobec specyficznych szczepów wirusa	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, CAB Abstracts oraz Global Health; okres: 1.1.2006 - 24.1.2014</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> obserwacyjne badania kliniczno-kontrolne, kohortowe <u>Populacja:</u> dzieci <5 lat <u>Interwencja:</u> RV1, RV5 <u>Komparator:</u> niezależnie od komparatora <u>Punkty końcowe:</u> ostre zapalenie żołądka i jelit Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa i ilościowa (IIIA) Źródła finansowania: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>W krajach o wysokich dochodach efektywność RV1 wynosiła 94% [95%CI: 80%; 98%] dla szczepów homotypowych, 71% [95%CI: 39%; 86%] dla szczepów częściowo heterotypowych i 87% [95%CI: 76%; 93%] dla szczepów w pełni heterotypowych. W krajach o średnich dochodach wyniki kształtowały się na poziomie 59% [95%CI: 36%; 73%], 72% [95%CI: 58%; 81%] i 47% [95%CI: 28%; 61%] odpowiednio.</p> <p>W krajach o wysokich dochodach efektywność RV5 wynosiła 83% [95%CI: 78%; 87%] dla szczepów homotypowych, 82% [95%CI: 70%; 89%] dla szczepów częściowo heterotypowych, 82% [95%CI: 70%; 89%] dla szczepów szczepionkowych z pojedynczym antygenem i 75% [95%CI: 47%; 88%] dla szczepów nieszczepionkowych z pojedynczym antygenem. W krajach o średnich dochodach efektywność RV5 wyniosła: 70% [95%CI: 58%; 78%] dla szczepów szczepionkowych z pojedynczym antygenem, 37% [95%CI: 10%; 56%] dla szczepów częściowo heterotypowych i 87% [95%CI: 38%; 97%] dla szczepów nieszczepionkowych z pojedynczym antygenem.</p> <p>Długotrwała przewaga jednego szczepu nie była obserwowana w krajach, których dotyczyły analizowane prace. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności szczepionek, zarówno RV1 jak i RV5, w zależności od warunków, gdzie były stosowane ($p>0,05$).</p> <p>Wnioski: Obie szczepionki mają podobną skuteczność w odniesieniu do homotypowych, jak i heterotypowych szczepów wirusa. Utrwalanie się poszczególnych szczepów nie było obserwowane, co sugeruje, że szczepionki nie wywołują presji selekcyjnej w populacji wirusa.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Soares-Weiser 2012 [32] (raport dla WHO)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych programów szczepień z użyciem szczepionek RV1 i RV5 na podstawie wyników badań RCT i badań obserwacyjnych	<p>Przeszukane bazy: badań obserwacyjnych poszukiwano w bazach Medline (1988 - IV 2011; aktualizacja do II 2012); Embase (1988 - IV 2011); Cochrane Library (2011, Issue 3); ISI Citation Indexes at Web of Science (do IV 2011); LILACS (1988 - IV 2011); Uppsala Monitoring System, WHO (do VI 2011); uwzględniono także RCT włączone do przeglądu Cochrane z 2012 roku</p> <p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: RCT i obserwacyjne Populacja: dzieci Interwencja: szczepionki przeciwko rotawirusom dopuszczone do obrotu w dowolnym państwie na świecie Komparator: placebo, brak szczepienia, inna szczepionka Punkty końcowe: zgony ogółem, zgon z powodu biegunki, ciężkie zdarzenia niepożądane, wgłobienia jelita w podgrupach podzielonych ze względu na poziom umieralności, liczbę dawek szczepionki przeciwrotawirusowej, wiek, w którym podano pierwszą dawkę, długość przerw między dawkami oraz jednoczesne podanie z innymi szczepionkami</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa i ilościowa (IA/IIIA) Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Do analizy włączono 43 badania RCT (31 badań dotyczących RV1, 12 badań dotyczących RV5) oraz 46 badań obserwacyjnych.</p> <p>Rotarix w porównaniu z placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie wpływa na ryzyko zgonu niezależnie od przyczyn w państwach z grupy o poziomie umieralności A, B, D, E; wyniki niektórych badań obserwacyjnych wskazują na redukcję zgonów z powodu biegunki w okresie 2 lat po szczepieniu dzięki zastosowaniu RV1; zmniejsza ryzyko poważnego zapalenia żołądka i jelit o od 91% w państwach z grupy o poziomie umieralności A do 61% w państwach z grupy o poziomie umieralności E w okresie jednego roku i od 90% do 59% w zależności od poziomu umieralności w okresie 2 lat; zmniejsza ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w państwach z grupy o poziomie umieralności A, B, D (dla państw z grupy E nie wykazano istotnych statystycznie różnic); nie wpływa na ryzyko wgłobienia jelita w państwach z grupy o poziomie umieralności A, B, D, E; <p>RoTaTeq w porównaniu z placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie wpływa na ryzyko zgonu niezależnie od przyczyn w państwach z grupy o poziomie umieralności A, B, D, E; zmniejsza ryzyko poważnego zapalenia żołądka i jelit o 93%, 51%, 58% i 64% w państwach z grupy o poziomie umieralności A, B, D i E odpowiednio w okresie jednego roku, a w okresie 2 lat o 91%, 52% 44% i 39% odpowiednio; nie wpływa na ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w państwach z grupy o poziomie umieralności A, B, D, E; nie wpływa na ryzyko wgłobienia jelita w państwach z grupy o poziomie umieralności A, B, D, E.

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Giaquinto 2011 [33]</p>	<p>Ocena skuteczności praktycznej szczepionki RV5 i wpływu szczepień na zdrowie publiczne populacji USA, Europy i Australii</p>	<p>Przeszukane bazy: Embase (I.2006 – II.2010), PubMed (I.2006 – II.2010) Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne opublikowane w formie publikacji pełnotekstowych i abstraktów konferencyjnych w językach: angielskim, niemieckim, włoskim, francuskim i hiszpańskim <u>Populacja:</u> dzieci zamieszkałe w USA, Europie i Australii <u>Interwencja:</u> RV5 (RotaTeq) <u>Komparator:</u> brak szczepienia <u>Punkty końcowe:</u> skuteczność praktyczna szczepionki Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IIIA) Źródła finansowania: opisano konflikt interesów; poszczególni autorzy są lub byli pracownikami albo otrzymali wsparcie finansowe z firm Sanofi-Pasteur MSD, GlaxoSmithKline Biologicals i/lub Merck</p>	<p>Do analizy włączono 6 badań oceniających skuteczność praktyczną szczepień rotawirusowych oraz 20 prac oceniających wpływ szczepienia na zdrowie publiczne, w tym w 3 pracach przedstawiono zarówno wyniki dotyczące skuteczności praktycznej, jak również wpływu na zdrowie publiczne. W zależności od badanej populacji skuteczność praktyczna szczepionki RV5 sięgała do 100% (od 85% do 100%) w odniesieniu do zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu zapalenia żołądka i jelit.</p> <p>Wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom spowodowało zmniejszenie obciążenia dla systemu ochrony zdrowia z powodu zapalenia żołądka i jelit objawiające się redukcją w zakresie częstości wizyt na oddziałach ratunkowych i hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusem (do 90%), jak również zmniejszeniem nasilenia i czasu trwania sezonu zwiększonej zapadalności na biegunki rotawirusowe oraz prawdopodobną indukcją odporności populacyjnej.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Munos 2010 [34, 35]	Przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności eksperymentalnej i rzeczywistej szczepionek przeciwko rotawirusom	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library, regionalne bazy danych WHO</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> badania kliniczne III fazy oraz badania porejstracyjne dot. efektywności eksperymentalnej i rzeczywistej</p> <p><u>Populacja:</u> dzieci <5 lat</p> <p><u>Interwencja:</u> aktualnie dostępne na rynku szczepionki przeciwko rotawirusom (RV1, RV5)</p> <p><u>Komparator:</u> brak zawężenia kryteriów</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zgony niezależnie od przyczyny, zgony z powodu zakażenia rotawirusem/biegunki, hospitalizacje z powodu zakażenia rotawirusem/biegunki, częstość zakażeń rotawirusowych/biegunek, inne</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa i ilościowa (IA/IIIA)</p> <p>Źródła finansowania: grant US Fund for UNICEF, grant U.S. National Institutes of Health</p>	<p>Do analizy włączono 3 RCT III fazy (2 badania dla RV1, 1 badanie dla RV5) oraz 2 badania kliniczno-kontrolne dotyczące efektywności rzeczywistej (po jednym dla RV1 i RV5).</p> <p>Wskazano, iż szczepienie przeciwko rotawirusom w porównaniu z placebo umożliwia zmniejszenie ryzyka poważnych infekcji rotawirusowych o 89,1% [95%CI: 77,9%; 94,6%] oraz hospitalizacji związanych z infekcjami rotawirusowymi o 92,7% [95%CI: 77,2%; 97,6%].</p> <p>Efektywność rzeczywista szczepionki RV1 w badaniu przeprowadzonym w Australii była na poziomie 57% w odniesieniu do redukcji ryzyka hospitalizacji związanych z infekcjami rotawirusowymi.</p> <p>Efektywność rzeczywista szczepionki RV5 w badaniu przeprowadzonym w Ameryce Łacińskiej była na poziomie 74% dla redukcji ryzyka bardzo poważnych infekcji rotawirusowych, 61% dla redukcji ryzyka poważnych infekcji rotawirusowych oraz 47% dla redukcji ryzyka hospitalizacji związanych z infekcjami rotawirusowymi.</p> <p>Szacuje się, iż szczepienia przeciwko rotawirusom mogą zapobiec około 74% zgonów wynikających z zakażenia rotawirusami.</p> <p>Szczepionki przeciw rotawirusom zmniejszają zachorowalność i śmiertelność związaną z zakażeniami rotawirusowymi. W przypadku odpowiedniego wdrożenia programu szczepień, szczepienia przeciwko rotawirusom mają potencjał do znacznego zmniejszenia śmiertelności u dzieci w krajach o niskich dochodach.</p> <p>W ramach aktualizacji przeglądu (Das 2013) odnaleziono kilka dodatkowych badań klinicznych, których wyniki po uwzględnieniu w analizach nie zmieniły wnioskowania na temat skuteczności szczepień przeciwko rotawirusom.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski
McCormack 2009 [36]	Ocena immunogenności, bezpieczeństwa i skuteczności w prewencji RVGE szczepionki RIX4414 (Rotarix®)	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, AdisBase (od 1980 do 2.XII.2008)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> preferowane były duże badania z grupą kontrolną o odpowiedniej metodyce</p> <p><u>Populacja:</u> dzieci</p> <p><u>Interwencja:</u> RV1 (Rotarix)</p> <p><u>Komparator:</u> brak zawężenia kryteriów</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zapalenie żołądka i jelit, poważne zapalenie żołądka i jelit, działania/zdarzenia niepożądane</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa i ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak finansowego wsparcia przez podmioty zewnętrzne</p>	<p>W wielu wieloośrodkowych RCT fazy III przeprowadzonych w Azji, Europie, Ameryce Łacińskiej i Afryce Południowej wykazano, iż szczepienie niemowląt w wieku 6-17 tygodni (wiek rozpoczęcia szczepienia) z wykorzystaniem produktu Rotarix zapewnia skuteczną ochronę przed RVGE.</p> <p>W pierwszym roku po szczepieniu RV1 zmniejsza ryzyko poważnego RVGE o 82-96%, poważnego RVGE wymagającego hospitalizacji o 85-100% oraz RVGE niezależnie od stopnia ciężkości o 67% i 87% (odpowiednio w dwóch badaniach oceniających ten parametr).</p> <p>W drugim roku po szczepieniu te wskaźniki skuteczności wynosiły 81-96%, 83-96% i 79% odpowiednio, co oznacza, że ochronna odporność utrzymywała się przez drugi sezon epidemiczny.</p> <p>Skuteczność ochronna RV1 wydaje się wzrastać wraz ze wzrostem nasilenia ciężkości RVGE i można ją uzyskać od pierwszej dawki szczepionki.</p> <p>Skuteczność ochronna RV1 przed poważnym RVGE była na poziomie 83-100% dla RVGE spowodowanego przez rotawirus G1P[8], 82-100% dla RVGE spowodowanego przez wirus inny niż G1P[8] i 44-86% dla RVGE spowodowanego przez rotawirusy G2P[4]. Wskaźniki dla RVGE niezależnie od stopnia ciężkości spowodowanych przez poszczególne typy wirusa wynosiły odpowiednio 90-96%, 73-90% i 58-62%.</p> <p>Szczepionka RV1 była dobrze tolerowana u zdrowych dzieci uczestniczących w badaniach klinicznych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w okresie 8 dni od podania szczepionki to drażliwość, kaszel/katar, gorączka, utrata apetytu, wymioty i biegunka. Zdarzenia te wystąpiły z podobną częstością w grupie otrzymującej RV1 i placebo. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach RV1 i placebo. Nie wykazano zwiększonego ryzyka wgłobienia jelit u zaszczepionych dzieci.</p>

Tabela 3. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom z zastosowaniem skali AMSTAR

Pytanie	Soares-Weiser 2019	Rosettie 2018	Willame 2018	Hungerford 2017	Jonesteller 2017	Kassim 2017	Koch 2017	Lamberti 2016	Rosillon 2015	Dong 2014	Karafillakis 2014	Takeuchi 2014	Maglione 2014	Leshem 2014	Soares-Weiser 2012	Giaquinto 2011	Munos 2010	McCormack 2009
1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ?	tak	bd	bd	tak	tak	tak	tak	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	tak	bd	bd	bd
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)?	tak	bd	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	bd	bd
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)?	tak	nie	nie	tak	nie	nie	nie	tak	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie	tak	nie	nie
5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych?	tak	nie	nie	nie	nie	nie	tak	tak	nie	tak	nie	tak	nie	nie	tak	nie	nie	nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	tak	nie	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	tak	tak
7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu?	tak	tak	nie	tak	nie	tak	tak	nie	nie	nie	nie	tak	nie	nie	tak	nie	tak	nie
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	tak	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak	nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji (<i>publication bias</i>)?	nie	nie	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania?	tak	tak	tak	tak	nie	nie	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak
Ocena	10/11	5/11	6/11	9/11	6/11	7/11	8/11	6/11	5/11	7/11	6/11	7/11	4/11	4/11	7/11	6/11	6/11	4/11

7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

7.1. Charakterystyka badania RCT dla porównania Rotarix® vs RotaTeq®

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano bezpieczeństwo i immunogenność różnych schematów szczepienia przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki RV1 oraz szczepionki RV5 (badanie Libster 2016).

Badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (10 ośrodków), sfinansowane przez *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*, *The National Institutes of Health*, *The US Department of Health and Human Services* i uczestniczyło w nim 581 zdrowych dzieci w wieku od 6 do 14 tygodni (339 dzieci uczestniczące w grupie, w której zastosowano dwudawkowy schemat RV1 oraz 242 dzieci uczestniczące w grupie, w której zastosowano trzydawkowy schemat RV5 odpowiednio) (w niniejszej analizie nie uwzględniono wyników dla 3 innych grup, gdzie zastosowano schemat „RV1, RV5, RV5”, schemat „RV5, RV1, RV1” oraz schemat „RV5, RV5, RV1”). Poszczególne dawki szczepienia były podawane w odstępach 2-miesięcznych.

W pracy oceniano wyłącznie odpowiedź immunologiczną oraz profil bezpieczeństwa obu szczepionek. Nie analizowano natomiast wyników dla takich punktów końcowych jak GE, czy też RVGE. Okres obserwacji w badaniu dla oceny profilu bezpieczeństwa wynosił do 8 dni po każdej dawce szczepienia. Badanie charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad). Ocena w skali Jadad została obniżona ze względu na brak zaślepienia próby (badanie otwarte).

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionego w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dla porównania szczepionki RV1 ze szczepionką RV5 przedstawiono poniżej (Tabela 4), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tej pracy podano w aneksie (rozdział 18.2).

Tabela 4. Charakterystyka badania RCT dla porównania RV1 vs RV5

Badanie	Lokalizacja (liczba) ośrodków	Populacja	Liczba osób		Okres obserwacji	Źródło finansowania	Podtyp badania*	Ocena#
			RV1	RV5				
Libster 2016	Stany Zjednoczone (10); A	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 14 tyg. i 6 dni (średnio 9 tyg.)	339	242	do 8 dni (bezp.)	NIAID / NIH / US DHHS ²	IIA	3/5 ¹

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii przedstawioną w wytycznych AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; ¹ – brak podwójnego zaślepienia, ² - *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*, *the National Institutes of Health*, *the US Department of Health and Human Services*

7.2. Charakterystyka badań RCT dla porównania Rotarix® vs placebo

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 19 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 61 doniesieniach naukowych, uwzględniając rekordy w rejestrach badań klinicznych ClinicalTrials.gov oraz GSK Clinical Study Register), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki Rotarix® względem placebo.

Grupa obejmowała łącznie 32 108 dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii A, B i/lub C zgodnie z klasyfikacją WHO, z tego 18 724 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 13 384 osób (przedstawiona liczebność populacji obejmuje wyłącznie grupy, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, natomiast w przypadku kilku prac uczestników przydzielono do więcej niż dwóch grup, które nie spełniały jednak kryteriów włączenia do analizy). W badaniach uczestniczyły najczęściej tylko dzieci, które urodziły się w terminie i/lub ich masa urodzeniowa była większa niż 2 kilogramy, wyjątek stanowiło badanie Omenaca 2012, w którym kryterium włączenia do badania było wcześniactwo (dzieci urodzone między 27. a 36 tygodniem ciąży). Najczęstszym kryterium włączenia był wiek dzieci od 6 do 12 tygodni w chwili otrzymania pierwszej dawki szczepienia, natomiast średni wiek osób uczestniczących w badaniach wynosił 6-13 tygodni na początku badania.

Szczepionka Rotarix® we wszystkich badaniach klinicznych podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (schemat dwudawkowy z przerwą pomiędzy dawkami wynoszącą co najmniej 4 tygodnie) i porównana z placebo (postać i skład placebo był taki jak szczepionki z wyjątkiem tego, iż placebo nie zawierało szczepów wirusa). W większości badań stosowano szczepionkę Rotarix® w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej (w pracy Omenaca 2012 nie podano dokładnych informacji w odniesieniu do postaci farmaceutycznej szczepionki, jednak wskazano, że przygotowywano szczepionkę, rozpuszczalniki oraz placebo, co sugeruje, iż w przypadku tego badania zastosowano proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej). W 3 pracach stosowano natomiast szczepionkę w postaci zawiesiny doustnej (Anh 2011a, Anh 2011b oraz Li 2014).

Wszystkie odnalezione badania kliniczne zostały sfinansowane przez firmę GSK. Badania przeprowadzono zarówno w Europie, jak również w Ameryce Północnej i Ameryce Południowej oraz w Azji. W jednym z badań (Omenaca 2012) uczestniczyły dzieci z Polski.

Najkrótszy okres obserwacji dla oceny skuteczności/bezpieczeństwa wynosił 31-43 dni po podaniu każdej z dawek szczepienia (6 badań), natomiast najdłuższy okres obserwacji – do 2 lat (5 badań) lub do 3 lat (jedno badanie). W pozostałych 8 pracach okres obserwacji wynosił natomiast od około 2 miesięcy po podaniu 2 dawki szczepienia do 18 miesięcy.

Odnalezione badania randomizowane to prace w większości wielośrodkowe (15 badań), w tym międzynarodowe (6 badań) i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTMiT, wszystkie to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Spośród 19 prac 16 badań oceniono jako prace o wysokiej wiarygodności (4-5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad). Pozostałe trzy badania (Kerdpanich 2010 oraz badanie 101555 oraz badanie 104021) to prace o umiarkowanej wiarygodności i w ocenie z wykorzystaniem skali Jadad uzyskały 3 punkty. W odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wszystkie badania kliniczne zaprojektowano z zastosowaniem metodyki umożliwiającej wykazanie wyższości szczepienia przeciwko rotawirusom nad brakiem szczepień (badania typu *superiority*). Dodatkowo jedna praca (Kim 2012) została zaprojektowana z zastosowaniem metodyki umożliwiającej wykazanie, że oceniana interwencja jest nie mniej skuteczna (*non-inferiority*) od interwencji stosowanej w innym badaniu względem wyników dotyczących immunogenności.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania szczepionki RV1 z placebo przedstawiono poniżej (Tabela 5), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac podano w aneksie (rozdział 18.2).

Tabela 5. Charakterystyka badań RCT dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków; kategoria WHO)	Populacja	Liczba osób		Okres obserwacji (skut./bezp.)	Źródło finansowania	Podtyp badania*	Ocena#
			RV1	PLC				
Anh 2011a (PHL)	Filipiny (1); B	Zdrowe dzieci w wieku od 5 do 10 tyg. (mediana 6 tyg.)	300	75	1 rok / do 31 dni	GSK	IIA	5/5
Anh 2011b (WNM)	Wietnam (11); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 10 tyg. (mediana 9 tyg.)	297	78	1 rok / do 31 dni	GSK	IIA	5/5
Dennehy 2005	USA, Kanada (41); A	Zdrowe dzieci w wieku od 5 do 15 tyg. (średnio 9 tyg.)	209 ^A	108	do 2 mies. po 2 dawce / do 1 r.ż.	GSK	IIA	4/5 ¹
Kawamura 2011	Japonia (20); A	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 14 tyg. (średnio 8 tyg.)	508	257	od 1 dawki do 2 lat	GSK	IIA	5/5
Kerdpanich 2010	Tajlandia (2); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (średnio 9 tyg.)	174 ^B	26 ^B	od 1 dawki do 2 mies. po 2 dawce	GSK	IIA	3/5 ²
Kim 2012	Korea Południowa (19); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (średnio 9 tyg.)	508	176	do 31 dni	GSK	IIA	5/5

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków; kategoria WHO)	Populacja	Liczba osób		Okres obserwacji (skut./bezp.)	Źródło finansowania	Podtyp badania*	Ocena#
			RV1	PLC				
Phua 2005	Singapur (8); A	Zdrowe dzieci w wieku od 11 do 17 tyg. (średnio 13 tyg.)	653 ^C	653	od 2 tyg. po 2 dawce do ok. 18 mies. życia dziecka	GSK	IIA	4/5 ³
Phua 2009	Hong Kong, Tajwan, Singapur (21); A	Zdrowe dzieci w wieku 6-12 tyg. / 11-17 tyg. (średnio 11,6 tyg.)	5359	5349	od 2 tyg. po 2 dawce do 3 roku życia dziecka	GSK	IIA	5/5
Rivera 2011	Dominikana (1); B	Zdrowe bliźnięta w wieku 6-14tyg. (średnio 8 tyg.)	100	100	do 7 tyg. po 2 dawce	GSK	IIA	5/5
badanie 101555	Filipiny (1); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (średnio 8 tyg.)	100	50	do 1 mies. po 2 dawce	GSK	IIA	3/5 ⁴
badanie 104021	Rosja (9); C	Zdrowe dzieci w wieku od 11 do 17 tyg. (średnio 13 tyg.)	161	48	do 31 dni	GSK	IIA	3/5 ⁴
Li 2014	Chiny (4); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 10 tyg. (średnio 9,5 tyg.)	1666	1667	2 sezony epidem. / do 31 dni	GSK	IIA	5/5
Justino 2012	Brazylia (1); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 13 tyg. (średnio 10 tyg.)	328	325	od 2 tyg. po 2 dawce do 2 lat życia dziecka	GSK	IIA	4/5 ⁵
Salinas 2005	Brazylia, Meksyk, Wenezuela; B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (średnio 8 tyg.)	540 ^D	537	od 2 tyg. po 2 dawce do 12 mies. życia dziecka	GSK	IIA	5/5
Tregnaghi 2011	Argentyna, Brazylia, Kolumbia, Dominikana, Honduras, Panama; B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (średnio 9 tyg.)	4376	2192	od 1 dawki do 12 mies. życia dziecka	GSK	IIA	4/5 ¹
Vesikari 2007	Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania (98); A	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 14 tyg. (średnio 11,5 tyg.)	2572	1302	do 2 lat	GSK	IIA	5/5
Vesikari 2011	Finlandia (5); A	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (średnio 9 tyg.)	100	50	do 31 dni	GSK	IIA	5/5
Rota-041	Korea Południowa (6); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (średnio 10,5 tyg.)	103	52	do 43 dni	GSK	IIA	5/5

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków; kategoria WHO)	Populacja	Liczba osób		Okres obserwacji (skut./bezp.)	Źródło finansowania	Podtyp badania*	Ocena#
			RV1	PLC				
Omenaca 2012	Francja, Portugalia, Polska, Hiszpania (30); A i B	Wcześnieiki urodzone między 27 a 36 tygodniem ciąży (w wieku 6-14 tyg.; średnio 8,5 tyg.)	670	339	do 31 dni	GSK	IIA	5/5

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii przedstawioną w wytycznych AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; ¹ – brak opisu metody randomizacji; ² – brak podwójnego zaślepienia (badanie opisano jako częściowo zaślepienie); ³ – brak opisu metody podwójnego zaślepienia; ⁴ – brak opisu metody randomizacji i metody podwójnego zaślepienia; ⁵ – brak dokładnych informacji o przyczynach utraty z badania; ^A – grupa RV1 (10^{6,4} ffu); ^B – grupy, gdzie zastosowano odpowiedni rozpuszczalnik w szczepionce; ^C – grupa RV1 (10^{6,1} ffu); ^D – RV1 (10^{5,8} ffu).

7.3. Charakterystyka badań RCT dla porównania RotaTeq® vs placebo

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 8 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 26 doniesieniach naukowych, uwzględniając rekordy w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki RotaTeq® względem placebo.

Grupa obejmowała łącznie 77 661 dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii A i/lub B zgodnie z klasyfikacją WHO, z tego 39 141 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 38 520 osób. 89% populacji stanowiły dzieci włączone do badania Vesikari 2006. W badaniu tym uczestniczyło 350 dzieci z Gwatemali – kraj z kategorii D zgodnie z klasyfikacją WHO, jednak zdecydowano, iż praca ta zostanie włączona do analizy, ponieważ udział tych dzieci w populacji całkowitej włączonej do badania (blisko 70 tys. dzieci) był bardzo mały (0,5%).

Kryterium włączenia do wszystkich badań klinicznych był wiek dzieci od 6 do 12 tygodni w chwili otrzymania pierwszej dawki szczepienia, natomiast mediana wieku osób uczestniczących w badaniach wynosiła 7-10 tygodni na początku badania.

Szczepionka RotaTeq® we wszystkich badaniach klinicznych podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (schemat trzydawkowy z przerwą pomiędzy dawkami wynoszącą co najmniej 4 tygodnie) i porównana z placebo (postać i skład placebo był taki jak szczepionki z wyjątkiem tego, iż placebo nie zawierało szczepów wirusa).

Odnalezione badania kliniczne zostały sfinansowane przez firmę Merck & Co., Inc. (działającą poza Stanami Zjednoczonymi pod nazwą MSD). Badania przeprowadzono zarówno w Europie, jak również w Ameryce Północnej i Ameryce Środkowej oraz w Azji. W żadnym z badań nie uczestniczyły dzieci z Polski.

Najkrótszy okres obserwacji dla oceny skuteczności wynosił 42 dni po podaniu każdej z dawek szczepienia (3 badania), natomiast najdłuższy okres obserwacji – do 2 lat (2 badania). W pozostałych 3 pracach okres obserwacji wynosił natomiast do 12 miesięcy/jeden sezon.

Odnalezione badania randomizowane to prace w większości wielośrodkowe (7 badań), w tym międzynarodowe (3 badania) i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTMiT, wszystkie to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Spośród 8 prac 7 badań oceniono jako prace o wysokiej wiarygodności (4-5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad). Jedno badanie (V260-009) to praca o umiarkowanej wiarygodności i w ocenie z wykorzystaniem skali Jadad uzyskała 3 punkty. W odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wszystkie badania kliniczne zaprojektowano z zastosowaniem metodyki umożliwiającej wykazanie wyższości szczepienia przeciwko rotawirusom nad brakiem szczepień (badania typu *superiority*). Dodatkowo 4 prace (Ciarlet 2009, Kim 2008, V260-009 oraz Vesikari 2006) zostały zaprojektowane z zastosowaniem metodyki *non-inferiority* względem wyników dotyczących immunogenności, a badanie Vesikarii 2006 również względem wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania szczepionki RV5 z placebo przedstawiono poniżej (Tabela 6), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac podano w aneksie (rozdział 18.2).

Tabela 6. Charakterystyka badań RCT dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków; kategoria WHO)	Populacja	Liczba osób		Okres obserwacji	Źródło finansowania	Podtyp badania*	Ocena#
			RV5	PLC				
Block 2007	Stany Zjednoczone, Finlandia (30); A	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (mediana 9-10 tyg.)	651	661	do 1 roku	Merck & Co., Inc. ³	IIA	5/5
Ciarlet 2009	Austria, Belgia, Niemcy (26); A	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (mediana 9 tyg.)	201	202	do około 42 dni po każdej dawce	Merck & Co., Inc. ³	IIA	5/5
Iwata 2013	Japonia (32); A	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (mediana 7 tyg.)	380	381	Jeden sezon (mediana około 190 dni)	Merck & Co., Inc. ³	IIA	5/5
Kim 2008	Korea Południowa (8); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (mediana 9 tyg.)	115	63	do 42 dni po każdej dawce	Merck & Co., Inc. ³	IIA	5/5
Mo 2017	Chiny (5); B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (mediana 9 tyg.)	2020	2020	do 1 roku / do 30 dni	Merck Sharp & Dohme ³	IIA	4/5 ²
V260-009	Stany Zjednoczone (10); A	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg.	680	113	do 42 dni po każdej dawce	Merck & Co., Inc. ³	IIA	3/5 ¹

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków; kategoria WHO)	Populacja	Liczba osób		Okres obserwacji	Źródło finansowania	Podtyp badania*	Ocena#
			RV5	PLC				
Vesikari 2006	Belgia, Kostaryka, Finlandia, Niemcy, Gwatemala, Włochy, Jamajka, Meksyk, Portoryko, Szwecja, Tajwan, USA (356); A, B i D	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (mediana 10 tyg.)	3464 4	3463 0	do 2 lat	Merck & Co., Inc. ³	IIA	5/5
Zaman 2010	Wietnam; B	Zdrowe dzieci w wieku od 6 do 12 tyg. (mediana 10 tyg.)	450	450	do 2 lat	Merck & Co., Inc. ³	IIA	5/5

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii przedstawioną w wytycznych AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; ¹ – brak opisu metody randomizacji i metody podwójnego zaślepienia, ² – brak opisu metody randomizacji, ³ – firma działająca poza Stanami Zjednoczonymi pod nazwą MSD.

8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania Rotarix® vs placebo

8.1. Ciężkie rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem

W 8 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których stwierdzono ciężkie zapalenie żołądka i jelit spowodowane krążącymi, dzikimi szczepami rotawirusa. We wszystkich pracach do oceny stopnia nasilenia objawów RVGE stosowano 20-stopniową skalę Vesikari i przyjęto, iż wynik ≥ 11 punktów w tej skali oznacza ciężki epizod zapalenia żołądka i jelit (Tabela 7). Szczegółowy opis skali Vesikari przedstawiono w aneksie (rozdział 18.6).

Tabela 7. Definicja ciężkiego RVGE przyjęta w poszczególnych badaniach klinicznych dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Definicja ciężkiego RVGE
Justino 2012	Epizod biegunki z wymiotami lub bez wymiotów, który wymaga hospitalizacji i/lub nawodnienia w placówce opieki zdrowotnej (kryteria WHO) / ≥ 11 punktów w skali Vesikari
Kawamura 2011	Epizod RVGE wymagający medycznej interwencji / ≥ 11 punktów w skali Vesikari
Li 2014	≥ 11 punktów w skali Vesikari
Phua 2005	≥ 11 punktów w skali Vesikari
Phua 2009	Epizod biegunki z wymiotami lub bez wymiotów, który wymaga hospitalizacji i/lub nawodnienia w placówce opieki zdrowotnej (kryteria WHO) / ≥ 11 punktów w skali Vesikari
Salinas 2005	≥ 11 punktów w skali Vesikari
Tregnaghi 2011	Epizod zapalenia żołądka i jelit, który wymaga hospitalizacji i/lub nawodnienia w placówce opieki zdrowotnej (kryteria WHO) / ≥ 11 punktów w skali Vesikari
Vesikari 2007	≥ 11 punktów w skali Vesikari

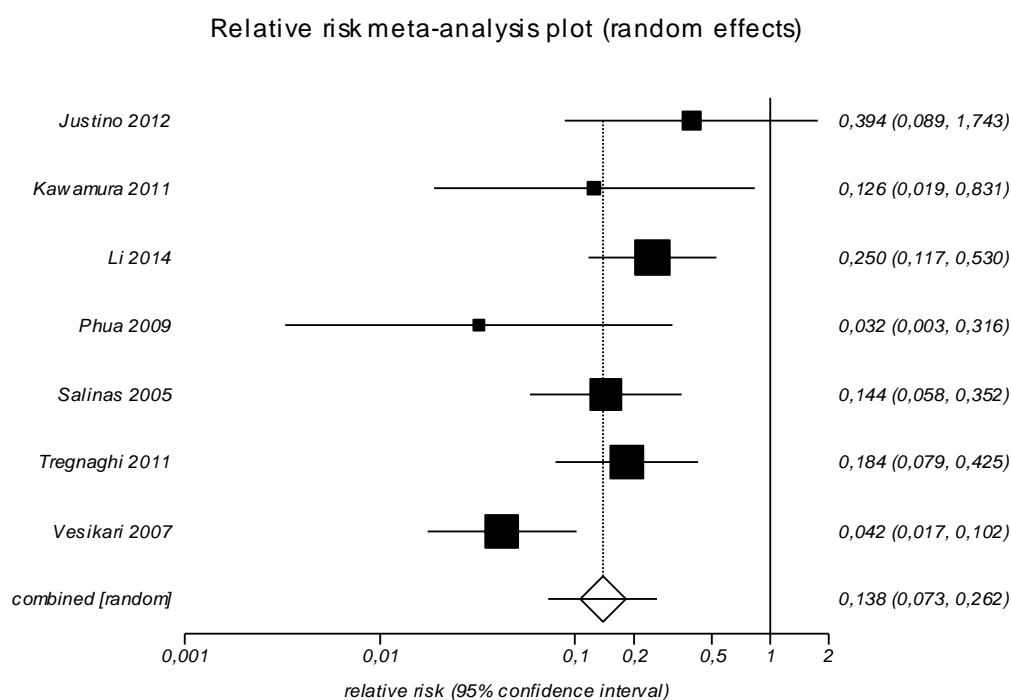
We wszystkich 8 pracach wyniki dotyczące ciężkiego RVGE co najmniej dla jednego okresu obserwacji analizowano w kohorcie dzieci, dla których nie stwierdzono naruszeń protokołu (analiza PP), a w 4 pracach (Li 2014, Phua 2009, Tregnaghi, 2011, Vesikari 2007) wyniki analizowano także w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT). W analizie PP uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły od 2 tygodni po podaniu 2 dawki szczepionki/placebo, z kolei w analizie ITT uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły począwszy od podania pierwszej dawki szczepionki/placebo. W większości prac wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RV1 względem placebo niezależnie od rodzaju analizy i okresu obserwacji (Tabela 8).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 7 badań dla okresu obserwacji do 1 roku (analiza PP) wykazano, że ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,14 [0,07; 0,26]). NNT wynosi 47,88 [27,04; 209,03],

co oznacza, że stosując u 48 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć ciężkiego RVGE w okresie do 1 roku (w większości badań okres obserwacji obejmował czas do 1 r.ż. dziecka lub do zakończenia pierwszego sezonu epidemicznego). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Przyczyn heterogeniczności nie udało się do końca wytłumaczyć. Przypuszcza się, iż może mieć ona związek z różnicami w zakresie długości okresu obserwacji czy lokalizacji badania klinicznego, a także liczebności populacji (Tabela 8, Rysunek 2).

Kumulacja wyników 3 badań klinicznych, w których przeprowadzono analizę zgodnie z intencją leczenia (ITT) również wykazała, że w okresie do 1 roku po szczepieniu ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,13 [0,04; 0,42]) (Tabela 8).

Rysunek 2. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)

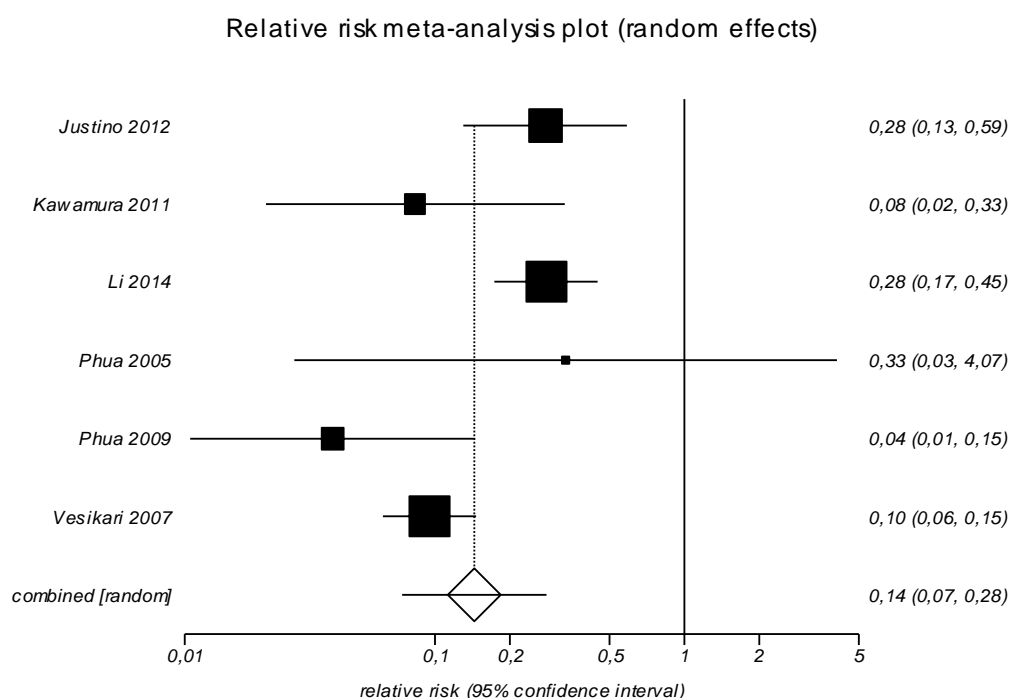


Kumulacja ilościowa danych z 6 badań dla 2-letniego okresu obserwacji (analiza PP) wykazała, że ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest również istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,14 [0,07; 0,28]). NNT wynosi 25,54 [14,82; 92,53], co oznacza, że stosując u 26 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć ciężkiego RVGE w okresie do 2 lat (w większości badań okres obserwacji obejmował czas do 2 r.ż. dziecka lub do zakończenia 2 sezonu epidemicznego). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Przyczyn heterogeniczności nie udało się

do końca wytłumaczyć. Ocenia się, iż może mieć ona związek z różnicami w zakresie długości okresu obserwacji czy lokalizacji badania klinicznego, a także liczebności populacji (Tabela 8, Rysunek 3).

Kumulacja wyników 3 badań klinicznych, w których przeprowadzono analizę zgodnie z intencją leczenia (ITT) również wykazała, że w okresie do 2 lat po szczepieniu ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,11 [0,02; 0,53]) (Tabela 8).

Rysunek 3. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 2 lat (PP)



W badaniu Phua 2009 wykazano dodatkowo, że ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,03 [0,01; 0,12]) również dla 3-letniego okresu obserwacji. NNT wynosi 84,77 [65,93; 110,04], co oznacza, że stosując u 85 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć ciężkiego RVGE w okresie do 3 lat od szczepienia (Tabela 8).

Tabela 8. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Justino 2012	do 1 roku	2/311	0,6	5/306	1,6	0,39 [0,09; 1,74]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	średni

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Kawamura 2011	do 1 roku	1/498	0,2	4/250	1,6	0,13 [0,02; 0,83]	-0,01 [-0,04; -0,002]	71,47 [25,93; 575,37]	wysoki
Li 2014	do 1 roku	8/1575	0,5	32/1573	2,0	0,25 [0,12; 0,53]	-0,02 [-0,02; -0,01]	65,51 [41,69; 127,65]	wysoki
Phua 2009	do 1 roku	0/5263	0,0	15/5256	0,3	0,03 [0,003; 0,32]	0,00 [-0,01; -0,002]	350,39 [202,43; 533,33]	wysoki
Salinas 2005	do 1 roku	5/464	1,1	34/454	7,5	0,14 [0,06; 0,35]	-0,06 [-0,09; -0,04]	15,60 [10,74; 25,01]	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 roku	7/4211	0,2	19/2099	0,9	0,18 [0,08; 0,43]	-0,01 [-0,01; -0,004]	135,32 [79,79; 263,92]	wysoki
Vesikari 2007	do 1 roku	5/2572	0,2	60/1302	4,6	0,04 [0,02; 0,10]	-0,04 [-0,06; -0,03]	22,66 [17,54; 29,55]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 1 roku	28/14894	0,2	169/11240	1,5	0,14 [0,07; 0,26]	-0,02 [-0,04; -0,005]	47,88 [27,04; 209,03]	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 12,347891 (df = 6) P = 0,0546									
Okres obserwacji do 1 roku – analiza ITT									
Li 2014	do 1 roku	10/1666	0,6	33/1667	2,0	0,30 [0,15; 0,60]	-0,01 [-0,02; -0,01]	72,50 [44,97; 155,57]	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 roku	8/4376	0,2	23/2192	1,0	0,17 [0,08; 0,38]	-0,01 [-0,01; -0,01]	115,41 [71,56; 206,61]	wysoki
Vesikari 2007	do 1 roku	5/2646	0,2	64/1348	4,7	0,04 [0,02; 0,10]	-0,05 [-0,06; -0,04]	21,94 [17,13; 28,34]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 1 roku	23/8688	0,3	120/5207	2,3	0,13 [0,04; 0,42]	-0,02 [-0,04; -0,001]	45,18 [23,19; 876,42]	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 12,784943 (df = 2) P = 0,0017									
Okres obserwacji do 2 lat – analiza PP									
Justino 2012	do 2 lat	8/309	2,6	28/300	9,3	0,28 [0,13; 0,59]	-0,07 [-0,11; -0,03]	14,83 [9,22; 31,86]	wysoki
Kawamura 2011	do 2 lat	2/498	0,4	12/250	4,8	0,08 [0,02; 0,33]	-0,04 [-0,08; -0,02]	22,74 [12,77; 44,97]	wysoki
Li 2014	do 2 lat	21/1575	1,3	75/1573	4,8	0,28 [0,17; 0,45]	-0,03 [-0,05; -0,02]	29,12 [21,26; 43,86]	wysoki
Phua 2005	do 2 lat	0/639	0,0	1/642	0,2	0,33 [0,03; 4,07]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	średni
Phua 2009	do 2 lat	2/5263	<0,1	51/5256	1,0	0,04 [0,01; 0,15]	-0,01 [-0,01; -0,01]	107,26 [80,73; 144,65]	wysoki
Vesikari 2007	do 2 lat	24/2572	0,9	127/1302	9,8	0,10 [0,06; 0,15]	-0,09 [-0,11; -0,07]	11,34 [9,45; 13,75]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	57/10856	0,5	294/9323	3,2	0,14 [0,07; 0,28]	-0,04 [-0,07; -0,01]	25,54 [14,82; 92,53]	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 17,703001 (df = 5) P = 0,0033									
Okres obserwacji do 2 lat – analiza ITT									

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Kawamura 2011	do 2 lat	2/508	0,4	13/257	5,1	0,08 [0,02; 0,31]	-0,05 [-0,08; -0,02]	21,44 [12,35; 40,72]	wysoki
Li 2014	do 2 lat	25/1666	1,5	76/1667	4,6	0,33 [0,21; 0,51]	-0,03 [-0,04; -0,02]	32,70 [23,36; 51,77]	wysoki
Phua 2009	do 2 lat	2/5359	0,0	54/5349	1,0	0,04 [0,01; 0,14]	-0,01 [-0,01; -0,01]	102,86 [78,09; 137,29]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	29/7533	0,4	143/7273	2,0	0,11 [0,02; 0,53]	-0,03 [-0,05; -0,001]	37,02 [18,79; 1 251,56]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 12,230017 (df = 2) P = 0,0022									
Okres obserwacji do 3 lat – analiza PP									
Phua 2009	do 3 lat	2/5263	<0,1	64/5256	1,2	0,03 [0,01; 0,12]	-0,01 [-0,02; -0,01]	84,77 [65,93; 110,04]	wysoki

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości ze względu na ryzyko popełnienia błędu systematycznego, wykluczając z metaanalizy badania o wysokim ryzyku błędu (Justino 2012 i Salinas 2005). Kierunek wnioskowania nie uległ zmianie, badania te nie były również przyczyną heterogeniczności.

Tabela 9. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – analiza wrażliwości

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Wynik metaanalizy	do 1 roku	21/14119	0,1	130/10480	1,2	0,11 [0,05; 0,27]	-0,02 [-0,03; 0,00]	61,36 [30,92; 3 937,01]	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,757442 (df = 4) P = 0,0294									
Okres obserwacji do 2 lat – analiza PP									
Wynik metaanalizy	do 2 lat	49/10547	0,5	266/9023	2,9	0,12 [0,05; 0,26]	-0,03 [-0,06; -0,01]	28,93 [15,65; 190,77]	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 15,154761 (df = 4) P = 0,0044									

8.2. Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem

W 16 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których stwierdzono rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia objawów). W tabeli poniżej przedstawiono definicje RVGE przyjęte w poszczególnych badaniach klinicznych. W 4 pracach nie podano dokładnej definicji RVGE, natomiast w pozostałych pracach definicje te są zbliżone z wyjątkiem pracy Kawamura 2011, gdzie

raportowano jedynie RVGE, które wymagały medycznej interwencji (wizyty domowej lekarza, wizyty w przychodni lekarskiej lub hospitalizacji) (Tabela 10).

Tabela 10. Definicja RVGE przyjęta w poszczególnych badaniach dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Definicja RVGE
Anh 2011a	≥ 3 luźniejsze niż zwykle lub wodniste stolce w okresie po 1 dawce szczepionki do końca badania, przebiegające z lub bez wymiotów
Anh 2011b	≥ 3 luźniejsze niż zwykle lub wodniste stolce w okresie po 1 dawce szczepionki do końca badania, przebiegające z lub bez wymiotów
Badanie 101555	Brak informacji
Dennehy 2005	≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin oraz ≥ 1 silne wymioty po ≥ 1 godzinie od karmienia w okresie 24 godzin
Justino 2012	≥ 3 luźniejsze niż zwykle lub wodniste stolce w okresie 24 godzin, z lub bez wymiotów
Kawamura 2011	≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin, z lub bez wymiotów, które wymagały medycznej interwencji
Kerdpanich 2010	≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin
Kim 2012	Brak informacji
Li 2014	≥ 3 luźniejsze niż zwykle lub wodniste stolce w okresie 24 godzin, z lub bez wymiotów
Omenaca 2012	≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin, z lub bez wymiotów
Phua 2005	Brak informacji / wynik testu ELISA potwierdzający RVGE
Rivera 2011	≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin, z lub bez wymiotów
Rota-041	Brak informacji
Salinas 2005	≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin
Vesikari 2007	≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin, z lub bez wymiotów
Vesikari 2011	≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce, z lub bez wymiotów

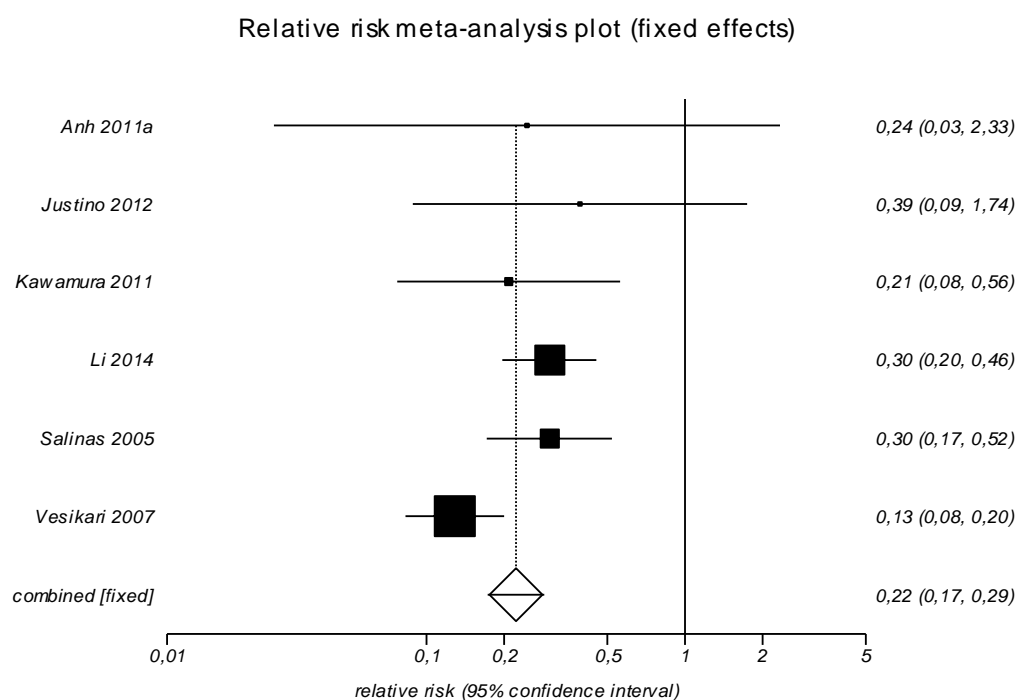
W 8 pracach (Justino 2012, Kawamura 2011, Salinas 2005, Vesikari 2007, Phua 2005, Li 2014, Anh 2011a, Anh 2011b) wyniki dotyczące RVGE ogółem dla okresu 1 roku lub 2 lat analizowano w kohorcie dzieci, dla których nie stwierdzono naruszeń protokołu (analiza PP). Wyniki te odnoszą się do oceny skuteczności. W wielu pracach wyniki dla ocenianego punktu końcowego analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT), jednak dotyczyło to w większości okresu obserwacji do 2 miesięcy (wyniki te obrazują profil bezpieczeństwa, nie skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom, dlatego wyników dla okresu obserwacji nieprzekraczającego 2 miesięcy nie uwzględniono w niniejszej analizie). W analizie PP uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły po 2 tygodniach od podania drugiej dawki szczepionki/placebo, z kolei w analizie ITT uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły począwszy od podania pierwszej dawki szczepionki/placebo. W większości prac o okresie obserwacji wynoszącym 1 rok lub 2 lata wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RV1 względem placebo niezależnie od rodzaju analizy (Tabela 11).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 6 badań dla okresu obserwacji do 1 roku (analiza PP) wykazano, że ryzyko wystąpienia RVGE o dowolnym nasileniu objawów jest istotnie statystycznie

niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,22 [0,17; 0,29]). NNT wynosi 20,19 [17,28; 24,27], co oznacza, że stosując u 21 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć RVGE o dowolnym nasileniu objawów w okresie do 1 roku (w uwzględnionych badaniach okres obserwacji obejmował czas do 1 r.ż. dziecka lub do zakończenia 1 sezonu epidemicznego). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 11, Rysunek 4).

Kumulacja wyników 3 badań klinicznych, w których przeprowadzono analizę zgodnie z intencją leczenia (ITT) również wykazała, że w okresie do 1 roku po szczepieniu ryzyko wystąpienia RVGE o dowolnym nasileniu objawów jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,20 [0,09; 0,44]).

Rysunek 4. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)



Kumulacja ilościowa danych z 5 badań dla 2-letniego okresu obserwacji (analiza PP) wykazała, że ryzyko wystąpienia RVGE jest również istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,27 [0,18; 0,42]). Wyniki uzyskane dla parametrów bezwzględnych są nieistotne statystycznie. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Przyczyn heterogeniczności nie udało się do końca wytłumaczyć. Ocenia się, że może mieć ona związek z różnicami w zakresie długości okresu obserwacji czy lokalizacji badania klinicznego (Tabela 11, Rysunek 5). Kumulacja wyników 2 badań klinicznych, w których przeprowadzono analizę zgodnie z intencją leczenia (ITT) również wykazała, że w okresie do 2 lat po

szczepieniu ryzyko wystąpienia RVGE o dowolnym nasileniu objawów jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,30 [0,14; 0,65]) (Tabela 11).

Rysunek 5. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 2 lat (PP)

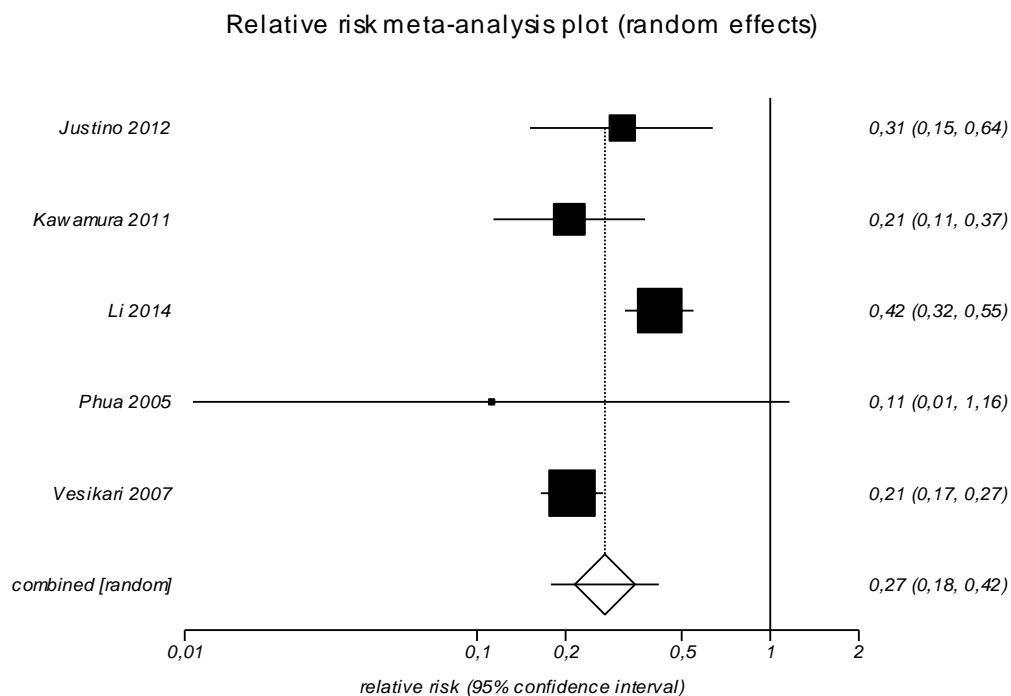


Tabela 11. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/270	0,6	1/66	1,5	0,24 [0,03; 2,33]	-0,01 [-0,08; 0,01]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	0/275	0,0	0/71	0,0	-	-	-	-
Justino 2012	do 1 roku	2/311	0,6	5/306	1,6	0,39 [0,09; 1,74]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	wysoki
Kawamura 2011	do 1 roku	5/498	1,0	12/250	4,8	0,21 [0,08; 0,56]	-0,04 [-0,07; -0,01]	26,34 [13,75; 69,05]	wysoki
Li 2014	do 1 roku	27/1575	1,7	90/1573	5,7	0,30 [0,20; 0,46]	-0,04 [-0,05; -0,03]	24,95 [18,56; 36,62]	wysoki
Salinas 2005	do 1 roku	15/464	3,2	49/454	10,8	0,30 [0,17; 0,52]	-0,08 [-0,11; -0,04]	13,23 [9,06; 22,85]	wysoki
Vesikari 2007	do 1 roku	24/2572	0,9	94/1302	7,2	0,13 [0,08; 0,20]	-0,06 [-0,08; -0,05]	15,91 [12,72; 20,25]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 1 roku	74/5690	1,3	251/3951	6,4	0,22 [0,17; 0,29]	-0,05 [-0,06; -0,04]	20,19 [17,28; 24,27]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 9,213808 (df = 5) P = 0,1008									
Okres obserwacji do 1 roku – analiza ITT									

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/300	0,3	1/75	1,3	0,25 [0,03; 2,39]	-0,01 [-0,07; 0,01]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	0/297	0,0	0/78	0,0	-	-	-	-
Dennehy 2005	do 1 roku	0/32	0,0	0/16	0,0	-	-	-	-
Li 2014	do 1 roku	30/1666	1,8	97/1667	5,8	0,31 [0,21; 0,46]	-0,04 [-0,05; -0,03]	24,89 [18,61; 36,22]	wysoki
Vesikari 2007	do 1 roku	26/2646	1,0	104/1348	7,7	0,13 [0,08; 0,19]	-0,07 [-0,08; -0,05]	14,85 [12,02; 18,65]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 1 roku	57/4612	1,2	202/3090	6,5	0,20 [0,09; 0,44]	-0,04 [-0,07; -0,01]	24,41 [14,33; 82,39]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,224496 (df = 1) P = 0,6356									
Okres obserwacji do 2 lat – analiza PP									
Justino 2012	do 2 lat	9/309	2,9	28/300	9,3	0,31 [0,15; 0,64]	-0,06 [-0,11; -0,03]	15,57 [9,48; 36,48]	wysoki
Kawamura 2011	do 2 lat	14/498	2,8	34/250	13,6	0,21 [0,11; 0,37]	-0,11 [-0,16; -0,07]	9,27 [6,34; 14,89]	wysoki
Li 2014	do 2 lat	70/1575	4,4	167/1573	10,6	0,42 [0,32; 0,55]	-0,06 [-0,08; -0,04]	16,20 [12,43; 22,92]	wysoki
Phua 2005	do 2 lat	0/639	0,0	4/642	0,6	0,11 [0,01; 1,16]	-0,01 [-0,02; -0,0002]	160,72 [62,83; 4149,38]	wysoki
Vesikari 2007	do 2 lat	85/2572	3,3	204/1302	15,7	0,21 [0,17; 0,27]	-0,12 [-0,15; -0,10]	8,09 [6,88; 9,66]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	178/5593	3,2	437/4067	10,7	0,27 [0,18; 0,42]	-0,07 [-0,17; 0,02]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 15,132316 (df = 4) P = 0,0044									
Okres obserwacji do 2 lat – analiza ITT									
Kawamura 2011	do 2 lat	14/508	2,8	36/257	14,0	0,20 [0,11; 0,35]	-0,11 [-0,16; -0,07]	8,89 [6,18; 13,93]	wysoki
Li 2014	do 2 lat	75/1666	4,5	176/1667	10,6	0,43 [0,33; 0,55]	-0,06 [-0,08; -0,04]	16,51 [12,70; 23,27]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	89/2174	4,1	212/1924	11,0	0,30 [0,14; 0,65]	-0,08 [-0,13; -0,03]	12,14 [7,53; 31,38]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,382054 (df = 1) P = 0,0203									

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości ze względu na ryzyko popełnienia błędu systematycznego, wykluczając z metaanalizy badania o wysokim ryzyku błędu (Justino 2012 i Salinas 2005). Kierunek wnioskowania nie uległ zmianie, a wykluczenie tych badań spowodowało wystąpienie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla 1-rocznego okresu obserwacji.

Tabela 12. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – analiza wrażliwości

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Wynik metaanalizy	do 1 roku	72/5379	1,3	246/3645	6,7	0,22 [0,14; 0,34]	-0,05 [-0,06; -0,03]	21,69 [15,44; 36,46]	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,731909 (df = 4) P = 0,0682									
Okres obserwacji do 2 lat – analiza PP									
Wynik metaanalizy	do 2 lat	169/5284	3,2	409/3767	10,9	0,26 [0,16; 0,43]	-0,07 [-0,19; 0,04]	ns	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 15,043797 (df = 3) P = 0,0018									

8.3. Konieczność hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit

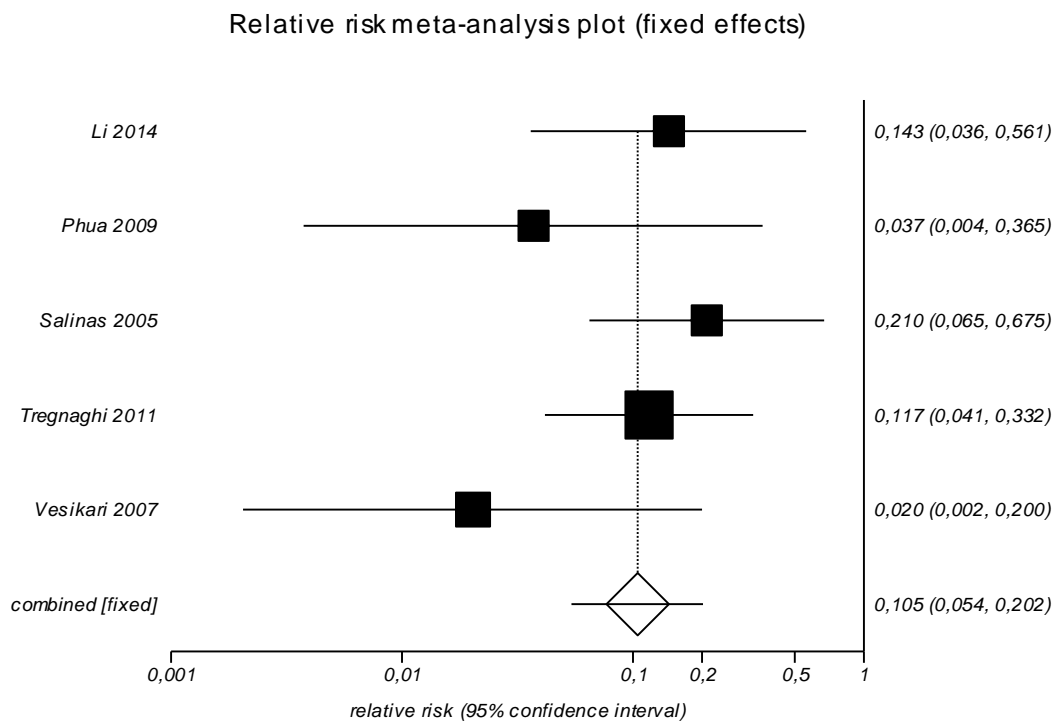
W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których niezbędna była hospitalizacja z powodu wystąpienia RVGE w okresie obserwacji wynoszącym od 1 roku do 3 lat. W 5 pracach (Li 2014, Phua 2009, Salinas 2005, Tregnaghi 2011, Vesikari 2007) stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu RVGE w grupie placebo w porównaniu do grupy RV1, podczas gdy w pozostałych 2 pracach (Kawamura 2011, Phua 2005) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Kumulacja wyników 5 badań wykazała znamienne statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu RVGE w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo dla 1-letniego (RR=0,10 [0,05; 0,20]) oraz 2-letniego okresu obserwacji (RR=0,09 [0,05; 0,17]), a także 3-letniego okresu obserwacji (RR=0,05 [0,02; 0,15]). Wartość NNT dla najdłuższego (3-letniego) okresu obserwacji wynosi 93,85 [71,80; 124,72], co oznacza, że stosując u 94 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć hospitalizacji z powodu RVGE w okresie 3 lat od szczepienia (

Tabela 13, Rysunek 6, Rysunek 7).

Wynik metaanalizy z wykluczeniem badania Salinas 2005, jako badania o wysokim ryzyku błędów systematycznych, nie różni się znacząco od wyniku metaanalizy obejmującej wszystkie badania.

Rysunek 6. Hospitalizacje z powodu RVGE w 1-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC



Rysunek 7. Hospitalizacje z powodu RVGE w 2-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC

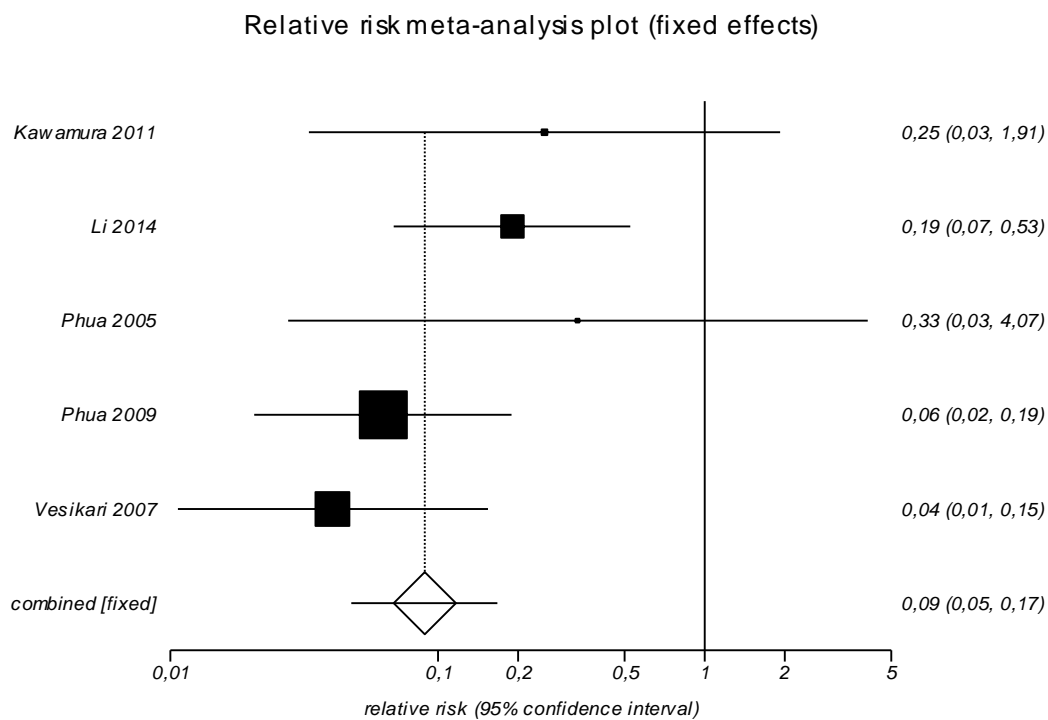


Tabela 13. Hospitalizacje z powodu RVGE dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku									
Li 2014	1 rok	2/1575	0,1	14/1573	0,9	0,14 [0,04; 0,56]	-0,01 [-0,01; -0,003]	131,06 [72,70; 324,99]	wysoki
Phua 2009	1 rok	0/5263	0,0	13/5256	0,2	0,04 [0,004; 0,36]	-0,002 [-0,004; -0,002]	404,37 [223,91; 630,12]	wysoki
Salinas 2005	1 rok	3/464	0,6	14/454	3,1	0,21 [0,06; 0,67]	-0,02 [-0,05; -0,01]	41,03 [22,04; 128,37]	wysoki
Tregnaghi 2011	1 rok	4/4211	0,1	17/2099	0,8	0,12 [0,04; 0,33]	0,00 [-0,01; -0,004]	139,88 [83,04; 257,53]	wysoki
Vesikari 2007	1 rok	0/2572	0,0	12/1302	0,9	0,02 [0,002; 0,20]	-0,01 [-0,016; -0,005]	106,35 [62,34; 189,39]	wysoki
Wynik metaanalizy	1 rok	9/14085	0,1	70/10684	0,7	0,10 [0,05; 0,20]	-0,01 [-0,01; -0,004]	163,11 [128,32; 223,76]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,238704 (df = 4) P = 0,5187									
Wynik metaanalizy*	1 rok	6/13621	0,0	56/10230	0,5	0,08 [0,04; 0,18]	-0,005 [-0,007; -0,004]	185,36 [143,41; 261,99]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,193188 (df = 3) P = 0,5333									
Okres obserwacji do 2 lat									
Kawamura 2011	2 lata	1/498	0,2	2/250	0,8	0,25 [0,03; 1,91]	-0,01 [-0,03; 0,004]	NS	wysoki
Li 2014	2 lata	4/1575	0,3	21/1573	1,3	0,19 [0,07; 0,53]	-0,01 [-0,02; -0,01]	92,50 [55,40; 198,81]	wysoki
Phua 2005	2 lata	0/639	0,0	1/642	0,2	0,33 [0,03; 4,07]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	średni
Phua 2009	2 lata	3/5263	0,1	48/5256	0,9	0,06 [0,02; 0,19]	-0,01 [-0,01; -0,006]	116,80 [86,47; 161,84]	wysoki
Vesikari 2007	2 lata	2/2572	0,1	25/1302	1,9	0,04 [0,01; 0,15]	-0,02 [-0,03; -0,01]	54,28 [36,42; 82,53]	wysoki
Wynik metaanalizy	2 lata	10/10547	0,1	97/9023	1,1	0,09 [0,05; 0,17]	-0,01 [-0,01; -0,01]	98,43 [80,24; 127,26]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,821734 (df = 4) P = 0,3061									
Okres obserwacji do 3 lat									
Phua 2009	3 lata	3/5263	0,1	59/5256	1,1	0,05 [0,02; 0,15]	-0,010 [-0,012; -0,008]	93,85 [71,80; 124,72]	wysoki

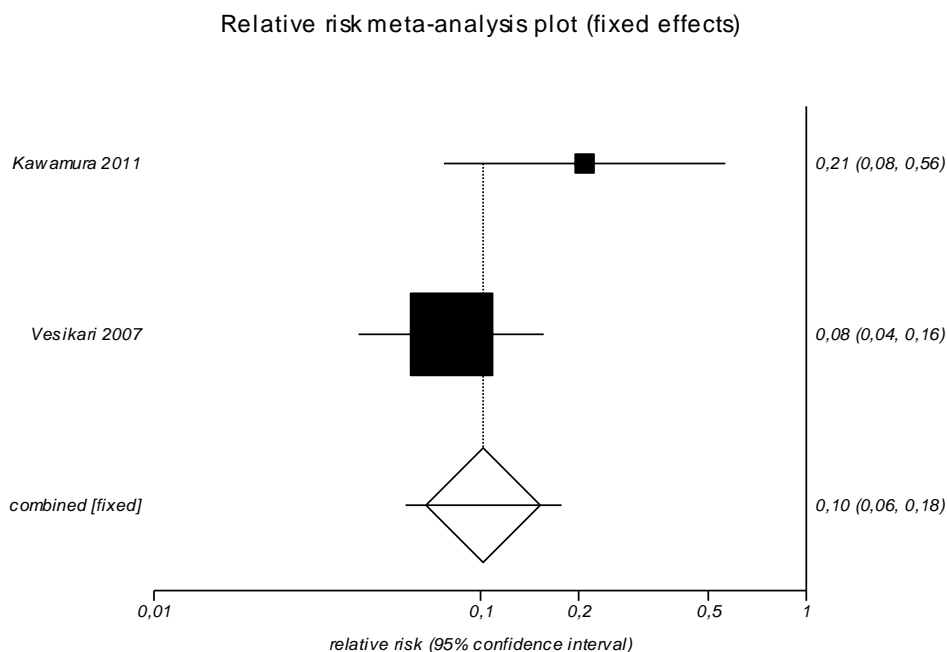
* - wynik metaanalizy z wykluczeniem badania Salinas 2005 (analiza wrażliwości)

8.4. Konieczność interwencji medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których wymagana była interwencja medyczna z powodu RVGE w okresie obserwacji wynoszącym od 1 roku do 3 lat. W każdej z 4 prac stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko konieczności interwencji medycznej z powodu RVGE w grupie placebo w porównaniu do grupy RV1, niezależnie od długości okresu obserwacji.

Kumulacja wyników 2 badań dla 1-letniego okresu obserwacji wykazała znamienne statystycznie niższe ryzyko interwencji medycznej z powodu RVGE w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,10 [0,06; 0,18]). Wartość NNT wynosi 23,37 [18,63; 31,33], co oznacza, że stosując u 24 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć interwencji medycznej z powodu RVGE w okresie 1 roku od szczepienia (Tabela 14, Rysunek 8).

Rysunek 8. Interwencje medyczne z powodu RVGE w 1-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC



Kumulacja wyników 4 badań dla 2-letniego okresu obserwacji wykazała znamienne statystycznie niższe ryzyko interwencji medycznej z powodu RVGE w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,15 [0,11; 0,20]). Wartość NNT wynosi 34,57 [29,89; 40,98], co oznacza, że stosując u 35 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć interwencji medycznej z powodu RVGE w okresie 2 lat od szczepienia. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RV1 względem placebo w odniesieniu do ryzyka analizowanego punktu końcowego uzyskano także dla 3-letniego okresu obserwacji (RR=0,04 [0,01; 0,13]) (Tabela 14, Rysunek 9).

Rysunek 9. Interwencje medyczne z powodu RVGE w 2-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC

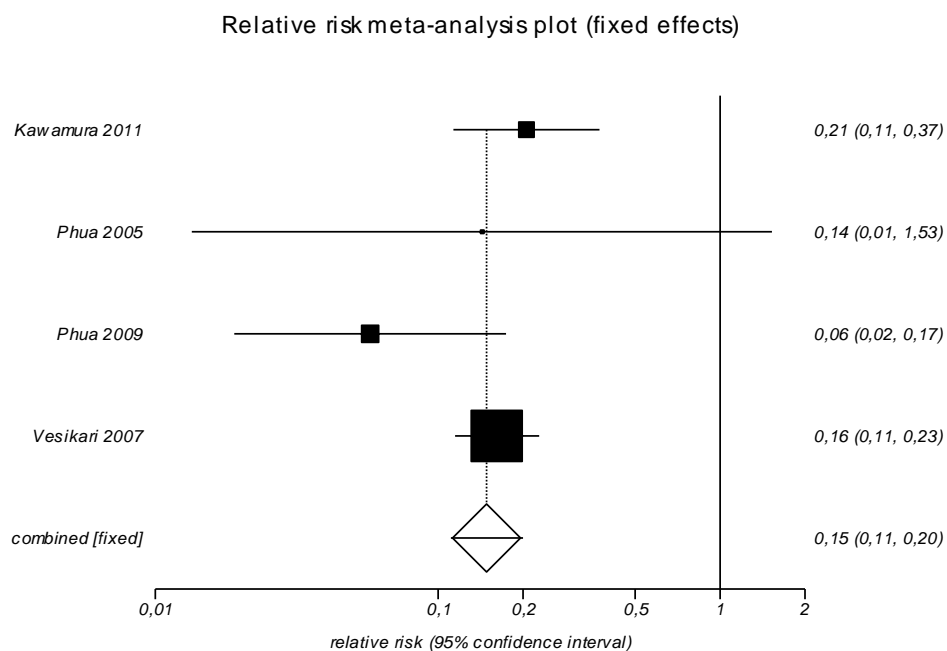


Tabela 14. Interwencje medyczne z powodu RVGE dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku									
Kawamura 2011	1 rok	5/498	1,0	12/250	4,8	0,21 [0,08; 0,56]	-0,04 [-0,07; -0,01]	26,34 [13,75; 69,05]	wysoki
Vesikari 2007	1 rok	10/2572	0,4	62/1302	4,8	0,08 [0,04; 0,16]	-0,04 [-0,06; -0,03]	22,87 [17,58; 30,23]	wysoki
Wynik metaanalizy	1 rok	15/3070	0,5	74/1552	4,8	0,10 [0,06; 0,18]	-0,04 [-0,05; -0,03]	23,37 [18,63; 31,33]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,285953 (df = 1) P = 0,1305									
Okres obserwacji do 2 lat									
Kawamura 2011	2 lata	14/498	2,8	34/250	13,6	0,21 [0,11; 0,37]	-0,11 [-0,16; -0,07]	9,27 [6,34; 14,89]	wysoki
Phua 2005	2 lata	0/639	0,0	3/642	0,5	0,14 [0,01; 1,53]	-0,01 [-0,02; -0,0002]	214,32 [62,83; 4 149,38]	wysoki
Phua 2009	2 lata	3/5263	0,1	52/5256	1,0	0,06 [0,02; 0,17]	-0,01 [-0,01; -0,01]	107,26 [80,46; 146,09]	wysoki
Vesikari 2007	2 lata	41/2572	1,6	128/1302	9,8	0,16 [0,11; 0,23]	-0,08 [-0,10; -0,07]	12,14 [9,97; 15,05]	wysoki
Wynik metaanalizy	2 lata	58/8972	0,7	217/7450	2,9	0,15 [0,11; 0,20]	-0,029 [-0,034; -0,024]	34,57 [29,89; 40,98]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,912076 (df = 3) P = 0,2711									
Okres obserwacji do 3 lat									
Phua 2009	3 lata	3/5263	0,1	67/5256	1,3	0,04 [0,01; 0,13]	-0,012 [-0,016; -0,009]	82,12 [63,98; 106,76]	wysoki

8.5. Ocena bezpieczeństwa

8.5.1. Zgony

W 18 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informację o liczbie zgonów. Tylko w 7 badaniach odnotowano jakiegokolwiek zgony (łącznie 21 zgonów w grupie RV1 (0,16% dzieci) oraz 14 zgonów w grupie placebo (0,13% dzieci)). Żadnego z przypadków nie oceniono jako związany ze szczepieniem. W badaniach wskazano następujące przyczyny zgonów w grupie RV1: asfiksja (2 przypadki), utonięcie, zakażenie OUN, odoskrzelowe zapalenie płuc, dysplazja korowa, krwotok wewnątrzczaszkowy, zapalenie opon mózgowych, niewydolność wielonarządowa (6 zgonów; Li 2014), zatrucie salmonellą (1 zgon; Anh 2011a), białaczka i krwotok podpajęczynówkowy (2 zgony; Phua 2005), zespół nagłego zgonu niemowląt (1 zgon; Phua 2009), bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc (2 przypadki), zwężenie zastawki aortalnej, zapalenie oskrzelików, odoskrzelowe zapalenie płuc, gorączka krwotoczna denga, bakteryjne zapalenie wsierdza, wgłobienie, zaburzenia oddychania, sepsa i wstrząs septyczny (wskazano 11 przyczyn 10 zgonów; Tregnaghi 2011) (w pracy Salinas 2005 nie podano przyczyny 1 zgonu w grupie RV1) i w grupie placebo: histiocytoza, ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), niewydolność wielonarządowa, biegunka i niewydolność wielonarządowa, wrodzona wada serca, niewydolność oddechowa, stłuczenie mózgu, krwotok podpajęczynówkowy, złamanie czaszki, krwiak mózgu i przepuklina mózgu (7 zgonów w tym jeden z niewiadomych przyczyn; Li 2014), zapalenie oskrzelików (1 zgon; Omenaca 2012), zapalenie płuc, zaburzenia metaboliczne, choroba śródmiąższowa płuc (3 zgony; Phua 2009), obrzęk uogólniony (1 zgon; Salinas 2005), bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niewydolność wielonarządowa (2 zgony; Tregnaghi 2011).

W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (wyniki dla parametrów względnych) albo nie odnotowano żadnego zgonu w okresie obserwacji od 1 miesiąca (po 2 dawce szczepionki) do 2. roku życia dziecka. Kumulacja wyników 6 badań, w których raportowano co najmniej jeden zgon w jednej z grup, nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy RV1 a placebo (RR=1,06 [0,55; 2,08]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 15, Rysunek 10).

Rysunek 10. Zgony dla porównania RV1 vs PLC

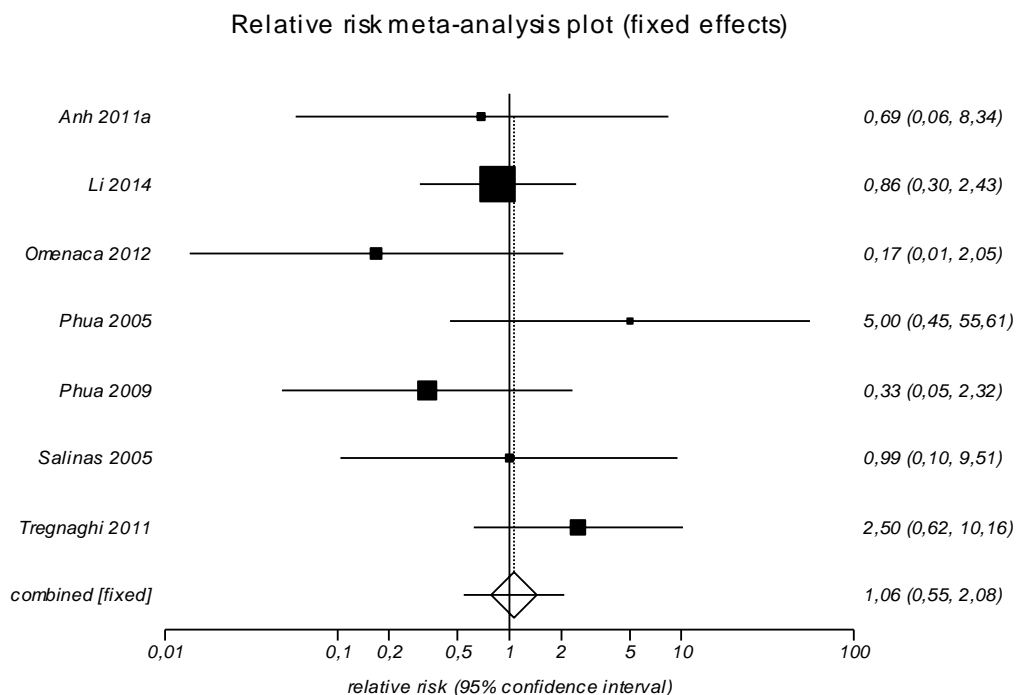


Tabela 15. Zgony dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/281	0,4	0/64	0,0	0,69 [0,06; 8,34]	0,00 [-0,05; 0,03]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	0/279	0,0	0/73	0,0	-	-	-	-
badanie 101555	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
badanie 104021	do 4 mies.	0/161	0,0	0/48	0,0	-	-	-	-
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	0/209	0,0	0/108	0,0	-	-	-	-
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	0/508	0,0	0/257	0,0	-	-	-	-
Kerdpanich 2010	do 2 mies.*	0/174	0,0	0/26	0,0	-	-	-	-
Kim 2012	do 2 mies.*	0/508	0,0	0/176	0,0	-	-	-	-
Li 2014	do 21 mies.	6/1666	0,4	7/1667	0,4	0,86 [0,30; 2,43]	0,00 [-0,005; 0,004]	NS	wysoki
Omenaca 2012	do 1 mies.*	0/670	0,0	1/339	0,3	0,17 [0,01; 2,05]	0,00 [-0,02; -0,0002]	NNT=272,26 [47,16; 6 493,51]	wysoki
Phua 2005	do 18 mies. życia	2/653	0,3	0/653	0,0	5,00 [0,45; 55,61]	0,003 [-0,003; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2009	do 2 r.ż.	1/5263	<0,1	3/5256	0,1	0,33 [0,05; 2,32]	0,00 [-0,002; 0,001]	NS	wysoki
Rivera 2011	do 7 tyg.*	0/100	0,0	0/100	0,0	-	-	-	-
Rota-041	do 2 mies.*	0/103	0,0	0/52	0,0	-	-	-	-
Salinas 2005	do 1 r.ż.	1/540	0,2	1/537	0,2	0,99 [0,10; 9,51]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	10/4376	0,2	2/2192	0,1	2,50 [0,62; 10,16]	0,00 [-0,0012; 0,0035]	NS	wysoki
Vesikari 2007	do 2 r.ż.	0/2646	0,0	0/1348	0,0	-	-	-	-
Vesikari 2011	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
Wynik metaanalizy	do 2 lat	21/13449	0,2	14/10708	0,1	1,06 [0,55; 2,08]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,733653 (df = 6) P = 0,5784									

* - od podania 2. dawki szczepionki

8.5.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń lub działań niepożądanych

W 18 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informację dotyczącą liczby osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (wyniki dla parametrów względnych) albo nie odnotowano utraty żadnego z uczestników z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji od 1. miesiąca (po 2 dawce szczepionki) do 2. roku życia dziecka. Kumulacja wyników 14 badań, w których raportowano co najmniej jedną utratę z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy RV1 a placebo (RR=0,89 [0,60; 1,32]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 16, Rysunek 11).

Tylko w jednym z badań (Vesikari 2007) wskazano, iż czworo z 2 646 dzieci w grupie RV1 i jedno z 1 348 dzieci w grupie placebo utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, które były ocenione jako związane ze szczepieniem, czyli z powodu tzw. działań niepożądanych (RR=2,04 [0,31; 13,55]; RD=0,001 [-0,003; 0,003]). W pozostałych badaniach zdarzenia niepożądane, z powodu których utracono dzieci z badania, nie były ocenione jako związane ze szczepieniem lub nie podano informacji odnośnie ich związku ze szczepieniem.

W jednym spośród 14 badań klinicznych (Phua 2005), w których utracono z badania co najmniej jedno dziecko z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wskazano, iż żadne z tych zdarzeń nie było ocenione jako ciężkie działanie niepożądane związane ze szczepieniem. Dodatkowo w badaniu 101555 wskazano, iż nie wystąpił żaden przypadek utraty z badania z powodu ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem.

Rysunek 11. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV1 vs PLC

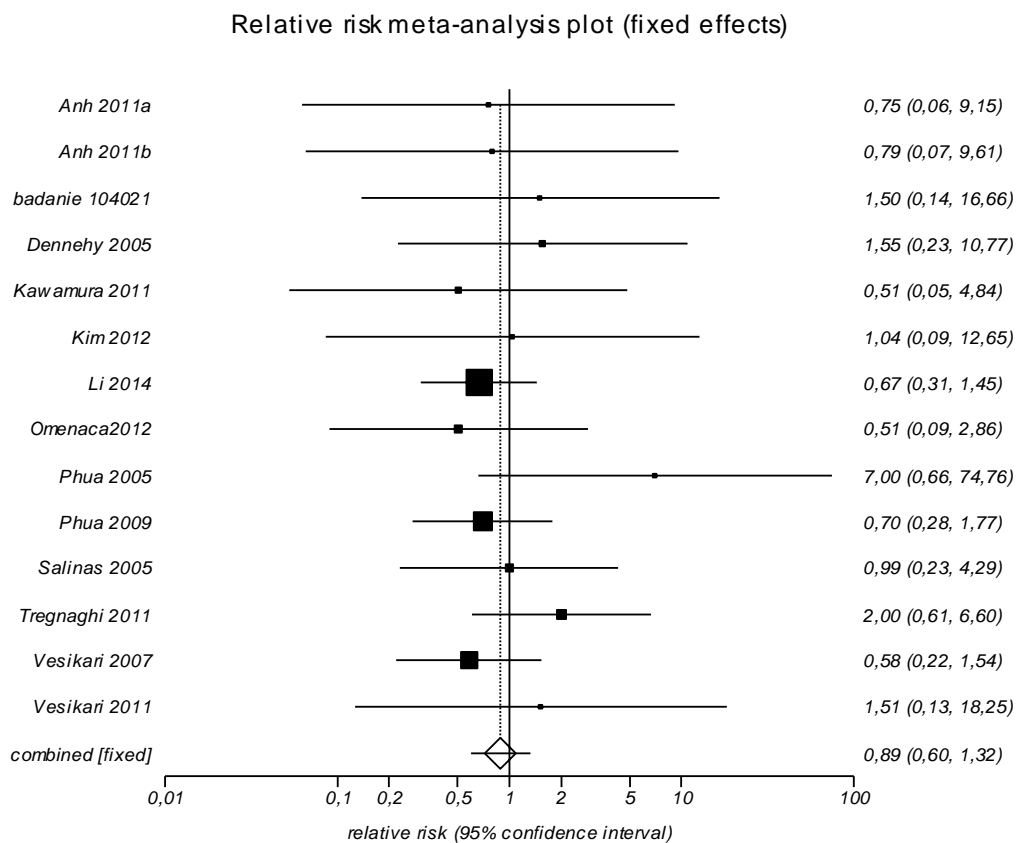


Tabela 16. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/300	0,3	0/75	0,0	0,75 [0,06; 9,15]	0,00 [-0,04; 0,02]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	1/297	0,3	0/78	0,0	0,79 [0,07; 9,61]	0,00 [-0,04; 0,02]	NS	wysoki
badanie 101555	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
badanie 104021	do 4 mies.	2/161	1,2	0/48	0,0	1,50 [0,14; 16,66]	0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	3/209	1,4	1/108	0,9	1,55 [0,23; 10,77]	0,01 [-0,04; 0,03]	NS	wysoki
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	1/508	0,2	1/257	0,4	0,51 [0,05; 4,84]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	do 2 mies.*	0/174	0,0	0/26	0,0	-	-	-	-
Kim 2012	do 2 mies.*	1/508	0,2	0/176	0,0	1,04 [0,09; 12,65]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Li 2014	do 2 lat	10/1666	0,6	15/1667	0,9	0,67 [0,31; 1,45]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	wysoki
Omenaca 2012	do 1 mies.*	2/670	0,3	2/339	0,6	0,51 [0,09; 2,86]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2005	do 18 mies. życia	3/653	0,5	0/653	0,0	7,00 [0,66; 74,76]	0,005 [0,0003; 0,02]	NNH=217,82 [64,00; 3 937,01]	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Phua 2009	do 2 r.ż.	7/5263	0,1	10/5256	0,2	0,70 [0,28; 1,77]	-0,001 [-0,002; 0,001]	NS	wysoki
Rivera 2011	do 7 tyg.*	0/100	0,0	0/100	0,0	-	-	-	-
Rota-041	do 2 mies.*	0/103	0,0	0/52	0,0	-	-	-	-
Salinas 2005	do 1 r.ż.	3/540	0,6	3/537	0,6	0,99 [0,23; 4,29]	<-0,0001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	12/4376	0,3	3/2192	0,1	2,00 [0,61; 6,60]	0,001 [-0,001; 0,004]	NS	wysoki
Vesikari 2007	do 2 r.ż.	8/2646	0,3	7/1348	0,5	0,58 [0,22; 1,54]	-0,002 [-0,01; 0,002]	NS	wysoki
Vesikari 2011	do 1 mies.*	1/100	1,0	0/50	0,0	1,51 [0,13; 18,25]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	55/17897	0,3	42/12784	0,3	0,89 [0,60; 1,32]	0,00 [-0,002; 0,001]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,834208 (df = 13) P = 0,952									

* - od podania 2 dawki szczepionki

8.5.3. Zdarzenia lub działania niepożądane ogółem

W 16 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informację dotyczącą liczby dzieci, u których wystąpiły niespodziewane zdarzenia niepożądane (raportowane spontanicznie) w okresie obserwacji wynoszącym do 31 dni lub do 43 dni po każdej dawce szczepionki/placebo. Tylko w dwóch pracach (Li 2014, Omenaca 2012) stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w grupie placebo w porównaniu z RV1, podczas gdy w pozostałych 14 pracach nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja wyników 16 badań, nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy RV1 a placebo (RR=0,94 [0,87; 1,01]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność między wynikami badań, której przyczyn nie udało się ustalić (Tabela 17, Rysunek 12).

Rysunek 12. Niespodziewane AE ogółem dla porównania RV1 vs PLC

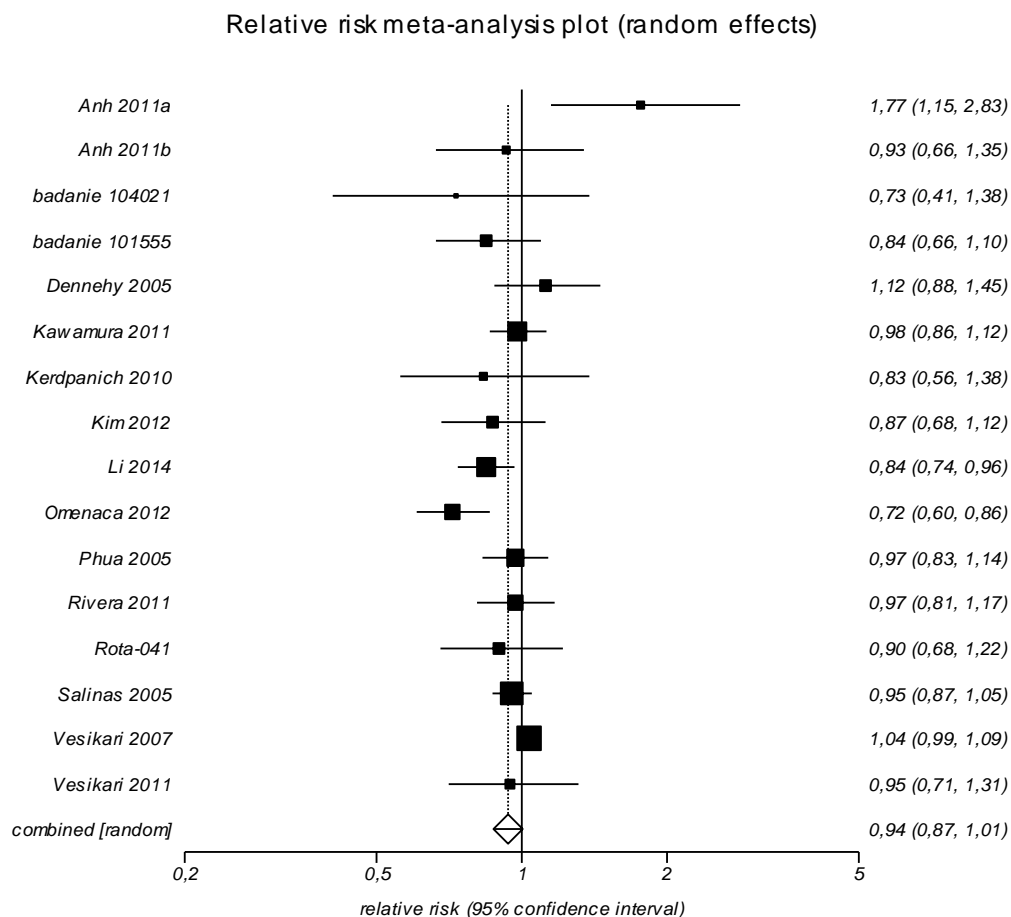


Tabela 17. Niespodziewane AE ogółem dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	31 dni	113/300	37,7	16/75	21,3	1,77 [1,15; 2,83]	0,16 [0,05; 0,26]	NNH=6,12 [3,83; 21,88]	wysoki
Anh 2011b (WNM)	31 dni	92/297	31,0	26/78	33,3	0,93 [0,66; 1,35]	-0,02 [-0,15; 0,09]	NS	wysoki
badanie 104021	31 dni	27/161	16,8	11/48	22,9	0,73 [0,41; 1,38]	-0,06 [-0,21; 0,06]	NS	wysoki
Dennehy 2005	43 dni	104/209	49,8	48/108	44,4	1,12 [0,88; 1,45]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS	wysoki
Kawamura 2011	31 dni	279/508	54,9	144/257	56,0	0,98 [0,86; 1,12]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	31 dni	67/174	38,5	12/26	46,2	0,83 [0,56; 1,38]	-0,08 [-0,28; 0,11]	NS	wysoki
Kim 2012	31 dni	148/508	29,1	59/176	33,5	0,87 [0,68; 1,12]	-0,04 [-0,13; 0,03]	NS	wysoki
Li 2014	31 dni	310/1666	18,6	368/1667	22,1	0,84 [0,74; 0,96]	-0,03 [-0,06; -0,01]	NNT=28,83 [16,13; 135,94]	wysoki
Omenaca 2012	31 dni	196/670	29,3	138/339	40,7	0,72 [0,60; 0,86]	-0,11 [-0,18; -0,05]	NNT=8,73 [5,64; 19,08]	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR	RD	NNT/NNH	GRADE
		n/N	%	n/N	%	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	
Phua 2005	43 dni	208/653	31,9	214/653	32,8	0,97 [0,83; 1,14]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Rivera 2011	31 dni	69/100	69,0	71/100	71,0	0,97 [0,81; 1,17]	-0,02 [-0,15; 0,11]	NS	wysoki
badanie 101555	31 dni	59/100	59,0	35/50	70,0	0,84 [0,66; 1,10]	-0,11 [-0,26; 0,06]	NS	wysoki
Rota-041	43 dni	55/103	53,4	31/52	59,6	0,90 [0,68; 1,22]	-0,06 [-0,22; 0,10]	NS	wysoki
Salinas 2005	43 dni	328/540	60,7	342/537	63,7	0,95 [0,87; 1,05]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	wysoki
Vesikari 2007	31 dni	1686/2646	63,7	828/1348	61,4	1,04 [0,99; 1,09]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
Vesikari 2011	31 dni	53/100	53,0	28/50	56,0	0,95 [0,71; 1,31]	-0,03 [-0,19; 0,14]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	31 lub 43 dni	3794/8735	43,4	2371/5564	42,6	0,94 [0,87; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 34,144624 (df = 15) P = 0,0032									

W 7 badaniach klinicznych podano dodatkowo informację dotyczącą liczby dzieci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia te raportowano w okresie obserwacji wynoszącym do 31 dni po każdej dawce szczepionki/placebo. W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja wyników 7 badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RV1 a placebo (RR=0,97 [0,93; 1,02]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 18, Rysunek 13).

Rysunek 13. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV1 vs PLC

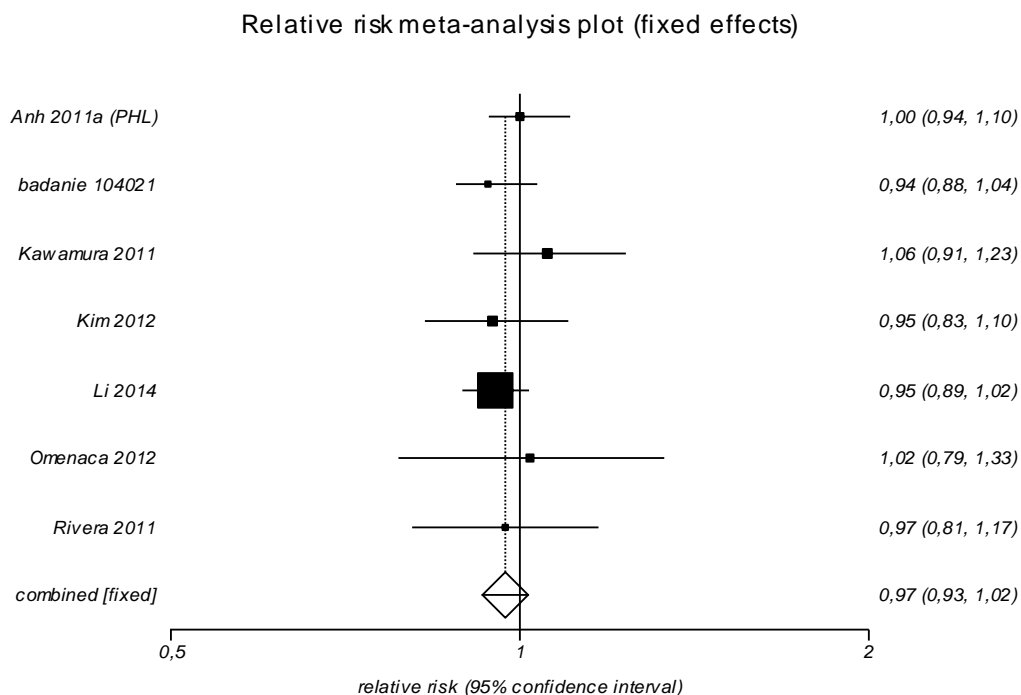


Tabela 18. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	31 dni	276/300	92,0	69/75	92,0	1,00 [0,94; 1,10]	0,00 [-0,06; 0,09]	NS	wysoki
badanie 104021	31 dni	148/161	91,9	47/48	97,9	0,94 [0,88; 1,04]	-0,06 [-0,12; 0,03]	NS	wysoki
Kawamura 2011	31 dni	261/508	51,4	125/257	48,6	1,06 [0,91; 1,23]	0,03 [-0,05; 0,10]	NS	wysoki
Kim 2012	31 dni	290/508	57,1	106/176	60,2	0,95 [0,83; 1,10]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS	wysoki
Li 2014	31 dni	838/1666	50,3	880/1667	52,8	0,95 [0,89; 1,02]	-0,02 [-0,06; 0,01]	NS	wysoki
Omenaca 2012	31 dni	133/670	19,9	66/339	19,5	1,02 [0,79; 1,33]	0,004 [-0,05; 0,05]	NS	wysoki
Rivera 2011	31 dni	69/100	69,0	71/100	71,0	0,97 [0,81; 1,17]	-0,02 [-0,15; 0,11]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	31 dni	2015/3913	51,5	1364/2662	51,2	0,97 [0,93; 1,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,486188 (df = 6) P = 0,7458									

W jednej z prac (Omenaca 2012), w której uczestniczyły wyłącznie wcześniaki, podano także informację odnośnie liczby dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem/placebo. W badaniu tym wykazano, iż działania niepożądane związane ze szczepieniem/placebo wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie placebo względem RV1 (RR=0,64 [0,45; 0,93]).

8.5.4. Ciężkie zdarzenia lub działania niepożądane

W 18 badaniach klinicznych podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W trzech pracach (Li 2014, Kim 2012, Phua 2009) stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie placebo w porównaniu z RV1, podczas gdy w pozostałych pracach nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja ilościowa wyników 18 prac wykazała znamienne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo w okresie obserwacji wynoszącym od 1 miesiąca (po 2 dawce szczepionki) do 2 roku życia dziecka (RR=0,87 [0,78; 0,97]) (Tabela 19, Rysunek 14).

Rysunek 14. Ciężkie AE dla porównania RV1 vs PLC

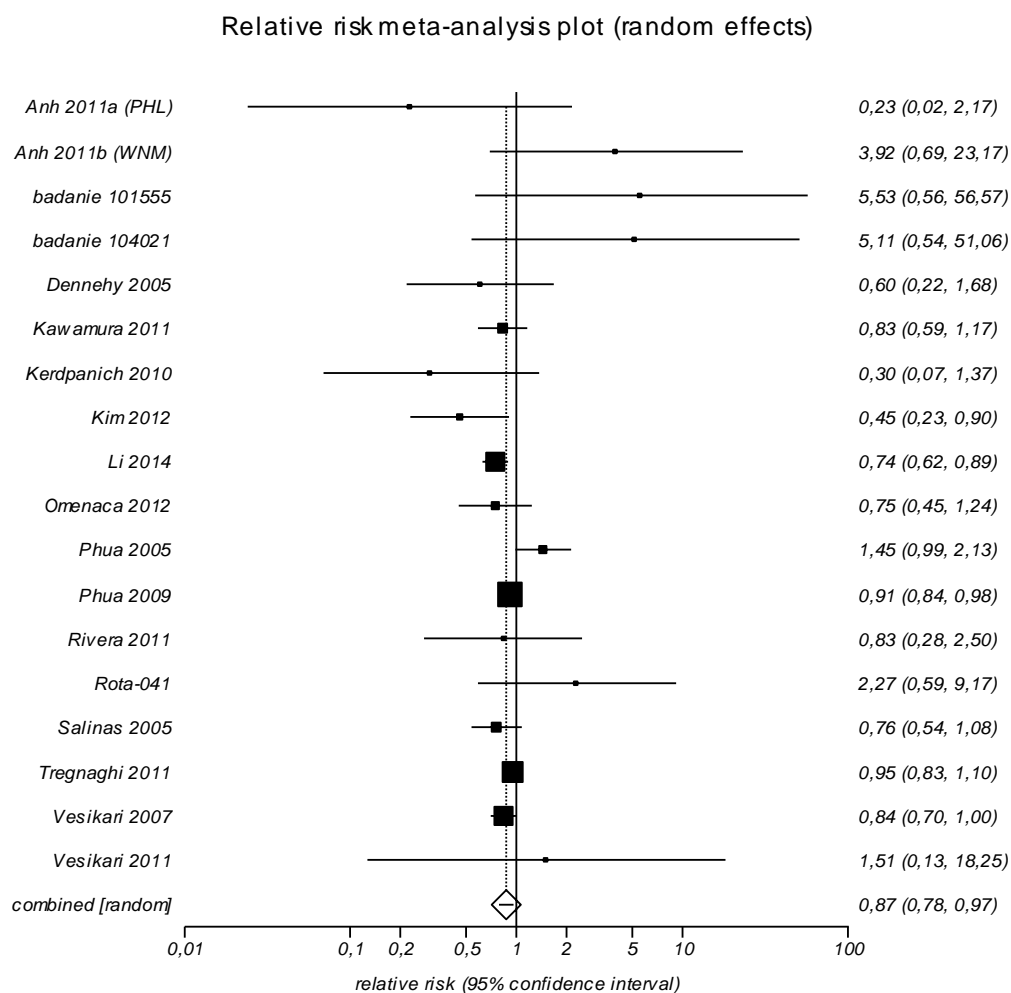


Tabela 19. Ciężkie AE dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/281	0,4	1/64	1,6	0,23 [0,02; 2,17]	-0,01 [-0,08; 0,01]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	15/279	5,1	1/73	1,4	3,92 [0,69; 23,17]	0,04 [-0,02; 0,08]	NS	wysoki
badanie 101555	do 1 mies.*	5/100	5,0	0/50	0,0	5,53 [0,56; 56,57]	0,04 [-0,01; 0,13]	NS	wysoki
badanie 104021	do 4 mies.	8/161	5,0	0/48	0,0	5,11 [0,54; 51,06]	0,04 [-0,03; 0,09]	NS	wysoki
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	7/209	3,3	6/108	5,6	0,60 [0,22; 1,68]	-0,02 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	72/508	14,2	44/257	17,1	0,83 [0,59; 1,17]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	do 2 mies.*	4/174	2,3	2/26	7,7	0,30 [0,07; 1,37]	-0,05 [-0,22; 0,01]	NS	wysoki
Kim 2012	do 2 mies.*	17/508	3,3	13/176	7,4	0,45 [0,23; 0,90]	-0,04 [-0,09; -0,01]	NNT=24,75 [11,04; 214,32]	wysoki
Li 2014	do 2 lat	183/166	11,0	246/1667	14,8	0,74 [0,62; 0,89]	-0,04 [-0,06; -0,02]	NNT=26,51 [16,52; 66,52]	wysoki
Omenaca 2012	do 1 mies.*	34/670	5,1	23/339	6,8	0,75 [0,45; 1,24]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2005	do 18 mies. życia	58/653	8,9	40/653	6,1	1,45 [0,99; 2,13]	0,03 [-0,001; 0,06]	NS	wysoki
Phua 2009	do 2 r.ż.	1001/5359	18,7	1098/5349	20,5	0,91 [0,84; 0,98]	-0,02 [-0,03; -0,003]	NNT=54,10 [29,83; 290,19]	wysoki
Rivera 2011	do 7 tyg.*	5/100	5,0	6/100	6,0	0,83 [0,28; 2,50]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	wysoki
Rota-041	do 2 mies.*	9/103	8,7	2/52	3,8	2,27 [0,59; 9,17]	0,05 [-0,05; 0,13]	NS	wysoki
Salinas 2005	do 1 r.ż.	49/540	9,1	64/537	11,9	0,76 [0,54; 1,08]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	505/4376	11,5	265/2192	12,1	0,95 [0,83; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Vesikari 2007	do 2 r.ż.	290/2646	11,0	176/1348	13,1	0,84 [0,71; 1,001]	-0,02 [-0,04; <0,0001]	NS	wysoki
Vesikari 2011	do 1 mies.*	1/100	1,0	0/50	0,0	1,51 [0,13; 18,25]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	2264/18433	12,3	1987/13089	15,2	0,87 [0,78; 0,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 26,442029 (df = 17) P = 0,0668									

* - od podania 2 dawki szczepionki

W 18 badaniach klinicznych podano także informacje dotyczące liczby dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem. W 9 pracach odnotowano takie zdarzenia,

natomiast w pozostałych 9 badaniach klinicznych ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem nie wystąpiły u żadnego niemowlęcia, ani w grupie badanej, ani w grupie kontrolnej.

W wyniku kumulacji danych z 9 badań klinicznych, w których wystąpił co najmniej jeden przypadek ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RV1 a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=1,51 [0,73; 3,13]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 20, Rysunek 15).

Rysunek 15. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV1 vs PLC

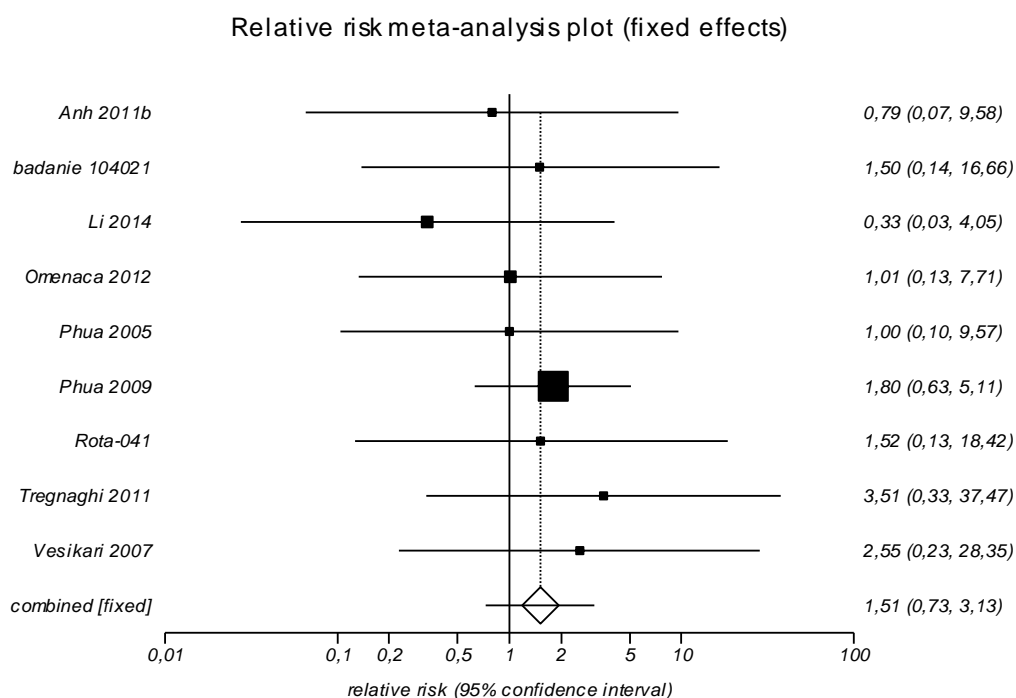


Tabela 20. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	0/300	0,0	0/75	0,0	-	-	-	-
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	1/279	0,3	0/73	0,0	0,79 [0,07; 9,58]	0,00 [-0,04; 0,03]	NS	wysoki
badanie 101555	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
badanie 104021	do 4 mies.	2/161	1,2	0/48	0,0	1,50 [0,14; 16,66]	0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	0/209	0,0	0/108	0,0	-	-	-	-
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	0/508	0,0	0/257	0,0	-	-	-	-
Kerdpanich 2010	do 2 mies.*	0/174	0,0	0/26	0,0	-	-	-	-
Kim 2012	do 2 mies.*	0/508	0,0	0/176	0,0	-	-	-	-
Li 2014	do 2 lat	0/166	0,0	1/1667	0,0	0,33 [0,03; 4,05]	0,00 [-0,004; 0,001]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Omenaca 2012	do 1 mies.*	2/670	0,3	1/339	0,3	1,01 [0,13; 7,71]	<0,0001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2005	do 18 mies. życia	1/653	0,2	1/653	0,2	1,00 [0,10; 9,57]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2009	do 2 r.ż.	9/5359	0,2	5/5349	0,1	1,80 [0,63; 5,11]	0,0007 [-0,001; 0,002]	NS	wysoki
Rivera 2011	do 7 tyg.*	0/100	0,0	0/100	0,0	-	-	-	-
Rota-041	do 2 mies.*	1/103	1,0	0/52	0,0	1,52 [0,13; 18,42]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	wysoki
Salinas 2005	do 1 r.ż.	0/540	0,0	0/537	0,0	-	-	-	-
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	3/4376	0,1	0/2192	0,0	3,51 [0,33; 37,47]	0,00 [-0,001; 0,002]	NS	wysoki
Vesikari 2007	do 2 r.ż.	2/2646	0,1	0/1348	0,0	2,55 [0,23; 28,35]	0,00 [-0,002; 0,003]	NS	wysoki
Vesikari 2011	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
Wynik metaanalizy	do 2 lat	18/13446	0,1	11/10705	0,1	1,51 [0,73; 3,13]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,728084 (df = 8) P = 0,9882									

* - od podania 2 dawki szczepionki

8.5.5. Wgłobienie

W 11 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informację o liczbie dzieci, u których wystąpiło wgłobienie. Tylko w 6 pracach odnotowano jakikolwiek przypadek wgłobienia w jednej z grup (łącznie wgłobienie wystąpiło u 16 (0,11%) spośród 14 765 dzieci w grupie RV1 oraz u 9 (0,08%) spośród 11 164 dzieci w grupie placebo). Żadnego z przypadków nie oceniono jako związany ze szczepieniem, z wyjątkiem jednego przypadku w badaniu 104021. W żadnej z prac nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego, albo nie odnotowano przypadku wgłobienia w okresie obserwacji od 1 miesiąca (po 2 dawce szczepionki) do 2 roku życia dziecka. Kumulacja wyników 6 badań, gdzie raportowano wystąpienie wgłobienia przynajmniej w jednej grupie, nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy RV1 a placebo (RR=1,26 [0,58; 2,75]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 21, Rysunek 16).

Rysunek 16. Wgłobienie dla porównania RV1 vs PLC

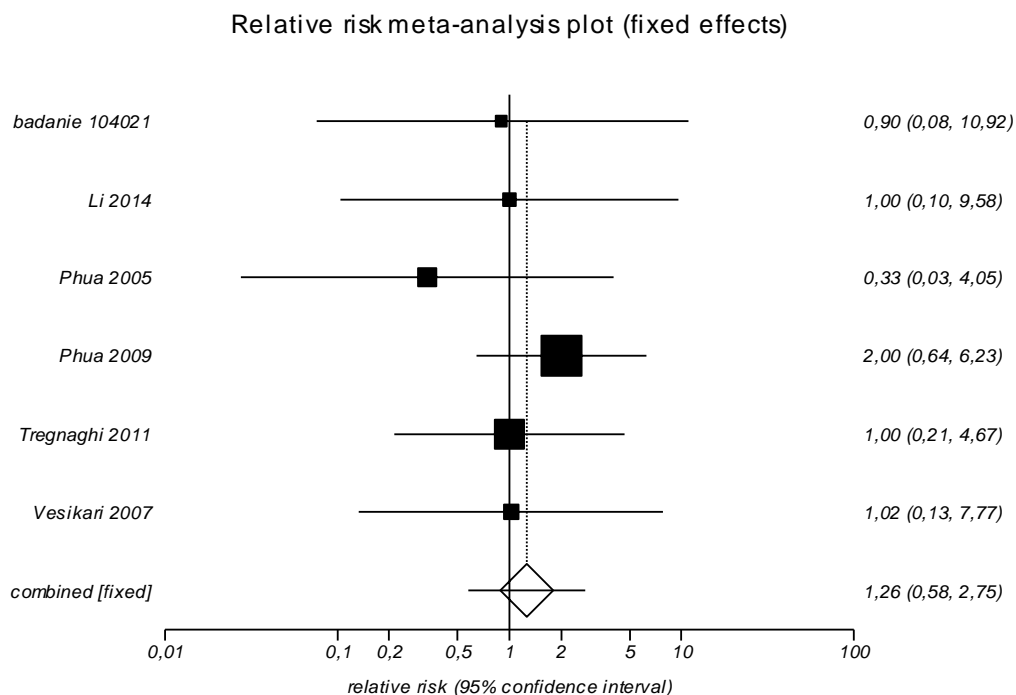


Tabela 21. Wgłobienie dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
badanie 104021	do 4 mies.	1/161	0,6	0/48	0,0	0,90 [0,08; 10,92]	0,00 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	0/209	0,0	0/108	0,0	-	-	-	-
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	0/508	0,0	0/257	0,0	-	-	-	-
Li 2014	do 2 lat	1/1666	0,1	1/1667	0,1	1,00 [0,11; 9,58]	0,00 [-0,003; 0,003]	NS	wysoki
Omenaca 2012	do 1 mies.*	0/670	0,0	0/339	0,0	-	-	-	-
Phua 2005	do 18 mies. życia	0/653	0,0	1/653	0,2	0,33 [0,03; 4,05]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	wysoki
Phua 2009	do 2 r.ż.	8/5263	0,2	4/5256	0,1	2,00 [0,64; 6,23]	0,00 [-0,001; 0,002]	NS	wysoki
Rivera 2011	do 7 tyg.*	0/100	0,0	0/100	0,0	-	-	-	-
Salinas 2005	do 1 r.ż.	0/540	0,0	0/537	0,0	-	-	-	-
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	4/4376	0,1	2/2192	0,1	1,00 [0,22; 4,67]	0,00 [-0,002; 0,002]	NS	wysoki
Vesikari 2007	do 2 r.ż.	2/2646	0,1	1/1348	0,1	1,02 [0,13; 7,77]	0,00 [-0,004; 0,002]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	16/14765	0,1	9/11164	0,1	1,26 [0,58; 2,75]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,399763 (df = 5) P = 0,9243									

* - od podania 2 dawki szczepionki

8.5.6. Spodziewane zdarzenia niepożądane

W 14 pracach podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których wystąpiły spodziewane zdarzenia niepożądane. Poszczególne zdarzenia niepożądane (kaszel/katar, biegunka, gorączka, rozdrażnienie, utrata apetytu, wymioty) raportowano w 6 badaniach w okresie do 8 dni po podaniu każdej dawki szczepionki/placebo (Anh 2011a, Anh 2011b, Li 2014, Kawamura 2011, Kim 2012, Vesikari 2007), natomiast w 8 pracach do 15 dni po podaniu każdej dawki szczepionki/placebo. Gorączkę definiowano jako temperaturę ≥ 38 stopni Celcjusza w pomiarze rektalnym (Anh 2011 (Filipiny), badanie 101555, Dennehy 2005, Kerdpanich 2010, Phua 2005, Salinas 2005, Vesikari 2011) lub $\geq 37,5$ stopni Celcjusza w pomiarze wykonywanym pod pachą (Anh 2011 (Wietnam), Kawamura 2011, Kim 2012, Li 2014, Omenaca 2012, Rota-041, Vesikari 2007). W badaniu 104021 wyniki przedstawiono łącznie dla szczepionki Rotarix (schemat dwudawkowy) i dla szczepień towarzyszących (schemat 3-dawkowy), dlatego wyników tego badania nie uwzględniono w analizie.

Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka kaszlu/kataru (RR=0,94 [0,90; 0,99]) oraz gorączki (RR=0,94 [0,90; 0,99]) w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo w okresie do 15 dni zaszczepieniu. W przypadku pozostałych spodziewanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do żadnego z raportowanych spodziewanych zdarzeń niepożądanych (Tabela 22). Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i nie była oceniona jako związana ze szczepieniem.

Tabela 22. Spodziewane AE dla porównania RV1 vs PLC

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Kaszel/katar									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	151/300	50,3	40/75	53,3	0,94 [0,76; 1,22]	-0,03 [-0,15; 0,10]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	108/297	36,4	21/78	26,9	1,35 [0,93; 2,04]	0,09 [-0,03; 0,20]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	78/100	78,0	38/50	76,0	1,03 [0,86; 1,27]	0,02 [-0,12; 0,17]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	108/209	51,7	60/108	55,6	0,93 [0,76; 1,16]	-0,04 [-0,15; 0,08]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	184/508	36,2	92/257	35,8	1,01 [0,83; 1,24]	0,004 [-0,07; 0,08]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	87/174	50,0	12/26	46,2	1,08 [0,74; 1,77]	0,04 [-0,16; 0,23]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	180/508	35,4	66/176	37,5	0,94 [0,76; 1,19]	-0,02 [-0,10; 0,06]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	313/1513	20,7	366/1514	24,2	0,86 [0,75; 0,98]	-0,03 [-0,06; -0,01]	NNT=28,68 [15,49; 194,10]	wysoki

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Phua 2005	15 dni	207/653	31,7	224/653	34,3	0,92 [0,79; 1,08]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	48/100	48,0	30/52	57,7	0,83 [0,62; 1,15]	-0,10 [-0,26; 0,07]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	423/540	78,3	437/537	81,4	0,96 [0,91; 1,02]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	wysoki
Vesikari 2007	8 dni	366/914	40,0	205/490	41,8	0,96 [0,84; 1,09]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS	wysoki
Vesikari 2011	15 dni	55/100	55,0	29/50	58,0	0,95 [0,72; 1,30]	-0,03 [-0,19; 0,14]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	8 lub 15 dni	2308/5916	39,0	1620/4066	39,8	0,94 [0,90; 0,99]	-0,02 [-0,04; -0,004]	NNT=43,78 [24,18; 230,47]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,060913 (df = 12) P = 0,7804									
Biegunka									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	14/300	4,7	7/75	9,3	0,50 [0,22; 1,18]	-0,05 [-0,14; 0,01]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	30/297	10,1	9/78	11,5	0,88 [0,45; 1,77]	-0,01 [-0,11; 0,05]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	11/100	11,0	7/50	14,0	0,79 [0,34; 1,88]	-0,03 [-0,16; 0,08]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	23/209	11,0	14/108	13,0	0,85 [0,46; 1,58]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	43/508	8,5	14/257	5,4	1,55 [0,88; 2,78]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	10/174	5,7	1/26	3,8	1,49 [0,27; 8,98]	0,02 [-0,13; 0,08]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	20/508	3,9	7/176	4,0	0,99 [0,44; 2,26]	-0,0004 [-0,04; 0,03]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	127/1513	8,4	123/1514	8,1	1,03 [0,82; 1,31]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	9/203	4,4	5/100	5,0	0,89 [0,32; 2,48]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	31/653	4,7	17/653	2,6	1,82 [1,03; 3,24]	0,02 [0,001; 0,04]	NNH=46,64 [23,20; 942,51]	wysoki
Rota-041	15 dni	9/100	9,0	9/52	17,3	0,52 [0,23; 1,21]	-0,08 [-0,22; 0,02]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	77/540	14,3	85/537	15,8	0,90 [0,68; 1,20]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS	wysoki
Vesikari 2007	8 dni	38/914	4,2	20/490	4,1	1,02 [0,60; 1,72]	0,001 [-0,02; 0,02]	NS	wysoki
Vesikari 2011	15 dni	9/100	9,0	4/50	8,0	1,13 [0,39; 3,34]	0,01 [-0,11; 0,10]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	8 lub 15 dni	451/6119	7,4	322/4166	7,7	1,01 [0,88; 1,16]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 12,500041 (df = 13) P = 0,4871									

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Gorączka									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	276/300	92,0	69/75	92,0	1,00 [0,94; 1,10]	0,00 [-0,06; 0,09]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	250/297	84,2	67/78	85,9	0,98 [0,90; 1,11]	-0,02 [-0,09; 0,08]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	47/100	47,0	24/50	48,0	0,98 [0,70; 1,42]	-0,01 [-0,18; 0,16]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	65/209	31,1	38/108	35,2	0,88 [0,64; 1,23]	-0,04 [-0,15; 0,07]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	62/508	12,2	22/257	8,6	1,43 [0,91; 2,26]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	65/174	37,4	7/26	26,9	1,39 [0,78; 2,79]	0,10 [-0,10; 0,26]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	67/508	13,2	18/176	10,2	1,29 [0,80; 2,11]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	83/1513	5,5	104/1514	6,9	0,80 [0,60; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,003]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	54/203	26,6	29/100	29,0	0,92 [0,63; 1,35]	-0,02 [-0,14; 0,08]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	275/653	42,1	296/653	45,3	0,93 [0,82; 1,05]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	17/100	17,0	8/52	15,4	1,11 [0,53; 2,38]	0,02 [-0,12; 0,13]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	406/540	75,2	425/537	79,1	0,95 [0,89; 1,01]	-0,04 [-0,09; 0,01]	NS	wysoki
Vesikari 2007	8 dni	310/914	33,9	192/490	39,2	0,87 [0,75; 1,00]	-0,05 [-0,11; <0,0001]	NNT=18,99 [9,4; 18518,5]	wysoki
Vesikari 2011	15 dni	7/100	7,0	4/50	8,0	0,88 [0,29; 2,72]	-0,01 [-0,13; 0,07]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	8 lub 15 dni	1984/6119	32,4	1303/4166	31,3	0,94 [0,90; 0,99]	-0,02 [-0,03; -0,002]	NNT=56,55 [30,39; 406,34]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 11,959127 (df = 13) P = 0,531									
Rozdrażnienie									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	171/300	57,0	40/75	53,3	1,07 [0,86; 1,38]	0,04 [-0,09; 0,16]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	192/297	64,6	48/78	61,5	1,05 [0,88; 1,30]	0,03 [-0,08; 0,15]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	51/100	51,0	22/50	44,0	1,16 [0,82; 1,71]	0,07 [-0,10; 0,23]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	157/209	75,1	85/108	78,7	0,95 [0,85; 1,09]	-0,04 [-0,13; 0,07]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	261/508	51,4	125/257	48,6	1,06 [0,91; 1,23]	0,03 [-0,05; 0,10]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	127/174	73,0	21/26	80,8	0,90 [0,76; 1,19]	-0,08 [-0,21; 0,12]	NS	wysoki

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Kim 2012	8 dni	290/508	57,1	106/176	60,2	0,95 [0,83; 1,10]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	415/1513	27,4	448/1514	29,6	0,93 [0,83; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	133/203	65,5	66/100	66,0	0,99 [0,84; 1,19]	-0,01 [-0,12; 0,11]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	272/653	41,7	271/653	41,5	1,00 [0,88; 1,14]	0,002 [-0,05; 0,06]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	54/100	54,0	33/52	63,5	0,85 [0,65; 1,14]	-0,09 [-0,25; 0,07]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	441/540	81,7	444/537	82,7	0,99 [0,93; 1,04]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Vesikari 2007	8 dni	567/914	62,0	308/490	62,9	0,99 [0,91; 1,08]	-0,01 [-0,06; 0,05]	NS	wysoki
Vesikari 2011	15 dni	79/100	79,0	39/50	78,0	1,01 [0,86; 1,24]	0,01 [-0,12; 0,16]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	8 lub 15 dni	3210/6119	52,5	2056/4166	49,4	0,98 [0,95; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,040252 (df = 13) P = 0,9447									
Utrata apetytu									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	86/300	28,7	23/75	30,7	0,93 [0,65; 1,39]	-0,02 [-0,14; 0,09]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	75/297	25,3	17/78	21,8	1,16 [0,75; 1,86]	0,03 [-0,08; 0,13]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	36/100	36,0	11/50	22,0	1,64 [0,94; 2,98]	0,14 [-0,02; 0,28]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	105/209	50,2	50/108	46,3	1,09 [0,86; 1,40]	0,04 [-0,08; 0,15]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	81/508	15,9	33/257	12,8	1,24 [0,86; 1,81]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	72/174	41,4	13/26	50,0	0,83 [0,57; 1,33]	-0,09 [-0,28; 0,11]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	174/508	34,3	60/176	34,1	1,00 [0,80; 1,28]	0,002 [-0,08; 0,08]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	253/1513	16,7	250/1514	16,5	1,01 [0,86; 1,19]	0,00 [-0,02; 0,03]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	81/203	39,9	45/100	45,0	0,89 [0,68; 1,18]	-0,05 [-0,17; 0,07]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	219/653	33,5	206/653	31,5	1,06 [0,91; 1,24]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	38/100	38,0	22/52	42,3	0,90 [0,61; 1,37]	-0,04 [-0,21; 0,12]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	241/540	44,6	252/537	46,9	0,95 [0,83; 1,08]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	wysoki
Vesikari 2007	8 dni	310/914	33,9	161/490	32,9	1,03 [0,89; 1,21]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	wysoki

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Vesikari 2011	15 dni	30/100	30,0	18/50	36,0	0,83 [0,53; 1,36]	-0,06 [-0,22; 0,09]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	8 lub 15 dni	1801/6119	29,4	1161/4166	27,9	1,02 [0,95; 1,08]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,652237 (df = 13) P = 0,7987									
Wymioty									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	67/300	22,3	9/75	12,0	1,86 [1,01; 3,58]	0,10 [0,002; 0,18]	NNH=9,68 [5,54; 590,67]	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	66/297	22,2	13/78	16,7	1,33 [0,80; 2,31]	0,06 [-0,05; 0,14]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	21/100	21,0	9/50	18,0	1,17 [0,60; 2,37]	0,03 [-0,12; 0,15]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	34/209	16,3	27/108	25,0	0,65 [0,42; 1,02]	-0,09 [-0,19; 0,004]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	74/508	14,6	36/257	14,0	1,04 [0,72; 1,51]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	61/174	35,1	8/26	30,8	1,14 [0,67; 2,19]	0,04 [-0,16; 0,21]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	95/508	18,7	36/176	20,5	0,91 [0,65; 1,29]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	213/1513	14,1	232/1514	15,3	0,92 [0,77; 1,09]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	52/203	25,6	27/100	27,0	0,95 [0,64; 1,42]	-0,01 [-0,12; 0,09]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	57/653	8,7	58/653	8,9	0,98 [0,69; 1,39]	-0,002 [-0,03; 0,03]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	27/100	27,0	17/52	32,7	0,83 [0,51; 1,38]	-0,06 [-0,22; 0,09]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	133/540	24,6	129/537	24,0	1,03 [0,83; 1,27]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	wysoki
Vesikari 2007	8 dni	131/914	14,3	80/490	16,3	0,88 [0,68; 1,13]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	wysoki
Vesikari 2011	15 dni	28/100	28,0	10/50	20,0	1,40 [0,77; 2,67]	0,08 [-0,07; 0,21]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	8 lub 15 dni	1059/6119	17,3	691/4166	16,6	0,97 [0,89; 1,06]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 11,967137 (df = 13) P = 0,5303									

9. Wyniki analizy klinicznej dla porównania RotaTeq® vs placebo

9.1. Ciężkie rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem

W 5 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV5 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których stwierdzono ciężkie zapalenie żołądka i jelit. W 3 pracach (Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006) do oceny stopnia ciężkości objawów choroby wykorzystano 24-stopniową skalę Clark'a, w jednym badaniu (Zaman 2010) zastosowano 20-stopniową skalę Vesikari, natomiast w pracy Mo 2017 posłużono się obiema skalami. W 2 badaniach (Block 2007, Vesikari 2006) raportowano ciężkie przypadki RVGE wywołane wirusem o serotypach G1-G4, w badaniu Iwata 2013 raportowano ciężkie RVGE wywołane wirusem o serotypach G1-G4 i P1A[8] (w tym G9) oraz niezależnie od serotypu wirusa, natomiast w pracy Zaman 2010 oraz Mo 2017 odnotowywano każdy przypadek ciężkiego RVGE niezależnie od serotypu wirusa (Tabela 23).

Tabela 23. Definicja ciężkiego RVGE przejęta w poszczególnych badaniach dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Definicja ciężkiego RVGE
Block 2007	Epizod wywołany rotawirusem o serotypach G1, G2, G3 lub G4, > 16 pkt w skali Clark'a
Iwata 2013	Epizod wywołany przez wirus G1-G4 i P1A[8] oraz niezależnie od serotypu wirusa, > 16 pkt w skali Clark'a
Mo 2017	Epizod RVGE niezależnie od serotypu wirusa; ≥ 11 punktów w skali Vesikari; dodatkowo > 16 pkt w skali Clark'a
Vesikari 2006	Epizod wywołany rotawirusem o serotypach G1, G2, G3 lub G4, > 16 pkt w skali Clark'a
Zaman 2010	Epizod RVGE niezależnie od serotypu wirusa; ≥ 11 punktów w skali Vesikari

We wszystkich 5 pracach uwzględniono przypadki ciężkiego RVGE, które wystąpiły po ≥ 14 dniach od podania 3 dawki szczepionki/placebo (analiza PP). W 4 pracach, w których nasilenie objawów RVGE oceniano w skali Clark'a wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RV5 względem placebo. W badaniu Mo 2017 również wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RV5 względem placebo przy wykorzystaniu skali Vesikari. W badaniu Zaman 2010, w którym posłużono się skalą Vesikari, wyniki uzyskane w pierwszym i drugim sezonie infekcyjnym wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (biorąc pod uwagę oba sezony epidemiczne łącznie, wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkiego RVGE na korzyść RV5 względem placebo - RR=0,33 [0,13; 0,87]) (Tabela 24).

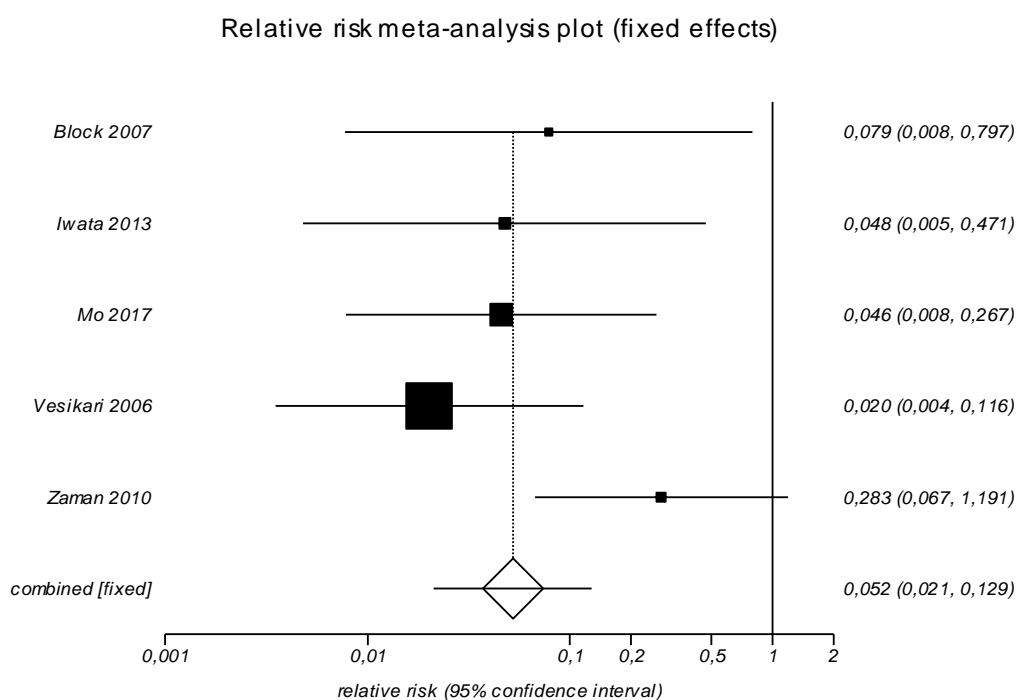
W wyniku kumulacji ilościowej danych z 5 badań (niezależnie od przyjętej definicji ciężkiego RVGE; w analizie uwzględniono wyniki badania Mo 2017 w skali Clark'a) wykazano, że ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo

(RR=0,05 [0,02; 0,13]). NNT wynosi 59,07 [48,60; 75,29], co oznacza, że stosując u 60 dzieci RV5 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć ciężkiego RVGE w okresie do 1 roku od szczepienia (w większości badań okres obserwacji obejmował czas do zakończenia pierwszego sezonu epidemicznego). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 24, Rysunek 17).

Kumulacja wyników 4 badań klinicznych, w których do oceny nasilenia objawów RVGE zastosowano skalę Clark'a, również wykazała, że w okresie pierwszego sezonu epidemicznego po szczepieniu ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,03 [0,01; 0,11]) (Tabela 24).

Kumulacja wyników 2 badań klinicznych, w których do oceny nasilenia objawów RVGE zastosowano skalę Vesikari, również wykazała, że w okresie pierwszego sezonu epidemicznego po szczepieniu ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,22 [0,12; 0,40]) (Tabela 24).

Rysunek 17. Ciężkie RVGE dla porównania RV5 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)



W 2 pracach przedstawiono wyniki dotyczące ciężkich przypadków RVGE w drugim sezonie epidemicznym. Kumulacja ilościowych danych z tych badań wykazała, że ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest również istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,19 [0,07; 0,50]). NNT wynosi 59,18 [38,87; 123,96], co oznacza, że stosując u 60 dzieci RV5 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć ciężkiego RVGE w okresie 2 sezonu

epidemicznego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 24, Rysunek 18).

Rysunek 18. Ciężkie RVGE dla porównania RV5 vs PLC w drugim sezonie epidemiologicznym po szczepieniu (PP)

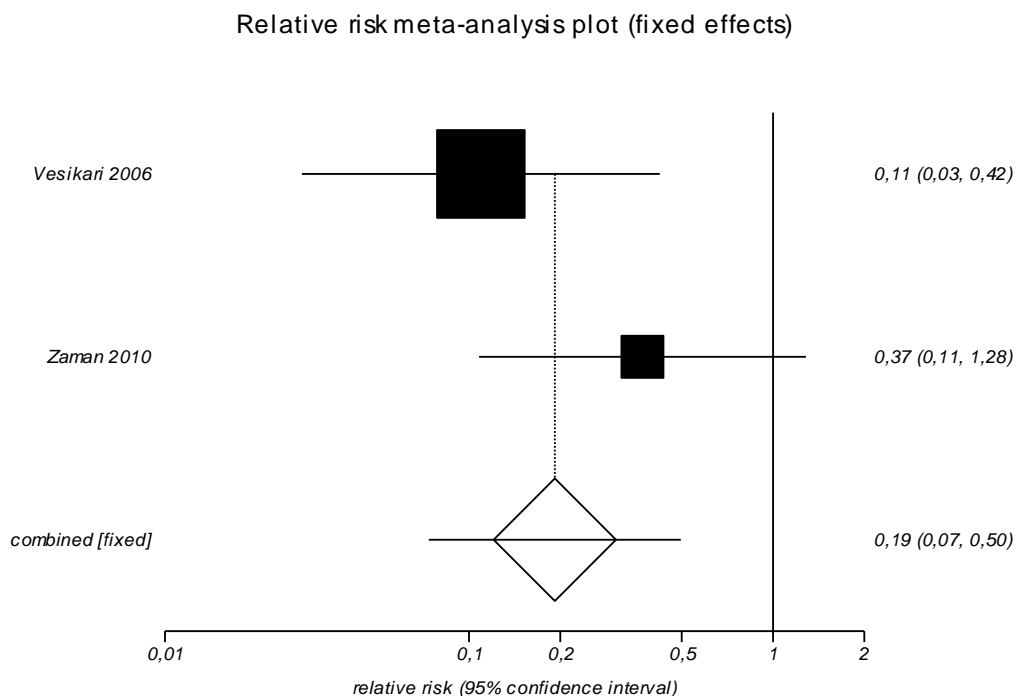


Tabela 24. Ciężkie RVGE dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Block 2007	1 sezon epidem.	0/551	0,0	6/564	1,1	0,08 [0,01; 0,80]	-0,01 [-0,02; -0,004]	94,27 [43,44; 271,37]	wysoki
Iwata 2013 ^c	1 sezon epidem.	0/355	0,0	10/356	2,6	0,05 [0,005; 0,47]	-0,03 [-0,05; -0,02]	35,65 [19,63; 65,27]	wysoki
Mo 2017 ^c	1 sezon epidem.	11/1926 ^d	0,6	52/1937 ^d	2,7	0,21 [0,11; 0,40]	-0,02 [-0,03; -0,01]	47,32 [33,55; 73,53]	wysoki
		1/1926 ^e	0,1	22/1937 ^e	1,1	0,05 [0,01; 0,27]	-0,01 [-0,02; -0,01]	92,26 [59,98; 149,32]	wysoki
Vesikari 2006	1 sezon epidem.	1/2198	<0,1	51/2271	2,2	0,02 [0,004; 0,12]	-0,022 [-0,029; -0,017]	45,45 [34,49; 60,44]	wysoki
Zaman 2010	do 1 roku	2/446	0,4	7/442	1,6	0,28 [0,07; 1,19]	-0,01 [-0,03; 0,002]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy^a	do 1 roku	4/5476	0,1	96/5570	1,7	0,05 [0,02; 0,13]	-0,02 [-0,02; -0,01]	60,68 [50,00; 77,14]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,455355 (df = 4) P = 0,2437									
Wynik metaanalizy^b	do 1 roku	2/5030	0,0	89/5128	1,7	0,03 [0,01; 0,11]	-0,02 [-0,02; -0,01]	59,07 [48,60; 75,29]	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,730395 (df = 3) P = 0,866									
Wynik metaanalizy ^f	do 1 roku	13/2372	0,5	59/2379	2,5	0,22 [0,12; 0,40]	-0,02 [-0,03; -0,01]	51,80 [38,14; 80,70]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,109436 (df = 1) P = 0,7408									
Okres obserwacji do 2 lat – analiza PP									
Vesikari 2006	2 sezon epidem.	2/813	0,2	17/756	2,2	0,11 [0,03; 0,42]	-0,02 [-0,03; -0,01]	49,93 [29,84; 98,16]	wysoki
Zaman 2010	2 sezon epidem.	3/446	0,7	8/442	1,8	0,37 [0,11; 1,28]	-0,01 [-0,03; 0,004]	NS	wysoki
	1 i 2 sezon epidem.	5/446	1,1	15/442	3,4	0,33 [0,13; 0,87]	-0,02 [-0,05; -0,004]	44,00 [22,08; 284,50]	wysoki
Wynik metaanalizy	2 sezon epidem.	5/1259	0,4	25/1198	2,1	0,19 [0,07; 0,50]	-0,02 [-0,03; -0,01]	59,18 [38,87; 123,96]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,53198 (df = 1) P = 0,2158									

^a - wynik metaanalizy dla wszystkich badań dla 1-rocznego okresu obserwacji, niezależnie od zastosowanej definicji ciężkiego RVGE; ^b - wynik metaanalizy dla badań dla 1-rocznego okresu obserwacji, w których do określenia nasilenia objawów wykorzystano skalę Clark'a; ^c - wszystkie raportowane ciężkie RVGE zostały wywołane przez wirusy o serotypie szczepionkowym[8], ^d - do określenia nasilenia objawów wykorzystano skalę Vesikari, ^e - do określenia nasilenia objawów wykorzystano skalę Clark'a, ^f - wynik metaanalizy dla badań dla 1-rocznego okresu obserwacji, w których do określenia nasilenia objawów wykorzystano skalę Vesikari.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości ze względu na ryzyko popełnienia błędu systematycznego, wykluczając z metaanalizy badanie Block 2007 o wysokim ryzyku błędu. Wykluczenie badania Block 2007 spowodowało jedynie nieznaczną zmianę wyniku metaanalizy dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 25. Ciężkie RVGE dla porównania RV5 vs PLC – analiza wrażliwości

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Wynik metaanalizy ^a	do 1 roku	4/4925	0,1	90/5006	1,8	0,05 [0,02; 0,13]	-0,02 [-0,02; -0,01]	58,34 [47,81; 74,82]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,497179 (df = 3) P = 0,1388									
Wynik metaanalizy ^b	do 1 roku	2/4479	0,0	83/4564	1,8	0,03 [0,01; 0,11]	-0,02 [-0,02; -0,01]	56,47 [46,19; 72,62]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,41715 (df = 2) P = 0,8117									

^a - wynik metaanalizy dla wszystkich badań dla 1-rocznego okresu obserwacji, niezależnie od zastosowanej definicji ciężkiego RVGE; ^b - wynik metaanalizy dla badań dla 1-rocznego okresu obserwacji, w których do określenia nasilenia objawów wykorzystano skalę Clark'a

9.2. Umiarkowane do ciężkiego rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit

W 3 badaniach klinicznych (Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006) włączonych do analizy dla porównania RV5 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których stwierdzono umiarkowane do ciężkiego zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusami. We wszystkich pracach do oceny stopnia ciężkości objawów choroby wykorzystano 24-stopniową skalę Clark'a, a w analizie uwzględniono te przypadki, dla których uzyskano wynik >8 punktów. W 2 badaniach (Block 2007, Vesikari 2006) raportowano przypadki RVGE wywołane wirusem o serotypach G1-G4, natomiast w badaniu Iwata 2013 raportowano ciężkie RVGE wywołane wirusem o serotypach G1-G4 i P1A[8] (w tym G9) oraz niezależnie od serotypu wirusa. We wszystkich 3 pracach uwzględniono przypadki ciężkiego RVGE, które wystąpiły po ≥ 14 dniach od podania 3 dawki szczepionki/placebo (analiza PP) (Tabela 26).

Tabela 26. Definicja umiarkowanego do ciężkiego RVGE przejęta w poszczególnych badaniach dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Definicja umiarkowanego do ciężkiego RVGE
Block 2007	Epizod biegunki wywołany rotawirusem o serotypach G1, G2, G3 lub G4, > 8 pkt w skali Clark'a
Iwata 2013	Epizod RVGE wywołany przez wirus G1-G4 i P1A[8] oraz niezależnie od serotypu wirusa, > 8 pkt w skali Clark'a
Vesikari 2006	Epizod biegunki wywołany rotawirusem o serotypach G1, G2, G3 lub G4, > 8 pkt w skali Clark'a

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań wykazano, że ryzyko wystąpienia umiarkowanego do ciężkiego RVGE wywołane przez wirus o serotypie szczepionkowym jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,20 [0,15; 0,26]). NNT wynosi 12,10 [10,61; 14,08], co oznacza, że stosując u 13 dzieci RV5 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć umiarkowanego do ciężkiego RVGE w pierwszym sezonie infekcyjnym od wykonania szczepienia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 27, Rysunek 19).

W badaniu Iwata 2013 uzyskano również istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka w odniesieniu do wystąpienia umiarkowanego do ciężkiego RVGE wywołanego przez wirus o dowolnym serotypie (RR=0,19 [0,08; 0,48]) (Tabela 27).

Rysunek 19. Umiarkowane do ciężkiego RVGE dla porównania RV5 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)

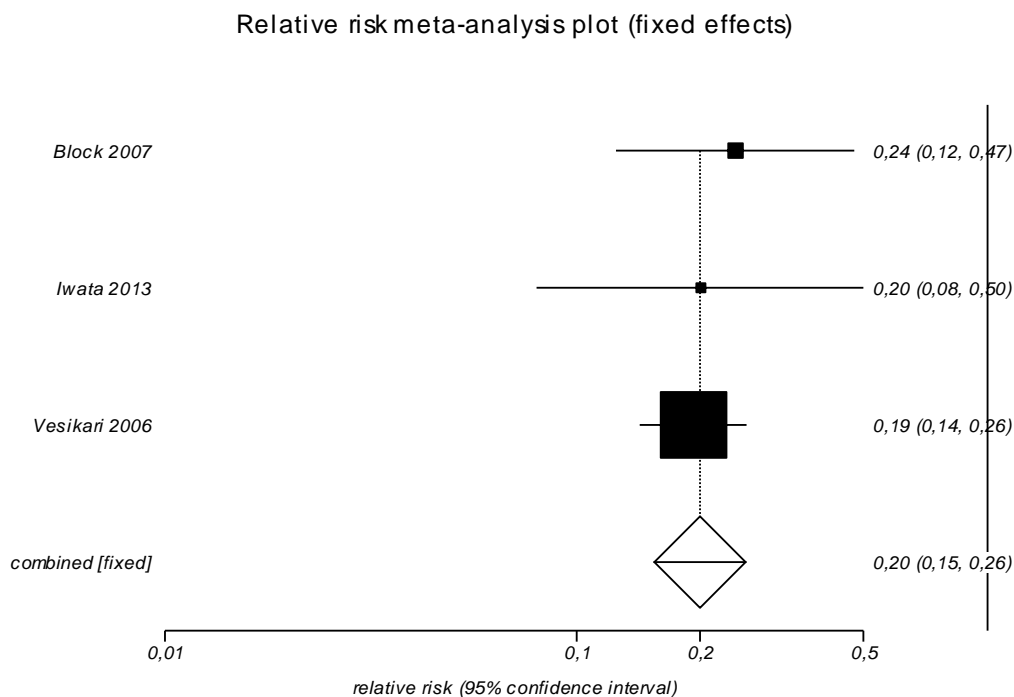


Tabela 27. Umiarkowane do ciężkiego RVGE dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Block 2007	1 sezon epidem.	10/551	1,8	42/564	7,4	0,24 [0,12; 0,47]	-0,06 [-0,08; -0,03]	17,76 [12,09; 30,41]	wysoki
Iwata 2013	1 sezon epideml.	5/380 ^a	1,3	25/381 ^a	6,6	0,20 [0,08; 0,50]	-0,06 [-0,09; -0,03]	17,81 [11,23; 35,15]	wysoki
		5/380 ^b	1,3	26/381 ^b	6,8	0,19 [0,08; 0,48]	-0,06 [-0,09; -0,03]	16,96 [10,83; 32,37]	wysoki
Vesikari 2006	1 sezon epidem.	49/2201	2,2	265/2292	11,6	0,19 [0,14; 0,26]	-0,09 [-0,11; -0,08]	10,71 [9,24; 12,62]	wysoki
Wynik metaanalizy	do 1 roku	64/3132	2,0	332/3237	10,3	0,20 [0,15; 0,26]	-0,08 [-0,09; -0,07]	12,10 [10,61; 14,08]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,387149 (df = 2) P = 0,824									

^a – umiarkowane do ciężkiego RVGE wywołane przez wirusy o serotypach G1-G4 i P1A[8]; ^b – umiarkowane do ciężkiego RVGE wywołane przez wirusy o serotypach o dowolnym serotypie

9.3. Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV5 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których stwierdzono rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia objawów). W tabeli poniżej przedstawiono definicje RVGE przyjęte w poszczególnych badaniach, które były takie same we wszystkich pracach. W 2 badaniach (Block 2007, Vesikari 2006) raportowano przypadki RVGE wywołane wirusem o serotypach G1-G4, natomiast w badaniu Iwata 2013 raportowano RVGE wywołane wirusem o serotypach G1-G4 i P1A[8] (w tym G9) oraz wszystkie RVGE niezależnie od serotypu wirusa, a w pracy Mo 2017 – wszystkie RVGE niezależnie od serotypu wirusa (Tabela 28).

Tabela 28. Definicja RVGE przyjęta w poszczególnych badaniach dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Definicja RVGE
Block 2007	≥3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godz. i/lub silne wymioty; wykrycie antygeny rotawirusa w próbce kału za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA)
Iwata 2013	≥3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godz. i/lub silne wymioty; wykrycie antygeny rotawirusa w próbce kału uzyskanej w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów choroby za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA)
Mo 2017	≥3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godz. i/lub silne wymioty; wykrycie antygeny rotawirusa w próbce kału za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA)
Vesikari 2006	≥3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godz. i/lub silne wymioty; wykrycie antygeny rotawirusa w próbce kału za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA)

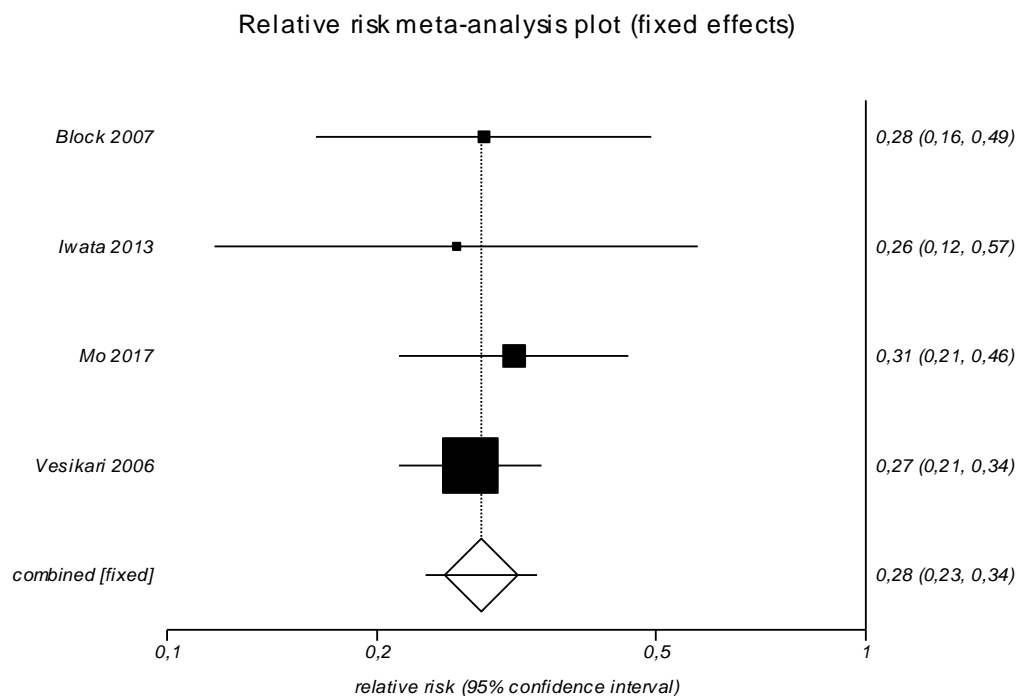
We wszystkich 4 pracach raportowano przypadki RVGE, które wystąpiły po ≥14 dniach od podania 3 dawki szczepionki/placebo (analiza PP), a dodatkowo w jednej pracy (Block 2007) przedstawiono wyniki dotyczące RVGE, które wystąpiły począwszy od podania pierwszej dawki szczepionki/placebo oraz od ≥14 dni po podaniu pierwszej dawki (wyniki również w kohorcie dzieci uwzględnionych w analizie PP). W pracy Mo 2017 dodatkowo zaprezentowano wyniki dla populacji ITT, która obejmowała wszystkie dzieci, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo, a analizę poddano wszystkie przypadki RVGE, które wystąpiły od ≥14 dni po podaniu pierwszej dawki.

We wszystkich 4 pracach, niezależnie od przyjętego okresu obserwacji, analizowanej populacji, czy też uwzględnionych serotypów wirusów odpowiadających za wystąpienie RVGE, wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RV5 względem placebo (Tabela 29).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 4 badań, w których przedstawiono wyniki uzyskane po ≥14 dniach od podania 3 dawki szczepionki/placebo, wykazano, że ryzyko wystąpienia RVGE o dowolnym nasileniu objawów wywołanego przez wirusy o serotypie szczepionkowym jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,28 [0,23; 0,34]). NNT wynosi 14,28 [12,62; 16,44], co oznacza, że stosując u 15 dzieci RV5 zamiast placebo,

dotatkowo u jednego z nich można uniknąć RVGE w okresie pierwszego sezonu epidemicznego od wykonania szczepienia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 29, Rysunek 20).

Rysunek 20. RVGE ogółem dla porównania RV5 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)



Wyniki dla analizy ITT przedstawione w badaniu Mo 2017 również wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko RVGE o dowolnym nasileniu objawów grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,31 [0,22; 0,45]) (Tabela 29).

W badaniu Vesikari 2006 wykazano, że ryzyko wystąpienia RVGE o dowolnym nasileniu objawów wywołanego wirusem o serotypie G1-G4 jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,38 [0,26; 0,55]) w drugim sezonie infekcyjnym. NNT wynosi 13,87 [10,00; 21,84], co oznacza, że stosując u 14 dzieci RV5 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć RVGE o dowolnym nasileniu objawów wywołanego wirusem o serotypie G1-G4 w drugim sezonie infekcyjnym (Tabela 29).

Tabela 29. RVGE ogółem dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Block 2007	1 sezon epidem.	15/551 ^a	2,7	54/564 ^a	9,6	0,28 [0,16; 0,49]	-0,07 [-0,10; -0,04]	14,59 [10,20; 24,12]	wysoki
		27/551 ^b	4,9	64/564 ^b	11,3	0,43 [0,28; 0,66]	-0,06 [-0,10; -0,03]	15,51 [10,27; 30,30]	wysoki
		21/551 ^c	3,8	63/564 ^c	11,2	0,34 [0,21; 0,55]	-0,07 [-0,11; -0,04]	13,59 [9,48; 22,92]	wysoki
Iwata 2013	1 sezon epidem.	7/355 ^{a,d}	2,0	28/356 ^{a,d}	7,9	0,25 [0,11; 0,55]	-0,06 [-0,09; -0,03]	16,97 [10,67; 34,88]	wysoki
		7/355 ^a	2,0	27/356 ^a	7,6	0,26 [0,12; 0,57]	-0,06 [-0,09; -0,03]	17,82 [11,05; 38,18]	wysoki
Mo 2017	1 sezon epidem.	34/1927 ^{a,d}	1,8	109/1937 ^{a,d}	5,6	0,31 [0,21; 0,46]	-0,04 [-0,05; -0,03]	25,89 [19,62; 36,89]	wysoki
Vesikari 2006	1 sezon epidem.	82/2207 ^a	3,7	315/2305 ^a	13,7	0,27 [0,21; 0,34]	-0,10 [-0,12; -0,08]	10,05 [8,63; 11,96]	wysoki
Wynik metaanalizy	1 sezon epidem.	138/5040	2,7	505/5162	9,8	0,28 [0,23; 0,34]	-0,07 [-0,08; -0,06]	14,28 [12,62; 16,44]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,430437 (df = 3) P = 0,9339									
Okres obserwacji do 1 roku – analiza ITT									
Mo 2017	1 sezon epidem.	35/2015 ^b	1,7	112/2019 ^b	5,5	0,31 [0,22; 0,45]	-0,04 [-0,05; -0,03]	26,24 [19,96; 37,17]	wysoki
Okres obserwacji do 2 lat – analiza PP									
Vesikari 2006	2 sezon epidem.	36/813	4,4	88/756	11,6	0,38 [0,26; 0,55]	-0,07 [-0,10; -0,05]	13,87 [10,00; 21,84]	wysoki

^a - ≥14 dni po 3 dawce; ^b – po pierwszej dawce; ^c - ≥14 dni po 1 dawce; ^d – niezależnie od serotypu wirusa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wrażliwości ze względu na ryzyko popełnienia błędu systematycznego, wykluczając z metaanalizy badanie Block 2007 o wysokim ryzyku błędu. Wykluczenie badania Block 2007 spowodowało jedynie nieznaczną zmianę wyniku metaanalizy dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 30. RVGE ogółem dla porównania RV5 vs PLC – analiza wrażliwości

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP									
Wynik metaanalizy	1 sezon epidem.	123/4489	2,7	451/4598	9,8	0,28 [0,23; 0,34]	-0,07 [-0,08; -0,06]	14,24 [12,51; 16,54]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,429374 (df = 2) P = 0,8068									

9.4. Konieczność hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit

Tylko w jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania RV5 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których niezbędna była hospitalizacja z powodu RVGE w 2-letnim okresie obserwacji.

W badaniu Vesikari 2006 wykazano, że ryzyko hospitalizacji z powodu RVGE wywołanego wirusem o serotypie szczepionkowym jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,04 [0,02; 0,10]) dla 2-letniego okresu obserwacji. NNT wynosi 215,75 [181,06; 258,53], co oznacza, że stosując u 216 dzieci RV5 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć hospitalizacji z powodu RVGE w okresie do 2 lat od szczepienia (Tabela 31).

Tabela 31. Hospitalizacje z powodu RVGE dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Vesikari 2006	2 lata	6/28646	<0,1	138/28488	0,5	0,04 [0,02; 0,10]	-0,005 [-0,01; -0,004]	215,75 [181,06; 258,53]	wysoki

9.5. Konieczność interwencji medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV5 z placebo podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których wymagana była interwencja medyczna z powodu wystąpienia RVGE.

W badaniu Iwata 2013 dla 1-letniego okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka interwencji medycznej (wizyta na oddziale pomocy doraźnej lub hospitalizacja) z powodu RVGE wywołanego wirusem o serotypie szczepionkowym (RR=0,14 [0,01; 1,52]) (Tabela 32).

W badaniu Vesikari 2006 dla 2-letniego okresu obserwacji wykazano, że ryzyko interwencji medycznej (wizyta na oddziale pomocy doraźnej lub hospitalizacja) z powodu RVGE wywołanego wirusem o serotypie szczepionkowym jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,06 [0,04; 0,10]). NNT wynosi 96,53 [85,70; 109,10], co oznacza, że stosując u 97 dzieci RV5 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć interwencji medycznej z powodu RVGE w okresie do 2 lat od szczepienia (Tabela 32).

Tabela 32. Interwencje medyczne z powodu RVGE dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 1 roku									
Iwata 2013	1 rok	0/380	0,0	3/381	0,8	0,14 [0,01; 1,52]	-0,01 [-0,03; -0,0004]	127,23 [37,56; 2 512,56]	średni
Okres obserwacji do 2 lat									
Vesikari 2006	2 lata	19/28646	0,1	314/28488	1,1	0,06 [0,04; 0,10]	-0,010 [-0,012; -0,009]	96,53 [85,70; 109,10]	wysoki

9.6. Ocena bezpieczeństwa

9.6.1. Zgony

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV5 z placebo podano informację o liczbie zgonów. W 4 badaniach odnotowano jakiegokolwiek zgony (łącznie 26 zgonów w grupie RV5 (0,07% dzieci) oraz 21 zgonów w grupie placebo (0,06% dzieci)). W trzech pracach (Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006) żadnego ze zgonów nie oceniono jako związany ze szczepieniem, natomiast w przypadku badania Zaman 2010, dla którego dane dotyczące liczby zgonów uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration (Soares-Weiser 2019), nie opisano dokładnie przyczyny zgonu, jednak w badaniu tym wystąpił tylko jeden zgon w grupie placebo. Najczęstszą przyczyną zgonu w badaniu Vesikari 2006 był zespół nagłego zgonu niemowląt, który wystąpił u 7 dzieci w grupie RV5 oraz u 8 dzieci w grupie placebo. W badaniu Block 2007 również przyczyną jedyne go zgonu był zespół nagłego zgonu niemowląt, który wystąpił 6 tygodni po podaniu 2 dawki szczepienia po przebyciu infekcji górnych dróg oddechowych, natomiast w badaniu Iwata 2013 przyczyną jedyne go zgonu było zapalenie oskrzelików spowodowane zakażeniem wirusem RSV (*Respiratory Syncytial Virus*).

W żadnej z włączonych do analizy prac nie stwierdzono znamiennej różnicy statystycznie między grupami w odniesieniu do częstości raportowania zgonów albo nie odnotowano zgonu w żadnej z grup w okresie obserwacji od 3 miesięcy do 2 lat. Kumulacja wyników 4 badań, w których raportowano co najmniej jeden zgon, nie wykazała znamiennej różnicy statystycznie między RV5 a placebo (RR=1,22 [0,70; 2,13]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 33, Rysunek 21).

Rysunek 21. Zgony dla porównania RV5 vs PLC

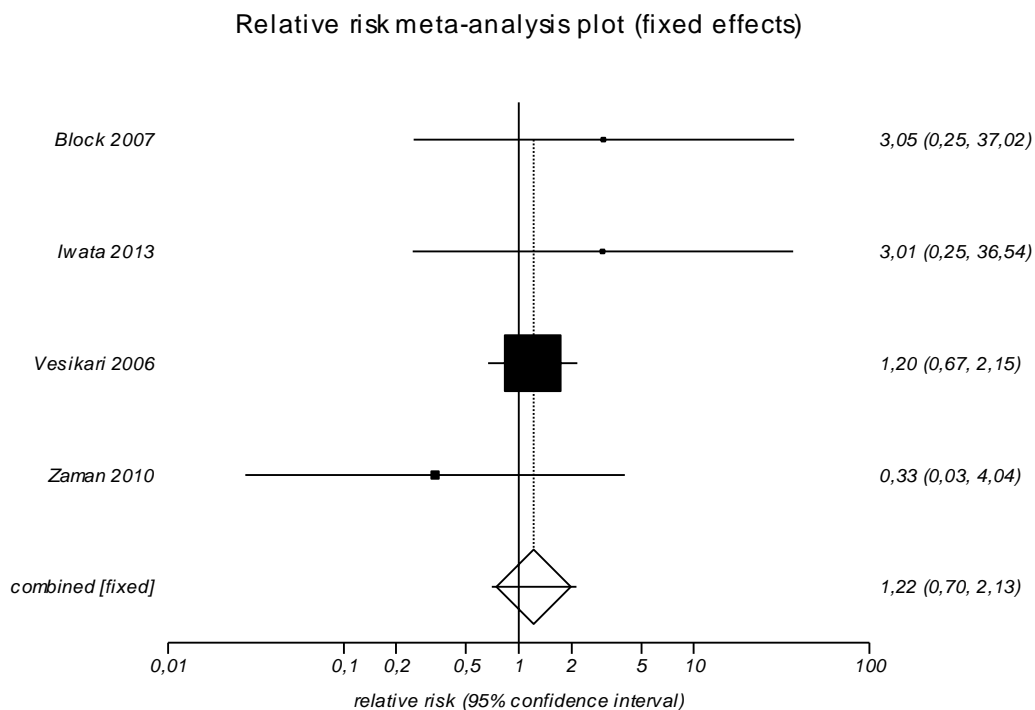


Tabela 33. Zgony dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Block 2007	1 sezon epidemiol.	1/650	0,2	0/660	0,0	3,05 [0,25; 37,02]	0,002 [-0,003; 0,01]	NS	wysoki
Ciarlet 2009	do 3 mies.	0/201	0,0	0/202	0,0	-	-	-	-
Iwata 2013	1 sezon epidemiol.	1/380	0,3	0/381	0,0	3,01 [0,25; 36,54]	0,003 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki
Mo 2017	1 sezon epidemiol.	0/2020	0,0	0/2020	0,0	-	-	-	-
V260-009	do 42 dni po każdej dawce	0/680	0,0	0/113	0,0	-	-	-	-
Vesikari 2006	do 2 lat	24/34035	0,1	20/34003	0,1	1,20 [0,67; 2,15]	0,0001 [-0,0003; 0,0005]	NS	wysoki
Zaman 2010	do 2 lat	0/450	0,0	1/450	0,2	0,33 [0,03; 4,04]	-0,002 [-0,02; 0,004]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	26/35515	0,1	21/35494	0,1	1,22 [0,70; 2,13]	0,0001 [-0,0002; 0,0005]	NS	wysoki
Test heterogenności:						Cochran Q = 1,255978 (df = 3) P = 0,7396			

9.6.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń lub działań niepożądanych

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV5 z placebo podano informację dotyczącą liczby dzieci utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W żadnej z prac nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego albo nie odnotowano utraty z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji do dwóch sezonów epidemiologicznych. Kumulacja wyników 6 prac, w których raportowano co najmniej jedną utratę z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy RV5 a placebo (RR=1,07 [0,90; 1,28]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 34, Rysunek 22).

Tylko w dwóch badaniach (badanie V260-009 i Mo 2017) wskazano, że utrata z badania nastąpiła z powodu wystąpienia działania niepożądanego, które było ocenione jako związane ze szczepieniem/placebo. W badaniu V260-009 odnotowano jeden taki przypadek w grupie placebo, natomiast w badaniu Mo 2017 po 4 przypadki w każdej z grup. W pozostałych badaniach zdarzenia niepożądane, z powodu których utracono dzieci z badania, nie były ocenione jako związane ze szczepieniem lub nie podano informacji odnośnie ich związku ze szczepieniem. Dodatkowo w 5 pracach raportowano brak ciężkich działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania, które byłyby ocenione jako związane z podaniem szczepionki/placebo.

Rysunek 22. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV5 vs PLC

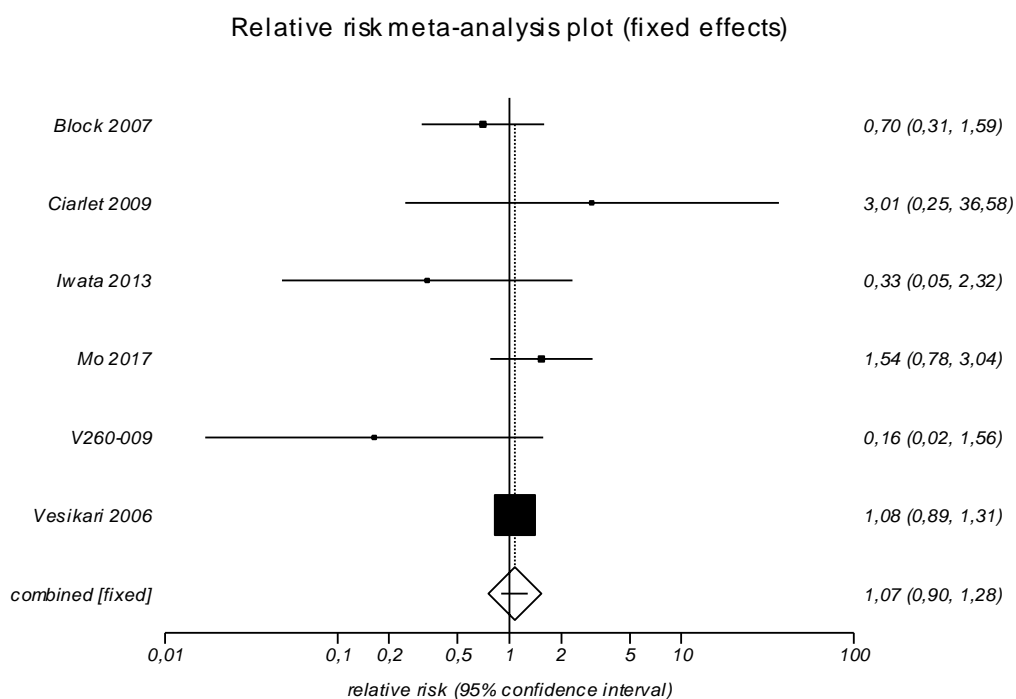


Tabela 34. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Block 2007	1 sezon epidemiol.	9/650	1,4	13/660	2,0	0,70 [0,31; 1,59]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Ciarlet 2009	do 3 mies.	1/201	0,5	0/202	0,0	3,01 [0,25; 36,58]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	wysoki
Iwata 2013	1 sezon epidemiol.	1/380	0,3	3/381	0,8	0,33 [0,05; 2,32]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Kim 2008	42 dni*	0/114	0,0	0/63	0,0	-	-	-	-
Mo 2017	do 15 mies.	20/2020	1,0	13/2020	0,6	1,54 [0,78; 3,04]	0,00 [-0,002; 0,01]	NS	wysoki
V260-009	do 42 dni po każdej dawce	1/679	0,1	1/111	0,9	0,16 [0,02; 1,56]	-0,01 [-0,05; 0,002]	NS	wysoki
Vesikari 2006	do 2 lat	214/34035	0,6	198/34003	0,6	1,08 [0,89; 1,31]	0,0005 [-0,001; 0,0016]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	246/37965	0,6	228/37377	0,6	1,07 [0,90; 1,28]	0,00 [-0,001; 0,002]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,207399 (df = 5) P = 0,3911									

* - po podaniu każdej dawki

9.6.3. Zdarzenia lub działania niepożądane ogółem

W 8 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV5 z placebo podano informację dotyczącą liczby dzieci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie do 42 dni po każdej dawce szczepionki/placebo. Tylko w jednej z prac (Rodriguez 2007) stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie placebo względem RV5, podczas gdy w pozostałych badaniach nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego. Kumulacja wyników 8 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RV5 a placebo (RR=0,99 [0,96; 1,01]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 35, Rysunek 23).

Rysunek 23. AE ogółem dla porównania RV5 vs PLC

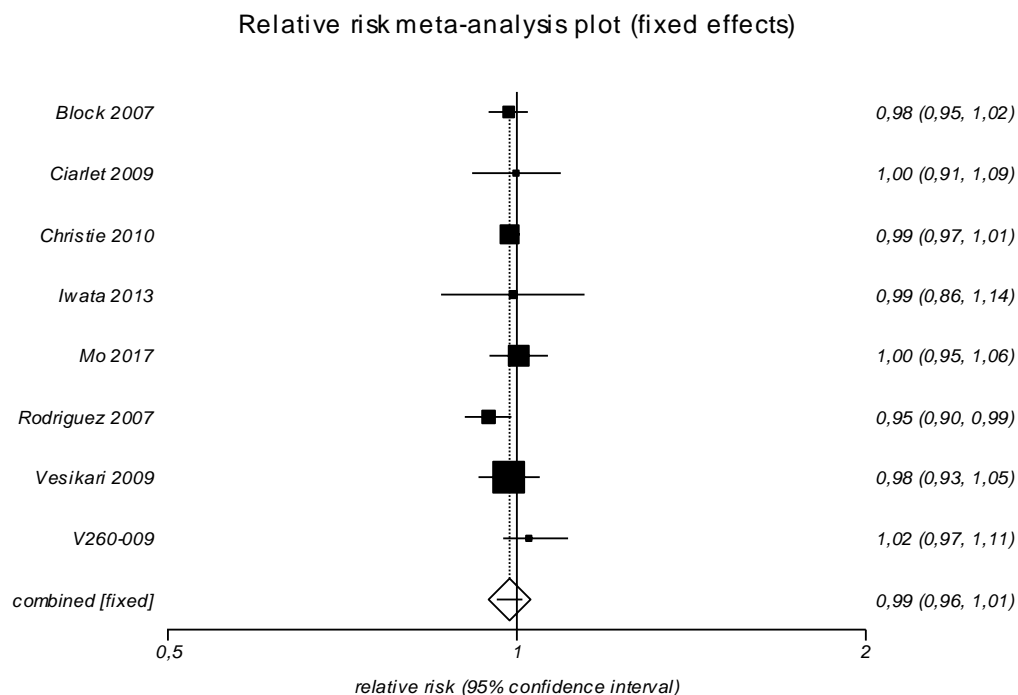


Tabela 35. AE ogółem dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Block 2007	42 dni	573/649	88,3	591/658	89,8	0,98 [0,95; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	wysoki
Ciarlet 2009	42 dni	168/201	83,6	169/202	83,7	1,00 [0,91; 1,09]	-0,001 [-0,07; 0,07]	NS	wysoki
Iwata 2013	14 dni	189/380	49,7	191/381	50,1	0,99 [0,86; 1,14]	-0,004 [-0,08; 0,07]	NS	wysoki
Mo 2017	30 dni	1079/2015	53,5	1077/2019	53,3	1,00 [0,95; 1,06]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	wysoki
V260-009	42 dni	632/679	93,1	101/111	91,0	1,02 [0,97; 1,11]	0,02 [-0,03; 0,09]	NS	wysoki
Christie 2010 (Vesikari 2006)	42 dni	861/904	95,2	867/898	96,5	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	wysoki
Rodriguez 2007	42 dni	545/662	82,3	606/696	87,1	0,95 [0,90; 0,99]	-0,05 [-0,09; -0,01]	NNT=21,09 [11,62; 108,75]	wysoki
Vesikari 2009	42 dni	1813/15278	11,9	1835/15217	12,1	0,98 [0,93; 1,05]	-0,002 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	14 lub 42 dni	5860/20768	28,2	5437/20182	26,9	0,99 [0,96; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,118444 (df = 7) P = 0,6455									

W 7 badaniach klinicznych dla porównania RV5 z placebo podano również informacje dotyczące liczby dzieci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem z wyłączeniem ciężkich zdarzeń

niepożądanych. Zdarzenia te raportowano w okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie do 42 dni po każdej dawce szczepionki/placebo. W żadnej z prac nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego. Kumulacja wyników 7 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RV5 a placebo (RR=0,99 [0,98; 1,01]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 36, Rysunek 24).

Rysunek 24. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV5 vs PLC

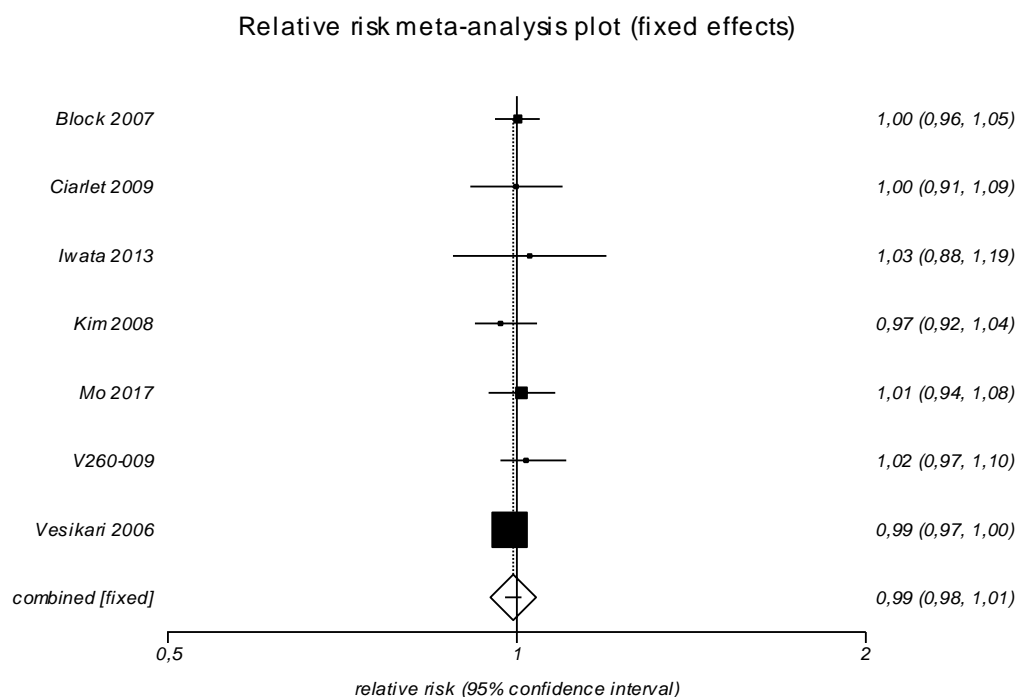


Tabela 36. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Block 2007	42 dni	558/649	86,0	565/658	85,9	1,00 [0,96; 1,05]	0,001 [-0,04; 0,04]	NS	wysoki
Ciarlet 2009	42 dni	166/201	82,6	167/202	82,7	1,00 [0,91; 1,09]	-0,001 [-0,08; 0,07]	NS	wysoki
Iwata 2013	14 dni	179/380	47,1	175/381	45,9	1,03 [0,88; 1,19]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	wysoki
Kim 2008	42 dni	110/114	96,5	63/63	100,0	0,97 [0,92; 1,04]	-0,04 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Mo 2017	30 dni	938/2015	46,6	931/2019	46,1	1,01 [0,94; 1,08]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	wysoki
V260-009	42 dni	629/679	92,6	101/111	91,0	1,02 [0,97; 1,10]	0,02 [-0,03; 0,09]	NS	wysoki
Vesikari 2006	42 dni	4000/4800	83,3	4047/4787	84,5	0,99 [0,97; 1,003]	-0,01 [-0,03; 0,003]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Wynik metaanalizy	14 lub 42 dni	6580/8838	74,5	6049/8221	73,6	0,99 [0,98; 1,01]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,162698 (df = 6) P = 0,7882									

9.6.4. Ciężkie zdarzenia lub działania niepożądane

W 8 badaniach klinicznych podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W żadnej z prac nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Kumulacja wyników 8 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RV5 a placebo (RR=0,95 [0,88; 1,02]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 37, Rysunek 25).

Rysunek 25. Ciężkie AE dla porównania RV5 vs PLC

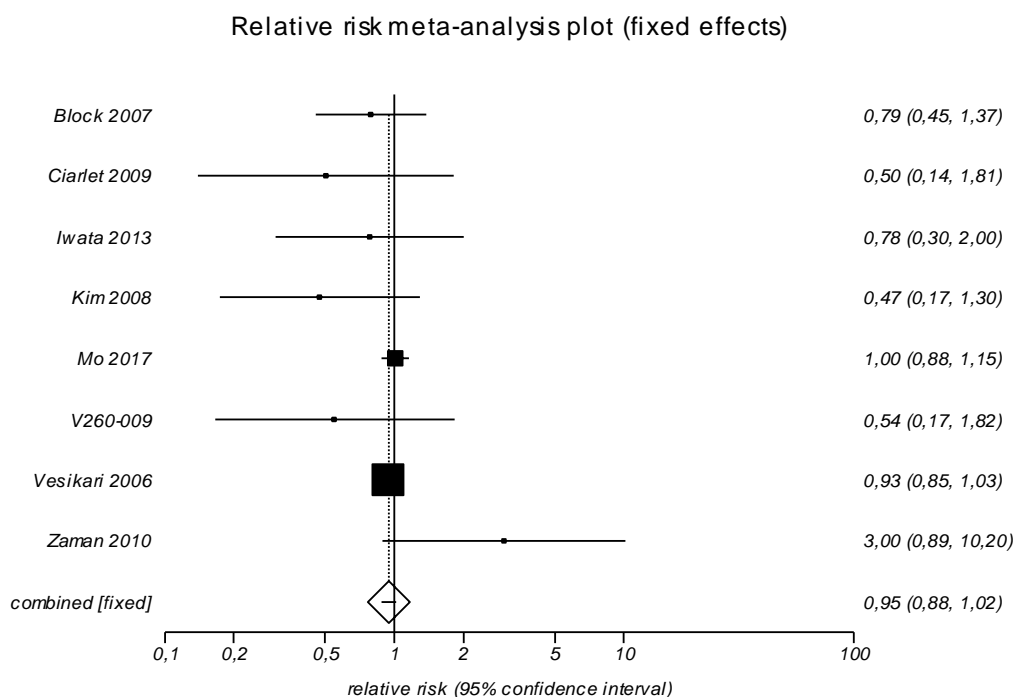


Tabela 37. Ciężkie AE dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Block 2007	do 1 roku	21/650	3,2	27/660	4,1	0,79 [0,45; 1,37]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	wysoki
Ciarlet 2009	42 dni	3/201	1,5	6/202	3,0	0,50 [0,14; 1,81]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Iwata 2013	1 sezon epidem.	7/380	1,8	9/381	2,4	0,78 [0,30; 2,00]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	wysoki
Kim 2008	42 dni	6/114	5,3	7/63	11,1	0,47 [0,17; 1,30]	-0,06 [-0,16; 0,02]	NS	wysoki
Mo 2017	do 15 mies	339/2015*	16,8	338/2019*	16,7	1,00 [0,88; 1,15]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	wysoki
V260-009	42 dni	10/679	1,5	3/111	2,7	0,54 [0,17; 1,82]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	wysoki
Vesikari 2006	do 2 lat	803/34035	2,4	859/34003	2,5	0,93 [0,85; 1,03]	-0,002 [-0,004; 0,001]	NS	wysoki
Zaman 2010	do 2 lat	9/450	2,0	3/450	0,7	3,00 [0,89; 10,20]	0,01 [-0,002; 0,03]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	1198/38524	3,1	1252/37889	3,3	0,95 [0,88; 1,02]	0,00 [-0,004; 0,001]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,603892 (df = 7) P = 0,3688									

* - dane z clinicaltrials.gov

W 8 badaniach klinicznych raportowano również ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem/placebo. W 5 pracach odnotowano co najmniej jedno takie zdarzenie, natomiast w pozostałych 3 badaniach klinicznych ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem nie wystąpiły u żadnego dziecka, ani w grupie badanej, ani w grupie kontrolnej. Kumulacja ilościowa wyników 5 prac wykazała znamienne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem w grupie RV5 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,37 [0,20; 0,68]). NNT wynosi 798,72 [495,29; 2 057,61], co oznacza, że stosując u 799 dzieci RV5 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć ciężkiego działania niepożądanego związanego ze szczepieniem/placebo w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 38, Rysunek 26).

Rysunek 26. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV5 vs PLC

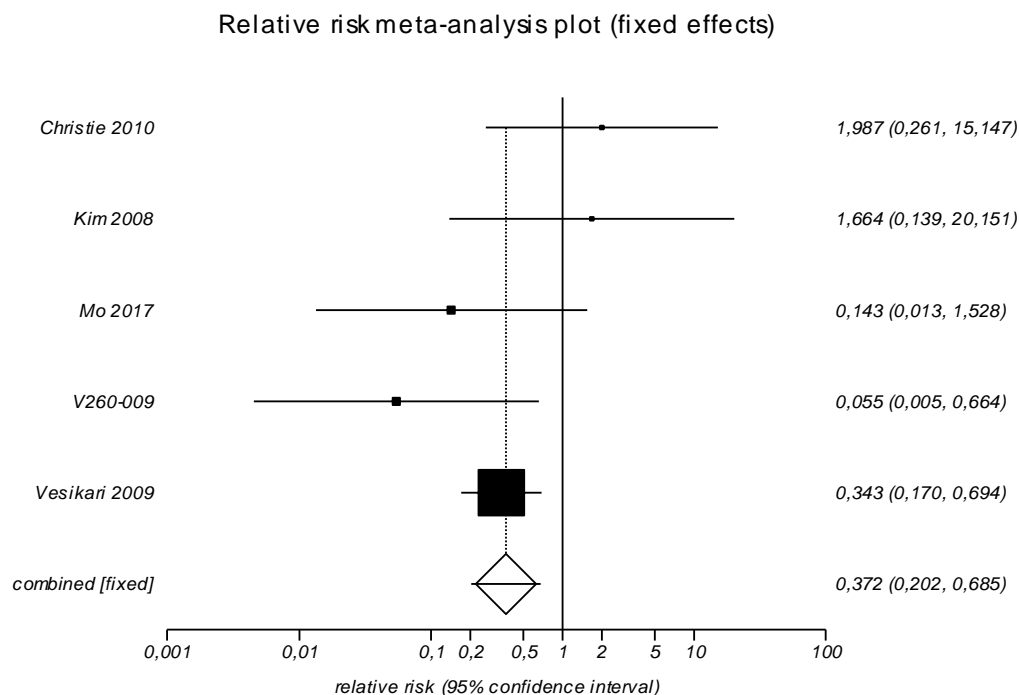


Tabela 38. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Christie 2010 (Vesikari 2006)	42 dni	2/904	0,2	1/898	0,1	1,99 [0,26; 15,15]	0,001 [-0,004; 0,007]	NS	wysoki
Ciarlet 2009	42 dni	0/201	0,0	0/202	0,0	-	-	-	-
Iwata 2013	1 sezon epidem.	0/380	0,0	0/381	0,0	-	-	-	-
Kim 2008	42 dni	1/114	0,9	0/63	0,0	1,66 [0,14; 20,15]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	wysoki
Mo 2017	30 dni	0/2015	0,0	3/2019	0,1	0,14 [0,01; 1,53]	0,00 [-0,005; <0,001]	NNT=673,40 [196,81; 13 157,89]	wysoki
V260-009	42 dni	0/679	0,0	1/111	0,9	0,05 [0,005; 0,66]	-0,013 [-0,06; -0,005]	NNT=78,63 [15,92; 203,79]	wysoki
Vesikari 2009	do 2 lat	10/15278	0,1	29/15217	0,2	0,34 [0,17; 0,69]	-0,0013 [-0,0021; -0,0005]	NNT=799,36 [466,42; 2114,16]	wysoki
Zaman 2010	do 2 lat	0/450	0,0	0/450	0,0	-	-	-	-
Wynik metaanalizy	do 2 lat	13/18990	0,1	34/18308	0,2	0,37 [0,20; 0,68]	-0,001 [-0,002; <-0,001]	NNT=798,72 [495,29; 2 057,61]	wysoki
Test heterogeniczności:						Cochran Q = 4,553542 (df = 4) P = 0,3362			

9.6.5. Wgłobienie

W 8 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV5 z placebo raportowano liczbę wgłobień. Tylko w 3 pracach odnotowano co najmniej jeden przypadek wgłobienia (łącznie 14 dzieci z wgłobieniem w grupie RV5 oraz 19 dzieci z wgłobieniem w grupie placebo). W żadnej z prac nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego albo nie odnotowano przypadku wgłobienia. Kumulacja wyników 3 badań, w których raportowano co najmniej jedno wgłobienie, nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy RV5 a placebo (RR=0,75 [0,38; 1,46]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 39, Rysunek 27).

Rysunek 27. Wgłobienie dla porównania RV5 vs PLC

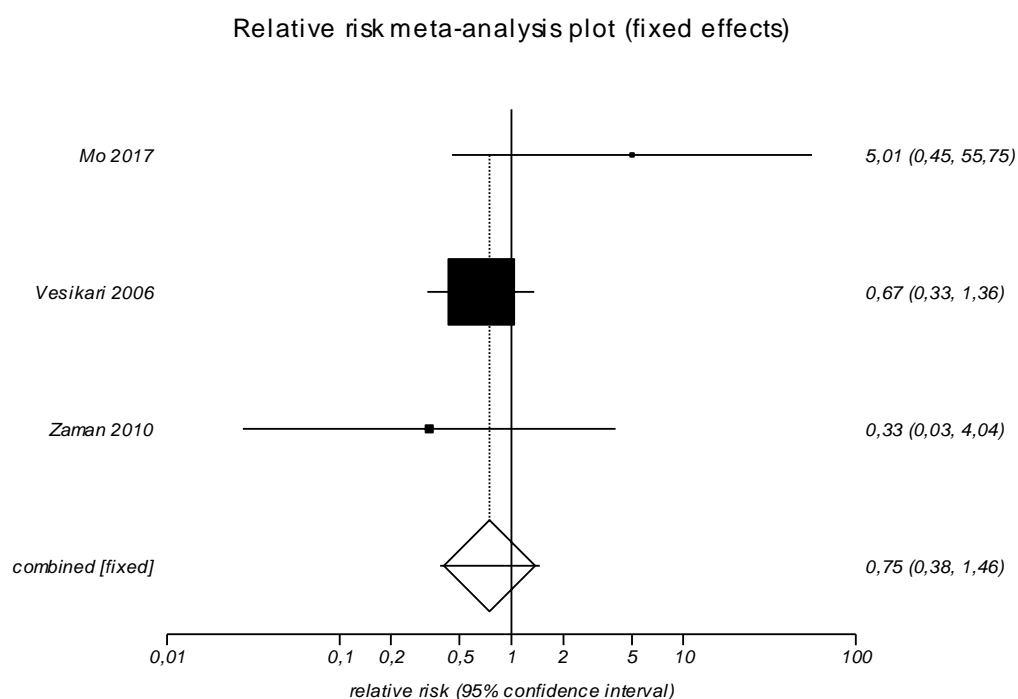


Tabela 39. Wgłobienie dla porównania RV5 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Block 2007	1 sezon epidemiol.	0/650	0,0	0/660	0,0	-	-	-	-
Ciarlet 2009	do 3 mies.	0/201	0,0	0/202	0,0	-	-	-	-
Iwata 2013	1 sezon epidemiol.	0/380	0,0	0/381	0,0	-	-	-	-
Kim 2008	42 dni*	0/114	0,0	0/63	0,0	-	-	-	-
Mo 2017	do 15 mies.	2/2015	0,1	0/2019	0,0	5,01 [0,45; 55,75]	0,00 [-0,001; 0,004]	NS	wysoki
V260-009	do 26 tyg.	0/680	0,0	0/113	0,0	-	-	-	-

Badanie	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Vesikari 2006	do 2 lat	12/34035	0,0	18/34003	0,1	0,67 [0,33; 1,36]	-0,0002 [-0,0005; 0,0001]	NS	wysoki
Zaman 2010	do 2 lat	0/450	0,0	1/450	0,2	0,33 [0,03; 4,04]	-0,002 [-0,016; 0,004]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	do 2 lat	14/36500	0,0	19/36472	0,1	0,75 [0,38; 1,46]	0,00 [<-0,001; <0,001]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,851465 (df = 2) P = 0,3962									

* – po podaniu każdej dawki

9.6.6. Spodziewane zdarzenia niepożądane

W 6 pracach (Ciarlet 2009, Iwata 2013, Block 2007, Mo 2017, V260-009, Vesikari 2006) podano informacje dotyczące liczby dzieci, u których wystąpiło choć jedno z analizowanych spodziewanych zdarzeń niepożądanych. Poszczególne zdarzenia niepożądane (biegunka, gorączka, rozdrażnienie, wymioty) raportowano w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki/placebo. Gorączkę definiowano jako temperaturę $\geq 38,1$ stopni Celcjusza. W wyniku przeprowadzonych metaanaliz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do żadnego z raportowanych spodziewanych zdarzeń niepożądanych (Tabela 40).

Tabela 40. Spodziewane AE dla porównania RV5 vs PLC

Badania	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Biegunka									
Ciarlet 2009	7 dni	57/201	28,4	65/202	32,2	0,88 [0,65; 1,18]	-0,04 [-0,13; 0,05]	NS	wysoki
Iwata 2013	7 dni	41/380	10,8	38/381	10,0	1,08 [0,71; 1,64]	0,01 [-0,04; 0,05]	NS	wysoki
Mo 2017	7 dni	406/2015	20,1	406/2019	20,1	1,00 [0,89; 1,13]	0,00 [-0,02; 0,03]	NS	wysoki
V260-009	bd	367/680*	54,0	51/113*	45,1	1,20 [0,98; 1,50]	0,09 [-0,01; 0,18]	NS	wysoki
Vesikari 2006	7 dni	951/4826*	19,7	921/4821*	19,1	1,03 [0,95; 1,12]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	1822/8102	22,5	1481/7536	19,7	1,03 [0,97; 1,09]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,165693 (df = 4) P = 0,5305									
Gorączka									
Block 2007	bd	195/650*	30,0	58/660*	23,9	3,41 [2,61; 4,49]	0,21 [0,17; 0,25]	NNH=4,71 [3,94; 5,85]	wysoki
Ciarlet 2009	7 dni	106/201	52,7	115/202	56,9	0,93 [0,77; 1,11]	-0,04 [-0,14; 0,06]	NS	wysoki

Badania	Okres obserwacji	RV5		PLC		RR	RD	NNH	GRADE
		n/N	%	n/N	%	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	
Iwata 2013	7 dni	95/380	25,0	105/381	27,6	0,91 [0,71; 1,15]	-0,03 [-0,09; 0,04]	NS	wysoki
Mo 2017	7 dni	440/2015	21,8	461/2019	22,8	0,96 [0,85; 1,07]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	wysoki
V260-009	bd	370/680*	54,4	53/113*	46,9	1,16 [0,96; 1,45]	0,08 [-0,02; 0,17]	NS	wysoki
Vesikari 2006	7 dni	1974/4826*	40,9	2073/4821*	43,0	0,95 [0,91; 0,997]	-0,02 [-0,04; -0,001]	NNT=47,71 [24,61; 791,14]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	3180/8752	36,3	2865/8196	35,0	1,18 [0,93; 1,49]	0,03 [-0,04; 0,11]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 86,7225 (df = 5) P < 0,0001									
Rozdrażnienie									
Ciarlet 2009	7 dni	7/201	3,5	4/202	2,0	1,76 [0,56; 5,56]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	wysoki
Iwata 2013	7 dni	1/380	0,3	3/381	0,8	0,33 [0,05; 2,32]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	8/581	1,4	7/583	1,2	1,15 [0,42; 3,13]	0,002 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,621815 (df = 1) P = 0,2028									
Wymioty									
Ciarlet 2009	7 dni	62/201	30,8	49/202	24,3	1,27 [0,93; 1,75]	0,07 [-0,02; 0,15]	NS	wysoki
Iwata 2013	7 dni	30/380	7,9	28/381	7,3	1,07 [0,66; 1,75]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	wysoki
Mo 2017	7 dni	54/2015	2,7	71/2019	3,5	0,76 [0,54; 1,08]	-0,01 [-0,02; 0,002]	NS	wysoki
Vesikari 2006	7 dni	618/4826*	12,8	646/4821*	13,4	0,96 [0,86; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	764/7422	10,3	794/7423	10,7	0,96 [0,88; 1,06]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,849238 (df = 3) P = 0,1832									

* - dane na podstawie przeglądu Cochrane Colaboration

10. Wyniki analizy klinicznej dla porównania Rotarix® vs RotaTeq®

10.1. Porównanie bezpośrednie

W ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie Libster 2016), w którym porównano immunogenność i bezpieczeństwo RV1 względem RV5 u zdrowych dzieci w wieku od 6 do 14 tygodni i 6 dni podczas pierwszej wizyty w ramach badania klinicznego (rozdział 7). Poniżej przedstawiono dostępne wyniki tego badania w odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa.

10.1.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu Libster 2016 zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych), które wystąpiły w okresie 8 dni po podaniu każdej dawki szczepionki, odnotowano u 85 z 329 (25,8%) dzieci w grupie RV1 oraz u 75 z 242 (31%) dzieci w grupie RV5. Nie wykazano, by zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (RR=0,83 [0,64; 1,08]) (Tabela 41)

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania RV1 vs RV5

Badania	Okres obserwacji	RV1		RV5		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Libster 2016	8 dni	85/329	25,8	75/242	31,0	0,83 [0,64; 1,08]	-0,05 [-0,13; 0,02]	NS	wysoki

10.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu Libster 2016 raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w całym okresie badania począwszy od podania pierwszej dawki szczepionki do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki szczepienia. W grupie RV1 u 11 spośród 329 dzieci wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast w grupie RV5 ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 11 z 242 dzieci. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,74 [0,33; 1,63]) (Tabela 42).

Tabela 42. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania RV1 vs RV5

Badania	Okres obserwacji	RV1		RV5		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Libster 2016	6 mies.	11/329	3,3	11/242	4,5	0,74 [0,33; 1,63]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	wysoki

10.1.3. Spodziewane zdarzenia niepożądane

W badaniu Libster 2016 raportowano spodziewane zdarzenia niepożądane tj. gorączka, biegunka oraz wymioty, które wystąpiły w okresie 8 dni po podaniu każdej dawki szczepionki. Gorączkę definiowano jako temperaturę ciała wynoszącą co najmniej 38 stopni Celcjusza w pomiarze pod pachą. Biegunkę definiowano jako co najmniej trzy luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu jednego dnia, natomiast wymioty uznawano za zdarzenia niepożądane, jeśli w ciągu jednego dnia wystąpiły co najmniej dwa epizody wymiotów. W grupie RV1 w porównaniu do grupy RV5 odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia gorączki (RR=0,58 [0,37; 0,91]) oraz wymiotów (RR=0,55 [0,30; 0,99]), natomiast w odniesieniu do częstości występowania biegunek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=0,94 [0,56; 1,60]) (Tabela 43).

Tabela 43. Spodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania RV1 vs RV5

Badania	Okres obserwacji	RV1		RV5		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Gorączka									
Libster 2016	8 dni	29/326	8,9	37/241	15,4	0,58 [0,37; 0,91]	-0,06 [-0,12; -0,01]	NNT=15,49 [8,17; 90,78]	wysoki
Biegunka									
Libster 2016	8 dni	28/326	8,6	22/241	9,1	0,94 [0,56; 1,60]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Wymioty									
Libster 2016	8 dni	17/326	5,2	23/241	9,5	0,55 [0,30; 0,99]	-0,04 [-0,09; -0,001]	NNT=23,10 [10,92; 1 631,32]	wysoki

10.2. Porównanie pośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznej zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne porównujące bezpośrednio szczepionkę RV1 ze szczepionką RV5 (badanie Libster 2016). W badaniu tym oceniano immunogenność oraz profil bezpieczeństwa obu interwencji.

W celu porównania obu produktów leczniczych pod względem najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności szczepionek przeciw rotawirusom, czyli RVGE, ciężkiego RVGE, hospitalizacji i interwencji medycznych z powodu RVGE niezbędne okazało się przeprowadzenie porównania pośredniego. Z uwagi na stosunkowo niską liczebnie próbę w badaniu bezpośrednio porównującym obie szczepionki przeprowadzono również porównanie pośrednie dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

W ramach analizy odnaleziono 18 prac dotyczących szczepionki RV1 oraz 8 prac dotyczących szczepionki RV5, w których szczepienie przeciwko rotawirusom porównano z placebo, stanowiące

wspólną grupę referencyjną, która umożliwiła przeprowadzenie dostosowanego porównania pośredniego metodą Buchera, a więc jedną z zalecanych w Wytycznych AOTMiT metod..

10.2.1. Wybór i charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Przy wyborze badań klinicznych, na wynikach których ma opierać się porównanie pośrednie, kierowano się w głównej mierze długością okresów obserwacji w poszczególnych pracach. Starano się tak dobrać badania pod względem tego parametru, aby umożliwiały one ocenę skuteczności w zbliżonych okresach obserwacji oraz dla jak największej liczebnie próby. W następnej kolejności przeprowadzono ocenę homogeniczności wybranych prac pod względem populacji (wiek), metodyki (wiarygodność metodyczna, typ analiz) oraz definicji punktów końcowych.

Z uwagi na zaobserwowane różnice pomiędzy badaniami w zakresie długości okresu obserwacji, w porównaniu pośrednim uwzględniono prace, które przedstawiały wyniki dla 1-letniego i 2-letniego okresu obserwacji. Prace przedstawiające wyniki w tym okresie, były dostępne dla obu szczepionek i umożliwiały ocenę na dużych liczebnie próbach.

Niezależnie od ocenianej szczepionki we włączonych do analizy pracach uwzględniono niemowlęta różnych ras, a wiele włączonych prac to badania międzynarodowe, przeprowadzone w krajach zakwalifikowanych do kategorii A i/lub B zgodnie z klasyfikacją WHO. Wiek dzieci poddanych szczepieniu obiema szczepionkami był zbliżony. Pod względem tych kryteriów w zakresie populacji włączone badania kliniczne należy uznać za homogenne.

Skuteczność obu szczepionek analizowano w kohorcie pacjentów zgodnej z protokołem, a w przypadku szczepionki RV1 dodatkowo przeprowadzono analizę w kohorcie pacjentów zgodnej z intencją leczenia. Na potrzeby porównania pośredniego wykorzystano wyniki uzyskane dla analizy PP, które były dostępne dla obu szczepionek.

W przypadku zaobserwowania istotnych różnic w zakresie definicji punktów końcowych lub znacznych różnic w ryzyku wyjściowym, porównanie pośrednie nie było przeprowadzane.

Zaobserwowane różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do charakterystyki populacji czy też metodyki badań wydają się być na tyle niewielkie, że przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności pomiędzy szczepionką RV1 a szczepionką RV5 należy uznać za uprawnione dla wybranych punktów końcowych.

10.2.2. Wyniki porównania pośredniego



[Redacted content]

(Tabela 44).

Tabela 44. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem rotawirusami

Punkt końcowy	RV1		RV5		RV1 vs RV5
	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	RR [95% CI]
Ciężkie RVGE (PP - 1 rok)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Ciężkie RVGE (PP - 2 lata)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
RVGE (PP - 1 rok)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
RVGE (PP - 2 lata)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Hospitalizacje (1 rok)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Hospitalizacje (2 lata)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Interwencje medyczne (1 rok)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Interwencje medyczne (2 lata)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem rotawirusami z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego

Punkt końcowy	RV1		RV5		RV1 vs RV5
	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	RR [95% CI]
Ciężkie RVGE (PP - 1 rok)	■	■	■	■	■
Ciężkie RVGE (PP - 2 lata)	■	■	■	■	■
RVGE (PP - 1 rok)	■	■	■	■	■
RVGE (PP - 2 lata)	■	■	■	■	■
Hospitalizacje (1 rok)	■	■	■	■	■

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego pomiędzy RV1 a RV5 w zakresie bezpieczeństwa.

(Tabela 46).

Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w zakresie bezpieczeństwa

Punkt końcowy	RV1		RV5		RV1 vs RV5
	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	RR [95% CI]
Zgon	■	■	■	■	■
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane ogółem	■	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich AE)	■	■	■	■	■
Ciężkie zdarzenia niepożądane	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	RV1		RV5		RV1 vs RV5
	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	RR [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem	■	■	■	■	■
Wgłobienie jelita	■	■	■	■	■

11. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, technologii często powodujących działania niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie lub poważne działania niepożądane [1]. Z uwagi na fakt, iż szczepionka Rotarix® została dopuszczona do obrotu w 2006 roku, a uwzględnione w niniejszej pracy randomizowane badania kliniczne to próby o stosunkowo długim okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, przeprowadzone na bardzo dużej liczebnie próbie i ukierunkowane również na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom (oceniano w nich nie tylko występowanie miejscowych i systemowych zdarzeń/działań niepożądanych po podaniu każdej z dawek szczepienia, ale również raportowano m.in. ciężkie i poważne działania niepożądane oraz zdarzenia ocenione jako medycznie istotne), zdecydowano, że poszerzona analiza bezpieczeństwa, oprócz oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Rotarix® opartej na wynikach wszystkich odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oraz wynikach systematycznych opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, opierać się będzie, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [4], na przedstawieniu informacji na temat bezpieczeństwa (komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii) pochodzących ze stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* - EMA) oraz
- Agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration* - FDA).

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki Rotarix® dostępne w ChPL tego produktu leczniczego. Przeszukano również stronę internetową Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

11.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Rotarix® zawarte w ChPL

W tabeli poniżej (Tabela 47) zestawiono aktualne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciwko rotawirusom Rotarix®, dostępne w ChPL tego produktu leczniczego [7].

Tabela 47. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL) dla ocenianej interwencji – Rotarix®

Cecha	Rotarix® [7]
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Reakcje nadwrażliwości po poprzednim podaniu szczepionek przeciw rotawirusom. • Uprzednie występowanie wglębienia. • Osoby z nieskorygowanymi wrodzonymi wadami przewodu pokarmowego predysponującymi do występowania wglębienia. • Osoby z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID). • Podanie szczepionki Rotarix należy odroczyć u pacjentów z ostrymi infekcjami przebiegającymi z gorączką. Występowanie zakażenia o mniejszym nasileniu nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia. • Podanie szczepionki Rotarix należy odroczyć u pacjentów z biegunką lub wymiotami.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Do dobrej praktyki klinicznej należy poprzedzenie szczepienia zebraniem wywiadu, szczególnie w odniesieniu do przeciwwskazań, oraz zbadaniem pacjenta.</p> <p>Brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stosowania szczepionki Rotarix u dzieci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi lub opóźnieniem wzrostu. U tych dzieci podanie szczepionki Rotarix może być rozważane z zachowaniem ostrożności, jeśli w opinii lekarza niezaszczepienie ich stwarza większe ryzyko.</p> <p>Pracownicy służby zdrowia powinni zwracać uwagę na objawy mogące sugerować wystąpienie wglębienia (ostry ból brzucha, utrzymujące się wymioty, krwawe stolce, wzdęcie brzucha i (lub) wysoka gorączka), ponieważ dane z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wglębienia, przede wszystkim w okresie 7 dni po podaniu szczepionki. Należy zwrócić uwagę rodzicom/opiekunom zaszczepionego dziecka, aby natychmiast zgłaszali wystąpienie takich objawów lekarzowi.</p> <p>Osoby z predyspozycją do występowania wglębienia (patrz „przeciwwskazania”).</p> <p>Nie przewiduje się, że bezobjawowe lub o niewielkim nasileniu objawów zakażenia wirusem HIV będzie miało wpływ na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność szczepionki Rotarix. Badanie kliniczne przeprowadzone na ograniczonej liczbie niemowląt z bezobjawowym lub o niewielkim nasileniu objawów zakażenia wirusem HIV nie wykazało dostrzegalnych problemów dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>Podanie szczepionki Rotarix dzieciom ze stwierdzonym lub podejrzanym niedoborem odporności (w tym po ekspozycji na leczenie immunosupresyjne w okresie życia płodowego (in utero)) powinno być poprzedzone dokładnym rozważeniem potencjalnych korzyści i ryzyka.</p> <p>Wiadomo, iż po szczepieniu dochodzi do wydalania wirusa szczepionkowego w kale. Wydalanie to osiąga maksimum około 7. dnia po szczepieniu. Częstki antygeny wirusowego wykrywane metodą ELISA stwierdzono w 50% próbek kału po podaniu pierwszej szczepionki Rotarix w formie liofilizowanej oraz w 4% próbek po podaniu drugiej dawki szczepionki. Próbkę te zbadano także na obecność żywego szczepu szczepionkowego: jedynie 17% dało wynik dodatni. W dwóch kontrolowanych badaniach porównawczych wydalanie wirusa szczepionkowego po szczepieniu Rotarixem w postaci płynnej było porównywalne do obserwowanego po podaniu Rotarixu w postaci liofilizowanej.</p> <p>Obserwowano przypadki przeniesienia wydalonego wirusa szczepionkowego na seroujemne osoby mające kontakt z osobami szczepionymi. U osób z kontaktu nie obserwowano jakichkolwiek objawów klinicznych.</p> <p>Szczepionka Rotarix powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u osób blisko kontaktujących się z osobami z niedoborem odporności takich jak: osoby chorujące na nowotwór złośliwy, osoby z niedoborami immunologicznymi wywołanymi innymi czynnikami oraz osoby leczone immunosupresyjnie.</p>

Cecha	Rotarix® [7]
	<p>Osoby kontaktujące się z osobami niedawno szczepionymi powinny przestrzegać higieny osobistej (np. myć ręce po zmianie pieluszki).</p> <p>Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym \leq 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.</p> <p>Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.</p> <p>Ochronna odpowiedź immunologiczna może nie zostać wywołana u wszystkich szczepionych osób.</p> <p>Stopień ochrony, jaki może zapewnić szczepionka Rotarix przed innymi szczepami rotawirusa, które nie występowały w badaniach klinicznych, jest obecnie nieznanym. Badania kliniczne, z których pochodzą dane dotyczące skuteczności były prowadzone w Europie, Ameryce Środkowej i Południowej, Afryce i Azji.</p> <p>Szczepionka Rotarix nie chroni przed zapaleniem żołądka i jelit wywołanym przez inne patogeny niż rotawirus.</p> <p>Nie ma żadnych dostępnych danych dotyczących stosowania szczepionki Rotarix w profilaktyce po narażeniu na kontakt z wirusem.</p> <p>Szczepionki Rotarix w żadnym przypadku nie wolno wstrzykiwać.</p> <p>Szczepionka jako substancję pomocniczą, zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami jak: nietolerancja fruktozy, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedobór sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tej szczepionki.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Szczepionka Rotarix może być podawana jednocześnie ze wszystkimi wymienionymi poniżej szczepionkami monowalentnymi lub skojarzonymi [w tym szczepionkami sześciowalentnymi (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową pełnokomórkową (DTPw), szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową bezkomórkową (DTPa), szczepionką przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib), szczepionką inaktywowaną przeciw poliomyelitis (IPV), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), skoniugowaną szczepionką pneumokokową oraz skoniugowaną szczepionką meningokokową grupy C. Badania kliniczne wykazały brak zmian odpowiedzi immunologicznej i profilu bezpieczeństwa podawanych szczepionek.</p> <p>Jednoczesne podawanie szczepionki Rotarix i szczepionki doustnej przeciw poliomyelitis (OPV) nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na antygeny wirusa poliomyelitis. Mimo, że jednoczesne podawanie OPV może nieznacznie zmniejszać odpowiedź immunologiczną na szczepionkę rotawirusową, to w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło ponad 4 200 pacjentów wykazano, że ochrona kliniczna przeciw ciężkim zapaleniom żołądka i jelit jest utrzymana u osób, które otrzymały Rotarix jednocześnie z OPV.</p> <p>Nie ma żadnych ograniczeń dotyczących spożywania przez niemowlę pokarmów i płynów, w tym mleka kobiecego, przed i po szczepieniu.</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p>Szczepionka Rotarix nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych. Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania szczepionki Rotarix w okresie ciąży i laktacji.</p> <p>Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach klinicznych wykazano, że karmienie piersią nie redukuje skuteczności działania szczepionki Rotarix przeciwko zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu przez rotawirusy. Dlatego karmienie piersią podczas szczepienia szczepionką Rotarix może być kontynuowane.</p>

Cecha	Rotarix® [7]														
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu	Nie dotyczy.														
Działania niepożądane	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa jest oparty na danych z badań klinicznych przeprowadzonych zarówno z liofilizowaną jak i płynną postacią szczepionki Rotarix. W czterech badaniach klinicznych podano około 3 800 dawek szczepionki Rotarix w postaci płynnej około 1 900 niemowlętom. Badania te wykazały, iż profil bezpieczeństwa postaci płynnej jest porównywalny z profilem postaci liofilizowanej.</p> <p>W przeprowadzonych łącznie 23 badaniach klinicznych podano około 106 000 dawek szczepionki Rotarix (w postaci liofilizowanej lub płynnej) około 51 000 niemowlętom. W trzech badaniach klinicznych z grupą placebo (Finlandia, Indie i Bangladesz), w których szczepionka Rotarix była podawana pojedynczo (rutynowe szczepionki pediatryczne były podawane naprzemiennie) częstość występowania i nasilenie objawów, o które aktywnie pytano (dane zebrane 8 dni po szczepieniu), biegunki, wymiotów, braku apetytu, gorączki, rozdrażnienia i kaszlu/kataru nie różniła się istotnie w grupie otrzymującej szczepionkę Rotarix w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania oraz nasilenia takich zdarzeń po podaniu drugiej dawki szczepionki.</p> <p>Na podstawie połączonej analizy siedemnastu badań klinicznych z grupami placebo (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja, Afryka) obejmującej badania, w których Rotarix był podawany jednocześnie z rutynowo stosowanymi szczepionkami pediatrycznymi uznano, że możliwe jest powiązanie ze szczepieniem następujących działań niepożądanych (dane zebrane 31 dni po szczepieniu).</p> <p>Tabelaryczna lista działań niepożądanych</p> <p>Zgłaszane działania niepożądane zostały wymienione według następujących częstości występowania:</p> <p>Częstości występowania są zgłaszane jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); * - ze względu na fakt, iż te działania niepożądane były zgłaszane spontanicznie nie jest możliwe wiarygodne określenie ich częstości.</p> <p>Tabela. Działania niepożądane – zestawienie z ChPL Rotarix®</p> <table border="1" data-bbox="427 1067 2085 1430"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 1067 1111 1126">Klasyfikacja układów i narządów</th> <th data-bbox="1111 1067 1301 1126">Częstość</th> <th data-bbox="1301 1067 2085 1126">Działania niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 1126 1111 1430" rowspan="5" style="text-align: center;">Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td data-bbox="1111 1126 1301 1182">Często</td> <td data-bbox="1301 1126 2085 1182">Biegunka</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1182 1301 1238">Niezbyt często</td> <td data-bbox="1301 1182 2085 1238">Ból brzucha, wzdęcia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1238 1301 1294">Bardzo rzadko</td> <td data-bbox="1301 1238 2085 1294">Wgłobienie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1294 1301 1350">Nieznana*</td> <td data-bbox="1301 1294 2085 1350">Obecność krwi w stolcu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1350 1301 1430">Nieznana*</td> <td data-bbox="1301 1350 2085 1430">Zapalenie jelit z wydalaniem wirusa szczepionkowego u dzieci z Ciężkim Złożonym Niedoborem Odporności (SCID)</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka	Niezbyt często	Ból brzucha, wzdęcia	Bardzo rzadko	Wgłobienie	Nieznana*	Obecność krwi w stolcu	Nieznana*	Zapalenie jelit z wydalaniem wirusa szczepionkowego u dzieci z Ciężkim Złożonym Niedoborem Odporności (SCID)
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane													
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka													
	Niezbyt często	Ból brzucha, wzdęcia													
	Bardzo rzadko	Wgłobienie													
	Nieznana*	Obecność krwi w stolcu													
	Nieznana*	Zapalenie jelit z wydalaniem wirusa szczepionkowego u dzieci z Ciężkim Złożonym Niedoborem Odporności (SCID)													

Cecha	Rotarix® [7]		
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zapalenie skóry
		Bardzo rzadko	Pokrzywka
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Drażliwość
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana*	Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤28 tygodnia ciąży)
<p>Opis wybranych działań niepożądanych</p> <p><u>Wgłobienie</u></p> <p>Dane z badań obserwacyjnych przeprowadzonych w kilku państwach wykazały, że po podaniu szczepionek przeciw rotawirusom występuje zwiększone ryzyko wystąpienia wgłobienia, głównie w okresie 7 dni od podania szczepionki. W tych państwach zaobserwowano do 6 dodatkowych przypadków wgłobienia na 100 000 niemowląt, w porównaniu z wcześniejszą zapadalnością, która wynosiła odpowiednio 25 do 101 przypadków wgłobienia na 100 000 niemowląt (w wieku poniżej 1 roku) rocznie. Ograniczona ilość danych wskazuje na mniejsze ryzyko po podaniu drugiej dawki.</p> <p>W oparciu o dane z dłuższych okresów obserwacji nie jest jasne, czy podawanie szczepionek przeciw rotawirusom ma wpływ na ogólną częstość występowania wgłobienia jelita.</p> <p>Inne szczególne populacje</p> <p><u>Bezpieczeństwo u wcześniaków</u></p> <p>W badaniu klinicznym szczepionkę Rotarix podano 670 wcześniakom, urodzonym między ukończonym 27. a 36. tygodniem ciąży, natomiast 339 wcześniaków otrzymało placebo. Pierwsza dawka była podawana od szóstego tygodnia życia. Ciężkie działania niepożądane obserwowano u 5,1% dzieci, które otrzymały szczepionkę Rotarix, w porównaniu do 6,8% dzieci, które otrzymały placebo. Obserwowano podobną częstość innych działań niepożądanych u dzieci, które otrzymały szczepionkę Rotarix i dzieci, które otrzymały placebo. Nie odnotowano przypadków wgłobienia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo u niemowląt zakażonych wirusem niedoboru odporności (HIV)</u></p> <p>W badaniu klinicznych, 100 niemowląt zakażonych wirusem HIV otrzymało szczepionkę Rotarix lub placebo. Profil bezpieczeństwa dla niemowląt, które otrzymały szczepionkę Rotarix i niemowląt, które otrzymały placebo był podobny.</p> <p><u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u></p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.</p>			
Przedawkowanie	<p>Raportowano przypadki przedawkowania. Profil działań niepożądanych raportowanych w tych przypadkach był zbliżony do obserwowanego po podaniu zalecanej dawki szczepionki Rotarix.</p>		

Cecha	Rotarix® [7]
Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie	Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Niezgodności farmaceutyczne	Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.
Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>Wnioski naukowe Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), dotyczących monowalentnej szczepionki przeciw rotawirusom (żywej, doustnej), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące: - <i>Niemowlęta ze stwierdzonym lub podejrzewanym niedoborem odporności</i> W punkcie 4.4 ChPL szczepionki Rotarix znajduje się ostrzeżenie dotyczące podawania szczepionki Rotarix niemowlętom ze stwierdzonym lub podejrzewanym niedoborem odporności. Dodatkowo, charakterystyki produktów immunosupresyjnych, takich jak adalimumab, infliximab zawierają rekomendację odłożenia w czasie podawania żywych szczepionek u dzieci, które były narażone w okresie życia płodowego (in utero) na te produkty. Bond et al. (2018) sugerował w ostatnim abstrakcie z konferencji brak stosowania się do tych rekomendacji. Aby wzmocnić aktualne ostrzeżenie dotyczące podawania szczepionki Rotarix niemowlętom ze stwierdzonym lub podejrzewanym niedoborem odporności, rekomendowana jest aktualizacja tego ostrzeżenia. - <i>Pokrzywka</i> Pomimo, że liczba przypadków pokrzywki w raportach o zdarzeniach niepożądanych jest niewielka (dokładnie 0,013 przypadków na 100 000 podanych dawek), niektóre spontaniczne raporty wskazywały możliwe powiązanie występowania pokrzywki z podaniem szczepionki Rotarix. Wskazuje na to bardzo krótki czas do wystąpienia objawu (od natychmiastowego do kilku godzin), brak innych, równocześnie podawanych szczepionek i leków oraz szybkie ustąpienie objawów, niezależnie od tego czy zastosowano leczenie. Te dane są wystarczające aby uwzględnić pokrzywkę w punkcie 4.8 ChPL z częstością bardzo rzadką. Wytyczne dotyczące ChPL rekomendują wymienianie w punkcie 4.8 wszystkich działań niepożądanych, dla których, po dokładnej ocenie, relacja przyczynowo-skutkowa pomiędzy podaniem produktu leczniczego a wystąpieniem działania niepożądanego jest przynajmniej możliwa. Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.</p> <p>Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Na podstawie wniosków naukowych dotyczących monowalentnej szczepionki przeciw rotawirusom (żywej, doustnej), komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania monowalentnej szczepionki przeciw rotawirusom (żywej, doustnej) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych. Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.</p>

11.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron WHO, FDA, EMA i URPL

W celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Rotarix® poszukiwano, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, informacji na ten temat na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA – *European Medicines Agency*) oraz Agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA – *Food and Drug Administration*). Przeszukano również stronę Światowej Organizacji Zdrowia.

W ramach przeszukiwania (strategię i sposób wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 18.1) powyższych źródeł odnaleziono łącznie 8 informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rotarix® wydanych przez FDA i EMA oraz WHO. Brak komunikatów URPL dotyczących szczepionki Rotarix® (Tabela 48).

Wszystkie odnalezione starsze komunikaty/informacje dotyczyły zanieczyszczenia szczepionki Rotarix® oraz szczepionki RotaTeq® fragmentami DNA wirusa PCV (*porcine circovirus* – cirkowirus świński). Jednak z uwagi na brak zagrożenia dla ludzi i zwierząt w związku ze stosowaniem tych szczepionek, co zostało potwierdzone w licznych dowodach naukowych, ostatecznie oceniono, że nie jest konieczne podjęcie żadnych działań.

Nowsze komunikaty dotyczą zwiększonego ryzyka wystąpienia wglóbenia po szczepieniu przeciwko rotawirusom ocenianego po wprowadzeniu szczepionek przeciwko rotawirusom do obrotu. Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Rotarix® oraz Rotateq® zostały odpowiednio uaktualnione o dane z nowych badań klinicznych (w rozdziale powyżej przedstawiono aktualne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa zawarte w ChPL Rotarix®; aktualizacja ChPL zamieszczonej na stronie EMA – 5 kwiecień 2019 r.).

Tabela 48. Komunikaty bezpieczeństwa/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rotarix®

Źródło informacji	Treść komunikatu/ostrzeżenia
<p style="text-align: center;">FDA</p>	<p>Komunikaty dotyczące zanieczyszczenia szczepionki Rotarix® wirusem PCV1 oraz szczepionki RotaTeq® wirusem PCV1 oraz PCV2 (1.IX.2010) [126] (III.2010):</p> <p>W marcu 2010 r. FDA uzyskała informację o obecności DNA wirusa PCV1 w szczepionce Rotarix® i DNA wirusa PCV1 oraz PCV2 w szczepionce RotaTeq®. Wirusy te nie powodują żadnej infekcji lub choroby u ludzi. Opierając się na dokładnym przeglądzie różnych informacji naukowych, FDA ustaliła, że klinicyści i pracownicy służby zdrowia w Stanach Zjednoczonych powinni stosować te szczepionki. Wszystkie dostępne dowody potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek Rotarix i RotaTeq, co zostało dokładnie potwierdzone w pracach badawczych przeprowadzonych zarówno przed, jak i po wprowadzeniu szczepionek do użycia.</p> <p>Komunikaty dotyczące ryzyka wgłobienia: Aktualizacja charakterystyki produktu / ulotki dla pacjenta: - Komunikat z dnia 24.II.2011 dot. dodania przeciwwskazania do szczepienia – wystąpienie wgłobienia [127] - Komunikat z dnia 1.V.2014 dot. ryzyka wgłobienia na podstawie badań postmarketingowych [128]</p>
<p style="text-align: center;">EMA</p>	<p>Informacje dotyczące aktualizacji ChPL oraz profilu bezpieczeństwa, w tym ryzyka wgłobienia [129]</p> <p>III.2010 / VII.2010 [130, 131, 132]</p> <p>EMA nie podjęła żadnych działań w związku z doniesieniami o zanieczyszczeniu szczepionki Rotarix® i Rotateq® fragmentami wirusa PCV. Wirus ten jest powszechnie znajdowany w mięsie i innych produktach żywnościowych i nie stwierdzono wpływu tego faktu na chorobowość ani u ludzi ani u zwierząt.</p> <p>Agencja podkreśliła jednak, że zanieczyszczenia tego rodzaju nie powinny znajdować się w szczepionce i ich źródło nie jest jasne. Agencja zobowiązała producenta do zidentyfikowania przyczyny zanieczyszczenia i wprowadzenia odpowiednich środków zapobiegawczych w celu eliminacji ryzyka zanieczyszczenia szczepionki DNA wirusa PCV1.</p>
<p style="text-align: center;">WHO</p>	<p>19.I.2018 [133]</p> <p>Wykazano, że występuje najprawdopodobniej zwiększone ryzyko wgłobienia po szczepieniu przeciwko rotawirusom z zastosowaniem Rotarix® lub Rotateq®, szczególnie w pierwszych 7 dniach po szczepieniu pierwszą dawką.</p> <p>Korzyści ze szczepienia przewyższają potencjalne zwiększone, ale niskie ryzyko wgłobienia. Zwiększone ryzyko wgłobienia obserwowano w większości, ale nie we wszystkich badaniach porejestacyjnych.</p>

12. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

12.1. Porównanie bezpośrednie Rotarix® vs placebo

W uwzględnionych w analizie randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że szczepionka Rotarix® w porównaniu do placebo pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami (definiowanego jako wynik ≥ 11 punktów w skali Vesikari) w okresie do 3 lat od szczepienia. Szczepienie z zastosowaniem szczepionki Rotarix® zmniejsza również istotnie statystycznie ryzyko zapalenia żołądka i jelit z powodu zakażenia rotawirusami niezależnie od stopnia nasilenia objawów w okresie 2 lat od szczepienia, a także ryzyko hospitalizacji oraz interwencji medycznej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami do 3 lat od szczepienia. Stwierdzono również istotnie statystycznie niższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie dzieci zaszczepionych względem dzieci, gdzie zastosowano placebo.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów, utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych ze szczepieniem, a także ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (zdarzenia niepożądane ogółem raportowane spontanicznie) i ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz wgłobienia. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami stwierdzono także w przypadku ryzyka wystąpienia spodziewanych zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, rozdrażnienie, utrata apetytu, wymioty, natomiast kaszel/katar oraz gorączka występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie zaszczepionej względem grupy placebo.

Tabela 49. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RV1 vs PLC

Punkt końcowy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RV1			
Ciężkie RVGE (do 1 roku)	0,14 [0,07; 0,26]	-0,02 [-0,04; -0,005]	47,88 [27,04; 209,03]
Ciężkie RVGE (do 2 lat)	0,14 [0,07; 0,28]	-0,04 [-0,07; -0,01]	25,54 [14,82; 92,53]
Ciężkie RVGE (do 3 lat)	0,03 [0,01; 0,12]	-0,01 [-0,02; -0,01]	84,77 [65,93; 110,04]
RVGE (do 1 roku)	0,22 [0,17; 0,29]	-0,05 [-0,06; -0,04]	20,19 [17,28; 24,27]
RVGE (do 2 lat)	0,27 [0,18; 0,42]	-0,07 [-0,17; 0,02]	NS
Hospitalizacja z powodu RVGE (do 1 roku)	0,10 [0,05; 0,20]	-0,01 [-0,01; -0,004]	163,11 [128,32; 223,76]
Hospitalizacja z powodu RVGE (do 2 lat)	0,09 [0,05; 0,17]	-0,01 [-0,01; -0,01]	98,43 [80,24; 127,26]
Hospitalizacja z powodu RVGE (do 3 lat)	0,05 [0,02; 0,15]	-0,01 [-0,012; -0,008]	93,85 [71,80; 124,72]

Punkt końcowy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Interwencja medyczna z powodu RVGE (do 1 roku)	0,10 [0,06; 0,18]	-0,04 [-0,05; -0,03]	23,37 [18,63; 31,33]
Interwencja medyczna z powodu RVGE (do 2 lat)	0,15 [0,11; 0,20]	-0,029 [-0,034; -0,024]	34,57 [29,89; 40,98]
Interwencja medyczna z powodu RVGE (do 3 lat)	0,04 [0,01; 0,13]	-0,012 [-0,016; -0,009]	82,12 [63,98; 106,76]
Ciężkie AE	0,87 [0,78; 0,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami			
Zgony	1,06 [0,55; 2,08]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS
Utrata z badania z powodu AE	0,89 [0,60; 1,32]	0,00 [-0,002; 0,001]	NS
Utrata z badania z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem	2,04 [0,31; 13,55]	0,001 [-0,003; 0,003]	NS
Niespodziewane AE ogółem (AE raportowane spontanicznie)	0,94 [0,87; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem	1,51 [0,73; 3,13]	0,00 [<-0,001; 0,001]	NS
Wgłobienie	1,26 [0,58; 2,75]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS
Spodziewane AE	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do spodziewanych AE takich jak biegunka, rozdrażnienie, utrata apetytu oraz wymioty, natomiast w przypadku AE takich jak kaszel/katar oraz gorączka występowały one istotnie statystycznie rzadziej w grupie RV1 względem PLC.		

12.2. Porównanie bezpośrednio RotaTeq® vs placebo

W uwzględnionych w analizie randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że szczepionka RotaTeq® w porównaniu do placebo pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami (definiowanego w większości prac jako wynik >16 pkt w skali Clark'a) w okresie do 2 lat od szczepienia. Szczepienie z zastosowaniem szczepionki RotaTeq® zmniejsza również istotnie statystycznie ryzyko zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami niezależnie od stopnia nasilenia objawów w okresie do 2 lat od szczepienia, ryzyko umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit z powodu zakażenia rotawirusami do 1 roku od szczepienia, a także ryzyko hospitalizacji oraz interwencji medycznej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami do 2 lat od szczepienia. Stwierdzono również istotnie statystycznie niższe ryzyko ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem w grupie dzieci zaszczepionych względem dzieci, gdzie zastosowano placebo.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów, utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia zdarzeń

niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz wglóbenia. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami stwierdzono także w przypadku ryzyka wystąpienia spodziewanych zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, gorączka, rozdrażnienie, wymioty.

Tabela 50. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RV5 vs PLC

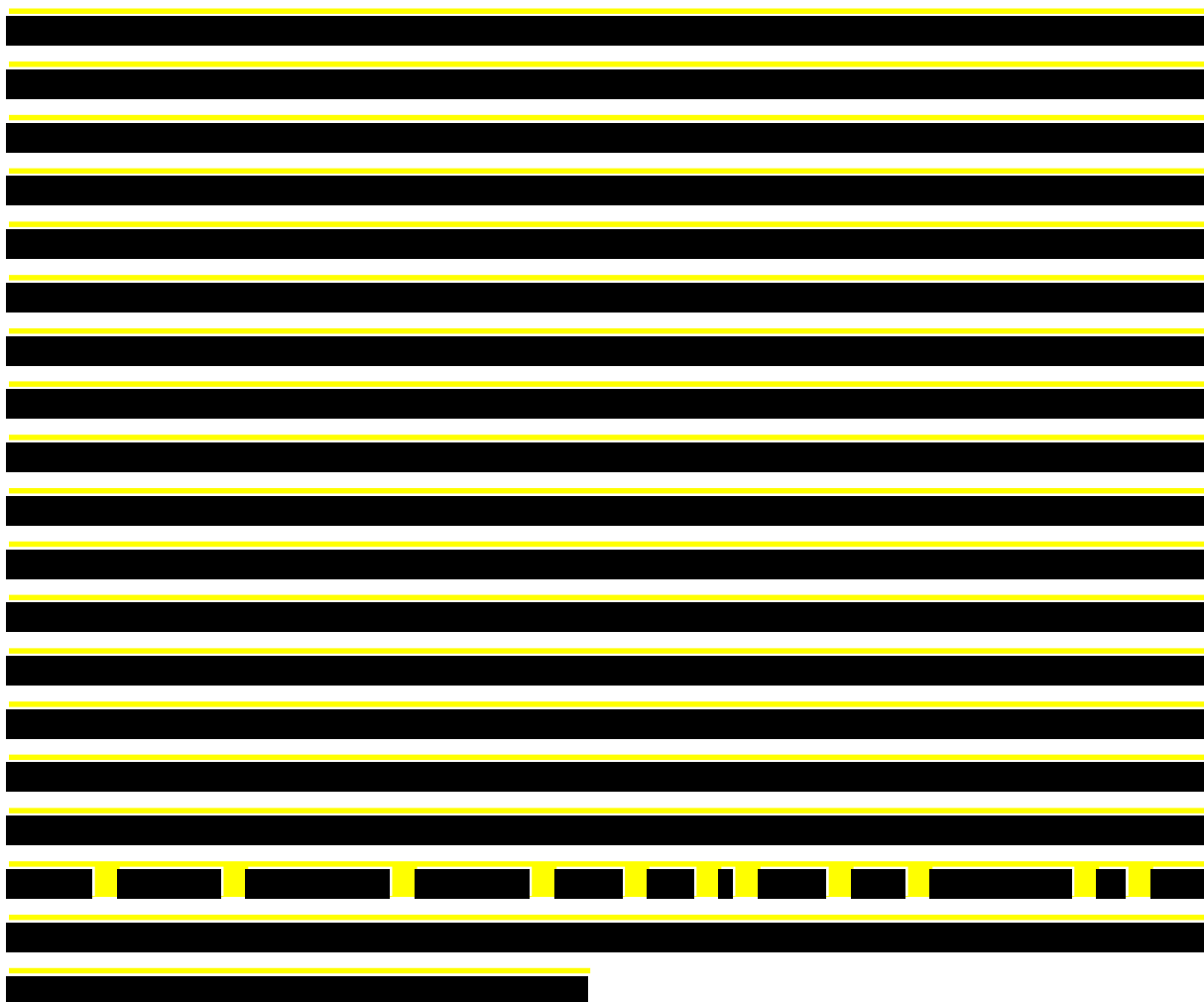
Punkt końcowy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RV5			
Ciężkie RVGE (1 sezon)	0,05 [0,02; 0,13]	-0,02 [-0,02; -0,01]	60,68 [50,00; 77,14]
Ciężkie RVGE (2 sezon)	0,19 [0,07; 0,50]	-0,02 [-0,03; -0,01]	59,18 [38,87; 123,96]
Umiarkowane do ciężkiego RVGE (1 sezon)	0,20 [0,15; 0,26]	-0,08 [-0,09; -0,07]	12,10 [10,61; 14,08]
RVGE (1 sezon)	0,28 [0,23; 0,34]	-0,07 [-0,08; -0,06]	14,28 [12,62; 16,44]
RVGE (2 sezon)	0,38 [0,26; 0,55]	-0,07 [-0,10; -0,05]	13,87 [10,00; 21,84]
Hospitalizacja z powodu RVGE (do 2 lat)	0,04 [0,02; 0,10]	-0,005 [-0,01; -0,004]	215,75 [181,06; 258,53]
Interwencja medyczna z powodu RVGE (do 2 lat)	0,06 [0,04; 0,10]	-0,010 [-0,012; -0,009]	96,53 [85,70; 109,10]
Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem	0,37 [0,20; 0,68]	-0,001 [-0,002; <-0,001]	NNT=798,72 [495,29; 2 057,61]
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami			
Interwencja medyczna z powodu RVGE (do 1 roku)	0,14 [0,01; 1,52]	-0,01 [-0,03; -0,0004]	127,23 [37,56; 2 512,56]
Zgony	1,22 [0,70; 2,13]	0,0001 [-0,0002; 0,0005]	NS
Utrata z badania z powodu AE	1,07 [0,90; 1,28]	0,00 [-0,001; 0,002]	NS
AE ogółem	0,99 [0,96; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS
Ciężkie AE	0,95 [0,88; 1,02]	0,00 [-0,004; 0,001]	NS
Wglóbenie	0,75 [0,38; 1,46]	0,00 [<-0,001; <0,001]	NS
Spodziewane AE	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wszystkich analizowanych spodziewanych AE (biegunka, gorączka, rozdrażnienie, wymioty)		

12.3. Porównanie bezpośrednie i pośrednie Rotarix® vs RotaTeq®

W badaniu Libster 2016 porównującym bezpośrednio profil bezpieczeństwa szczepionki Rotarix® oraz szczepionki RotaTeq® wykazano, iż szczepionka Rotarix® względem szczepionki RotaTeq® zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia spodziewanych zdarzeń niepożądanych takich jak gorączka oraz wymioty. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także spodziewanych zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka.

Tabela 51. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RV1 vs RV5 – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RV1			
Gorączka	0,58 [0,37; 0,91]	-0,06 [-0,12; -0,01]	NNT=15,49 [8,17; 90,78]
Wymioty	0,55 [0,30; 0,99]	-0,04 [-0,09; -0,001]	NNT=23,10 [10,92; 1 631,32]
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami			
AE ogółem	0,83 [0,64; 1,08]	-0,05 [-0,13; 0,02]	NS
Ciężkie AE	0,74 [0,33; 1,63]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS
Biegunka	0,94 [0,56; 1,60]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS



12.4. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Odnaleziono 18 przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko rotawirusom. W 16 spośród 18 opracowań wyniki włączonych do przeglądu badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza). Dwie prace dotyczyły wyłącznie szczepionki Rotarix®, jedna - szczepionki RotaTeq®, natomiast w 15 przeglądach systematycznych

oceniano obie szczepionki. W większości prac uwzględniano również, obok badań randomizowanych, badania obserwacyjne lub kryterium włączenia były wyłącznie badania obserwacyjne i prace ukierunkowane na ocenę efektywności praktycznej.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że obie szczepionki (Rotarix® oraz RotaTeq®) są skuteczne w zapobieganiu ciężkich biegunek rotawirusowych czy poważnego zapalenia żołądka i jelit. Skuteczność obu szczepionek została potwierdzona zarówno w warunkach eksperymentalnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych, jak również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych. Skuteczność ochronna szczepionek jest niższa w krajach o wyższym poziomie umieralności. Na podstawie przeglądu systematycznego opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Soares-Weiser 2019) ocenia się, iż szczepionka RV1 względem placebo w populacji o niskiej umieralności (kraje A i B według klasyfikacji WHO) zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki rotawirusowej oraz ciężkiej biegunki niezależnie od przyczyny w okresie roku oraz w okresie 2 lat, nie zwiększa natomiast ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych ani ryzyka wglębienia jelita.

W jednej z odnalezionych prac (Takeuchi 2014) przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było porównanie obu dostępnych na rynku szczepionek (RV1 i RV5). W wyniku przeprowadzonych obliczeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do częstości poważnych zakażeń rotawirusowych, jak również w odniesieniu do częstości zakażeń rotawirusowych niezależnie od stopnia ciężkości dla rocznego oraz 2-letniego okresu obserwacji, jednak z uwagi na szerokie przedziały ufności dla otrzymanych wyników wskazano, iż dalsze analizy w tym zakresie powinny być prowadzone, najlepiej w oparciu o badania bezpośrednio porównujące obie szczepionki.

Wykazano, że skuteczność eksperymentalna szczepień przeciwrotawirusowych jest zbliżona do tej uzyskanej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (efektywność praktyczna).

Obie szczepionki były dobrze tolerowane u zdrowych dzieci uczestniczących w badaniach klinicznych. Nie wykazano wzrostu ryzyka innych zdarzeń niepożądanych niż katar, drażliwość i kaszel dla obu ocenianych szczepionek. W pracy McCormack 2009 wykazano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w okresie 8 dni od podawania szczepionki Rotarix® to drażliwość, kaszel/katar, gorączka, utrata apetytu, wymioty i biegunka. Zdarzenia te występowały z podobną częstością w grupie otrzymującej szczepienie i placebo, a większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Liczba badań klinicznych uwzględniona w poszczególnych przeglądach systematycznych różni się pomiędzy odnalezionymi pracami, a także względem niniejszej analizy. Wynika to z przyjętych kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia, a także z okresu przeszukania źródeł informacji medycznej. W części prac, tak jak wskazano powyżej, uwzględniano również lub wyłącznie badania nierandomizowane, natomiast w przypadku przeglądów systematycznych, w których włączano tylko

badania randomizowane o liczbie uwzględnionych badań klinicznych decydowały kryteria włączenia dotyczące m.in. populacji (w tym uwzględnienie bądź nie uwzględnienie poziomu umieralności wśród dzieci zgodnie z klasyfikacją WHO oraz zawężenia dotyczące liczebności populacji), interwencji (w tym rodzaj i skład zastosowanej szczepionki, a także jej postać farmaceutyczna oraz schemat i warunki szczepienia), punktów końcowych (immunogenność, kliniczne istotne punkty końcowe), jak również formy publikacji (pełne teksty, rejestry badań klinicznych, doniesienia konferencyjne). Mimo pewnych różnic w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia do poszczególnych prac, wyniki i wnioski opisanych przeglądów systematycznych są podobne i zbieżne z wynikami oraz wnioskami niniejszej analizy.

12.5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Odnaleziono 8 informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rotarix® wydanych przez FDA i EMA oraz WHO. Brak komunikatów URPL dotyczących szczepionki Rotarix®. Wszystkie odnalezione starsze komunikaty dotyczyły zanieczyszczenia szczepionki Rotarix® oraz szczepionki RotaTeq® fragmentami DNA wirusa PCV (*porcine circovirus* – cirkowirus świński). Z uwagi na bardzo niski poziom zanieczyszczenia niestwarzający zagrożenia dla zdrowia ludzi i zwierząt, co zostało potwierdzone w licznych dowodach naukowych, nie podjęto żadnych dalszych działań.

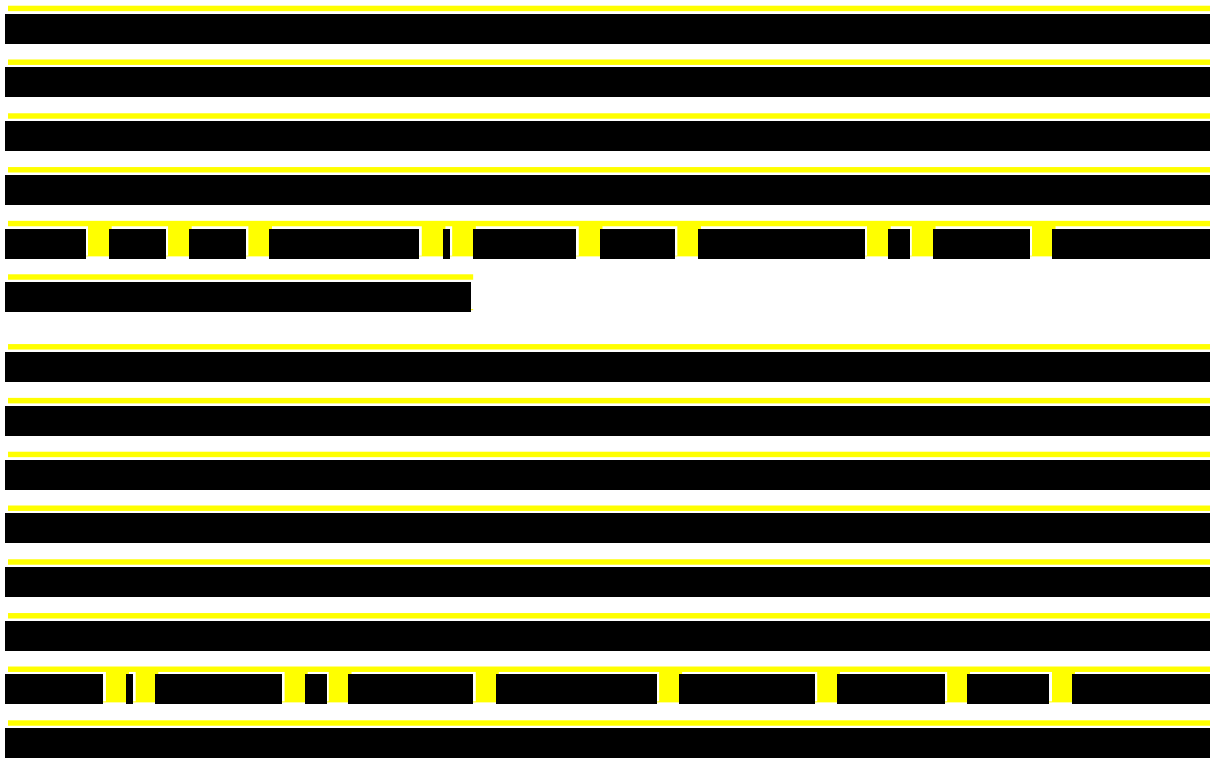
Nowsze komunikaty dotyczą zwiększonego ryzyka wystąpienia wgłobienia po szczepieniu przeciwko rotawirusom ocenianego po wprowadzeniu szczepionek przeciwko rotawirusom do obrotu. Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Rotarix® i RotaTeq® zostały odpowiednio uaktualnione o dane z nowych badań klinicznych. W ChPL obu szczepionek przeciwrotawirusowych wskazano, iż pracownicy służby zdrowia powinni zwracać uwagę na objawy mogące sugerować wystąpienie wgłobienia (ostry ból brzucha, utrzymujące się wymioty, krwawe stolce, wzdęcie brzucha i (lub) wysoka gorączka), ponieważ dane z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wgłobienia, przede wszystkim w okresie 7 dni po podaniu szczepionki. Należy zwrócić uwagę rodzicom/opiekunom zaszczepionego dziecka, aby natychmiast zgłaszali wystąpienie takich objawów lekarzowi. Szczepionek przeciwrotawirusowych w żadnym przypadku nie wolno wstrzykiwać. Szczepionki przeciwrotawirusowe powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u osób blisko kontaktujących się z osobami z niedoborem odporności takich jak: osoby chorujące na nowotwór złośliwy, osoby z niedoborami immunologicznymi wywołanymi innymi czynnikami oraz osoby leczone immunosupresyjnie. Osoby kontaktujące się z osobami niedawno szczepionymi powinny przestrzegać higieny osobistej (np. myć ręce po zmianie pieluszki). Tak jak w przypadku wielu innych szczepionek, należy uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym

≤28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.

12.6. Wnioski końcowe

Zarówno szczepionka Rotarix[®], jak również szczepionka RotaTeq[®] są preparatami skutecznymi w prewencji rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit, w tym jego ciężkich postaci. Wykazano, że obie szczepionki wpływają również istotnie na redukcję ryzyka hospitalizacji i interwencji medycznych na skutek zakażeń rotawirusowych. Wysoka skuteczność szczepionek rotawirusowych sięgająca 100% zwłaszcza w 1. roku życia w populacji europejskiej zapewnia również istotne z punktu klinicznego ograniczenie występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem zwłaszcza o ciężkim przebiegu oraz związanych z tym hospitalizacji i wizyt w POZ i SOR. Siła ocenianych interwencji w porównaniu do placebo jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT (*Number Needed to Treat*), w szczególności w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit oraz rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit niezależnie od nasilenia objawów. Opublikowane wyniki dotyczące skuteczności szczepionek ocenianej w badaniach randomizowanych dostępne są dla okresu do 3 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki Rotarix[®] oraz do 2 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki RotaTeq[®]. Dodatkowo zgodnie z ChPL w badaniach obserwacyjnych dla szczepionki Rotarix[®] wykazano jej efektywność w okresie obserwacji do 5 lat.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że skuteczność praktyczna szczepień przeciwko rotawirusom jest zbliżona do skuteczności eksperymentalnej.





13. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najpełniejsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji (Rotarix®), która została w niniejszej pracy porównana nie tylko z placebo, ale również z inną, dostępną na rynku, szczepionką przeciwko rotawirusom (RotaTeq®).

Podstawowe ograniczenia, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i sformułowanych wniosków to:

1. Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną szczepionki Rotarix® z efektywnością szczepionki RotaTeq® w odniesieniu do takich punktów końcowych jak ciężkie RVGE i RVGE ogółem oraz konieczność hospitalizacji/interwencji medycznej. Odnaleziono jedno badanie kliniczne, w którym przeprowadzono porównanie bezpośrednie obu szczepionek, jednak dotyczyło ono jedynie oceny odpowiedzi immunologicznej oraz profilu bezpieczeństwa. Badanie to nie miało na celu wykazania wyższej skuteczności którejś z porównywanych szczepionek (badanie typu *non-inferiority*). Dodatkowo praca ta charakteryzuje się stosunkowo małą liczebnie próbą i wysokim ryzykiem błędu systematycznego z uwagi na brak zaślepienia. Wobec tego koniecznym było przeprowadzenie porównania pośredniego szczepionek poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). Porównanie takie samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością, co stanowi najpoważniejsze ograniczenie niniejszej analizy. Należy jednak mieć na uwadze, że otrzymane wyniki stanowią aktualnie najlepsze źródło informacji na temat różnic w skuteczności obydwu szczepionek.
2. Brak możliwości porównania pośredniego obu szczepionek w zakresie ciężkiego RVGE w 2-letnim okresie obserwacji z uwagi na różnice w definiowaniu tego punktu końcowego pomiędzy badaniami dla szczepionki Rotarix® oraz dla RotaTeq®. Przy ocenie stopnia ciężkości objawów RVGE w badaniach dla szczepionki Rotarix® korzystano ze skali Vesikari, natomiast w badaniach dotyczących szczepionki RotaTeq® posługiwano się skalą Clarka (z wyjątkiem badania Mo 2017 przeprowadzonego w Chinach oraz stosunkowo małego badania Zaman 2010 przeprowadzonego w Wietnamie). Przyjęcie w obu skalach innych kryteriów oraz punktacji w ramach poszczególnych parametrów powoduje, iż skale te nie są równoważne. Różne definicje punktu końcowego powodują, że ciężka biegunka rotawirusowa w poszczególnych pracach może oznaczać trochę inny stan kliniczny.
3. Brak możliwości porównania pośredniego obu szczepionek w zakresie części punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ze względu na znaczne różnice w ryzyku

wyjściowym (co najmniej dwukrotnie wyższe ryzyko w jednej z grup) pomiędzy ocenianymi szczepionkami.

4. Do analizy włączano badania kliniczne przeprowadzone zarówno w krajach rozwijających się, jak też w krajach rozwiniętych. Uwzględniono badania prowadzone w krajach o różnym poziomie dochodu narodowego na osobę, biorąc pod uwagę tylko klasyfikację WHO dotyczącą poziomu umieralności u dzieci. Skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom w krajach rozwijających się jest nieco niższa niż w krajach wysoko rozwiniętych, co należy mieć na względzie, interpretując wyniki niniejszej analizy.
5. Dane dotyczące skuteczności ocenianej w badaniach randomizowanych dostępne są dla okresu do 3 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki Rotarix® oraz do 2 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki RotaTeq®. Zgodnie z ChPL w badaniach obserwacyjnych dla szczepionki Rotarix® wykazano jej efektywność w okresie obserwacji do 5 lat. Nie odnaleziono danych dotyczących okresu utrzymywania się ochrony poszczepiennej. Należy jednak zaznaczyć, iż, zgodnie z danymi epidemiologicznymi, ryzyko ciężkiego RVGE jest największe w pierwszych 5 latach życia dziecka i większość hospitalizacji z powodu RVGE dotyczy właśnie tej grupy wiekowej.
6. Większość uwzględnionych w analizie prac ma niewystarczającą liczebność próby, aby móc zidentyfikować rzadkie działania niepożądane i wykazać ewentualne różnice w tym zakresie pomiędzy grupami. Jednak wyniki innych przeglądów systematycznych, w których opierano się na danych z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wgłobienia zwłaszcza po pierwszej dawce szczepionki niezależnie od tego, czy zastosowano RV1 czy RV5.
7. W analizie uwzględniono łącznie 7 badań klinicznych o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego przynajmniej w jednym z ocenianych obszarów. Trzy z nich dotyczyły porównania RV1 z placebo (Kerdpanich 2010, Justino 2012, Salinas 2005), inne trzy porównania RV5 z placebo (Block 2007, Ciarlet 2009, Kim 2008), natomiast jedno dla porównania RV1 z RV5 (Libster 2016). Wyniki tych badań nie wpływają jednak w znaczący sposób na uzyskiwane wyniki (w tym wyniki porównania pośredniego), co przedstawiono w odpowiednich analizach wrażliwości.

14. Dyskusja

Na świecie, w tym również w Polsce, zakażenia rotawirusowe stanowią istotny problem dla systemu opieki zdrowotnej. Zakażenia te są powszechne i szacuje się, że do 4.-5. r.ż. u każdego dziecka wystąpi co najmniej jedna infekcja rotawirusowa [13]. Zgodnie z danymi Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) w 2017 roku zgłoszono 55 563 przypadków wirusowego zakażenia jelitowego (wskaźnik zapadalności 144,6/100 000; liczba (%) hospitalizacji – 42 329 (76,2%)), z czego 32 995 przypadków (17 241 przypadków u mężczyzn i 15 754 przypadki u kobiet) to wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (wskaźnik zapadalności 85,9/100 000). W roku 2018 liczba przypadków nieco zmniejszyła się. Zgłoszono 48 577 przypadków wirusowego zakażenia jelitowego (wskaźnik zapadalności 126,5/100 000; liczba (%) hospitalizacji – 35 745 (73,6%)), z czego 23 263 przypadków to wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (wskaźnik zapadalności 60,6/100 000). Ocenia się, iż dane NIZP-PZH dotyczące zapadalności są niedoszacowane, co może wynikać m.in. z niedostatecznej czułości systemu nadzoru epidemiologicznego oraz zaniedbywania przez personel medyczny obowiązku zgłaszania wszystkich zachorowań do stacji sanitarno-epidemiologicznych. Dodatkowo część chorych z objawami o lżejszym przebiegu rezygnuje z porad lekarskich i nie w każdym przypadku nieżyty żołądkowo-jelitowego wykonywane jest badanie celem potwierdzenia etiologii. Statystyki NIZP-PZH obejmują głównie przypadki hospitalizowane (w 2017 roku aż 91,5% zgłoszonych przypadków z biegunką rotawirusową zostało zarejestrowanych przez szpitale – 30 185 hospitalizacji/32 995 zachorowań), co może dawać mylące wnioski, że zakażenia rotawirusowe są leczone tylko w szpitalu. Dane o przypadkach zachorowań leczonych ambulatoryjnie lub w warunkach domowych są bardzo skąpe. Zgodnie z opinią eksperta przekazaną do AOTMiT w 2014 roku w Polsce dochodziło rocznie do ponad 26 tys. zakażeń rotawirusowych wymagających pobytu w szpitalu (ponad 20 tys. na oddziałach pediatrycznych) i ponad 170 tys. wymagających porad ambulatoryjnych. Zgony spowodowane przez rotawirusy są w Polsce rzadkie (kilkanaście przypadków rocznie). Ryzyko hospitalizacji dziecka w pierwszych 2 latach życia wynosi 20/1 000/rok i dodatkowo rotawirus jest odpowiedzialny za 55% hospitalizacji z powodu ostrej biegunki pozaszpitalnej [5].

W niniejszej analizie przedstawiono informacje na temat skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa dostępnych szczepionek przeciwko rotawirusom (Rotarix® oraz RotaTeq®) w porównaniu z brakiem interwencji profilaktycznej. Starano się również odpowiedzieć na pytanie, która z dostępnych w chwili obecnej szczepionek przeciwko rotawirusom charakteryzuje się wyższą skutecznością czy korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Niniejsza analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [2]. Analiza

spełnia również minimalne wymagania dla analiz klinicznych, określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [4] oraz Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [3]. W toku prac nad analizą przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, zarówno uniwersalnych (Medline, Embase, The Cochrane Library), jak również rejestry badań klinicznych i strony towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia i problemu zdrowotnego, co zaowocowało identyfikacją 28 randomizowanych badań klinicznych (jedna praca dla porównania szczepionki Rotarix® ze szczepionką RotaTeq®, 19 badań dla porównania szczepionki Rotarix® z placebo oraz 8 prac dla porównania szczepionki RotaTeq® z placebo). Większość prac cechowała się wysoką wiarygodnością metodyczną (4-5 punktów w skali Jadad), chociaż wśród włączonych do analizy badań RCT jest kilka prac o umiarkowanej wiarygodności (3 punkty w skali Jadad). Na dzień opracowania niniejszej analizy uwzględnione w niej wyniki stanowią najlepsze dostępne źródło informacji umożliwiające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych szczepionek (przeгляд baz informacji medycznej aktualizowano w dniu 15 lipca 2019 roku). Randomizowane próby kliniczne uwzględnione w analizie obejmują łącznie ponad 110 tys. dzieci, z tego około 19 tys. zostało zaszczepionych szczepionką Rotarix® a około 39 tys. szczepionką RotaTeq®. Populacja dzieci, która została objęta szczepieniem przeciwko rotawirusom na świecie w ramach badań klinicznych jest dużo większa, jednak w niniejszej pracy uwzględniono wyłącznie wyniki badań przeprowadzonych w krajach zakwalifikowanych do kategorii A-C zgodnie z klasyfikacją WHO. Zabieg ten miał na celu uzyskanie wyników dla populacji jak najbardziej zbliżonej do warunków polskich, przy zachowaniu dużej liczebności próby. Charakterystyka populacji oraz zastosowanej interwencji w badaniach odpowiada w pełni kryteriom włączenia i wykluczenia przyjętym w analizie, a co się z tym wiąże uzyskane wyniki można przenieść na populację, której dotyczy analiza.

W niniejszej analizie przeprowadzono również systematyczne wyszukiwanie innych przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianych interwencji i przedstawiono wnioski z odnalezionych prac. Zaobserwowano różnice w zakresie liczby włączonych badań klinicznych pomiędzy odnalezionymi przeglądami systematycznymi a niniejszym opracowaniem. Wynika to z odmiennych kryteriów włączenia/wykluczenia dla badań uwzględnianych w analizie oraz daty przeprowadzenia przeszukania. Tak jak wskazano powyżej, w niniejszym opracowaniu bazowano na pracach przeprowadzonych w krajach o tym samym co Polska lub niższym wskaźniku umieralności u dzieci (kategoria A-C według WHO), wykluczając badania, w których odsetek niemowląt z krajów o wysokim wskaźniku umieralności (kategoria D-E według WHO) stanowił więcej niż 5% (wykluczono m.in. badanie Ruiz-Palacios 2006 ze względu na to, iż około 25% dzieci uczestniczących w tym badaniu pochodziło z krajów kategorii D wg klasyfikacji WHO – Peru i Nikaragua, jednak należy podkreślić, że wykluczenie tych badań nie zmienia kierunku wnioskowania, a wyniki uzyskane z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia tych prac są zbliżone, co można potwierdzić porównując

wyniki niniejszej pracy z wynikami przeglądu systematycznego opracowanego przez The Cochrane Collaboration [18]). Wykluczano również m.in. badania obserwacyjne oraz prace, w których oceniano szczepionki, które różniły się składem od tej opisanej w ChPL ocenianej interwencji oraz tych, gdzie badano efektywność szczepienia z zastosowaniem szczepionek niewłaściwie przechowywanych. Należy jednak zauważyć, że pomimo zaobserwowanych różnic w zakresie liczby włączonych do analizy prac wyniki odnalezionych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy, której wyniki bardziej odpowiadają populacji polskiej i przedstawiają ocenę skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom aktualnie dostępnych na rynku i stosowanych zgodnie z ChPL. Zakres niniejszej analizy w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych jest na ogół szerszy niż zakres odnalezionych opracowań wtórnych.

Skuteczność eksperymentalna szczepionki Rotarix® została potwierdzona w odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych oraz w wyniku przeprowadzonych metaanaliz. Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można także stwierdzić, że szczepionka Rotarix® (jak również Rotateq®) jest interwencją skuteczną również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki trzech odnalezionych w ramach niniejszej pracy opracowań wtórnych wskazują, że skuteczność praktyczna szczepień przeciwko rotawirusom jest zbliżona do skuteczności eksperymentalnej. Wyniki pracy Hungerford 2018 [14] oceniającej skuteczność praktyczną szczepień w Wielkiej Brytanii pokazują, że po wprowadzeniu szczepionki Rotarix® do kalendarza szczepień obowiązkowych dla niemowląt w grupie wiekowej <5 lat uzyskano spadek hospitalizacji z powodu RVGE o 80% ($p < 0,001$), spadek hospitalizacji z powodu ciężkiego zapalenia żołądka i jelit ogółem o 44% ($p < 0,001$), spadek liczby wizyt na oddziałach ratunkowych z powodu zakażeń żołądkowo-jelitowych o 23% ($p < 0,001$), spadek liczby wizyt w przychodniach typu „walk-in” z powodu zakażeń żołądkowo-jelitowych o 32% ($p = 0,02$) oraz spadek wizyt u lekarza rodzinnego o 13% ($p = 0,10$). Zaobserwowano również pośredni efekt szczepień w grupie osób starszych w wieku >65 lat, uzyskując spadek hospitalizacji z powodu ciężkiego zapalenia żołądka i jelit ogółem o 25% ($p < 0,001$). W retrospektywnym badaniu kohortowym Getachew 2018 [15] oceniono, że obie szczepionki (Rotarix® i RotaTeq®) zapewniły zbliżoną skuteczność i trwałą ochronę przed hospitalizacjami z powodu infekcji rotawirusowych u dzieci do 5 roku życia. Dane zawarte w ChPL szczepionki Rotarix® wskazują, że skuteczność praktyczna szczepionki w zakresie zmniejszenia odsetka hospitalizacji z powodu biegunki została potwierdzona w okresie do 5 lat po wprowadzeniu szczepienia. Ostatnio opublikowane wyniki badania dotyczącego oceny wpływu wprowadzenia szczepień przeciw rotawirusom w Stanach Zjednoczonych na podstawie danych z lat 2000-2018 (szczepienie przeciw rotawirusom wprowadzono w 2006 roku), wskazują, że wdrożenie programu szczepień znacznie zmniejszyło częstość występowania choroby (spadek z 25,6% w okresie przed szczepieniem do 6,1% w okresie po wprowadzeniu szczepień) i zmieniło sezonowość rotawirusa w Stanach Zjednoczonych (zaobserwowano skrócenie sezonu zachorowań z 26 tygodni do 9 tygodni).

Zmiany te utrzymały się przez 11 sezonów po wprowadzeniu szczepionki. W okresie po wprowadzeniu szczepień pojawił się dwuletni wzór z naprzemiennymi latami niskiej i wysokiej aktywności rotawirusa [16].

Tak jak opisano powyżej, w ramach przeglądu systematycznego doniesień naukowych odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio obie szczepionki. W pracy tej oceniano jedynie immunogenność oraz profil bezpieczeństwa, wobec tego koniecznym było przeprowadzenie porównania pośredniego szczepionek w odniesieniu do takich punktów końcowych jak RVGE, ciężkie RVGE, hospitalizacje z powodu RVGE oraz interwencje medyczne z powodu RVGE. Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). Analizując homogeniczność prac uwzględnionych w porównaniu pośrednim, stwierdzono pewne różnice w zakresie metodyki oraz populacji pomiędzy badaniami, jednak oceniono, iż są one na tyle małe, by uprawnione było przeprowadzenie odpowiednich obliczeń. Wyniki każdego porównania pośredniego są obarczone dużą niepewnością i ryzykiem błędu oraz charakteryzują się niższym poziomem wiarygodności, jednak z uwagi na brak badań z porównaniem bezpośrednim w zakresie skuteczności, aktualnie stanowią najlepsze możliwe źródło informacji o względnej skuteczności obu szczepionek.

W niniejszej pracy wykazano skuteczność obu szczepionek w odniesieniu do redukcji ryzyka zapalenia żołądka i jelit spowodowanego zakażeniami rotawirusami. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W pracy Takeuchi 2014 [29], w której przeprowadzono metaanalizę sieciową, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do częstości poważnych zakażeń rotawirusowych, jak również w odniesieniu do częstości zakażeń rotawirusowych niezależnie od stopnia ciężkości dla rocznego oraz 2-letniego okresu obserwacji. W pracy tej podkreślono również, że z uwagi na szerokie przedziały ufności dla otrzymanych wyników wymagane jest przeprowadzenie kolejnych metaanaliz w oparciu o zaktualizowane wyniki dostępnych badań klinicznych, najlepiej pochodzące z badań klinicznych porównujących obie szczepionki bezpośrednio. Różnice w wynikach pomiędzy niniejszą analizą a pracą Takeuchi 2014 występują [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W pracy Takeuchi 2014 wykorzystano dane z przeglądu Cochrane Collaboration opracowanego w 2012 roku, a zatem nie uwzględniono badań, które pojawiły się w okresie ostatnich lat, natomiast włączono prace, w których stosowano szczepionki RV1 i RV5 niezależnie od składu czy koncentracji odpowiednich szczepów wirusowych w szczepionce (w niniejszej analizie uwzględniano badania czy podgrupy z badań

klinicznych, w których stosowano szczepionki o składzie zgodnym z charakterystyką przedstawioną w ChPL Rotarix® i RotaTeq®).

Ocenę bezpieczeństwa w niniejszej analizie oparto przede wszystkim na wynikach badań RCT uwzględnionych w ocenie skuteczności. Dodatkowo rozszerzono ją zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych o kilkuletnim okresie obserwacji i obejmujących kilkadziesiąt tysięcy osób wykazano, iż obie szczepionki cechują się akceptowalnym klinicznie profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z placebo w grupie dzieci zaszczepionych nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych, a nawet zaobserwowano korzystny wpływ szczepienia na zmniejszenie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (Rotarix®) czy ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RotaTeq®), co jest związane ze zmniejszeniem ryzyka ciężkich biegunek dzięki zastosowaniu szczepienia. Wyniki badania bezpośrednio porównującego obie szczepionki wskazują na nieco lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki Rotarix® w porównaniu do RotaTeq®, co objawia się mniejszym ryzykiem wystąpienia spodziewanych zdarzeń niepożądanych takich jak gorączka i wymioty u dzieci zaszczepionych produktem Rotarix®. W odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami.

W przedstawionych w niniejszej pracy badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu szczepionek przeciwko rotawirusom na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym wglębienia. W celu oceny ryzyka rzadkich zdarzeń niepożądanych, a zwłaszcza wglębienia, przeprowadzono 2 wieloośrodkowe randomizowane badania kliniczne, po jednym dla każdej ze szczepionek, w których uczestniczyło 63 225 niemowląt z czego 31 673 zostało poddanych szczepieniu produktem Rotarix® (badanie Ruiz-Palacios 2006) oraz 69 274 z czego u 34 644 zastosowano szczepionkę RotaTeq® (badanie Vesikari 2006). Na podstawie wyników obu badań nie wykazano, aby podanie którejkolwiek z dwóch szczepionek przeciwko rotawirusom wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym wglębienia jelita. Występowanie zwiększonego ryzyka wglębienia jelita zostało wskazane w badaniach obserwacyjnych o niższej wiarygodności metodycznej niż wymienione powyżej badania RCT. Zagadnienie to zostało szeroko omówione w pracy Maglione 2014 [30], w której na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych prowadzonych w USA, Australii i Ameryce Łacińskiej wskazywano na zwiększone ryzyko wystąpienia wglębienia jelita u dzieci, które otrzymały szczepienie przeciwrotawirusowe. Jednocześnie podkreśla się, że zdarzenia te występują niezmiernie rzadko, a czynniki wpływające na wzrost ryzyka wglębienia jelita nie były badane. Ze względu na to, iż nie jest jasne, czy podawanie

szczepionek przeciw rotawirusom ma wpływ na ogólną częstość występowania wgłobienia jelita, w ChPL produktu Rotarix® wskazano, iż pracownicy służby zdrowia powinni zwracać uwagę na objawy mogące sugerować wystąpienie wgłobienia (ostry ból brzucha, utrzymujące się wymioty, krwawe stolce, wzdęcie brzucha i (lub) wysoka gorączka). Należy zwrócić uwagę rodzicom/opiekunom zaszczepionego dziecka, aby natychmiast zgłaszali wystąpienie takich objawów lekarzowi.

Istotnym problemem w przypadku szczepienia przeciwko rotawirusom jest stosunkowo wąskie okno szczepień. Szczepionka Rotarix® dzięki 2-dawkowemu schematowi szczepienia, w porównaniu do szczepionki RotaTeq®, która podawana jest w schemacie 3-dawkowym, powinna zapewnić wyższy poziom *compliance* w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Prawdopodobieństwo podania pełnego cyklu szczepienia w przypadku schematu obejmującego dwie dawki jest wyższe i wyższy poziom wyszczepienia populacji jest łatwiejszy do osiągnięcia, uwzględniając 24-tygodniowy okres po urodzeniu dziecka (wytyczne ESPID zalecają taki termin szczepienia przeciwko rotawirusom niezależnie od zastosowanej szczepionki), nawet w przypadku wystąpienia okoliczności wymagających przesunięcia szczepienia na późniejszy termin (np. z powodu choroby dziecka). W badaniu obserwacyjnym Calnan 2016 [17] oceniono poziom tzw. *compliance* (ocena, czy niemowlęta otrzymały zalecaną liczbę dawek i czy każda z nich została podana w odpowiednim terminie) oraz odsetek dzieci, które otrzymały pełen cykl szczepień przeciw rotawirusom w odpowiednim czasie. Niemowlęta zostały przydzielone do kohort podzielonych ze względu na rodzaj zastosowanej szczepionki. Wykazano, że 40% spośród 658 219 kwalifikujących się do szczepienia niemowląt nie otrzymało go. Grupa stosująca RV1 charakteryzowała się znacząco wyższym udziałem niemowląt zaszczepionych zgodnie z zaleceniami w porównaniu z kohortą stosującą RV5 (54% vs 25%; $p < 0,001$). Pełen cykl szczepień ukończyło 55% niemowląt w grupie RV1 podawanej w schemacie 2-dawkowym oraz 44% w grupie RV5 podawanej w schemacie 3-dawkowym. Różnica pomiędzy grupami w tym zakresie również była istotna statystycznie. Dodatkowo dzięki zastosowaniu schematu 2-dawkowego szczepienia pełną ochronę uzyskuje się szybciej niż w przypadku zastosowania schematu 3-dawkowego szczepienia.

15. Bibliografia

Problem zdrowotny, interwencje, metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
2. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - <https://training.cochrane.org/handbook>
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
4. 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388)
5. PracowniaHTA. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem. Kraków - lipiec 2019 r.
6. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, Usonis V. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jun;34(6):635-43.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rotarix – <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rotarix> [dostęp: 26.04.2019]
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego RotaTeq – <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rota-teq> [dostęp: 26.04.2019]
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
10. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1013-20.
11. 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(3):259-67.
12. Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea V, Plotkin SA. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominant serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis.* 1988;158:570-87.
13. Velazquez F.R., Matson D.O., Calva J.J. et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 1022-28.
14. Hungerford D, Vivancos R, Read JM, Iturriza-Gómara M, French N, Cunliffe NA. Rotavirus vaccine impact and socioeconomic deprivation: an interrupted time-series analysis of gastrointestinal disease outcomes across primary and secondary care in the UK. *BMC Med.* 2018 Jan 29;16(1):10.
15. Getachew HB, Dahl RM, Lopman BA, Parashar UD. Rotavirus Vaccines and Health Care Utilization for Diarrhea in US Children, 2001 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.*2018 Sep;37(9):943-948.
16. Hallowell BD, Parashar UD, Curns A, DeGroot NP, Tate JE. Trends in the Laboratory Detection of Rotavirus Before and After Implementation of Routine Rotavirus Vaccination - United States, 2000-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Jun 21;68(24):539-543.
17. Calnan M, Krishnarajah G, Duh MS, et al. Rotavirus vaccination in a Medicaid infant population from four US states: compliance, vaccination completion rate, and predictors of compliance. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 May 3;12(5):1235-43.

Przeglądy systematyczne

18. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 25;3:CD008521.
19. Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, et al. Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Apr;98(4):1197-1201.

20. Willame C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Gvozdenović E, et al. Effectiveness of the Oral Human Attenuated Rotavirus Vaccine: A Systematic Review and Meta-analysis-2006-2016. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Nov 12;5(11):ofy292.
21. Hungerford D, Smith K, Tucker A, et al. Population effectiveness of the pentavalent and monovalent rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis.* 2017 Aug 15;17(1):569.
22. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, et al. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006-2016. *Clin Infect Dis.* 2017 Sep 1;65(5):840-850.
23. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine.* 2017 Jul 24;35(33):4276-4286.
24. Koch J, Harder T, von Kries R, et al. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Apr 14;114(15):255-262.
25. Lamberti LM, Ashraf S, Walker CL, Black RE. A Systematic Review of the Effect of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Outcomes Among Children Younger Than 5 Years. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Sep;35(9):992-8.
26. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, et al. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jul;34(7):763-8.
27. Dong R, Yang YF, Chen G, Shen Z, Zheng S. Risk of intussusception after rotavirus vaccination: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* (2016) 9:2 (1306-1313).
28. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine.* 2015 Apr 27;33(18):2097-107.
29. Takeuchi M. Bayesian network meta-analysis suggests a similar effectiveness between a monovalent and a pentavalent rotavirus vaccine: a preliminary report of re-analyses of data from a Cochrane Database Systematic Review. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 May;10(5):1421-4.
30. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A. et al. Safety of vaccines used for routine immunization of US children: A systematic review. *Pediatrics* (2014) 134:2 (325-337).
31. Leshem E, Lopman B, Glass R, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014 Sep;14(9):847-56.
32. 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 - http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf
33. Giaquinto C, Dominiak-Felden G, Van Damme P, 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. *Hum Vaccin.* 2011 Jul;7(7):734-48.
34. Munos MK, Walker CL, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. *Int J Epidemiol.* 2010 Apr;39 Suppl 1:i56-62.
35. Das JK, Tripathi A, Ali A, et al. Vaccines for the prevention of diarrhea due to cholera, shigella, ETEC and rotavirus. *BMC Public Health.* 2013;13 Suppl 3:S11.
36. McCormack PL, Keam SJ. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis. *Paediatr Drugs.* 2009;11(1):75-88.

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy

Badania kliniczne dla porównania RV1 vs PLC

37. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Jun;24(6):481-8.
38. Dennehy PH. A short report on the highlights of world-wide development of RIX4414: a North American experience comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine (RIX4414) in infants in the United States and Canada. *Vaccine.* 2006 May 1;24(18):3780-1.
39. Dennehy 2005 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/005#ps>
40. Dennehy 2005 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00729001>
41. Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine.* 2011 Aug 26;29(37):6335-41.
42. Kawamura 2011 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/107625#ps>
43. Kawamura 2011 - ClinicalTrials.gov - <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00480324>

44. Kerdpanich A, Chokephaibulkit K, Watanaveeradej V. et al. Immunogenicity of a live-attenuated human rotavirus RIX4414 vaccine with or without buffering agent. *Human Vaccines* 2010; 26(6):3; 254-62.
45. Kerdpanich 2010 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/103477#ps>
46. Kerdpanich 2010 - *ClinicalTrials.gov* - <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00169455>
47. Kim JS, Bae CW, Lee KY, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Korean infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IV study. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jun;8(6):806-12.
48. Kim 2012 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112269#ps>
49. Kim 2012 – *ClinicalTrials.gov* - <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00969228>
50. Phua KB, Quak SH, Lee BW, et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S6-S16.
51. Phua 2005 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/007#ps>
52. Phua KB, Quak SH, Emmanuel S, et al. A short report on highlights of worldwide development of RIX4414: a Singaporean experience. *Vaccine.* 2006 May 1;24(18):3782-3.
53. Phua KB, Quak SH, Lim FS, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. *Ann Acad Med Singapore.* 2008 Jul;37(7):546-53.
54. Phua 2005 – *ClinicalTrials.gov* - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00429481>
55. Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine.* 2009 Oct 9;27(43):5936-41.
56. Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine.* 2012 Jun 22;30(30):4552-7.
57. Lau YL, Nelson EA, Poon KH, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Hong Kong children up to three years of age: a randomized, controlled trial. *Vaccine.* 2013 Apr 26;31(18):2253-9.
58. Phua 2009 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/028/029/030#ps>
59. Phua 2009 – *ClinicalTrials.gov* - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00197210>
60. Phua 2009 – *ClinicalTrials.gov* - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00329745>
61. Phua 2009 - Phua KB, Lim FS, Quak SH, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of a Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Singaporean Infants. *Ann Acad Med Singapore.* 2016 Feb;45(2):44-50.
62. Rivera L, Peña LM, Stainier I, et al. Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain--a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine.* 2011 Nov 28;29(51):9508-13.
63. Rivera 2011 - *ClinicalTrials.gov* - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00396630>
64. Rivera 2011 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/106260#ps>
65. Badanie 101555 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/101555#rs>
66. Justino MC, Araújo EC, van Doorn LJ, et al. Oral live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix™) offers sustained high protection against severe G9P[8] rotavirus gastroenteritis during the first two years of life in Brazilian children. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 Nov;107(7):846-53.
67. Salinas B, Pérez Schael I, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Sep;24(9):807-16.
68. Salinas 2005 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/006#ps>
69. Salinas 2005 – *ClinicalTrials.gov* - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00385320>
70. Araujo EC, Clemens SA, Oliveira CS, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr (Rio J).* 2007 May-Jun;83(3):217-24.
71. Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, et al. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine.* 2006 May 1;24(18):3784-5.
72. Perez-Schael I, Salinas B, Tomat M, et al. Efficacy of the human rotavirus vaccine RIX4414 in malnourished children. *Journal of infectious diseases* 2007; VL: 196; NO 4: 537-40.
73. Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Bautista-Márquez A, et al. Dose response and efficacy of a live, attenuated human rotavirus vaccine in Mexican infants. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):e253-61.
74. Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, et al. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jun;30(6):e103-8.
75. Tregnaghi 2011 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/024#ps>
76. Tregnaghi 2011 – *ClinicalTrials.gov* - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00139347>

77. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1757-63.
78. Vesikari 2007 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/102247/036#ps>
79. Vesikari 2007 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00140686>
80. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine*. 2010 Jul 19;28(32):5272-9.
81. Vesikari 2007 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/109810#ps>
82. Vesikari 2007 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00420316>
83. Vesikari T, Karvonen A, Bouckenoghe A, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 oral suspension (liquid formulation) in Finnish infants. *Vaccine*. 2011 Mar 3;29(11):2079-84.
84. Vesikari 2011 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/104480#ps>
85. Vesikari 2011 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00137930>
86. Rota-041 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/103478#ps>
87. Rota-041 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00134732>
88. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):487-93.
89. Omenaca 2012 – ClinicalTrials.gov - <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00420745>
90. Omenaca 2012 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/106481#ps>
91. Anh DD, Carlos CC, Thiem DV, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix™) oral suspension (liquid formulation) when co-administered with expanded program on immunization (EPI) vaccines in Vietnam and the Philippines in 2006-2007. *Vaccine* 2011 Mar 3;29(11):2029-36.
92. Anh 2011 – ClinicalTrials.gov - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345956>
93. Anh 2011 - ClinicalTrials.gov - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432380>
94. Li RC, Huang T, Li Y, et al. Human rotavirus vaccine (RIX4414) efficacy in the first two years of life: a randomized, placebo-controlled trial in China. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Jan;10(1):11-8.
95. Li 2014 – ClinicalTrials.gov - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01171963>
96. Li RC, Huang T, Li Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the human rotavirus vaccine, RIX4414 oral suspension, when co-administered with routine childhood vaccines in Chinese infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Mar 3;12(3):785-93.
97. Badanie 104021 - GSK Clinical Study Register - <https://www.gsk-studyregister.com/study/2753>

Badania kliniczne dla porównania RV5 vs PLC

98. 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;119:11-8.
99. Block 2007 – ClinicalTrials.gov - <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00092443>
100. 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(3):177-81.
101. Ciarlet 2009 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00258154>
102. 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;9:1626-33.
103. Iwata 2013 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00718237>
104. 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;27:177-8.
105. Kim 2008 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00166517>
106. V260-009 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00092456>
107. 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.
108. Vesikari 2006 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00090233>
109. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Dec;26(12):1099-104.
110. 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). *Int J Infect Dis*. 2007 Nov;11 Suppl 2:S29-35.

111. Christie CD, Duncan ND, Thame KA, et al. Pentavalent rotavirus vaccine in developing countries: safety and health care resource utilization. *Pediatrics*. 2010 Dec;126(6):e1499-506.
112. 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Mar;26(3):221-7.
113. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, et al. Rotateq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009 Dec 11;28(2):345-51.
114. Chang CC, Chang MH, Lin TY, et al. Experience of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine among healthy infants in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2009 Apr;108(4):280-5.
115. Grant LR, Watt JP, Weatherholtz RC, et al. Efficacy of a pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Feb;31(2):184-8.
116. Grant L, Watt J, Moulton L et al. Lack of nonspecific protection against all-cause nonrotavirus gastroenteritis by vaccination with orally administered rotavirus vaccine. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013; VL: 56 NO: 6: 635-40.
117. Itzler R, Koch G, Matson DO, 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 Pediatr*. 2010 Jun 11;10:42.
118. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, Rotateq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr*. 2010 Nov;169(11): 1379-86.
119. 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Oct;29(10): 957-63.
120. 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;376:615-23.
121. Zaman 2010 – [ClinicalTrials.gov - https://clinicaltrials.gov/show/NCT00362648](https://clinicaltrials.gov/show/NCT00362648)
122. Mo Z, Mo Y, Li M, et al. Efficacy and safety of a pentavalent live human-bovine reassortant rotavirus vaccine (RV5) in healthy Chinese infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5897-5904.
123. Mo 2017 – [ClinicalTrials.gov - https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02062385](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02062385)

Badania kliniczne dla porównania RV1 vs RV5

124. Libster R, McNeal M, Walter EB, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152603.
125. NCT01266850 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01266850>

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

126. FDA - <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723031541/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm205539.htm> [dostęp: 12.12.2018]
127. FDA - <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723032612/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm245491.htm> [dostęp: 12.12.2018]
128. FDA - <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723032608/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm395760.htm> [dostęp: 12.12.2018]
129. EMA - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rotarix> [dostęp: 12.12.2018]
130. EMA - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/03/WC500078280.pdf [dostęp: 12.12.2018]
131. EMA - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094972.pdf [dostęp: 12.12.2018]
132. EMA - https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/committee-medicinal-products-human-use-chmp-september-2010-plenary-meeting-monthly-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2018]
133. WHO - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/en/ [dostęp: 12.12.2018]

Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

134. Barnes GL, Lund JS, Mitchell SV, et al. Early phase II trial of human rotavirus vaccine candidate RV3. *Vaccine*. 2002 Jul 26;20(23-24):2950-6.
135. Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothstein E, Ward RL. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis*. 2002 Nov 15;186(10):1487-9.
136. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 1999 Jul 24;354(9175):287-90.
137. Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine*. 1998 Feb;16(4):381-7.
138. Bernstein DI. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix). *Paediatr Drugs*. 2006;8(6):396-7.
139. 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 Apr 27;30 Suppl 1:A24-9.
140. Buysse H, Vinals C, Karkada N, Han HH. The human rotavirus vaccine Rotarix™ in infants: an integrated analysis of safety and reactogenicity. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Jan;10(1):19-24.
141. Chevart B, Friedland LR, Abu-Elyazeed R, et al. The human rotavirus vaccine RIX4414 in infants: a review of safety and tolerability. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):225-32.
142. Christie CD, Duncan ND. Rotavirus vaccine trial in Jamaica. *West Indian Med J*. 2012 Jul;61(4):405-7.
143. Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, et al. Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Oct;22(10):914-20.
144. De Vos B, Delem A, Hardt K, et al. A short report on clinical evaluation of RIX4414: highlights of world-wide development. *Vaccine*. 2006 May 1;24(18):3777-8.
145. De Vos B, Han HH, Bouckennooghe A, et al. Live attenuated human rotavirus vaccine, RIX4414, provides clinical protection in infants against rotavirus strains with and without shared G and P genotypes: integrated analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4):261-6.
146. Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, et al. Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine does not impact the immune response to antigens contained in routine infant vaccines in the United States. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):e1062-6.
147. Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ, Heaton PM. The integrated phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *Int J Infect Dis*. 2007 Nov;11 Suppl 2:S36-42.
148. Goveia MG, Suprun L, Itzler RF, et al. Efficacy and safety of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine when administered with greater than 10 weeks between doses. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Mar;29(3):263-5.
149. Herrera D, Vásquez C, Corthésy B, Franco MA, Angel J. Rotavirus specific plasma secretory immunoglobulin in children with acute gastroenteritis and children vaccinated with an attenuated human rotavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Nov;9(11):2409-17.
150. Heyse JF, Kuter BJ, Dallas MJ, et al. Evaluating the safety of a rotavirus vaccine: the REST of the story. *Clin Trials*. 2008;5(2):131-9.
151. Keating GM. Rotavirus vaccine (Rotateq). *Paediatr Drugs*. 2006;8(3):197-202.
152. Kerdpanich A, Choekhaibulkit K, Watanaveeradej V, et al. Immunogenicity of a human rotavirus vaccine (RIX4414) after storage at 37 °C for seven days. *Hum Vaccin*. 2011 Jan 1;7(1):74-80.
153. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008 Apr 5;371(9619):1181-9.
154. Rojas OL, Caicedo L, Guzmán C, et al. Evaluation of circulating intestinally committed memory B cells in children vaccinated with attenuated human rotavirus vaccine. *Viral Immunol*. 2007 Summer;20(2):300-11.
155. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):11-22.
156. 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 Apr 27;30 Suppl 1:A106-13.
157. Treanor JJ, Clark HF, Pichichero M et al. Evaluation of the protective efficacy of a serotype 1 bovine-human rotavirus reassortant vaccine in infants. *Pediatric infectious disease journal* 1995 VL:14 NO:4:301-7.
158. Vesikari T, Clark HF, Offit PA, et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine*. 2006 May 29;24(22):4821-9.

159. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine*. 2004 Jul 29;22(21-22):2836-42.
160. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: an European experience. *Vaccine*. 2006 May 1;24(18):3779.
161. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Oct;23(10):937-43.
162. Vesikari T, Karvonen AV, Majuri J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of 2 doses of bovine-human (UK) and rhesus-rhesus-human rotavirus reassortant tetravalent vaccines in Finnish children. *J Infect Dis*. 2006 Aug 1;194(3):370-6.
163. Vesikari T, Prymula R, Schuster V, et al. Efficacy and immunogenicity of live-attenuated human rotavirus vaccine in breast-fed and formula-fed European infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):509-13.
164. 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 disease* 2004; VL: 189; NO: 12: 2290-3.
165. Ward RL, Kirkwood CD, Sander DS, et al. Reductions in cross-neutralizing antibody responses in infants after attenuation of the human rotavirus vaccine candidate 89-12. *J Infect Dis*. 2006 Dec 15;194(12):1729-36.
166. Baay M, Bollaerts K, Struchiner C, et al. Background rates of disease in Latin American children from a rotavirus vaccine study. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Aug 3;13(8):1916-1920.
167. Colgate ER, Haque R, Dickson DM, Carmolli MP, Mychaleckyj JC, Nayak U. Delayed Dosing of Oral Rotavirus Vaccine Demonstrates Decreased Risk of Rotavirus Gastroenteritis Associated With Serum Zinc: a Randomized Controlled Trial. *Clinical infectious diseases* 2016;63(5):634-41.
168. Cunliffe N, Zaman K, Rodrigo C, et al. Early exposure of infants to natural rotavirus infection: a review of studies with human rotavirus vaccine RIX4414. *BMC Pediatr*. 2014 Nov 30;14:295.
169. Gillard P, Tamura T, Kuroki H, Morikawa Y, Moerman L, et al. Immunogenicity and safety of the diphtheria, pertussis, tetanus and inactivated poliovirus vaccine when co-administered with the human rotavirus vaccine (Rotarix) in healthy Japanese infants: a phase IV randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 Feb 20:1-9.
170. Liu N, Xu Z, Li D, et al. Update on the disease burden and circulating strains of rotavirus in China: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2014 Jul 31;32(35):4369-75.
171. Mo Z, Ma X, Luo P, Mo Y, Kaplan SS, et al. Immunogenicity of pentavalent rotavirus vaccine in Chinese infants. *Vaccine*. 2019 Mar 22;37(13):1836-1843.
172. Hoffman V, Everage NJ, Quinlan SC, et al. Validation of current procedural terminology codes for rotavirus vaccination among infants in two commercially insured US populations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Dec;25(12):1465-1469.
173. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, et al. Rotavirus vaccine effectiveness in Latin American and Caribbean countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2015 May 7;33 Suppl 1:A248-54.
174. DeAntonio R, Amador S, Bunge EM, et al. Vaccination herd effect experience in Latin America: a systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Sep 19:1-23.
175. Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PR, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2016 Aug 12;5(1):83.
176. Velázquez RF, Linhares AC, Muñoz S, et al. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr*. 2017 Jan 13;17(1):14.
177. Wang CM, Chen SC, Chen KT. Current status of rotavirus vaccines. *World J Pediatr*. 2015 Nov;11(4):300-8.
178. DeAntonio R, Amador S, Bunge EM, et al. Vaccination herd effect experience in Latin America: a systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(1):49-71.
179. Matson DO, Vesikari T, Dennehy P, et al. Analysis by rotavirus gene 6 reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of rotavirus-positive gastroenteritis cases observed during the vaccination phase of the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST). *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (2014) 10:8 (2267-2275).
180. Li RC, Li YP, Mo ZJ, et al. Reactogenicity and safety of a liquid human rotavirus vaccine (RIX4414) in healthy adults, children and infants in China: randomized, double-blind, placebo-controlled Phase I studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Aug;9(8):1638-42.
181. Steele AD, Madhi SA, Cunliffe NA, et al. Incidence of rotavirus gastroenteritis by age in African, Asian and European children: Relevance for timing of rotavirus vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Sep;12(9):2406-12.

16. Spis tabel

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	26
Tabela 2. Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom	37
Tabela 3. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom z zastosowaniem skali AMSTAR.....	50
Tabela 4. Charakterystyka badania RCT dla porównania RV1 vs RV5	51
Tabela 5. Charakterystyka badań RCT dla porównania RV1 vs PLC.....	53
Tabela 6. Charakterystyka badań RCT dla porównania RV5 vs PLC.....	56
Tabela 7. Definicja ciężkiego RVGE przejęta w poszczególnych badaniach klinicznych dla porównania RV1 vs PLC	58
Tabela 8. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC.....	60
Tabela 9. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – analiza wrażliwości	62
Tabela 10. Definicja RVGE przyjęta w poszczególnych badaniach dla porównania RV1 vs PLC	63
Tabela 11. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC.....	65
Tabela 12. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – analiza wrażliwości.....	67
Tabela 13. Hospitalizacje z powodu RVGE dla porównania RV1 vs PLC	69
Tabela 14. Interwencje medyczne z powodu RVGE dla porównania RV1 vs PLC	71
Tabela 15. Zgony dla porównania RV1 vs PLC.....	73
Tabela 16. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV1 vs PLC	75
Tabela 17. Niespodziewane AE ogółem dla porównania RV1 vs PLC.....	77
Tabela 18. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV1 vs PLC.....	79
Tabela 19. Ciężkie AE dla porównania RV1 vs PLC	81
Tabela 20. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV1 vs PLC.....	82
Tabela 21. Wgłobienie dla porównania RV1 vs PLC	84
Tabela 22. Spodziewane AE dla porównania RV1 vs PLC	85
Tabela 23. Definicja ciężkiego RVGE przejęta w poszczególnych badaniach dla porównania RV5 vs PLC	90
Tabela 24. Ciężkie RVGE dla porównania RV5 vs PLC.....	92
Tabela 25. Ciężkie RVGE dla porównania RV5 vs PLC – analiza wrażliwości.....	93
Tabela 26. Definicja umiarkowanego do ciężkiego RVGE przejęta w poszczególnych badaniach dla porównania RV5 vs PLC.....	94
Tabela 27. Umiarkowane do ciężkiego RVGE dla porównania RV5 vs PLC.....	95

Tabela 28. Definicja RVGE przyjęta w poszczególnych badaniach dla porównania RV5 vs PLC	96
Tabela 29. RVGE ogółem dla porównania RV5 vs PLC.....	98
Tabela 30. RVGE ogółem dla porównania RV5 vs PLC – analiza wrażliwości.....	98
Tabela 31. Hospitalizacje z powodu RVGE dla porównania RV5 vs PLC	99
Tabela 32. Interwencje medyczne z powodu RVGE dla porównania RV5 vs PLC	100
Tabela 33. Zgony dla porównania RV5 vs PLC.....	101
Tabela 34. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV5 vs PLC	103
Tabela 35. AE ogółem dla porównania RV5 vs PLC	104
Tabela 36. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV5 vs PLC.....	105
Tabela 37. Ciężkie AE dla porównania RV5 vs PLC	106
Tabela 38. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV5 vs PLC.....	108
Tabela 39. Wgłobienie dla porównania RV5 vs PLC	109
Tabela 40. Spodziewane AE dla porównania RV5 vs PLC	110
Tabela 41. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania RV1 vs RV5	112
Tabela 42. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania RV1 vs RV5	112
Tabela 43. Spodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania RV1 vs RV5	113
Tabela 44. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem rotawirusami.....	115
Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem rotawirusami z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego	116
Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w zakresie bezpieczeństwa	116
Tabela 47. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL) dla ocenianej interwencji – Rotarix®	119
Tabela 48. Komunikaty bezpieczeństwa/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rotarix®.....	125
Tabela 49. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RV1 vs PLC.....	126
Tabela 50. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RV5 vs PLC.....	128
Tabela 51. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RV1 vs RV5 – porównanie bezpośrednie	129
Tabela 52. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed).....	154
Tabela 53. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier Life Sciences BV)	155
Tabela 54. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library	155
Tabela 55. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej	156
Tabela 56. Charakterystyka badania Dennehy 2005	158

Tabela 57. Ocena badania Dennehy 2005 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	159
Tabela 58. Charakterystyka badania Kawamura 2011	161
Tabela 59. Ocena badania Kawamura 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	162
Tabela 60. Charakterystyka badania Kerdpanich 2010	163
Tabela 61. Ocena badania Kerdpanich 2010 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	164
Tabela 62. Charakterystyka badania Kim 2012	165
Tabela 63. Ocena badania Kim 2012 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	166
Tabela 64. Charakterystyka badania Phua 2005	167
Tabela 65. Ocena badania Phua 2005 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	168
Tabela 66. Charakterystyka badania Phua 2009	169
Tabela 67. Ocena badania Phua 2009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	170
Tabela 68. Charakterystyka badania Rivera 2011	171
Tabela 69. Ocena badania Rivera 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	172
Tabela 70. Charakterystyka badania 101555	173
Tabela 71. Ocena badania 101555 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	174
Tabela 72. Charakterystyka badania Justino 2012	175
Tabela 73. Ocena badania Justino 2012 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	176
Tabela 74. Charakterystyka badania Salinas 2005	177
Tabela 75. Ocena badania Salinas 2005 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	178
Tabela 76. Charakterystyka badania Tregnaghi 2011	179
Tabela 77. Ocena badania Tregnaghi 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	180
Tabela 78. Charakterystyka badania Vesikari 2007	181
Tabela 79. Ocena badania Vesikari 2007 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	182
Tabela 80. Charakterystyka badania Vesikari 2011	183
Tabela 81. Ocena badania Vesikari 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	184
Tabela 82. Charakterystyka badania Rota-041	185
Tabela 83. Ocena badania Rota-041 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	186
Tabela 84. Charakterystyka badania Omenaca 2012	187
Tabela 85. Ocena badania Omenaca 2012 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	188
Tabela 86. Charakterystyka badania Ahh 2011a (Filipiny) oraz Anh 2011b (Wietnam)	189
Tabela 87. Ocena badania Anh 2011a (Filipiny) za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	190
Tabela 88. Ocena badania Anh 2011b (Wietnam) za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	191

Tabela 89. Charakterystyka badania Li 2014.....	192
Tabela 90. Ocena badania Li 2014 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	193
Tabela 91. Charakterystyka badania 104021	194
Tabela 92. Ocena badania 104021 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	195
Tabela 93. Charakterystyka badania Block 2007	196
Tabela 94. Ocena badania Block 2007 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	197
Tabela 95. Charakterystyka badania Ciarlet 2009	199
Tabela 96. Ocena badania Ciarlet 2009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration.....	200
Tabela 97. Charakterystyka badania Iwata 2013	201
Tabela 98. Ocena badania Iwata 2013 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	202
Tabela 99. Charakterystyka badania Kim 2008	203
Tabela 100. Ocena badania Kim 2008 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	204
Tabela 101. Charakterystyka badania V260-009	205
Tabela 102. Ocena badania V260-009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	206
Tabela 103. Charakterystyka badania Vesikari 2006.....	207
Tabela 104. Ocena badania Vesikari 2006 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	208
Tabela 105. Charakterystyka badania Zaman 2010.....	210
Tabela 106. Ocena badania Zaman 2010 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	211
Tabela 107. Charakterystyka badania Mo 2017	213
Tabela 108. Ocena badania Mo 2017 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration.....	214
Tabela 109. Charakterystyka badania Libster 2016.....	215
Tabela 110. Ocena badania Libster 2016 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	216
Tabela 111. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia	218
Tabela 112. Wynik wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych w rejestrach badań klinicznych	223
Tabela 113. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [1]	224
Tabela 114. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration.....	225
Tabela 115. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad.....	225
Tabela 116. Formularz oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR.....	225
Tabela 117. Formularz ekstrakcji charakterystyki badań randomizowanych.....	226
Tabela 118. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników w badaniach randomizowanych	227
Tabela 119. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych.....	227

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)	33
Rysunek 2. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)	59
Rysunek 3. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 2 lat (PP)	60
Rysunek 4. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)	64
Rysunek 5. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 2 lat (PP)	65
Rysunek 6. Hospitalizacje z powodu RVGE w 1-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC	68
Rysunek 7. Hospitalizacje z powodu RVGE w 2-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC	68
Rysunek 8. Interwencje medyczne z powodu RVGE w 1-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC	70
Rysunek 9. Interwencje medyczne z powodu RVGE w 2-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC	71
Rysunek 10. Zgony dla porównania RV1 vs PLC	73
Rysunek 11. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV1 vs PLC	75
Rysunek 12. Niespodziewane AE ogółem dla porównania RV1 vs PLC	77
Rysunek 13. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV1 vs PLC	79
Rysunek 14. Ciężkie AE dla porównania RV1 vs PLC	80
Rysunek 15. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV1 vs PLC	82
Rysunek 16. Wgłobienie dla porównania RV1 vs PLC	84
Rysunek 17. Ciężkie RVGE dla porównania RV5 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)	91
Rysunek 18. Ciężkie RVGE dla porównania RV5 vs PLC w drugim sezonie epidemiologicznym po szczepieniu (PP)	92
Rysunek 19. Umiarkowane do ciężkiego RVGE dla porównania RV5 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)	95
Rysunek 20. RVGE ogółem dla porównania RV5 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)	97
Rysunek 21. Zgony dla porównania RV5 vs PLC	101
Rysunek 22. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV5 vs PLC	102
Rysunek 23. AE ogółem dla porównania RV5 vs PLC	104
Rysunek 24. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV5 vs PLC	105
Rysunek 25. Ciężkie AE dla porównania RV5 vs PLC	106
Rysunek 26. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV5 vs PLC	108
Rysunek 27. Wgłobienie dla porównania RV5 vs PLC	109

18. Aneks

18.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w trzech najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase i The Cochrane Library) przeprowadzono 7 grudnia 2018 roku, uzyskując 898 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 52), 924 prace w bazie Embase (Tabela 53) oraz 600 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (Tabela 54). Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniu 12 grudnia 2018 r. (strony agencji HTA, towarzystw naukowych i inne) oraz 22 grudnia 2018 r. (rejstry badań klinicznych), odnajdując łącznie 580 doniesień naukowych (Tabela 55).

Pierwszą aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 13 kwietnia 2019 r., uzyskując 4 nowe doniesienia naukowe, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej, natomiast ostatnią aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 15 lipca 2019 r., nie odnajdując żadnego dodatkowego doniesienia naukowego.

Tabela 52. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		7.12.2018	13.04.2019
#16	#12 AND #15	898	915
#15	#13 OR #14	2404613	2468571
#14	metaanalysis OR metaanalyses OR meta-analysis OR meta-analyses OR ((systematic OR systematically OR evidence-based OR scientific OR structured) AND (review OR overview OR review* OR search OR search*)) OR ((database OR database* OR search OR search* OR review OR review* OR overview) AND (medline OR pubmed OR cochrane OR embase OR central))	995182	1030075
#13	randomized OR randomised OR randomly OR random* OR RCT OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR "single-blind" OR "double-blind" OR "triple-blind" OR blinding OR open-label OR placebo OR placebo-controlled OR (controlled AND (trial OR study))	1563935	1599284
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #11	5379	5479
#11	#9 AND #10	5102	5198
#10	vaccine OR vaccination OR vaccine* OR vaccines OR immunization	434481	441285
#9	rotavirus OR HRV	24387	24887
#8	RV5	334	339
#7	RV1	202	209
#6	RIX 4414 OR RIX4414	289	310
#5	"RotaTeq" [Supplementary Concept]	250	256
#4	"RIX4414 vaccine" [Supplementary Concept]	267	287

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		7.12.2018	13.04.2019
#3	Rotateq	420	433
#2	Rotarix	481	504
#1	"Rotavirus Vaccines"[Mesh]	2066	2148

Tabela 53. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier Life Sciences BV)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		7.12.2018	13.04.2019
#14	#10 AND #13	924	950
#13	#11 OR #12	2103120	2180169
#12	metaanalysis OR metaanalyses OR meta-analysis OR meta-analyses OR ((systematic OR systematically OR evidence-based OR scientific OR structured) AND (review OR overview OR review* OR search OR search*))	716589	759861
#11	randomized OR randomised OR randomly OR random* OR RCT	1567234	1609195
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9	8215	8341
#9	#7 AND #8	7915	8039
#8	vaccine OR vaccination OR vaccine* OR vaccines OR immunization	535334	544181
#7	rotavirus OR HRV	34312	35019
#6	RV5	326	332
#5	RV1	273	278
#4	RIX4414 OR "RIX 4414"	135	139
#3	Rotateq	1085	1097
#2	Rotarix	1242	1261
#1	'rotavirus vaccine'/exp OR 'rotavirus vaccine'	5387	5478

Tabela 54. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		7.12.2018	13.04.2019
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9 - <i>Cochrane Reviews</i> - <i>Cochrane Protocols</i> - <i>Trials</i> - <i>Editorials</i> - <i>Clinical Answers</i>	600 17 4 577 1 1	665 18 4 641 1 1
#9	#7 AND #8	552	631
#8	vaccine OR vaccination OR vaccine* OR vaccines OR immunization	20347	24176
#7	rotavirus OR HRV	2467	2872

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		7.12.2018	13.04.2019
#6	RV5	47	52
#5	RV1	29	31
#4	RIX4414 OR "RIX 4414"	48	71
#3	Rotateq	43	51
#2	Rotarix	77	111
#1	MeSH descriptor: [Rotavirus Vaccines] explode all trees	206	212

Tabela 55. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób przeszukania	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
Strony agencji HTA oraz pozostałe bazy i organizacje			
<i>World Health Organization (WHO)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej instytucji dla produktu leczniczego Rotarix® pod kątem oceny skuteczności i rekomendacji / zaleceń klinicznych	5	12 XII 2018
<i>Trip Database</i>	Rotarix OR Rotateq OR rotavirus (wynik wyszukiwania w zakładce <i>Guidelines</i>)	27	12 XII 2018
<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	Wyszukanie w zakładce <i>Guidelines</i>	0	12 XII 2018
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> (publikacje do 2014 roku)	Rotarix OR Rotateq OR rotavirus	114	12 XII 2018
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	Rotarix OR Rotateq OR rotavirus	35	12 XII 2018
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Rotarix Rotateq rotavirus	1 1 2	12 XII 2018
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	Rotarix Rotateq rotavirus	2 0 5	12 XII 2018
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Rotarix Rotateq rotavirus	0 0 1	12 XII 2018
<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)</i>	Rotarix Rotateq	4 0	12 XII 2018
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Rotarix Rotateq rotavirus	0 0 2	12 XII 2018
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Wyszukanie w zakładce <i>Public Summary Documents by Product</i>	4	12 XII 2018

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób przeszukania	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	Rotarix Rotateq rotavirus	5 5 8	12 XII 2018
<i>Haute Autorite de Sante (HAS)</i>	Rotarix Rotateq	15 15	12 XII 2018
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT)	Przeszukanie opinii po tytułach PPZ	10	12 XII 2018
	Rotarix Rotateq rotavirus	0 2 5	
Strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego			
IPA <i>International Pediatric Association</i> (http://www.ipa-world.org/)	Wyszukanie na stronie internetowej	0	12 XII 2018
UNEPSA <i>Union of National European Paediatric Societies and Associations</i> (http://www.unepssa.org/)	Wyszukanie na stronie internetowej	0	12 XII 2018
ESPID <i>European Society for Paediatric Infectious Diseases</i> (http://www.espid.org/)	Wyszukanie na stronie internetowej	0	12 XII 2018
EPA <i>European Paediatric Association</i> (http://www.epa-unepssa.org/)	Wyszukanie na stronie internetowej	1	12 XII 2018
AAP <i>American Academy of Pediatrics</i> (http://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx)	Wyszukanie na stronie internetowej	1	12 XII 2018
PTW Polskie Towarzystwo Wakcynologii (http://ptwalc.org.pl/wytyczne-i-stanowiska/)	Wyszukanie na stronie internetowej (zakładka: Wytyczne i zalecenia)	0	12 XII 2018
PTP Polskie Towarzystwo Pediatryczne (http://www.ptp.edu.pl/)	Wyszukanie na stronie internetowej (zakładka: Wytyczne i zalecenia)	0	12 XII 2018
Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych			
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	Wyszukanie dla produktu leczniczego Rotarix® w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa" oraz na stronie głównej URPL	0	12 XII 2018
EMA (Europejska Agencja Leków – <i>European Medicines Agency</i>) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000639/human_med_001043.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)	Wyszukanie dla produktu leczniczego Rotarix®	1	12 XII 2018
FDA (Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – <i>Food and Drug Administration</i>) (https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/rotarix)	Wyszukanie dla produktu leczniczego Rotarix®	1	12 XII 2018

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób przeszukania	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
WHO (<i>World Health Organization</i>) (https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/en/)	Wyszukanie dla produktu leczniczego Rotarix® pod kątem oceny profilu bezpieczeństwa	1	12 XII 2018
Strony rejestrów badań klinicznych			
Rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i>	rotavirus OR Rotarix OR Rotateq (wyszukanie wśród badań eksperymentalnych)	125	22 XII 2018
Rejestr badań RCT ISRCTN Register (<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>) (http://www.isrctn.com/)	rotavirus OR Rotarix OR Rotateq	10	22 XII 2018
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/	rotavirus OR Rotarix OR Rotateq	66	22 XII 2018
Rejestr badań klinicznych GSK <i>Clinical Study Register</i> (https://www.gsk-studyregister.com/advanced-search)	rotavirus (wyszukanie wśród badań eksperymentalnych dla szczepień)	106	22 XII 2018

18.2. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 56. Charakterystyka badania Dennehy 2005

Dennehy 2005 / 444563/005 (Rota-005) / NCT00729001 [37, 38, 39, 40]	
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 5 do 15 tyg. (około 2 mies. przy podaniu pierwszej dawki RV1/PLC)	Kryteria wykluczenia: 1. dzieci urodzone przed 36 tyg. ciąży 2. przewlekła choroba przewodu pokarmowego lub inne istotne klinicznie zaburzenia 3. potwierdzony lub podejrzewany niedobór odporności 4. stosowanie przewlekłej terapii immunosupresyjnej 5. kontakt z domownikiem przyjmującym leki immunosupresyjne, kobietą w ciąży 6. przebyta potwierdzona infekcja rotawirusowa
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja / brak informacji dotyczącej metody randomizacji
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienia (zaślepieno badacza / personel badawczy, rodziców lub opiekuna) Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyjątkiem tego, że nie zawierało szczepów wirusa
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	4

Dennehy 2005 / 444563/005 (Rota-005) / NCT00729001 [37, 38, 39, 40]				
Analiza wyników	Immunogenność: PP (dzieci, u których protokół badawczy nie został naruszony oraz dostępne były wszystkie określone wyniki) Bezpieczeństwo/reaktogenność: ITT (dzieci które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1 ($10^{5,2}$ ffu): n=19 (9,0%): 2 – AE, 17 - wycofanie zgody lub utrata z okresu obserwacji; RV1 ($10^{6,4}$ ffu): n=30 (14,3%): 3 - AE, 27 - wycofanie zgody lub utrata z okresu obserwacji; PLC: n=10 (9,3%): 1 - AE, 9 – wycofanie zgody lub utrata z okresu obserwacji)			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (41 ośrodków); USA (35), Kanada (6)			
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> Reaktogenność (w tym gorączka, wymioty, biegunka w 2 lub 3 st. nasilenia objawów), bezpieczeństwo, w tym AE, SAE, utrata z badania, wgłobienie jelit, zgony; Epizody RVGE; Obecność wirusa w próbkach kału; poziom przeciwciał IgA przeciwko rotawirusowi; serokonwersja 			
Charakterystyka populacji				
	RV1 ($10^{5,2}$ ffu)	RV1 ($10^{6,4}$ ffu)	PLC	p
Liczba osób	212	209	108	ND
Liczba (%) chłopców	94 (44,3)	112 (53,6)	54 (50,0)	bd
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,5 (1,4)	8,9 (1,5)	8,6 (1,3)	NS
Liczba (%) osób rasy: białej/kaukaskiej	165 (77,8)	153 (73,2)	81 (75,0)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	495 (93,6%) dzieci			bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji $10^{5,2}$ FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła ≥ 7 tyg. (schemat: 0., 2 mies.) Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji $10^{6,4}$ FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła ≥ 7 tyg. (schemat: 0., 2 mies.)			
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne w odstępie ≥ 7 tyg. (schemat: 0., 2 mies.)			
Okres obserwacji	Skuteczność: RVGE do 2 mies. po 2 dawce Reaktogenność (spodziewane AE): 15 dni po każdej dawce Bezpieczeństwo: SAE - około 10 do 12 mies. – około 1 roku życia dziecka (czas trwania badania) / inne AE: do 43 dni po każdej dawce			
Dodatkowe informacje / uwagi				
W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla grupy RV1 ($10^{6,4}$ ffu) oraz PLC. Nie uwzględniono grupy RV1 ($10^{5,2}$ ffu) ze względu na brak zgodności interwencji z ChPL Rotarix (zgodnie z CHPL zawartość wirusa nie powinna być mniejsza niż $10^{6,0}$ CCID ₅₀ $\approx 10^{5,5}$ ffu).				

Tabela 57. Ocena badania Dennehy 2005 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni uczestnicy badania i kluczowy personel "Study personnel and families were blinded to group assignment until study completion"

błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepieni uczestnicy badania i kluczowy personel <i>"Study personnel and families were blinded to group assignment until study completion"</i>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Brakujące dane zrównoważone pomiędzy grupami <i>"Fifty-nine subjects, who were proportionately distributed among vaccine groups, did not complete the entire 10- to 12-month study"</i>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niejasne Brak informacji
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niejasne Brak informacji

Tabela 58. Charakterystyka badania Kawamura 2011

Kawamura 2011 / 107625 (Rota-56) / NCT00480324 [41, 42, 43]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 14 tyg. 2. dzieci urodzone w 36-42 tyg. ciąży		Kryteria wykluczenia: 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/PLC 2. zastosowanie innej szczepionki przeciw rotawirusom 3. stosowanie terapii immunosupresyjnej 4. przebyta przewlekła choroba przewodu pokarmowego 5. podejrzewany niedobór odporności lub immunosupresja 6. zapalenie GE w okresie 7 dni przed pierwszą dawką szczepionki/PLC 7. alergia na szczepionkę lub jej jakiegokolwiek składnik, wrodzone wady przewodu pokarmowego	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego (program SAS) / metoda blokowa		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie (badacze, personel badawczy, rodzice lub opiekunowie) Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyjątkiem tego, że nie zawierało szczepów wirusa		
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMIT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Skuteczność: PP (dzieci, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC, brak naruszeń protokołu, brak rotawirusów o innym serotypie niż szczepionkowy w próbkach kału) Immunogenność: PP (dzieci, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC, brak innych naruszeń protokołu, dostępne wyniki dot. immunogenności przed i po szczepieniu) Bezpieczeństwo/reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1: n= 32 (6,3%) (1 – SAE, 14 - wycofanie zgody, 15 - przeprowadzka, 2 - utrata z okresu obserwacji) PLC: n=16 (6,2%) (1 – AE, 1 - naruszenie protokołu, 5 – wycofanie zgody, 5 – przeprowadzka, 3- utrata z okresu obserwacji, 1 - inne)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (20 ośrodków); Japonia		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • Epizody RVGE wymagające medycznej interwencji; • Epizody ciężkich przypadków RVGE wymagające medycznej interwencji; • Epizody RVGE (w tym ciężkie przypadki) powodowane krążącymi, dzikimi szczepami rotawirusa o serotypie G1 wymagające medycznej interwencji; • Epizody RVGE (w tym ciężkie przypadki) powodowane szczepami rotawirusa o innym niż G1 serotypie wymagające medycznej interwencji; • GE ogółem; hospitalizacje z powodu RVGE • Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja); • Bezpieczeństwo (w tym spodziewane AE, niespodziewane AE, SAE ogółem i związane z leczeniem, utrata z badania, zgony, wgłobienie jelit, AE i SAE związane ze szczepieniem) 		
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p

Kawamura 2011 / 107625 (Rota-56) / NCT00480324 [41, 42, 43]			
Liczba osób	508	257	ND
Liczba (%) chłopców	279 (54,9)	123 (47,9)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	7,7 (2,0)	7,7 (2,1)	NS
Liczba (%) osób rasy: azjatyckiej (Japończycy)	508 (100)	257 (100)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	749 (97,9)		bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	Rotarix® (лиофилизат): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka (1 ml) zawiera $\geq 10^6$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 4 tyg. (schemat 0. i 1. mies.)		
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne w odstępie 4 tyg. (schemat 0. i 1. mies.)		
Okres obserwacji	Skuteczność: RVGE od 1 dawki do 2 lat Reaktogenność: do 8 dni po każdej dawce Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Zapalenie żołądka i jelit definiowano jako ≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce / dzień z lub bez wymiotów. Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie wyniki pozytywne potwierdzano metodą RT-PCR oraz za pomocą techniki odwróconej hybrydyzacji.			

Tabela 59. Ocena badania Kawamura 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie oraz personel badania
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie oraz personel badania
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Dyskwalifikacja/wykluczenie zrównoważone pomiędzy grupami
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Protokół badania opublikowany a priori, przedstawiono wyniki dla wszystkich uprzednio wybranych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 60. Charakterystyka badania Kerdpanich 2010

Kerdpanich 2010 / 103477 (Rota-039) / NCT00169455 [44, 45, 46]				
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg.		Kryteria wykluczenia: 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek 2. przebyta choroba przewodu pokarmowego lub RVGE 3. alergia na szczepionkę lub jej jakiegokolwiek składnik 4. podejrzewany niedobór odporności lub immunosupresja		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja za pomocą systemu komputerowego		
Zaślepienie próby		Zaślepienie częściowe „ <i>partially blind</i> ”. Zaślepieno personel badawczy oraz rodziców lub opiekuna. Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa.		
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT		IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		3		
Analiza wyników		Immunogenność: PP (dzieci, u których nie odnotowano naruszeń protokołu badawczego m.in. w odniesieniu do schematu dawkowania) Bezpieczeństwo, reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę RV1/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		RV1: 2,3% (0 - AE, 4 - inne) PLC: 0% (0 - AE, 0 - inne)		
Miejsce badania		2 ośrodki; Tajlandia		
Źródła finansowania badania		Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe)		<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał, obecność przeciwciał w próbkach kału); Epizody GE, RVGE; Bezpieczeństwo (spodziewane i niespodziewane AE, SAE) 		
Charakterystyka populacji				
		RV1	PLC	p
	Liczba osób	174	26	ND
	Liczba (%) chłopców	86 (49,4)	11 (42,3)	NS
	Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,7 (1,6)	9,0 (1,8)	NS
	Liczba (%) osób rasy: azjatyckiej	174 (100)	26 (100)	NS
	Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	bd	bd	NS
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	Rotarix® (лиофилизат): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka (1 ml) zawiera $\geq 10^6$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Schemat: 0. i 2. mies.			
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne w odstępie 2 mies. (schemat: 0. i 2. mies.)			
Okres obserwacji	Skuteczność: RVGE od 1 dawki do 2 mies. po 2 dawce Reaktogenność: spodziewane AE do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania; niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce			
Dodatkowe informacje / uwagi				
W analizie nie uwzględniono wyników dla grupy RV1 oraz PLC, gdzie jako rozpuszczalnik zastosowano wodę.				

Tabela 61. Ocena badania Kerdpanich 2010 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji.</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p style="text-align: center;">Wysokie</p> <p>Częściowe zaślepienie. Zastosowano pojedyncze zaślepienie bez wskazania, którzy z uczestników (personel czy pacjenci) zostali zaślepieni. Placebo miało identyczny wygląd i strukturę jak aktywna szczepionka.</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p style="text-align: center;">Wysokie</p> <p>Częściowe zaślepienie. Zastosowano pojedyncze zaślepienie bez wskazania, którzy z uczestników (personel czy pacjenci) zostali zaślepieni. Placebo miało identyczny wygląd i strukturę jak aktywna szczepionka.</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Utrata zrównoważona pomiędzy grupami, przedstawiono powody utraty</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Przedstawiono wyniki dla wszystkich uprzednio wybranych do oceny punktów końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 62. Charakterystyka badania Kim 2012

Kim 2012 / 112269 (Rota-068) / NCT00969228 [47, 48, 49]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT Porównanie: RV1 vs PLC (badanie typu <i>superiority</i>) (<i>non-inferiority</i> względem wyników dot. immunogenności z innego badania klinicznego)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tyg. życia (urodzone w 37 - 41 tyg. + 6 dni ciąży)		Kryteria wykluczenia: 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek, immunosupresantów, immunoglobulin, szczepionki przeciwko RV 2. zapalenie żołądka i jelit w okresie 7 dni przed 1 dawką 3. potwierdzone przebyte RVGE, przebyta przewlekła choroba przewodu pokarmowego / ostra choroba 4. udział w innym badaniu klinicznym 5. alergia na szczepionkę lub jej jakikolwiek składnik	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego (program SAS) / metoda blokowa		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie (lekarze i rodzice/opiekun). Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do RV1, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa.		
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Immunogenność: PP (dzieci, które otrzymały obie dawki RV1/PLC, dostępne wyniki dot. immunogenności po szczepieniu, brak innych serotypów rotawirusa niż szczepionkowy w próbkach kału) Bezpieczeństwo, reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę RV1/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1: 8,5% (1 - SAE, 4 - wycofanie zgody, 38 - inne) PLC: 8,0% (0 - AE, 14 - inne)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (19 ośrodków); Korea Południowa		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał); Epizody GE i RVGE; Bezpieczeństwo (spodziewane i niespodziewane AE, SAE, utrata z badania, zgon)		
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p
Liczba osób	508	176	ND
Liczba (%) chłopców	277 (54,5)	97 (55,1)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,8 (1,3)	8,9 (1,3)	NS
Liczba (%) osób rasy: azjatyckiej	499 (98,2)	175 (99,4)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	508 (100)	176 (100)	ND
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie; pojedyncza dawka (1 ml) zawiera $\geq 10^6$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa pomiędzy dawkami: 1-2 mies.		
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne w odstępie 1-2 mies.		
Okres obserwacji	Reaktogenność: do 8 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane zdarzenia niepożądane do 31 dni po każdej dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			

Tabela 63. Ocena badania Kim 2012 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p><i>“All infants receiving RIX4414 or placebo were allocated into their respective groups using an internet based randomization tool SBIR (Internet based randomization system) according to 3:1 ratio”</i></p> <p><i>“A standard SAS® program generated a randomization list used to number the vaccines. A randomized (3:1) blocking scheme maintained the balance between the two treatments where a unique treatment number identified the study vaccine to be administered to the infants.”</i></p> <p>Osoba odpowiedzialna za szczepienie uzyskała dostęp do systemu randomizacji w Internecie. Po podaniu numeru uczestnika i wieku niemowlęcia, system randomizacji wykorzystał algorytm minimalizacji do określenia numeru leczenia, który ma być zastosowany dla uczestnika.</p> <p>Rzeczywisty numer leczenia użyty do pierwszego szczepienia uczestnika został zarejestrowany przez badacza w eCRF (Randomisation/ Treatment Allocation Section)</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Niskie</p> <p><i>“Each dose of RIX4414 or placebo was administered in a blinded manner where the parents/guardians and the physicians were unaware of the vaccine administered”</i></p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niskie</p> <p><i>“Each dose of RIX4414 or placebo was administered in a blinded manner where the parents/guardians and the physicians were unaware of the vaccine administered”</i></p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niejasne</p> <p>462 z 684 osób ukończyło badanie, przedstawiono powody utraty</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Brak przesłanek dla błędu</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 64. Charakterystyka badania Phua 2005

Phua 2005 / 444563/007 (Rota-007) / NCT 00429481 [50, 51, 52, 53, 54]						
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC						
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania						
Kryteria włączenia: 1. niemowlęta w wieku 11-17 tyg. 2. brak zdiagnozowanych problemów zdrowotnych 3. urodzone w terminie (36-42 tydzień ciąży)			Kryteria wykluczenia: 1. kliniczne istotne choroby lub wady przewodu pokarmowego 2. zastosowanie szczepionek lub leków zabronionych w protokole badawczym 3. osłabiona odporność 4. w wywiadzie reakcja nadwrażliwości na jakąkolwiek szczepionkę lub jej jakikolwiek składnik 5. kontakt z osobą z obniżoną odpornością lub z kobietą w ciąży w gospodarstwie domowym 6. zakażenie rotawirusami (RVGE) w wywiadzie			
Metodyka badania						
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego (program SAS) / metoda blokowa				
Zaślepienie próby		Podwójne zaślepienie (zaślepieno rodziców/opiekunów, personel badawczy) / nie opisano dokładnie metody zaślepienia				
Ukrycie kodu alokacji		Brak informacji				
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT		IIA				
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		4				
Analiza wyników		Skuteczność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/placebo) Immunogenność: PP (dzieci, u których nie stwierdzono naruszeń protokołu, spełniające kryteria włączenia i wykluczenia, dostępne wyniki dla immunogenności) Bezpieczeństwo, reaktożność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)				
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		RV1 ($10^{4,7}$ ffu): n=17 (3,3%) (0 - SAE, 0 - naruszenie protokołu, 8 - wycofanie zgody, 2 - przeprowadzka, 6 - utrata z okresu obserwacji, 1 - inne) RV1 ($10^{5,2}$ ffu): n=23 (3,5%) (2 - SAE, 1 - naruszenie protokołu, 6 - wycofanie zgody, 1 - przeprowadzka, 12 - utrata z okresu obserwacji, 1 - inne) RV1 ($10^{6,1}$ ffu): n=34 (5,2%) (3 - SAE, 2 - naruszenie protokołu, 9 - wycofanie zgody, 7 - przeprowadzka, 12 - utrata z okresu obserwacji, 1 - inne) PLC: n=25 (3,8%) (0 - SAE, 0 - naruszenie protokołu, 10 - wycofanie zgody, 3 - przeprowadzka, 12 - utrata z okresu obserwacji, 0 - inne)				
Miejsce badania		Wieloośrodkowe (8 ośrodków); Singapur				
Źródła finansowania badania		Badanie sfinansowane przez GSK				
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)		<ul style="list-style-type: none"> Epizody GE, w tym RVGE Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja) Bezpieczeństwo (spodziewane AE, niespodziewane AE, SAE, AE związane ze szczepieniem, utrata z badania, zgony, wgłobienie jelit) 				
Charakterystyka populacji						
		RV1 ($10^{4,7}$ ffu)	RV1 ($10^{5,2}$ ffu)	RV1 ($10^{6,1}$ ffu)	PLC	p
Liczba osób		510	648	653	653	ND
Liczba (%) chłopców		237 (49,4)	321 (48,6)	329 (49,8)	339 (51,4)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)		13,3 (0,9)	13,3 (0,9)	13,3 (0,9)	13,3 (0,9)	NS
Liczba (%) osób rasy: azjatycka		479 (93,9)	599 (92,4)	603 (92,3)	611 (93,6)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki RV1/PLC		501 (98,2)	639 (98,6)	639 (97,8)	642 (98,3)	NS

Phua 2005 / 444563/007 (Rota-007) / NCT 00429481 [50, 51, 52, 53, 54]	
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia	
Interwencja	Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 10 ^{4,7} FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 1 mies. Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 10 ^{5,2} FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 1 mies. Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 10 ^{6,1} FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 1 mies.
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 1 mies.
Okres obserwacji	Skuteczność: od 2 tyg. po 2 dawce do ok. 18 mies. życia dziecka (dwa sezony epidemiologiczne) Reaktogenność: AE spodziewane - do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 42 dni po każdej dawce
Dodatkowe informacje / uwagi	
Zapalenie żołądka i jelit definiowano jako ≥3 luźniejsze niż zwykle stolce. Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie typ wirusa potwierdzano metodą RT-PCR. W analizie uwzględniono wyjątkowo wyniki dla grupy RV1 (10 ^{6,1} ffu) oraz PLC. Nie uwzględniono grupy RV1 (10 ^{4,7} ffu) oraz grupy RV1 (10 ^{5,2} ffu) ze względu na brak zgodności interwencji z ChPL Rotarix (zgodnie z CHPL zawartość wirusa nie powinna być mniejsza niż 10 ^{6,0} CCID ₅₀ ≈ 10 ^{5,5} ffu).	

Tabela 65. Ocena badania Phua 2005 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niejasne Rodzic/opiekun i personel badawczy nie byli świadomi podanego leczenia
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niejasne Rodzic/opiekun i personel badawczy nie byli świadomi podanego leczenia
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Brakujące dane odpowiednio przypisane
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niejasne Powody niskiej liczby rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit; "A smaller number of rotavirus-related gastroenteritis cases than expected were documented during the study. For 41% (160/387) of the reported gastroenteritis episodes, stool samples were not available for determination of the etiology of the gastroenteritis. No results were available for 6% (24/387) of the gastroenteritis episodes because of an insufficient quantity of stool samples collected or because of invalid results"
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 66. Charakterystyka badania Phua 2009

Phua 2009 / 444563/028/029/030 (Rota-028/029/030) / NCT00197210 / NCT00329745 [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg. urodzone w Hong Kongu i Tajwanie oraz w wieku 11-17 tyg. urodzone w Singapurze		Kryteria wykluczenia: 1. przewlekłe leczenie immunosupresyjne od narodzin 2. stwierdzony lub podejrzewany niedobór odporności 3. reakcja nadwrażliwości na jakąkolwiek szczepionkę lub jej jakikolwiek składnik w wywiadzie 4. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką lub planowanie ich przyjmowania w trakcie badania 5. przyjmowanie immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodnych od momentu urodzenia lub planowane w trakcie badania 6. klinicznie istotna przewlekła choroba przewodu pokarmowego, w tym jakiegokolwiek nieskorygowane wrodzone wady przewodu pokarmowego lub inne poważne schorzenia	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego (program SAS) / metoda blokowa		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie. Kod zaślepienia utrzymywany przez cały okres badania, dostęp mieli jedynie statystycy i administrator bazy danych. Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do RV1, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa.		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Skuteczność: PP (dzieci, które otrzymały 2 dawki RV1/PLC, bez naruszeń protokołu) ITT (dzieci, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki/placebo) Bezpieczeństwo, reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę RV1/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1: 2,7% (7 - AE, 2 - naruszenie protokołu, 40 - wycofanie zgody, 29 - przeprowadzka, 64 - utrata z okresu obserwacji, 2 - inne) PLC: 3,3% (10 - AE, 5 - naruszenie protokołu, 53 - wycofanie zgody, 20 - przeprowadzka, 91 - utrata z okresu obserwacji)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (21 ośrodków); Hong Kong (n=3025), Tajwan (n=1141), Singapur (n=6542)		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • Epizody ciężkiego RVGE • Epizody ciężkiego RVGE wywołane przez rotawirusy genotypu G1 • Epizody ciężkiego RVGE wywołane przez rotawirusy innego genotypu niż G1 • Epizody RVGE ogółem, wymagające hospitalizacji / wymagające interwencji medycznej • Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja) • Bezpieczeństwo (w tym spodziewane AE, niespodziewane AE, SAE, wgłobienie jelita, zgony, utrata z badania) 		
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p
Liczba osób	5359	5349	ND
Liczba (%) chłopców	2728 (50,9)	2724 (50,9)	NS

Phua 2009 / 444563/028/029/030 (Rota-028/029/030) / NCT00197210 / NCT00329745 [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61]				
Wiek (w tyg.) – średnia (zakres)		11,6 (5-20)		NS
Liczba (%) osób rasy: Chińczycy		4086 (76,2)	4097 (76,6)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC		98,5%		bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	Rotarix® (лиофилизат): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera nie mniej niż 10 ^{6,0} CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.			
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.			
Okres obserwacji	Skuteczność: od 2 tyg. po 2 dawce do 3 roku życia dziecka Bezpieczeństwo: SAE do 31 dni po każdej dawce oraz do 2 roku życia			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>Zapalenie żołądka i jelit definiowano jako biegunkę (≥3 luźniejsze niż zwykle stolce / dzień) przebiegającą z lub bez wymiotów.</p> <p>Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie typ wirusa potwierdzano metodą RT-PCR oraz za pomocą techniki odwróconej hybrydyzacji.</p>				

Tabela 67. Ocena badania Phua 2009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badacza na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista randomizacji została wygenerowana w GSK Biologicals, Rixensart, przy użyciu standardowego programu SAS® i została użyta do numerowania szczepionek.</p> <p>Zastosowano randomizację blokową w celu zapewnienia równowagi pomiędzy grupami. Przypisanie pacjentów do odpowiednich grup w poszczególnych ośrodkach przeprowadzono przy użyciu centralnego systemu randomizacji internetowej.</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Niskie</p> <p>Analizę danych przeprowadzono w GSK Biologicals. Kod leczenia pozostawał zamaskowany, z wyjątkiem statystyków i administratora bazy danych.</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niskie</p> <p>Analizę danych przeprowadzono w GSK Biologicals. Kod leczenia pozostawał zamaskowany, z wyjątkiem statystyków i administratora bazy danych.</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Główna analiza skuteczności została przeprowadzona dla okresu obserwacji od 2 tyg. po podaniu 2. dawki do 2 lat w kohortcie ATP, która obejmowała uczestników, którzy ukończyli pełny 2-dawkowy cykl szczepień i przestrzegali protokołu. Skuteczność szczepień skalkulowano również dla kohorty obejmującej dzieci zaszczepione co najmniej 1 dawką.</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Przedstawiono wyniki dla wszystkich uprzednio wybranych do oceny punktów końcowych.</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 68. Charakterystyka badania Rivera 2011

Rivera 2011 / 106260 (Rota-052) / NCT00396630 [62, 63, 64]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe bliźnięta w wieku 6-14 tyg. 2. bliźnięta przebywające w jednym gospodarstwie domowym 3. dzieci urodzone ≥ 32 tyg. ciąży		Kryteria wykluczenia: 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed 1 dawką lub planowanie ich przyjmowania w trakcie badania 2. reakcje alergiczne w wywiadzie, które mogłyby zostać zaostrzone przez RV1 3. przewlekłe choroby przewodu pokarmowego 4. stosowanie immunosupresantów lub ostra choroba w chwili rekrutacji 5. reakcja nadwrażliwości na szczepionkę/PLC lub wgłobienie jelita	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego (program SAS) / metoda blokowa		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie (badacz, rodzice/opiekun i personel badawczy). Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Immunogenność: PP (dzieci bez naruszeń protokołu, z dostępnymi wynikami dla obu bliźniąt, brak rotawirusa w próbkach kału w ustalonych punktach czasowych) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1: 2% (1 - wycofanie zgody, 1 - przeprowadzka) PLC: 2% (1 - wycofanie zgody, 1 - przeprowadzka)		
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Dominikana		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Obecność rotawirusa o serotypie szczepionkowym w próbkach kału bliźniaka otrzymującego placebo; Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja); Bezpieczeństwo (RVGE, AE, SAE, utrata z badania, zgony, wgłobienie jelit)		
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p
Liczba osób	100	100	ND
Liczba (%) chłopców	44 (44,0)	51 (51,0)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,2 (1,8)	8,2 (1,8)	NS
Liczba (%) osób rasy: czarna/mieszana	99 (99,0)	99 (99,0)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie; pojedyncza dawka zawierała $\geq 10^6$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa (liofilizat). Przerwa między dawkami wynosiła 7 tyg.		
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 7 tyg.		
Okres obserwacji	Bezpieczeństwo: SAE i RVGE do 7 tyg. po 2 dawce, AE – do 31 dni po każdej dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Wszystkim dzieciom poniżej 6 mies. życia (grupa RV1 i placebo) podano dodatkową szczepionkę RV1 po 7 tyg. od 2 dawki RV1/PLC. Zapalenie żołądka i jelit definiowano jako ≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce z lub bez wymiotów.			

Tabela 69. Ocena badania Rivera 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie <i>“A randomization list was generated at GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals, Rixensart, using a standard SAS® program. A randomization blocking scheme (1:1 ratio, block size = 2) was used to ensure balance between the treatment arms; a treatment number uniquely identified the vaccine doses to be administered to the same infant”</i> <i>“No investigator or any person involved in the clinical trial (including laboratory personnel, statisticians and data management) was aware of the treatment groups during the course of the study”</i>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie <i>“The study was double-blinded and the parents/guardians of infants, investigator and the study personnel were unaware of the study vaccine administered”.</i>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie <i>“The study was double-blinded and the parents/guardians of infants, investigator and the study personnel were unaware of the study vaccine administered”.</i>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zbalansowana pomiędzy grupami
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Dostępne publikacje nie zawierają wystarczających szczegółów
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 70. Charakterystyka badania 101555

Badanie 101555 [65]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe, urodzone w terminie niemowlęta obu płci w wieku od 6 do 12 tyg. 2. brak istotnych problemów zdrowotnych 3. urodzone między 36 a 42 tyg. ciąży lub z masą urodzeniową >2000 g		Kryteria wykluczenia: 1. RVGE w wywiadzie	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja / brak informacji dotyczącej metody randomizacji		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / brak opisu metody zaślepienia		
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMI	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3		
Analiza wyników	Immunogenność: PP (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC, brak naruszeń protokołu (w tym w zakresie zabronionych leków i szczepionek, schematu dawkowania), brak złamania kodu randomizacji, negatywny wynik w kierunku rotawirusa w dniu 1 dawki, dostępne są wyniki dla immunogenności) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1: 5% (5 – inne, nie z powodu AE) PLC: 0 (0%)		
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Filipiny		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja); Reaktogenność/bezpieczeństwo (epizody RVGE, AE, SAE, utrata z badania, zgony)		
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p
Liczba osób	100	50	ND
Liczba (%) chłopców	54 (54,0)	28 (56,0)	bd
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,4 (2,0)	8,4 (2,0)	bd
Liczba (%) osób rasy: azjatycka (wschodnia/południowo-wschodnia Azja)	100 (100)	50 (100)	ND
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	100 (100)	50 (100)	ND
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	Rotarix® w postaci liofilizowanej ($10^{6,5}$): 2 dawki doustnie, przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.		
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne, przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.		
Okres obserwacji	Epizody RVGE: do 1 mies. po 2 dawce Reaktogenność (spodziewane AE): do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane zdarzenia niepożądane do 31 dni po każdej dawce.		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Wyniki badania 101555 nie zostały opublikowane do tej pory w formie publikacji pełnotekstowej.			

Tabela 71. Ocena badania 101555 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p style="text-align: center;"><i>“The ATP cohort for immunogenicity included all vaccinated subjects: - who had received at least one dose of study vaccine/control according to their random assignment, - for whom the randomization code had not been broken”</i></p> <p style="text-align: center;">Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p style="text-align: center;">Brak szczegółów</p> <p style="text-align: center;"><i>“Double-blind with respect to each HRV [RV1] vaccine formulation and its respective placebo”.</i></p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p style="text-align: center;">Brak szczegółów</p> <p style="text-align: center;"><i>“Double-blind with respect to each HRV [RV1] vaccine formulation and its respective placebo”.</i></p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">W grupie zaszczepionych utracono 5 ze 100 osób</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych punktów końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p style="text-align: center;">Brak szczegółów</p>

Tabela 72. Charakterystyka badania Justino 2012

Justino 2012 [66]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-13 tyg. 2. dzieci urodzone w terminie (nie wcześniaki)		Kryteria wykluczenia: 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed 1 dawką lub planowanie ich przyjmowania w trakcie badania 2. przewlekłe (>14 dni) leczenie immunosupresyjne lub stosowanie leków wpływających na system immunologiczny od narodzin dziecka 3. stwierdzony lub podejrzewany niedobór odporności, w tym HIV 4. reakcje alergiczne w wywiadzie, które mogłyby zostać zaostrzone poprzez jakiegokolwiek składnik zawarty w szczepionce 5. przyjmowania immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodnych od momentu urodzenie lub planowane w trakcie badania 6. klinicznie istotna przewlekła choroba przewodu pokarmowego, w tym jakiegokolwiek nieskorygowane wrodzone wady przewodu pokarmowego lub inne poważne schorzenia	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie (zaślepieno badaczy i rodziców). Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyjątkiem tego, że nie zawierało szczepów wirusa		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	4		
Analiza wyników	Skuteczność: PP (dzieci, które otrzymały 2 dawki szczepionki/placebo, bez naruszeń protokołu) / ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/placebo) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/placebo)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1/PLC: n=9 (2,7%) / n= 14 (4,3%) (11 – przeprowadzka, 7 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 5 – zgon niezwiązany ze szczepieniem) (nie podano informacji o przyczynach w podziale na grupy)		
Miejsce badania	Jednośrodkowe, Brazylia		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez firmę GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)	Epizody RVGE, ciężkiego RVGE, RVGE wywołane przez poszczególne genotypy rotawirusa		
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p
Liczba osób*	328	325	ND
Liczba (%) chłopców	164 (50,0)	172 (52,9)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (zakres)	9,8 (6-12)	9,8 (6-12)	NS
Liczba (%) osób rasy: biała (kaukaska) czarna inna (mieszana lub metysi)	17 (5,2) 17 (5,2) 294 (89,6)	12 (3,7) 10 (3,1) 303 (93,2)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	>95%		bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			

Justino 2012 [66]	
Interwencja	Rotarix®: 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera nie mniej niż 10 ^{6,5} CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła około 2 mies.
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła około 2 mies.
Okres obserwacji	Skuteczność: od 2 tyg. po 2 dawce do 2 lat życia dziecka
Dodatkowe informacje / uwagi	
<p>Ciężkie RVGE definiowano jako ≥3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin z lub bez wymiotów, wymagające hospitalizacji lub terapii nawadniającej.</p> <p>Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie wyniki pozytywne potwierdzano metodą RT-PCR oraz za pomocą techniki odwróconej hybrydyzacji.</p> <p>* - dzieci uczestniczące w ośrodku w Brazylii (jeden z 12 ośrodków z badania Ruiz-Palacios 2006, które zostało wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niespełnianie kryteriów dotyczących populacji – około 25% dzieci z krajów kategorii D wg klasyfikacji WHO – Peru i Nikaragua).</p>	

Tabela 73. Ocena badania Justino 2012 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, randomizacja blokowa. Centralny ośrodek randomizacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepiiony personel badania oraz rodzice/opiekunowie <i>“Treatment allocation remained concealed from investigators and parents of participating infants throughout the study. GSK did the masking and concealment”</i>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepiiony personel badania oraz rodzice/opiekunowie <i>“Treatment allocation remained concealed from investigators and parents of participating infants throughout the study. GSK did the masking and concealment”</i>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zbalansowana pomiędzy grupami. Przedstawiono powody utraty.
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Wysokie Badanie opisywało tylko ciężkie epizody biegunki rotawirusowej i biegunki niezależnie od przyczyn, nie przedstawiono wyników dla biegunki o dowolnym nasileniu, co jest rzadkością w badaniach
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 74. Charakterystyka badania Salinas 2005

Salinas 2005 / 444563/006 (Rota-006) / NCT00385320 [67, 68, 69, 70, 71, 72, 73]					
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC					
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania					
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg. 2. dzieci urodzone w terminie (w 36-42 tyg. ciąży) lub niemowlęta z masą urodzeniową >2000 g			Kryteria wykluczenia: 1. RVGE w wywiadzie lub inna klinicznie istotna choroba czy wada wrodzona przewodu pokarmowego 2. zastosowanie szczepionek lub leczenia zabronionego w protokole badawczym 3. obniżona odporność lub kontakt w gospodarstwie domowym z osobą leczoną immunosupresyjnie lub kobietą w ciąży		
Metodyka badania					
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego			
Zaślepienie próby		Podwójne zaślepienie. Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa.			
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT		IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		5			
Analiza wyników		Skuteczność: PP (dzieci, które otrzymały 2 dawki RV1/PLC, brak rotawirusów o innym serotypie niż szczepionkowy w próbkach kału pobieranych od 1 dawki szczepionki do 2 mies. po 2. dawce szczepionki) ITT (dzieci, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki/placebo) Immunogenność: PP (dzieci, u których nie stwierdzono naruszeń protokołu oraz nie stwierdzono rotawirusów o innym serotypie niż szczepionkowy w próbkach kału pobieranych od 1 dawki szczepionki do 2 mies. po 2. dawce szczepionki) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/placebo)			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		RV1 ($10^{5,8}$ ffu): 7,6% (3 - AE, 38 - inne) / PLC: 5,8% (3 - AE, 28 - inne) (dla pozostałych grup również podano dane; grupy nieuwzględnione w analizie)			
Miejsce badania		Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Brazylia, Meksyk, Wenezuela)			
Źródła finansowania badania		Badanie sfinansowane przez firmę GSK			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)		<ul style="list-style-type: none"> Epizody RVGE ogółem, epizody ciężkiego RVGE, epizody RVGE wywołane przez poszczególne genotypy rotawirusa, hospitalizacje z powodu RVGE Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja, obecność przeciwciał w próbkach kału) Bezpieczeństwo (w tym spodziewane i niespodziewane AE, SAE, utrata z badania, zgony, AE związane ze szczepieniem) 			
Charakterystyka populacji					
	RV1 ($10^{4,7}$ ffu)	RV1 ($10^{5,2}$ ffu)	RV1 ($10^{5,8}$ ffu)	PLC	p
Liczba osób*	538	540	540	537	ND
Liczba (%) chłopców	298 (55,4)	275 (50,9)	286 (53,0)	270 (50,3)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (zakres)	8,3 (6-12)	8,4 (6-12)	8,3 (6-12)	8,4 (6-12)	NS
Liczba (%) osób rasy:					
czarna	21 (3,9)	17 (3,1)	19 (3,5)	13 (2,4)	NS
biała (kaukaska)	114 (21,2)	132 (24,4)	140 (25,9)	134 (25,0)	
azjatycka	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	
inna (mieszana lub metysi)	403 (74,9)	391 (72,4)	381 (70,6)	389 (72,4)	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki RV1/PLC	510 (94,8)	509 (94,3)	515 (95,4)	bd	bd

Salinas 2005 / 444563/006 (Rota-006) / NCT00385320 [67, 68, 69, 70, 71, 72, 73]	
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia	
Interwencja	Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji $10^{4,7}$ FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 2 mies. Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji $10^{5,2}$ FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 2 mies. Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji $10^{5,8}$ FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 2 mies.
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.
Okres obserwacji	Skuteczność: od 2 tyg. po 2 dawce do 12 mies. życia dziecka Reaktogenność: do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane zdarzenia niepożądane do 43 dni po każdej dawce
Dodatkowe informacje / uwagi	
RVGE definiowano jako ≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin. Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie wyniki pozytywne potwierdzano metodą RT-PCR. * - W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla grupy RV1 ($10^{5,8}$ ffu) oraz PLC. Nie uwzględniono grupy RV1 ($10^{4,7}$ ffu) oraz grupy RV1 ($10^{5,2}$ ffu) ze względu na brak zgodności interwencji z ChPL Rotarix (zgodnie z CHPL zawartość wirusa nie powinna być mniejsza niż $10^{6,0}$ CCID ₅₀ $\approx 10^{5,5}$ ffu).	

Tabela 75. Ocena badania Salinas 2005 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. <i>"The participating infants were randomly assigned to one of the 4 study groups (3 vaccine groups and a placebo group) following a 1:1:1:1 allocation ratio according to a computer-generated randomization list"</i> Centralny ośrodek randomizacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie <i>"Double blinding was maintained during the entire study period"</i>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie <i>"Double blinding was maintained during the entire study period"</i>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zbalansowana pomiędzy grupami
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Wysokie Nie przedstawiono wyników dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niejasne W raporcie końcowym GlaxoSmithKline stwierdzono, że część populacji otrzymała 3 dawki szczepionki rotawirusowej. Nie wspomniano o tym w oryginalnym opublikowanym raporcie.

Tabela 76. Charakterystyka badania Tregnaghi 2011

Tregnaghi 2011 / 444563/024 (Rota-024) / NCT00139347 [74, 75, 76]				
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg.		Kryteria wykluczenia: 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek 2. reakcje alergiczne na jakikolwiek składnik szczepionki 3. obniżona odporność 4. klinicznie istotna przewlekła choroba przewodu pokarmowego lub inne poważne schorzenia w ocenie badacza		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja / brak informacji o metodzie randomizacji		
Zaślepienie próby		Podwójne zaślepienie. Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa.		
Ukrycie kodu alokacji		Brak informacji		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT		IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		4		
Analiza wyników		Skuteczność: PP (dzieci, które otrzymały 2 dawki szczepionki/placebo, bez naruszeń protokołu) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/placebo)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		RV1: 3,2% (11 - SAE, 1 - AE, 1 - naruszenie protokołu, 60 - wycofanie zgody, 48 - przeprowadzka, 18 - utrata z okresu obserwacji, 3 - inne) PLC: 3,5% (3 - SAE, 1 - naruszenie protokołu, 33 - wycofanie zgody, 24 - przeprowadzka, 16 - utrata z okresu obserwacji)		
Miejsce badania		Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Argentyna n=2618, Brazylia n=485, Kolumbia n=1674, Dominikana n=450, Honduras n=450, Panama n=891)		
Źródła finansowania badania		Badanie sfinansowane przez firmę GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)		<ul style="list-style-type: none"> • Epizody ciężkiego RVGE • Epizody ciężkiego RVGE wywołane przez poszczególne genotypy rotawirusa • Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał) • Bezpieczeństwo (w tym SAE, wgłobienie jelit, zgony, utrata z badania) 		
Charakterystyka populacji				
		RV1	PLC	p
	Liczba osób	4 376	2 192	ND
	Liczba (%) chłopców	2 178 (49,8)	1 102 (50,3)	NS
	Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,6 (1,3)	8,6 (1,3)	NS
	Liczba (%) osób rasy: Latynosi	1 961 (44,8)	981 (44,8)	NS
	Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	>95%		bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera $\geq 10^{6,0}$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.			
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.			

Tregnagli 2011 / 444563/024 (Rota-024) / NCT00139347 [74, 75, 76]	
Okres obserwacji	Skuteczność: od 1 dawki do 12 mies. życia dziecka Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania
Dodatkowe informacje / uwagi	
RVGE definiowano jako ≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godzin z lub bez wymiotów; ciężkie RVGE (≥ 11 w skali Vesikari) to epizody wymagające hospitalizacji i/lub terapii nawadniającej w ramach interwencji medycznej. Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie wyniki pozytywne potwierdzano metodą RT-PCR oraz za pomocą techniki odwróconej hybrydyzacji.	

Tabela 77. Ocena badania Tregnagli 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy użyciu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie oraz personel badania
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie oraz personel badania
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Badanie ukończyło 96,7% uczestników
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niejasne Brak szczegółów

Tabela 78. Charakterystyka badania Vesikari 2007

Vesikari 2007 / 102247/036 (Rota-036) / 109810 (ROTA-036 EXT Y3) / NCT00140686 / NCT00420316 [77, 78, 79, 80, 81, 82]				
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-14 tyg. 2. dzieci z masą urodzeniową >2000 g		Kryteria wykluczenia: 1. ostra choroba w dniu włączenia do badania 2. terapia immunosupresyjna od momentu narodzin 3. zastosowanie szczepionek lub terapii zakazanych w protokole badawczym 4. zaburzenia lub schorzenia wykluczone w protokole badawczym		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego		
Zaślepienie próby		Podwójne zaślepienie (zaślepieno badaczy i rodziców dzieci uczestniczących w badaniu). Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyjątkiem tego, że nie zawierało szczepów wirusa.		
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT		IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		5		
Analiza wyników		Skuteczność: PP (dzieci, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie stwierdzono naruszeń protokołu) / ITT (dzieci, które przyjęły ≥1 dawkę szczepionki) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które przyjęły ≥1 dawkę szczepionki/placebo)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		RV1: 3,0% (7 - AE, 34 – wycofanie zgody, 21 - przeprowadzka, 17 - utrata z okresu obserwacji, 1 - SAE) PLC: 2,3% (3 - AE, 3 – wycofanie zgody, 15 - przeprowadzka, 6 - utrata z okresu obserwacji, 4 - SAE)		
Miejsce badania		Wieloośrodkowe (98 ośrodków); 6 krajów europejskich (Czechy, Finlandia (74%), Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania)		
Źródła finansowania badania		Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)		<ul style="list-style-type: none"> • Epizody RVGE • Epizody ciężkiego RVGE • Epizody RVGE wywołane przez poszczególne genotypy rotawirusa • Hospitalizacje z powodu RVGE • Interwencje medyczne z powodu RVGE • Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał) • Bezpieczeństwo (SAE, spodziewane AE, niespodziewane AE, utrata z badania, zgony) 		
Charakterystyka populacji				
		RV1	PLC	p
Liczba osób		2572	1302	ND
Liczba (%) chłopców		1378 (53,6)	663 (50,9)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (zakres)		11,5 (1,8)	11,5 (1,8)	NS

Vesikari 2007 / 102247/036 (Rota-036) / 109810 (ROTA-036 EXT Y3) / NCT00140686 / NCT00420316 [77, 78, 79, 80, 81, 82]			
Liczba (%) osób rasy:			
czarna	6 (<1%)	5 (<1%)	NS
biała (kaukaska)	2531 (98,4%)	1278 (98,2)	
arabska	9 (<1%)	3 (<1%)	
wschodnio azjatycka	1 (<1%)	1 (<1%)	
południowo azjatycka	4 (<1%)	1 (<1%)	
Latynosi	12 (<1%)	5 (<1%)	
inna	9 (<1%)	9 (<1%)	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	3959 (99%)		bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	Rotarix® (лиофилizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera $\geq 10^{6,5}$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.		
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.		
Okres obserwacji	Skuteczność: do 2 lat (2 sezony epidemiologiczne) Reaktywność: do 8 dni po każdej dawce Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Zapalenie żołądka i jelit definiowano jako ≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce z lub bez wymiotów w okresie 24 godzin. Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie typ wirusa potwierdzano metodą RT-PCR i odwróconej hybrydyzacji.			

Tabela 79. Ocena badania Vesikari 2007 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p><i>"GSK Biologicals provided vaccine supplies that were numbered with a computer-generated randomization list"</i></p> <p><i>"randomization was done by a central Internet randomization system. Infants were randomly allocated in a 2/1 ratio two doses of either RIX4414 or placebo"</i></p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Niskie</p> <p><i>"Treatment allocation remained concealed from investigators and the parents of participating infants throughout the study"</i></p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niskie</p> <p><i>"Treatment allocation remained concealed from investigators and the parents of participating infants throughout the study"</i></p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Brakujące dane odpowiednio przypisane</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niejasne</p> <p>Przedstawiono dane tylko dla rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit oraz ciężkiego zapalenia żołądka i jelit, a nie dla wszystkich epizodów zapalenia żołądka i jelit</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Niejasne</p> <p>Brak szczegółów</p>

Tabela 80. Charakterystyka badania Vesikari 2011

Vesikari 2011 / 104480 (Rota-048) / NCT00137930 [83, 84, 85]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg. 2. masa urodzeniowa >2 kg		Kryteria wykluczenia: 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/placebo 2. reakcje alergiczne lub RVGE w wywiadzie 3. ostra choroba w dniu włączenia do badania	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego (program SAS) / metoda blokowa		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa.		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Immunogenność: PP (dzieci, u których nie stwierdzono naruszeń protokołu oraz dostępne są wyniki dotyczące immunogenności) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które przyjęły ≥1 dawkę szczepionki/placebo)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1: 1,0% (1 - AE) PLC: 2,0% (1 - inne)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (5 ośrodków); Finlandia		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja, poziomy przeciwciał), Epizody GE, RVGE, bezpieczeństwo (SAE, spodziewane i niespodziewane AE, zgon)		
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p
Liczba osób*	100	50	ND
Liczba (%) chłopców	41 (41,0)	27 (54,0)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (zakres)	9,0 (2,0)	9,3 (2,0)	NS
Liczba (%) osób rasy: biała (kaukaska)	100 (100)	49 (98)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	>95%		bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	Rotarix® (лиофилизат): 2 dawki doustnie; pojedyncza dawka zawiera $\geq 10^6$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami: 1 mies.		
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.		
Okres obserwacji	Reaktogenność: do 15 dni po każdej dawce Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Zapalenie żołądka i jelit definiowano jako ≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce z lub bez wymiotów. Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie typ wirusa potwierdzano metodą RT-PCR. * - W badaniu uczestniczyła także grupa dzieci, w której stosowano szczepionkę w postaci zawiesiny doustnej a nie w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej. Wyników dla tej grupy nie uwzględniono w niniejszej analizie z uwagi na niezgodność w zakresie charakterystyki ocenianej interwencji.			

Tabela 81. Ocena badania Vesikari 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badacza na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy użyciu programu SAS.</p> <p>Ukrycie kodu alokacji prawdopodobnie prawidłowe: <i>“a unique randomization number identified the vials to be administered to the same subject”</i> oraz <i>“subjects were administered the vaccine dose with the lowest treatment number available at the study centre”</i></p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Niskie</p> <p>Personel badania oraz uczestnicy byli zaślepieni o ile było to możliwe z technicznego punktu widzenia</p> <p><i>“The study was double blind with respect to each of the vaccine formulation and their respective placebo; however, blinding between the two vaccine formulations was not technically possible because of the difference in appearance of the vaccines”</i></p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niskie</p> <p>Personel badania oraz uczestnicy byli zaślepieni o ile było to możliwe z technicznego punktu widzenia</p> <p><i>“The study was double blind with respect to each of the vaccine formulation and their respective placebo; however, blinding between the two vaccine formulations was not technically possible because of the difference in appearance of the vaccines”</i></p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Utrata zbalansowana pomiędzy grupami. Przedstawiono przyczyny utraty.</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 82. Charakterystyka badania Rota-041

Rota-041 / 103478 / NCT00134732 [86, 87]				
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg. 2. dostępna historia szczepień		Kryteria wykluczenia: 1. potwierdzone RVGE lub inna choroba układu pokarmowego w wywiadzie 2. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/placebo lub planowane przyjmowanie tych produktów w trakcie badania 3. reakcje alergiczne w wywiadzie 4. potwierdzony lub podejrzewany niedobór odporności lub immunosupresja 5. ostra choroba w dniu włączenia do badania 6. inne poważne schorzenia lub choroby		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego (program SAS) / metoda blokowa			
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie (rodzice/opiekunowie, personel badawczy) / Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa.			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5			
Analiza wyników	Immunogenność: PP (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/placebo, brak naruszeń protokołu (w tym w zakresie zabronionych leków i szczepionek, schematu dawkowania), brak złamania kodu randomizacji, negatywny wynik w kierunku rotawirusa w dniu 1 dawki, dostępne są wyniki dla immunogenności) Bezpieczeństwo, reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę RV1/PLC)			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1: 3,9% (0 - AE, 4 - inne) PLC: n=0 (0,0%)			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (6 ośrodków); Korea Południowa			
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe)	Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał, obecność rotawirusa w próbkach kału), bezpieczeństwo (spodziewane i niespodziewane AE, SAE, utrata z badania, zgony, AE związane ze szczepieniem), RVGE			
Charakterystyka populacji				
		RV1	PLC	p
	Liczba osób	103	52	ND
	Liczba (%) chłopców	57 (55,3)	24 (46,2)	bd
	Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	10,4 (1,0)	10,5 (0,9)	bd
	Liczba (%) osób pochodzenia koreańskiego	103 (100)	51 (98)	bd
	Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	152 (98)		bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie (gdzie pojedyncza dawka zawiera $\geq 10^{6,5}$ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa). Przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.			

Rota-041 / 103478 / NCT00134732 [86, 87]	
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.
Okres obserwacji	Reaktogenność: do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane zdarzenia niepożądane do 43 dni po każdej dawce.
Dodatkowe informacje / uwagi	
Badanie nieopublikowane do tej pory w formie publikacji pełnotekstowej. Dostępny jest pełen raport z badania [86].	

Tabela 83. Ocena badania Rota-041 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy użyciu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepiiony personel badania oraz rodzice/opiekunowie
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepiiony personel badania oraz rodzice/opiekunowie
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utracono 4/103 osób z grupy badanej
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niejasne Brak szczegółów

Tabela 84. Charakterystyka badania Omenaca 2012

Omenaca 2012 / 106481 (Rota-054) / NCT00420745 [88, 89, 90]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. medycznie stabilne wcześniaki, urodzone między 27 a 36 tygodniem ciąży 2. dzieci niewymagające znaczącego wsparcia medycznego / zaopatrzenia medycznego 3. planowane wypis ze szpitala w dniu lub przed dniem pierwszej dawki szczepionki / placebo 4. dzieci w wieku 6-14 tygodni (6-12 tygodni w Hiszpanii)		Kryteria wykluczenia: 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek 2. obniżona odporność lub ostra faza choroby przebiegająca z gorączką lub bez 3. alergia na szczepionkę lub jej jakikolwiek składnik 4. poważne wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe, w tym jakiegokolwiek nieskorygowane wrodzone wady przewodu pokarmowego lub inne schorzenia, takie jak martwicze zapalenia jelit w II lub III stopniu zaawansowania	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego / metoda blokowa / stratyfikacja ze względu na tydzień ciąży, w którym urodziło się dziecko		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa.		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Immunogenność: PP (dzieci, u których nie stwierdzono naruszeń protokołu: spełniające kryteria włączenia i wykluczenia, szczepienie i wizyty zgodnie ze schematem, dostępne wyniki dla immunogenności) Bezpieczeństwo, reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę RV1/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV1: 2,2% (2 - AE, 1 - naruszenie protokołu, 3 - przeprowadzka, 7 - utrata z okresu obserwacji, 2 - inne) PLC: 1,8% (2 - AE, 2 - utrata z okresu obserwacji, 2 - inne)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (30 ośrodków); Francja, Portugalia, Polska, Hiszpania		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	SAE, niespodziewane i spodziewane AE, epizody RVGE, immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja), utrata z badania, zgony		
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p
Liczba osób	670	339	ND
Liczba (%) chłopców	343 (51,2)	172 (50,7)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,5 (1,8)	8,5 (1,8)	NS
Liczba (%) osób rasy: białej/kaukaskiej czarnej rdzenni Amerykanie azjatyckiej arabskiej inne	625 (93,3) 20 (3,0) 8 (1,2) 1 (0,1) 8 (1,2) 8 (1,2)	339 (91,7) 9 (2,7) 5 (1,5) 1 (0,3) 9 (2,7) 4 (1,2)	bd
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	około 99%		bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			

Omenaca 2012 / 106481 (Rota-054) / NCT00420745 [88, 89, 90]	
Interwencja	Rotarix®: 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera $\geq 10^6$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 30-83 dni. Nie podano informacji w odniesieniu do postaci farmaceutycznej szczepionki. Wskazano, że szczepionka, rozpuszczalniki oraz placebo było przygotowane przez firmę GSK.
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 30-83 dni.
Okres obserwacji	Reaktogenność: do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce.
Dodatkowe informacje / uwagi	
Zapalenie żołądka i jelit definiowano jako ≥ 3 luźniejsze niż zwykle stolce z lub bez wymiotów. Do wykrycia rotawirusa w próbce kału stosowano test ELISA, a następnie wyniki pozytywne potwierdzano metodą RT-PCR	

Tabela 85. Ocena badania Omenaca 2012 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, randomizacja blokowa. Centralny ośrodek randomizacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepiiony personel badania oraz rodzice/opiekunowie
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepiiony personel badania oraz rodzice/opiekunowie
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zbalansowana pomiędzy grupami
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 86. Charakterystyka badania Ahh 2011a (Filipiny) oraz Anh 2011b (Wietnam)

Anh 2011 / NCT00432380 / NCT00345956 [91, 92, 93]				
<p>Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC RV1 w schemacie dwudawkowym (PLC-V-V lub V-PLC-V) vs placebo (PLC-PLC-PLC) – Filipiny (PHL) RV1 w schemacie dwudawkowym (V-V-PLC lub V-PLC-V) vs placebo (PLC-PLC-PLC) – Wietnam (WNM)</p>				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6- 10 tyg. (Wietnam) lub od 5-10 tyg. (Filipiny) w momencie podania pierwszej dawki 2. masa urodzeniowa >2 kg</p>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek innych niż RV1 2. potwierdzony niedobór odporności lub immunosupresja 3. reakcja alergiczna na jakikolwiek składnik szczepionki/placebo</p>		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie randomizowane / metoda blokowa / brak informacji			
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / zaślepieno badaczy, rodziców / opiekunów i inny personel związany z badaniem Placebo było identyczne pod względem składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa			
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5			
Analiza wyników	<p>Immunogenność: PP (dzieci, u których protokół badawczy nie został naruszony oraz dostępne były wyniki dot. immunogenności) Bezpieczeństwo/reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki/PLC)</p>			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>WIETNAM RV1 (V-V-PLC): 3,3% (2 – wycofanie zgody, 3 – przeprowadzka) RV1 (V-PLC-V): 7,5% (1 – SAE, 7 – wycofanie zgody, 3 – przeprowadzka) PLC: 6,4% (3 – wycofanie zgody, 2 – przeprowadzka) FILIPINY RV1 (PLC-V-V): 2,7% (1 – SAE, , 3 – przeprowadzka) RV1 (V-PLC-V): 2,7% (4 – przeprowadzka) PLC: 1,3% (1 – przeprowadzka)</p>			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (11 ośrodków) – Wietnam; Jednoośrodkowe - Filipiny			
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez firmę GlaxoSmithKline Biologicals			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność Epizody biegunki rotawirusowej Epizody biegunki niezależnie od przyczyny Bezpieczeństwo (SAE, wglóbenie, utrata z badania, utrata z powodu AE, zgony) Reaktogenność (gorączka, biegunka, wymioty) 			
Charakterystyka populacji - WIETNAM				
	RV1 (V-V-PLC)	RV1 (V-PLC-V)	PLC	p
Liczba osób	150	147	78	ND
Liczba (%) chłopców	67 (44,7)	81 (55,1)	46 (59,0)	NS
Wiek (tyg.) – mediana (zakres)	9 (6-10)	9 (6-10)	8,5 (6-10)	NS
Liczba (%) osób rasy: żółtej	150 (100)	147 (100)	78 (100)	NS

Anh 2011 / NCT00432380 / NCT00345956 [91, 92, 93]				
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	146 (96,0)	137 (93,2)	73 (93,6)	NS
Charakterystyka populacji - FILIPINY				
	RV1 (PLC-V-V)	RV1 (V-PLC-V)	PLC	p
Liczba osób	150	150	75	ND
Liczba (%) chłopców	91 (60,7)	74 (49,3)	35 (46,7)	NS
Wiek (tyg.) – mediana (zakres)	6 (6-10)	6 (5-10)	6 (6-10)	NS
Liczba (%) osób rasy: żółtej	150 (100)	150 (100)	75 (100)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	144 (97,3)	147 (98)	75 (100)	NS
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	Rotarix® (zawiesina): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera $\geq 10^{6,0}$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa + 1 dawka placebo Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.			
Komparator	Placebo: 3 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1mies.			
Okres obserwacji	Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania; niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce Reaktogenność: spodziewane AE do 8 dni po każdej dawce			
Dodatkowe informacje / uwagi				
-				

Tabela 87. Ocena badania Anh 2011a (Filipiny) za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, randomizacja blokowa. <i>“Block randomization scheme (2:2:1 ratio) with standard SAS program was used”</i> Centralny ośrodek randomizacji. <i>“Based on the block size, the vaccine doses were distributed to each of the study centers”</i>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni uczestnicy i kluczowy personel badawczy <i>“The study was double-blind with respect to the RIX4414 oral suspension (liquid formulation), placebo and scheduling of doses. The parents/guardians of infants, investigators and study personnel were unaware of the study vaccine/ placebo administered”</i> Placebo było identyczne jak aktywna szczepionka <i>“The placebo was identical to the vaccine in composition”</i>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepieni uczestnicy i kluczowy personel badawczy <i>“The study was double-blind with respect to the RIX4414 oral suspension (liquid formulation), placebo and scheduling of doses. The parents/guardians of infants, investigators and study personnel were unaware of the study vaccine/ placebo administered”</i> Placebo było identyczne jak aktywna szczepionka <i>“The placebo was identical to the vaccine in composition”</i>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zbalansowana pomiędzy grupami. Przedstawiono powody utraty.

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 88. Ocena badania Anh 2011b (Wietnam) za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, randomizacja blokowa. <i>"Block randomization scheme (2:2:1 ratio) with standard SAS program was used"</i> Centralny ośrodek randomizacji. <i>"Based on the block size, the vaccine doses were distributed to each of the study centers"</i>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni uczestnicy i kluczowy personel badawczy <i>"The study was double-blind with respect to the RIX4414 oral suspension (liquid formulation), placebo and scheduling of doses. The parents/guardians of infants, investigators and study personnel were unaware of the study vaccine/ placebo administered"</i> Placebo było identyczne jak aktywna szczepionka <i>"The placebo was identical to the vaccine in composition"</i>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepieni uczestnicy i kluczowy personel badawczy <i>"The study was double-blind with respect to the RIX4414 oral suspension (liquid formulation), placebo and scheduling of doses. The parents/guardians of infants, investigators and study personnel were unaware of the study vaccine/ placebo administered"</i> Placebo było identyczne jak aktywna szczepionka <i>"The placebo was identical to the vaccine in composition"</i>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zbalansowana pomiędzy grupami. Przedstawiono powody utraty.
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niejasne Jeden z punktów końcowych (biegunka rotawirusowa) nie ujęty w opublikowanym protokole
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 89. Charakterystyka badania Li 2014

Li 2014 / NCT01171963 [94, 95, 96]	
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV1 vs PLC	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-10 tyg.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/PLC lub w trakcie badania 2. zastosowanie immunoglobulin lub produktów krwi od urodzenia lub w okresie badania 3. stosowanie terapii immunosupresyjnej lub innej modyfikującej przebieg choroby od urodzenia 4. zastosowanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w okresie 14 dni przed podaniem którejkolwiek dawki RV1 lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym 5. podejrzewany lub potwierdzony niedobór odporności lub immunosupresja 6. alergia na szczepionkę lub jej jakiegokolwiek składnik 7. istotna klinicznie przewlekła choroba przewodu pokarmowego 8. wrodzony lub dziedziczny niedobór odporności, potwierdzona RVGE, poważne wady wrodzone lub ciężką przewlekłą chorobą
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie randomizowane / metoda blokowa / brak informacji
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / zaślepiono badaczy, rodziców/opiekunów i inny personel związany z badaniem Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMIIT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Analiza wyników	<p>Skuteczność: PP (niemowlęta, które otrzymały dwie dawki RIX4414/placebo, które uczestniczyły w fazie aktywnej obserwacji w zakresie zapalenia żołądka i jelit; u których w próbkach kału pobranych z powodu niezłytu żołądkowo-jelitowego w okresie między dawką 1 a dwoma tygodniami po podaniu dawki 2 RIX4414/placebo nie zidentyfikowano innego szczepu rotawirusa niż szczepionkowy; u których protokół badawczy nie został naruszony przez cały okres badania)</p> <p>Bezpieczeństwo/reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki/PLC)</p>
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>RV1: 8,9% (6 – SAE, 4 – nSAE; 55 – wycofanie zgody, 23 – przeprowadzka, 1 – biegunka, 59 – niechęć do uczestnictwa w drugim roku okresu obserwacji)</p> <p>PLC: 10,1% (67– SAE, 8 – nSAE; 46 – wycofanie zgody, 24 – przeprowadzka, 83 – niechęć do uczestnictwa w drugim roku okresu obserwacji)</p>
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (4 ośrodki); Chiny
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez firmę GlaxoSmithKline Biologicals SA
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność • Epizody biegunki rotawirusowej (ciężkie oraz niezależnie od nasilenia objawów) • Epizody biegunki niezależnie od przyczyny (ciężkie oraz niezależnie od nasilenia objawów) • Epizody biegunki rotawirusowej wymagające hospitalizacji • Bezpieczeństwo (zgony, SAE, wgłobienie, utrata z badania, utrata z powodu AE) • Reaktogenność (gorączka, biegunka, wymioty)

Li 2014 / NCT01171963 [94, 95, 96]			
Charakterystyka populacji			
	RV1	PLC	p
Liczba osób	1666	1667	ND
Liczba (%) chłopców	871 (52,3)	831 (49,9)	NS
Wiek (tyg.) – średnia/mediana (zakres)	9,5/9 (5-16)	9,7/9 (6-16)	NS
Liczba (%) osób rasy: żółtej	1666 (100)	1667(100)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	1600 (96,0)	1600 (96,0)	NS
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	Rotarix® (zawiesina): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera $\geq 10^{6,0}$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa Przerwa między dawkami wynosiła 1 mies.		
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1 mies.		
Okres obserwacji	Skuteczność: 2 sezony epidemiologiczne (VIII 2010 - V 2012) Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania; niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce Reaktogenność: spodziewane AE do 8 dni po każdej dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			
-			

Tabela 90. Ocena badania Li 2014 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, za pośrednictwem programu MATEX przygotowanego dla SAS. Przypisanie do grupy w ośrodku badawczym wykonywano przy pomocy SBIR (narzędzie internetowe do randomizacji)
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie, personel badawczy i badacze
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie, personel badawczy i badacze
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Przedstawiono powody utraty.
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 91. Charakterystyka badania 104021

Badanie 104021 [97]					
<p>Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>)</p> <p>Porównanie: RV1 w schemacie dwudawkowym + DTPw-HBV vs placebo + DTPw-HBV oraz RV1 w schemacie dwudawkowym + DTPw-HBV Kft + vs placebo + DTPw-HBV Kft</p>					
<p>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</p>					
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> niemowlęta, co do których przypuszczano, że ich rodzic/opiekun może i będzie spełniać wymagania protokołu podanie 1 dawki szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w ciągu pierwszych 72 godz. niemowlęta obu płci w wieku między 11 a 17 tyg. w momencie pierwszego szczepienia DTP brak problemów zdrowotnych ustalonych na podstawie historii choroby i badania klinicznego przed przystąpieniem do badania dzieci urodzone w terminie (36-42 tydz. ciąży) 			<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> przyjmowanie innych eksperymentalnych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/PLC lub w trakcie badania zastosowanie immunoglobulin i/lub produktów krwi od urodzenia lub planowane w okresie badania stosowanie terapii immunosupresyjnej lub innej terapii modyfikującej przebieg choroby od urodzenia podejrzewany lub potwierdzony niedobór odporności lub immunosupresja 		
<p>Metodyka badania</p>					
<p>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</p>	<p>Badanie randomizowane / brak informacji / brak informacji</p>				
<p>Zaślepienie próby</p>	<p>Podwójne zaślepienie / Zaślepieno badaczy, rodziców/opiekunów w zakresie porównania RV1 vs PLC (brak opisu metody zaślepienia)</p>				
<p>Ukrycie kodu alokacji</p>	<p>prawidłowe</p>				
<p>Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT</p>	<p>IIA</p>				
<p>Ocena w skali Jada (max. 5 punktów)</p>	<p>3</p>				
<p>Analiza wyników</p>	<p>Immunogenność: PP (dzieci podlegające ocenie (tj. osoby spełniające wszystkie kryteria włączenia, przestrzegające wszystkich procedur określonych w protokole, niespełniające kryteriów wykluczenia podczas badania), dla których dostępne były dane dotyczące immunogenności)</p> <p>Bezpieczeństwo/reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)</p>				
<p>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</p>	<p>RV1 + DTPw-HBV: 6,2% (5 – wycofanie zgody)</p> <p>PLC+ DTPw-HBV: 0%</p> <p>RV1 + DTPw-HBV Kft: 9,9% (1 - SAE; 1 - nSAE; 6 – wycofanie zgody)</p> <p>PLC + DTPw-HBV Kft: 4,3% (1 – wycofanie zgody)</p>				
<p>Miejsce badania</p>	<p>Wieloośrodkowe (9 ośrodk); Rosja</p>				
<p>Źródła finansowania badania</p>	<p>Badanie sfinansowane przez firmę GlaxoSmithKline Biologicals SA</p>				
<p>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność Bezpieczeństwo (zgony, SAE, wgłobienie, utrata z badania, utrata z powodu AE) Reaktogenność 				
<p>Charakterystyka populacji</p>					
	RV1 + DTPw-HBV	PLC + DTPw-HBV	RV1 + DTPw-HBV Kft	PLC + DTPw-HBV Kft	P
Liczba osób	80	25	81	23	ND
Liczba (%) chłopców	38 (47,5)	19 (76)	36 (44,4)	12 (52,2)	bd
Wiek (tyg.) – średnia/mediana (zakres)	13,0/13 (11-17)	13,4/13 (11-17)	12,8/13 (10-16)	12,8/13 (11-16)	bd
Liczba (%) osób rasy: biała	79 (98,8)	25 (100)	78 (96,3)	23 (100)	bd

Badanie 104021 [97]						
	żółtej	1 (1,3)	0 (0)	3 (3,7)	0 (0)	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC		79 (98,8)	25 (100)	78 (96,3)	22 (95,7)	bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia						
Interwencja	Rotarix® (proszek + rozpuszczalnik): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera $\geq 10^{6,5}$ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa Przerwa między dawkami wynosiła 1,5 mies.					
Komparator	Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1,5 mies.					
Okres obserwacji	Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania; niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce Reaktożność: spodziewane AE do 8 dni po każdej dawce					
Dodatkowe informacje / uwagi						
Badanie nie zostało opublikowane do tej pory, dane uzyskano z rejestru badań klinicznych GSK - www.gsk-studyregister.com W charakterystyce pominięto jedną grupę, która nie była przedmiotem niniejszej analizy						

Tabela 92. Ocena badania 104021 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, za pośrednictwem programu SAS. Przypisanie do grupy w ośrodku badawczym wykonywano przy pomocy SBIR (narzędzie internetowe do randomizacji)
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie i badacze tylko w zakresie porównania Rotarix vs placebo. W przypadku innych stosowanych szczepionek zastosowano częściowe zaślepienie lub nie go nie stosowano.
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie i badacze tylko w zakresie porównania Rotarix vs placebo. W przypadku innych stosowanych szczepionek zastosowano częściowe zaślepienie lub nie go nie stosowano.
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Wszyscy pacjenci włączeni do analizy wyników
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 93. Charakterystyka badania Block 2007

Block 2007 / V260-007 / NCT00092443 [98, 99]	
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV5 vs PLC	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg.	Kryteria wykluczenia: 1. niemowlęta, które otrzymały lub miały otrzymać doustną szczepionkę przeciwko wirusowi polio w dowolnym momencie trwania badania lub w ciągu 42 dni przed pierwszą dawką badanej interwencji (podanie innych zarejestrowanych szczepionek dla dzieci było dozwolone) 2. przebyte choroby w obrębie jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje w obrębie jamy brzusznej 3. podejrzenie lub stwierdzenie upośledzenia układu immunologicznego 4. gorączka w dniu podania szczepionki 5. wcześniejsze szczepienie przeciwko rotawirusom lub przebyta choroba rotawirusowa albo przewlekła biegunka 6. zaburzenia prawidłowego rozwoju
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego
Zaślepienie próby	Zaślepieno badaczy, rodziców lub opiekunów i sponsora. Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu jak szczepionka z wyj. braku reasortantów rotawirusa
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Analiza wyników	Skuteczność: PP (dzieci, u których protokół badawczy nie został naruszony, w tym otrzymały 3 dawki szczepionki, które były prawidłowo przechowywane i dla których dostępne były odpowiednie dane) (RV5 n=551; PLC n=564); ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki, bez względu na naruszenia protokołu) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki) (RV5 n=650; PLC n=660)
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV5: 58 (8,9%): 9 – AE, 11 – naruszenie protokołu, 9 – wycofanie zgody, 5 – przeprowadzka, 7 – utrata z okresu obserwacji, 17 – inne) PLC: 54 (8,2%): 13 – AE, 9 – naruszenie protokołu, 11 – wycofanie zgody, 5 – przeprowadzka, 3 – utrata z okresu obserwacji, 13 – inne
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (27 ośrodków – Stany Zjednoczone; 3 ośrodki - Finlandia); Stany Zjednoczone (47% osób), Finlandia (53% osób)
Źródła finansowania badania	Badanie wsparte finansowo przez Merck & Co., Inc.
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> RVGE o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym (G1, G2, G3, G4), które wystąpiło ≥ 14 dni po 3 dawce szczepionki/PLC; RVGE wywołane zakażeniem serotypem szczepionkowym rotawirusa (G1, G2, G3, G4) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz wyłącznie ciężkim, które wystąpiło ≥ 14 dni po 3 dawce szczepionki/PLC (skala Clark'a) 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, reaktywność Bezpieczeństwo, w tym poszczególne AE i SAE, AE związane ze szczepieniem, utrata z badania, zgon
Charakterystyka populacji	

Block 2007 / V260-007 / NCT00092443 [98, 99]			
	RV5	PLC	p
Liczba osób	651	661	ND
Liczba (%) chłopców	347 (53,3)	338 (51,1)	NS
Wiek (w tyg.) – mediana (zakres)*	10,0 (6-13)	9,0 (6-13)	NS
Liczba (%) osób rasy:			NS
białej/kaukaskiej	525 (80,6)	540 (81,7)	
latynoskiej	79 (12,1)	77 (11,6)	
czarnej	21 (3,2)	23 (3,5)	
mieszanej	17 (2,6)	15 (2,3)	
inni	9 (1,4)	6 (0,9)	
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	593 (91,1)	608 (92,0)	NS
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RotaTeq®: 3 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka 2ml zawiera ok. $1,1 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych. Przerwa pomiędzy dawkami: 4-10 tyg.		
Komparator	Placebo: 3 dawki; w odstępach 4-10 tyg.		
Okres obserwacji	Skuteczność: do 1 roku Bezpieczeństwo i immunogenność: do 42 dni po każdej dawce / do końca trwania badania dla wybranych punktów końcowych (np. wgłobienie jelit)		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Do diagnozy RVGE wykorzystano następujące kryteria: a) ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godz. i/lub silne wymioty; b) wykrycie antygenu rotawirusa w próbce kału za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA). Genotyp rotawirusa G1, G2, G3 i G4 potwierdzano metodą RT-PCR. * - po 3 dzieci w grupie RV5 i PLC miało więcej niż 12 miesięcy			

Tabela 94. Ocena badania Block 2007 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. “Enrolled infants were randomly assigned 1:1 by using computer-generated allocation schedules to receive either vaccine or visibly indistinguishable placebo in a sucrose citrate buffer administered orally as three 2-mL doses 4 to 10 weeks apart”
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepiony personel badania, sponsor oraz rodzice/opiekunowie “This randomized, clinical trial blinded to investigator, parent or guardian, and sponsor”; “The placebo was identical to the vaccine except that it did not contain the rotavirus reassortants or trace trypsin”
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepiony personel badania, sponsor oraz rodzice/opiekunowie “This randomized, clinical trial blinded to investigator, parent or guardian, and sponsor”; “The placebo was identical to the vaccine except that it did not contain the rotavirus reassortants or trace trypsin”
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zbalansowana pomiędzy grupami.
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Wysokie Nie oceniono kluczowego oczekiwanego punktu końcowego (epizody zapalenia żołądka i jelit)

inne błędy systematyczne, wcześniej
nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia
wspomagającego w jednej z grup)

Niejasne
Brak szczegółów pozwalających na ocenę

Tabela 95. Charakterystyka badania Ciarlet 2009

Ciarlet 2009 / V260-010 / NCT00258154 [100, 101]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i> – bezpieczeństwo; <i>non-inferiority</i> - immunogenność) Porównanie: RV5 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg.		Kryteria wykluczenia: 1. przebyte choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, RVGE, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju 2. niemowlęta urodzone przez kobiety z wynikiem pozytywnym dla antygeny wirusowego HBsAg 3. podejrzenie lub stwierdzenie upośledzenia układu immunologicznego 4. aktywna choroba przewodu pokarmowego potwierdzona klinicznie 5. otrzymanie przed rozpoczęciem badania szczepionki przeciwko rotawirusom, Hib, wirusowi polio, tężcowi, krztuścowi, błonicy lub wirusowemu zapaleniu wątroby typu B 6. temperatura mierzona w odbycie powyżej 38,1°C w momencie szczepienia 7. nadwrażliwość na którykolwiek składki szczepionki rotawirusowej lub skojarzonej 8. stosowanie kortykosteroidów w okresie wcześniejszych 2 tyg. 9. dzieci, u których w rodzinie jest osoba z zaburzeniami odporności 10. wcześniejsze przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych 11. inne, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na wyniki badania	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja komputerowa (na podstawie przeglądu The Cochrane Collaboration)		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie Placebo było identyczne jak szczepionka (na podstawie przeglądu The Cochrane Collaboration)		
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Bezpieczeństwo: ITT (osoby, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV5: 4,5% (9: 1 – AE, 2 – naruszenie protokołu, 3 – wycofanie zgody, 3 – przeprowadzka, 0 – utrata z okresu obserwacji) PLC: 3,5% (7: 0 – AE, 1 – naruszenie protokołu, 4 – wycofanie zgody, 1 – przeprowadzka, 1 – utrata z okresu obserwacji)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (26 ośrodków); Austria (8% osób), Belgia (26% osób), Niemcy (66% osób)		
Źródła finansowania badania	Badanie wsparte finansowo przez Merck & Co., Inc.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność, reaktogenność Bezpieczeństwo, w tym SAE, AE, AE związane ze szczepieniem, utrata z badania, zgon 		
Charakterystyka populacji			
	RV5	PLC	p
Liczba osób	201	202	ND
Liczba (%) chłopców	97 (48,3)	100 (49,5)	NS
Wiek (w tyg.) – mediana (zakres)*	9 (5-17)	9 (6-12)	NS
Liczba (%) osób rasy:			NS

Ciarlet 2009 / V260-010 / NCT00258154 [100, 101]			
	białej/kaukaskiej	186 (92,5)	187 (92,6)
	czarnej	10 (5,0)	11 (5,4)
	azjatyckiej	4 (2,0)	2 (1,0)
	mieszanej	1 (0,5)	2 (1,0)
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC		195 (97,0)	197 (97,5)
NS			
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RotaTeq® (po 2 ml, 3 dawki doustnie w odstępach 4 do 6 tyg.; w 2., 3. i 4 mies. życia dziecka) + Infanrix hexa		
Komparator	Placebo (po 2 ml, 3 dawki doustnie w odstępach 4 do 6 tyg.; w 2., 3. i 4 mies. życia dziecka) + Infanrix hexa		
Okres obserwacji	Immunogenność: 42±3 dni po ostatniej dawce Bezpieczeństwo: do 14 dni po każdej dawce / do końca trwania badania (dla wybranych punktów końcowych np. wgłobienie jelit)		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Celem badania była ocena równoczesnego podania szczepionki rotawirusowej ze szczepionką skojarzoną przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponent bezkomórkowy), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, <i>poliomyelitis</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Infanrix hexa) na immunogenność szczepionek (testowanie hipotezy <i>non-inferiority</i>) oraz bezpieczeństwo (testowanie hipotezy <i>superiority</i>)			
* - średni wiek w chwili włączenia do badania – 8,9 tyg. (RV5) / 8,7 tyg. (PLC)			

Tabela 96. Ocena badania Ciarlet 2009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Numery randomizacyjne zostały wygenerowane dla uczestników, badaczy, dorosłych, rodziców/opiekunów dzieci, którzy zostali zaślepieni przez cały okres badania
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Wygląd zewnętrzny RV5 i placebo był nie do odróżnienia. Badacze, rodzice/opiekunowie i personel badawczy (wewnętrzny i zewnętrzny) byli zaślepieni przez cały okres badania
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Wygląd zewnętrzny RV5 i placebo był nie do odróżnienia. Badacze, rodzice/opiekunowie i personel badawczy (wewnętrzny i zewnętrzny) byli zaślepieni przez cały okres badania
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie “In both treatment groups (RV5+Hexavalent and Placebo+Hexavalent), ~84% of the infants reported 1 or more adverse events within 14 days after vaccination. One subject discontinued in the concomitant-use group because of abdominal pain (considered non-serious)”
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Wysokie Nie przedstawiono wyników dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niejasne Brak szczegółów pozwalających na ocenę

Tabela 97. Charakterystyka badania Iwata 2013

Iwata 2013 / V260-029 / NCT00718237 [102, 103]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV5 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg., które nie otrzymały wcześniej ani jednej dawki szczepionki przeciwko rotawirusom		Kryteria wykluczenia: 1. przebyte wady i choroby wrodzone w obrębie jamy brzusznej, wgłobienie jelita, operacje w obrębie jamy brzusznej, RVGE, przewlekła biegunka, zaburzenia rozwoju, czynna choroba przewodu pokarmowego 2. otrzymanie doustnej szczepionki przeciwko wirusowi polio (OPV) lub szczepionki przeciwko gruźlicy Bacille Calmette -Guerin (BCG) w okresie 27 dni przed podaniem pierwszej dawki szczepionki lub PLC, zgodnie z japońskimi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych 3. uczestnictwo w innym badaniu klinicznym	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja		Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego	
Zaślepienie próby		Podwójne zaślepienie / Zaślepieno badaczy, rodziców/opiekunów, koordynatorów i inny personel związany z badaniem oraz sponsora. Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu jak szczepionka z wyj. braku reasortantów rotawirusa.	
Ukrycie kodu alokacji		prawidłowe	
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT		IIA	
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)		5	
Analiza wyników		<p>Skuteczność: PP (dzieci, u których protokół badawczy nie został naruszony np. otrzymały wszystkie dawki szczepionki oraz z odpowiednim okresem obserwacji i dla których dostępne były wyniki); ITT (dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC)</p> <p>Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (n=380) / PLC (n=381))</p>	
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		<p>RV5: 3,4% (1 – AE, 9 – wycofanie zgody, 2 – utrata z okresu obserwacji, 1 – decyzja lekarza)</p> <p>PLC: 3,9% (3 – AE, 10 – wycofanie zgody, 2 – utrata z okresu obserwacji, 0 – decyzja lekarza)</p>	
Miejsce badania		Wieloośrodkowe (32 ośrodki); Japonia	
Źródła finansowania badania		Badanie sfinansowane przez Merck & Co., Inc.	
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)		<ul style="list-style-type: none"> RVGE o dowolnym nasileniu/o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub o nasileniu ciężkim 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/PLC (oceny wykorzystano skalę Clark'a) RVGE wywołane przez naturalnie występujący szczep rotawirusa (bez względu na serotyp), które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki RVGE wywołane przez serotyp szczepionkowy wymagające pomocy lekarskiej; Bezpieczeństwo, w tym poszczególne AE i SAE, AE związane ze szczepieniem, utrata z badania, zgon Objawy odwodnienia lub konieczność podania terapii nawadniającej podczas epizodu RVGE wywołanego serotypem szczepionkowym 	
Charakterystyka populacji			
		RV5	PLC
			p

Iwata 2013 / V260-029 / NCT00718237 [102, 103]			
Liczba osób	380	381	ND
Liczba (%) chłopców	207 (54,5)	199 (52,2)	NS
Wiek (w tyg.) – mediana (zakres)	7 (6-12)	7 (6-12)	NS
Liczba (%) osób rasy: żółtej	380 (100)	381 (100)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	371 (97,6)	369 (96,9)	NS
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RotaTeq® (2ml, 3 dawki doustnie w odstępach 4-10 tyg., ostatnia dawka do 32 tyg. życia)		
Komparator	Placebo (2ml, 3 dawki doustnie w odstępach 4-10 tyg., ostatnia dawka do 32 tyg. życia)		
Okres obserwacji	Skuteczność: jeden sezon epidemiologiczny, mediana okresu obserwacji wynosiła 191 dni w grupie RV5 i 189 dni w grupie PLC Bezpieczeństwo: do 14 dni po każdej dawce / do końca badania dla wybranych punktów końcowych		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Do diagnozy zapalenia żołądka i jelit stosowano następujące kryteria: a) ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godz. i/lub silne wymioty; b) wykrycie antygenu rotawirusa w próbce kału uzyskanej w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów choroby za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA). Genotyp rotawirusa potwierdzano metodą RT-PCR.			

Tabela 98. Ocena badania Iwata 2013 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. <i>“Allocation number was assigned and the subject was randomized to the group receiving RV5 or the group receiving placebo in a 1:1 ratio according to the randomization code prepared by a computer at the US Merck Headquarters Office”</i></p> <p>Kody randomizacyjne dla uczestników badania wygenerowane i przydzielone przez ośrodek centralny.</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Niskie</p> <p>Wygląd zewnętrzny RV5 i placebo był nie do odróżnienia. Badacze, rodzice/opiekunowie i personel badawczy (wewnętrzny i zewnętrzny) byli zaślepieni przez cały okres badania</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niskie</p> <p>Wygląd zewnętrzny RV5 i placebo był nie do odróżnienia. Badacze, rodzice/opiekunowie i personel badawczy (wewnętrzny i zewnętrzny) byli zaślepieni przez cały okres badania</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Utrata z badania zbalansowana pomiędzy grupami</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niejasne</p> <p>Brak szczegółów pozwalających na ocenę</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 99. Charakterystyka badania Kim 2008

Kim 2008 / V260-013 / NCT00166517 [104, 105]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i> – bezpieczeństwo; <i>non-inferiority</i> - immunogenność)			
Porównanie: RV5 vs PLC			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg.		Kryteria wykluczenia: 1. niemowlęta, które otrzymały lub miały otrzymać doustną szczepionkę przeciw wirusowi polio w dowolnym momencie trwania badania lub na 42 dni przed pierwszą dawką szczepionki RotaTeq/PLC 2. przebyte wrodzone choroby w obrębie jamy brzusznej, wgłobienie jelita, operacje w obrębie jamy brzucha, RVGE 3. trwająca przewlekła biegunka lub stwierdzone zaburzenia prawidłowego rozwoju 4. aktywna choroba przewodu pokarmowego potwierdzona klinicznie	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja komputerowa (na podstawie przeglądu The Cochrane Collaboration)		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / placebo wizualnie nie do odróżnienia od szczepionki		
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Analiza wyników	Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV5: 4,3% (0 – wycofanie zgody, 1 – utrata z okresu obserwacji, 4 – naruszenie protokołu) PLC: 3,2% (1 – wycofanie zgody, 0 – utrata z okresu obserwacji, 1 – naruszenie protokołu)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (8 ośrodków); Korea Południowa		
Źródła finansowania badania	Badanie wsparte finansowo przez Merck & Co., Inc		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Immunogenność oraz bezpieczeństwo (w tym SAE, poszczególne AE, AE związane ze szczepieniem, utrata z badania)		
Charakterystyka populacji			
	RV5	PLC	p
Liczba osób	115	63	ND
Liczba (%) chłopców	69 (60,0)	33 (52,4)	NS
Wiek (w tyg.) – mediana *	9	9	NS
Liczba (%) osób rasy żółtej	115 (100)	63 (100)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	110 (95,7)	61 (96,8)	NS
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RotaTeq® (2ml, 3 dawki doustnie w odstępach 4-10 tyg.)		
Komparator	Placebo (2ml, 3 dawki doustnie w odstępach 4-10 tyg.)		
Okres obserwacji	Bezpieczeństwo: do 42 dni po każdej dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			
* - jedno dziecko w grupie RV5 miało więcej niż 12 tygodni życia			

Tabela 100. Ocena badania Kim 2008 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Numery randomizacyjne zostały wygenerowane dla uczestników, badaczy, dorosłych, rodziców/opiekunów dzieci, którzy zostali zaślepieni przez cały okres badania</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Wygląd zewnętrzny RV5 i placebo był nie do odróżnienia. Badacze, rodzice/opiekunowie i personel badawczy (wewnętrzny i zewnętrzny) byli zaślepieni przez cały okres badania</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Wygląd zewnętrzny RV5 i placebo był nie do odróżnienia. Badacze, rodzice/opiekunowie i personel badawczy (wewnętrzny i zewnętrzny) byli zaślepieni przez cały okres badania</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Wysokie</p> <p>Powody utraty związane z ocenianymi punktami końcowymi</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Wysokie</p> <p>Nie oceniono kluczowego oczekiwanego punktu końcowego</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p>Brak szczegółów pozwalających na ocenę</p>

Tabela 101. Charakterystyka badania V260-009

V260-009 / NCT00092456 [106]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i> – bezpieczeństwo; <i>non-inferiority</i> - immunogenność) Porównanie: RV5 vs placebo			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg.	Kryteria wykluczenia: 1. wrodzone choroby i wady w obrębie jamy brzusznej, wgłobienia jelita, operacje w obrębie jamy brzusznej, RVGE, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju 2. podejrzenie lub stwierdzenie upośledzenia układu immunologicznego 3. gorączka w dniu podania szczepionki 4. przebyte szczepienie przeciwko rotawirusom		
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja / brak informacji odnośnie metody randomizacji		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / brak informacji odnośnie metody zaślepienia		
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3		
Analiza wyników	Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV5: 10,4% (1 - AE, 5 – utrata z okresu obserwacji, 20 – naruszenie protokołu, 34 – wycofanie zgody, 2 - przeprowadzka, 9 - inne) PLC: 14,2% (1 - AE, 2 – utrata z okresu obserwacji, 6 – naruszenie protokołu, 6 – wycofanie zgody, 1 - przeprowadzka, 0 - inne)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (10 ośrodków); Stany Zjednoczone		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez Merck & Co., Inc.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Immunogenność oraz bezpieczeństwo (w tym SAE, poszczególne AE, AE związane ze szczepieniem, utrata z badania, zgony)		
Charakterystyka populacji			
	RV5	PLC	p
Liczba osób	680	113	ND
Liczba (%) chłopców	356 (52,4)	70 (61,9)	bd
Wiek (w tyg.) (3 dzieci w grupie RV5 miało więcej niż 12 tygodni)	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy:			
białej/kaukaskiej	430 (63,2)	68 (60,2)	bd
latynoskiej	158 (23,2)	28 (24,8)	
czarnej	30 (4,4)	5 (4,4)	
mieszanej	36 (5,3)	6 (5,3)	
innej	26 (3,8)	6 (5,3)	
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	612 (90,0)	98 (86,7)	bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RotaTeq® (3 dawki doustnie w odstępach 4-10 tyg.)		
Komparator	Placebo (3 dawki doustnie w odstępach 4-10 tyg.)		
Okres obserwacji	Bezpieczeństwo: do 42 dni po każdej dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			
W badaniu uczestniczyły 3 grupy dzieci poddanych szczepieniu RotaTeq różniące się liczbą jednostek infekcyjnych zawartych w szczepionce ($\sim 8,81 \times 10^7$ IU/dawkę, $\sim 8,01 \times 10^7$ IU/dawkę, $\sim 6,91 \times 10^7$ IU/dawkę)			

Tabela 102. Ocena badania V260-009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Randomizacja blokowa. Numery randomizacyjne zostały wygenerowane dla uczestników, badaczy, dorosłych, rodziców/opiekunów dzieci, którzy zostali zaślepieni przez cały okres badania</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Wygląd zewnętrzny RV5 i placebo był nie do odróżnienia. Badacze, rodzice/opiekunowie i personel badawczy (wewnętrzny i zewnętrzny) byli zaślepieni przez cały okres badania</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Wygląd zewnętrzny RV5 i placebo był nie do odróżnienia. Badacze, rodzice/opiekunowie i personel badawczy (wewnętrzny i zewnętrzny) byli zaślepieni przez cały okres badania</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p>Brak szczegółów pozwalających na ocenę</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p>Brak szczegółów pozwalających na ocenę</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p>Brak szczegółów pozwalających na ocenę</p>

Tabela 103. Charakterystyka badania Vesikari 2006

Vesikari 2006 (REST) / V260-006 / NCT00090233 [107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119]	
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i> – skuteczność; <i>non-inferiority</i> – immunogenność, bezpieczeństwo) Porównanie: RV5 vs PLC	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg.	Kryteria wykluczenia: 1. niemowlęta, które otrzymały szczepionkę przeciwko wirusowi polio w okresie 42 dni przed planowaną pierwszą dawką szczepionki Rotateq/placebo, lub które miały otrzymać tę szczepionkę w trakcie trwania badania Stosowanie innych szczepionek było dozwolone.
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja komputerowa (na podstawie przeglądu The Cochrane Collaboration)
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie. Zaślepieno również sponsora badania. Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu jak szczepionka z wyj. braku reasortantów rotawirusa.
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Analiza wyników	Skuteczność: PP (dzieci, u których protokół badawczy nie został naruszony, z odpowiednim okresem follow-up oraz dostępnymi wszystkimi wynikami); ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC, bez względu na naruszenia protokołu) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki)
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV5: 14,4% (609 – zrandomizowani, ale nie otrzymali szczepienia, 214 – AE, 68 – utrata z okresu obserwacji, 960 – naruszenie protokołu, 182 – wycofanie zgody, 203 – przeprowadzka, 1211 – nie określona przyczyna, 1552 - brak wyników w punkcie odcięcia) PLC: 14,6% (627 - zrandomizowani, ale nie otrzymali placebo, 198 – AE, 95 – utrata z okresu obserwacji, 1022 – naruszenie protokołu, 211 – wycofanie zgody, 189 – przeprowadzka, 1160 – nie określona przyczyna, 1563 - brak wyników w punkcie odcięcia)
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (356 ośrodków); 11 krajów (Belgia, Kostaryka, Finlandia, Niemcy, Gwatemala, Włochy, Jamajka, Meksyk, Portoryko, Szwecja, Tajwan, USA)
Źródła finansowania badania	Badanie finansowane przez Merck & Co., Inc.
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo, w tym w szczególności wgłobienia jelita, SAE, AE związane ze szczepieniem, zgony, utrata z badania, poszczególne AE • RVGE o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym (G1, G2, G3, G4), które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo podczas 1 sezonu epidemiologicznego; • RVGE o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym (G1, G2, G3, G4), które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo podczas 1 sezonu epidemiologicznego; • RVGE wywołane zakażeniem serotypem szczepionkowym rotawirusa (G1, G2, G3, G4) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz wyłącznie ciężkim nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/PLC. Do oceny nasilenia objawów wykorzystano skalę Clark'a; • RVGE wywołane zakażeniem serotypem szczepionkowym rotawirusa (G1-G4) wymagające hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/PLC • Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P[8] i przeciwciał IgA

Vesikari 2006 (REST) / V260-006 / NCT00090233 [107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119]			
Charakterystyka populacji			
	RV5	PLC	p
Liczba osób	34644	34630	ND
Liczba (%) chłopców	17586 (50,8)	17529 (50,6)	NS
Wiek (w tyg.) – średnia [mediana (zakres)] *	9,8 [10 (3-13)]	9,8 [10 (1-16)]	NS
Liczba (%) osób rasy:			NS
białej/kaukaskiej	23772 (68,6)	23788 (68,7)	
latynoskiej	4963 (14,3)	4911 (14,2)	
czarnej	2908 (8,4)	2941 (8,5)	
mieszanej	1815 (5,2)	1817 (5,2)	
azjatyckiej	536 (1,5)	552 (1,6)	
rdzennej amerykańskiej	531 (1,5)	514 (1,5)	
inne	119 (0,3)	107 (0,6)	
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	29667 (85,6)	29598 (85,5)	NS
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RotaTeq®: 3 dawki doustnie po 2 ml zawierające od $6,7 \times 10^7$ do $12,4 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 4-10 tyg.		
Komparator	Placebo: 3 dawki doustne w odstępach 4-10 tyg.		
Okres obserwacji	Skuteczność: do 2 lat (dwa sezony) Bezpieczeństwo: do 42 dni po każdej dawce; dla SAE, zgonów, wgłobienia jelit – cały okres obserwacji (do 2 lat) Immunogenność: 14 dni po 3 dawce		
Dodatkowe informacje / uwagi			
<p>W badaniu uwzględniono 350 dzieci z Gwatemali, która została sklasyfikowana w kategorii D według klasyfikacji WHO, jednak z uwagi na bardzo mały udział tych dzieci (0,5%) w populacji całkowitej włączonej do badania (blisko 70 tys. dzieci), zdecydowano się włączyć to badanie do analizy.</p> <p>* - 5 dzieci (1 w RV5 oraz 4 w PLC) miało mniej niż 6 tygodni podczas włączenia do badania, natomiast 191 (92 w RV5 oraz 99 w PLC) dzieci miało więcej niż 12 tygodni.</p> <p>Do diagnozy zapalenia żołądka i jelit w ramach 1-rzędowego punktu końcowego wykorzystano następujące kryteria:</p> <p>a) ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godz. i/lub silne wymioty;</p> <p>b) wykrycie antygenu rotawirusa w próbce kału za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA). Genotyp rotawirusa G1, G2, G3 i G4 potwierdzano metodą RT-PCR.</p>			

Tabela 104. Ocena badania Vesikari 2006 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Numery randomizacyjne zostały wygenerowane dla uczestników, badaczy, dorosłych, rodziców/opiekunów dzieci, którzy zostali zaślepieni przez cały okres badania
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni uczestnicy i kluczowy personel badawczy "Randomized, multicenter, double blinded (operated under in-house blinding procedures), placebo controlled, safety and efficacy trial. The placebo was an exact match minus the virus"
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepieni uczestnicy i kluczowy personel badawczy "Randomized, multicenter, double blinded (operated under in-house blinding procedures), placebo controlled, safety and efficacy trial. The placebo was an exact match minus the virus"

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Utrata z badania zbalansowana pomiędzy grupami</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niejasne</p> <p style="text-align: center;">Brak szczegółów pozwalających na ocenę</p>

Tabela 105. Charakterystyka badania Zaman 2010

Zaman 2010 / V260-015 / NCT00362648 [120, 121]	
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV5 vs PLC	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia: 1. niemowlęta w wieku od 4 do 12 tyg. (pierwsza dawka szczepienia/PLC planowana w wieku około 6 tygodni życia dzieci)	Kryteria wykluczenia: 1. kliniczne objawy aktywnej choroby układu pokarmowego 2. uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub planowany udział w innym badaniu klinicznym w okresie 6 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki szczepionki/PLC 3. prawdopodobieństwo, iż nie będzie możliwe przeprowadzenie odpowiedniego okresu obserwacji dla oceny bezpieczeństwa/ryzyko braku odpowiedniego kontaktu z rodzicami Podanie innych zarejestrowanych szczepionek (w tym doustnej szczepionki przeciw wirusowi polio) zalecanych dla niemowląt było dozwolone.
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego / metoda blokowa (bloki po 6)
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / zaślepiono także sponsora badania. Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu jak szczepionka z wyjątkiem reasortantów rotawirusa.
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Analiza wyników	Skuteczność: PP (dzieci, które otrzymały szczepienie zgodnie ze schematem, bez potwierdzonej laboratoryjnie choroby związanej z infekcją rotawirusową w okresie do 14 dnia po ostatniej dawce szczepionki/PLC, dla których dostępne były wszystkie wyniki); ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki, bez względu na naruszenia protokołu) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki/PLC)
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV5: 0,9% (1 – AE, 4 – utrata z okresu obserwacji, 2 – naruszenie protokołu/wycofanie przez lekarza, 2 – wycofanie zgody)# PLC: 1,1% (0 – AE, 3 – utrata z okresu obserwacji, 2 – naruszenie protokołu/wycofanie przez lekarza, 6 – wycofanie zgody)#
Miejsce badania	Wieloośrodkowe; Wietnam i Bangladesz (w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki w grupie dzieci z Wietnamu (44% populacji) – kraj zakwalifikowany do kategorii B wg klasyfikacji WHO; natomiast wyniki dotyczące Bangladeszu – kraj sklasyfikowany w kategorii D (56% populacji) oraz wyniki ogółem dla obu krajów nie spełniały kryteriów włączenia)
Źródła finansowania badania	Badanie finansowane przez Merck & Co., Inc. oraz grant PATH's Rotavirus Vaccine Program
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie RVGE o dowolnym serotypie, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo • RVGE o dowolnym nasileniu • RVGE o nasileniu objawów >15 i >19 punktów w skali zmodyfikowanej przez Vesikari • Ciężkie RVGE wywołane przez poszczególne serotypy rotawirusa • RVGE, które wystąpiło pomiędzy dawkami szczepionki • Ciężkie GE o dowolnej etiologii • RVGE z wynikiem ≥ 17 w skali Clark'a • Immunogenność • Bezpieczeństwo, w tym SAE, wgłobienie jelit, zgony

Zaman 2010 / V260-015 / NCT00362648 [120, 121]			
Charakterystyka populacji			
	RV5	PLC	p
Liczba osób*	450	450	ND
Liczba (%) chłopców	249 (55)	247 (55)	NS
Wiek (w tyg.) – mediana (zakres międzykwartylowy)	9,9 (7,3-12,0)	9,7 (7,4-11,9)	NS
Liczba (%) osób rasy azjatyckiej	~100%	~100%	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	446 (99,1)	442 (98,2)	NS
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RV5 (RotaTeq®): 3 dawki doustnie po 2 ml zawierające 2x10 ⁷ jednostek infekcyjnych, podawane około 6, 10 i 14 tyg. życia (przerwy pomiędzy dawkami 4-10 tyg.)		
Komparator	Placebo: 3 dawki doustne podawane około 6, 10 i 14 tyg. życia (przerwy pomiędzy dawkami 4-10 tyg.)		
Okres obserwacji	Skuteczność: do 2 lat; mediana (zakres międzykwartylowy) okresu obserwacji 496 (480-496) dni od 14 dnia po 3 dawce szczepionki/PLC Bezpieczeństwo: do 14 dni po każdej dawce, dla SAE do końca badania (mediana okresu obserwacji 496 dni od 14 dnia po 3 dawce szczepionki/PLC)		
Dodatkowe informacje / uwagi			
<p>* - populacja dzieci włączona do badania w Wietnamie # - przedstawiona liczba dzieci utraconych z badania dotyczy również dzieci z Bangladeszu, którzy nie zostali włączeni do niniejszej analizy. Do diagnozy zapalenia żołądka i jelit w ramach 1-rzędowego punktu końcowego wykorzystano następujące kryteria: ≥3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w okresie 24 godz. i/lub silne wymioty. Antygen rotawirusa w próbce kału wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego. Dziki szczep rotawirusa potwierdzano metodą RT-PCR przez identyfikację genotypu VP6. Nasilenie objawów choroby oceniano według skali zmodyfikowanej przez Vesikari (skala 20-stopniowa; wynik ≥11 oznaczał ciężkie GE).</p>			

Tabela 106. Ocena badania Zaman 2010 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Randomizacja blokowa.</p> <p><i>“Unique allocation numbers were designated at Merck as pentavalent rotavirus vaccine or placebo with computer generated block randomization, with block sizes of six”</i></p> <p><i>“Vaccine and placebo packages were then labelled with allocation numbers and provided to sites in identical presentations. Sites were instructed to assign allocation numbers to participants in sequential order as they were enrolled”</i></p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Niskie</p> <p>Zaślepieni uczestnicy i personel badawczy</p> <p><i>“Participants were enrolled by study staff, who remained masked to treatment assignment throughout the trial”</i></p> <p>Zaślepieni badacze</p> <p><i>“The statistician from Merck who analysed the data and the Merck and PATH protocol teams were masked to treatment assignment”</i></p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niskie</p> <p>Zaślepieni uczestnicy i personel badawczy</p> <p><i>“Participants were enrolled by study staff, who remained masked to treatment assignment throughout the trial”</i></p> <p>Zaślepieni badacze</p> <p><i>“The statistician from Merck who analysed the data and the Merck and PATH protocol teams were masked to treatment assignment”</i></p>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Utrata z badania zbalansowana pomiędzy grupami</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 107. Charakterystyka badania Mo 2017

Mo 2017 / V260-024 / NCT02062385 [122, 123]			
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie typu <i>superiority</i>) Porównanie: RV5 + OPV i DTaP oddzielnie vs placebo + OPV i DTaP oddzielnie vs RV5 + OPV i DTaP łącznie vs placebo + OPV i DTaP łącznie			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
Kryteria włączenia: 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg.		Kryteria wykluczenia: 1. choroby wrodzone w obrębie jamy brzusznej, wgłobienie jelita, operacje w obrębie jamy brzusznej, RVGE, przewlekła biegunka, zaburzenia rozwoju, upośledzenie odporności lub wcześniejsze szczepienie przeciw rotawirusom 2. wszelkie kliniczne objawy aktywnej choroby przewodu pokarmowego 3. terapia systemowa kortykosteroidami, transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie randomizowane / brak opisu / brak informacji		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie / Zaślepieno badaczy, rodziców/opiekunów, koordynatorów i inny personel związany z badaniem oraz sponsora. Placebo było identyczne jak aktywna szczepionka pod względem wyglądu, opakowania i oznaczenia		
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	4		
Analiza wyników	Skuteczność: PP (dzieci, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki, dawkowanie przebiegło zgodnie z wytycznymi, bez istotnych odstępstw od protokołu); ITT (dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC) Bezpieczeństwo: ITT (dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RV5: 4,5% (20 – AE, 55 – wycofanie zgody, 1 – utrata z okresu obserwacji, 11 – przeprowadzka, 3 - inne) PLC: 3,7% (13 – AE, 49 – wycofanie zgody, 0 – utrata z okresu obserwacji, 11 – przeprowadzka, 1 - inne)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (5 ośrodków); Chiny		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez firmę Merck Sharp & Dohme R&D (China) Co., Ltd.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • Epizody ciężkiego RVGE niezależnie od serotypu • Epizody RVGE niezależnie od serotypu • Epizody ciężkiego RVGE wywołane przez serotypy szczepionkowe • Epizody RVGE wywołane przez serotypy szczepionkowe • Bezpieczeństwo (SAE, wgłobienie, utrata z badania, utrata z powodu AE, zgony) • Reaktogenność (gorączka, biegunka, wymioty) 		
Charakterystyka populacji			
	RV5	PLC	p
Liczba osób	2020	2020	ND
Liczba (%) chłopców	1029 (50,9)	1062 (52,6)	NS
Wiek (dni) – średnia/mediana (zakres)	59,6/60 (41-84)	59,4/60 (41-83)	NS
Liczba (%) osób rasy: żółtej	2020 (100)	2020 (100)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	1932 (95,6)	1946 (97,2)	NS

Mo 2017 / V260-024 / NCT02062385 [122, 123]	
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia	
Interwencja	RotaTeq® (2ml, 3 dawki doustnie w odstępach ok. 4 tyg.; w 2., 3. i 4 mies. życia dziecka)
Komparator	Placebo (2ml, 3 dawki doustnie w odstępach ok. 4 tyg.; w 2., 3. i 4 mies. życia dziecka)
Okres obserwacji	Skuteczność: jeden sezon epidemiologiczny, od 30 maja 2014 r. do 11 czerwca 2015 r. Bezpieczeństwo: SAE, zgony, wgłobienie - przez cały okres badania; niespodziewane AE - do 30 dni po każdej dawce Reaktywność: spodziewane AE - do 14 dni po każdej dawce
Dodatkowe informacje / uwagi	
Przedstawiono wyłącznie opis randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji, który odnosił się do porównania czasu podania szczepień towarzyszących (<i>concomitant cohort vs staggered cohort</i>)	

Tabela 108. Ocena badania Mo 2017 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niejasne Badanie zgłoszono jako randomizowane, ale nie przedstawiono szczegółów dotyczących procesu randomizacji. Brak szczegółów dotyczących ukrycia kodu alokacji.
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepienie dla RV5 vs placebo, nie dla czasu podania szczepień towarzyszących (<i>concomitant cohort / staggered cohort</i>) „RV5 and placebo were identical in appearance, packaging, and labeling with the randomization number so that blinding was maintained”
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie Zaślepienie dla RV5 vs placebo, nie dla czasu podania szczepień towarzyszących (<i>concomitant cohort / staggered cohort</i>) „RV5 and placebo were identical in appearance, packaging, and labeling with the randomization number so that blinding was maintained”
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Niewielka utrata z badania wraz z podaniem przyczyn
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 109. Charakterystyka badania Libster 2016

Libster 2016 / NCT01266850 [124, 125]	
Rodzaj (metodyka) badania: RCT (badanie IV fazy; badanie typu <i>non-inferiority</i>) Porównanie: RV1 vs RV5	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> niemowlęta obu płci w wieku od 6 do 14 tyg. i 6 dni w czasie pierwszej wizyty podpisana zgoda na udział w badaniu przez rodziców lub opiekunów prawnych niemowlęta dostępne przez cały okres badania, osiągalny kontakt telefoniczny z rodzicami lub opiekunami prawnymi zdrowe niemowlęta, bez istotnych zaburzeń klinicznych; stan zdrowia potwierdzony w kartotece medycznej oraz badaniu lekarskim w okresie 14 dni przed podaniem pierwszej dawki szczepionki rodzice/opiekunowie prawni zdolni do wypełnienia wszystkich przewidzianych w badaniu procedur 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> klinicznie istotna choroba przewodu pokarmowego w tym operacje w obrębie jamy brzusznej lub choroby wątroby lub inne poważne schorzenia w ocenie badacza niedobór odporności u niemowląt lub mieszkanie w jednym gospodarstwie domowym z osobą o obniżonej odporności znane reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek składnik szczepionek uprzednie szczepienie przeciw rotawirusom ostra choroba w dniu szczepienia (w tym jeden z objawów w ciągu ostatnich 48 godzin - temperatura $\geq 38C$ lub >3 wodniste stolce lub wymioty) uczestnictwo w innych badaniach klinicznych w ramach których stosowane są terapie eksperymentalne, lub zastosowanie takich terapii w okresie 1 miesiąca przed włączeniem do badania lub przewidywane rozpoczęcie terapii eksperymentalnej w trakcie uczestnictwa w badaniu niemowlęta urodzone wcześniej niż w 37 tyg. ciąży przetoczenie krwi i/lub otrzymanie produktów krwiopochodnych (w tym immunoglobulin) w okresie 4 tyg. przed szczepieniem otrzymanie żywej szczepionki w okresie ostatnich 30 dni lub szczepionki bez zdolności replikacji, inaktywowanej lub podjednostkowej w okresie ostatnich 14 dni. Wyjątek stanowiła trzywartentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie, która mogła być podawana dzieciom powyżej 6 miesiąca życia podczas rutynowej wizyty w klinice inne czynniki, które w opinii badacza mogłyby narazić dziecko na niedopuszczalne ryzyko obrażeń lub sprawić by nie było w stanie spełnić wymagań protokołu badawczego
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja / metoda blokowa / stratyfikacja ze względu na miejsce badania
Zaślepienie próby	Brak zaślepienia – badanie otwarte
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3
Analiza wyników	<p>Immunogenność: PP (dzieci spełniające kryteria włączenia do badania, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki oraz dostępne są wyniki dla immunogenności)</p> <p>Bezpieczeństwo, reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki)</p>
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>RV1: n=29 (8,5%): 13 - utrata z okresu obserwacji, 10 - wycofanie zgody, 4 - decyzja badacza, 1 - naruszenie protokołu, 1 - zamknięcie ośrodka</p> <p>RV5: n=32 (13,1%): 19 - utrata z okresu obserwacji, 8 - wycofanie zgody, 3 - decyzja badacza, 2 – nie otrzymały szczepienia</p>
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (10 ośrodków); Stany Zjednoczone
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), the National Institutes of Health, the US Department of Health and Human Services</i>

Libster 2016 / NCT01266850 [124, 125]				
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> Immunogenność/reaktogenność (poziom przeciwciał) 			
	Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> Immunogenność/reaktogenność (poziom przeciwciał) Bezpieczeństwo (spodziewane AE, niespodziewane AE, AE, SAE) 			
Charakterystyka populacji				
		RV1	RV5	p
Liczba osób*		329	242	ND
Liczba (%) chłopców		153 (46,5)	118 (48,8)	bd
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)		9,1 (1,2)	9,2 (1,4)	bd
Liczba (%) osób rasy:				bd
rdzenni Amerykanie		0 (0)	1 (0,4)	
azjatyckiej		12 (3,5)	5 (2,1)	
rdzenni Hawajczycy i innych wysp pacyficznych		1 (0,3)	0 (0)	
czarnej		80 (23,6)	60 (24,8)	
białej/kaukaskiej		199 (58,7)	143 (59,1)	
wielorasowa		33 (9,7)	30 (12,4)	
nieznana/ brak danych		4 (1,2)	3 (1,2)	
Liczba (%) osób, które otrzymały pełen cykl szczepienia		311 (94,5)	211 (91,3)	bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	Rotarix®: 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera nie mniej niż 10 ⁶ CCID ₅₀ żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 2 mies.			
Komparator	RotaTeq®: 3 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka 2ml zawiera od 2,0 do 2,8 x 10 ⁶ jednostek infekcyjnych w zależności od serotypu wirusa. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 2 mies.			
Okres obserwacji	Immunogenność: 1 miesiąc po ostatniej dawce szczepionki Reaktogenność: do 8 dni po każdej dawce szczepionki Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania począwszy od 1 dawki szczepionki, niespodziewane AE do 8 dni po każdej dawce			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>* - w badaniu zaprojektowano 5 grup różniących się schematem szczepienia przeciwko rotawirusom:</p> <ul style="list-style-type: none"> RV5, RV5, RV5; RV1, RV5, RV5; RV1, RV1; RV5, RV1, RV1; RV5, RV5, RV1. <p>Z niniejszej analizy wykluczono trzy grupy, w których stosowano obie porównywane szczepionki w ramach jednego schematu szczepienia, uwzględniając wyłącznie wyniki dla grupy, której podano 2 dawki RV1 oraz grupy, której podano 3 dawki RV5.</p>				

Tabela 110. Ocena badania Libster 2016 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu R Foundation for Statistical Computing (R 2.10.0, Vienna, Austria). Centralny ośrodek randomizacji. "The randomization scheme was prepared by statisticians at Emmes."</p>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Wysokie brak zaślepienia
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Wysokie brak zaślepienia
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zbalansowana pomiędzy grupami. Przedstawiono przyczyny utraty.
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich uprzednio wybranych do oceny punktów końcowych.
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

18.3. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu oraz rekomendacji i decyzji finansowych dla szczepionek przeciwko rotawirusom wraz z opisem aktualnej sytuacji w odniesieniu do szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce i na świecie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

18.4. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 111. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
1.	Barnes GL, Lund JS, Mitchell SV, et al.	Early phase II trial of human rotavirus vaccine candidate RV3.	Vaccine. 2002 Jul 26;20(23-24):2950-6.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (szczepionka RV3 w schemacie 3-dawkowym)
2.	Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothstein E, Ward RL.	Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants.	J Infect Dis. 2002 Nov 15;186(10):1487-9.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (niezgodny z ChPL Rotarix skład szczepionki)
3.	Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, et al.	Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial.	Lancet. 1999 Jul 24;354(9175):287-90.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (niezgodny z ChPL Rotarix skład szczepionki)
4.	Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, et al.	Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12.	Vaccine. 1998 Feb;16(4):381-7.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (niezgodny z ChPL Rotarix skład szczepionki)
5.	Bernstein DI.	Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix).	Paediatr Drugs. 2006;8(6):396-7.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (komentarz)
6.	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 Apr 27;30 Suppl 1:A24-9.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (wyniki dla krajów zakwalifikowanych do kategorii B, D i E wg WHO; brak osobnych wyników dla B (Wietnam; <20% populacji); wyniki z tego badania dla krajów kategorii B zaprezentowano w badaniu Zaman 2010 włączonym do niniejszej analizy)
7.	Buyse H, Vinals C, Karkada N, Han HH.	The human rotavirus vaccine Rotarix™ in infants: an integrated analysis of safety and reactogenicity.	Hum Vaccin Immunother. 2014 Jan;10(1):19-24.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja i interwencja (opracowanie wtórne z badań RCT; wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla krajów A-E łącznie; schemat 2- lub 3-dawkowy RV1)
8.	Cheuvart B, Friedland LR, Abu-Elyazeed R, et al.	The human rotavirus vaccine RIX4414 in infants: a review of safety and tolerability.	Pediatr Infect Dis J. 2009 Mar;28(3):225-32.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny/opracowanie wtórne)
9.	Christie CD, Duncan ND.	Rotavirus vaccine trial in Jamaica.	West Indian Med J. 2012 Jul;61(4):405-7.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (komentarz)
10.	Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, et al.	Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation.	Pediatr Infect Dis J. 2003 Oct;22(10):914-20.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (inny skład niż skład obecnie dostępnych szczepionek)
11.	De Vos B, Delem A, Hardt K, et al.	A short report on clinical evaluation of RIX4414: highlights of world-wide development.	Vaccine. 2006 May 1;24(18):3777-8.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (komunikat)
12.	De Vos B, Han HH, Bouckennooghe A, et al.	Live attenuated human rotavirus vaccine, RIX4414, provides clinical protection in infants against rotavirus strains with and without shared G and P genotypes: integrated analysis of randomized controlled trials.	Pediatr Infect Dis J. 2009 Apr;28(4):261-6.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (analiza wtórna na podstawie wyników wybranych RCT)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
13.	Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, et al.	Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine does not impact the immune response to antigens contained in routine infant vaccines in the United States.	Pediatrics. 2008 Nov;122(5):e1062-6.	Niezgodny z kryteriami włączenia komparator (RV1 podawana razem z innymi szczepionkami vs RV1 podawana osobno)
14.	Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ, Heaton PM.	The integrated phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine.	Int J Infect Dis. 2007 Nov;11 Suppl 2:S36-42.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (opracowanie wtórne na podstawie 3 RCT)
15.	Goveia MG, Suprun L, Itzler RF, et al.	Efficacy and safety of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine when administered with greater than 10 weeks between doses.	Pediatr Infect Dis J. 2010 Mar;29(3):263-5.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja oraz metodyka (podgrupa z badania Vesikari 2006; analiza posthoc – dzieci, które otrzymały poszczególne dawki RV5 w odstępach czasu >10 tyg.)
16.	Herrera D, Vásquez C, Corthésy B, Franco MA, Angel J.	Rotavirus specific plasma secretory immunoglobulin in children with acute gastroenteritis and children vaccinated with an attenuated human rotavirus vaccine.	Hum Vaccin Immunother. 2013 Nov;9(11):2409-17.	Niezgodne z kryteriami włączenia punkty końcowe (immunogenność)
17.	Heyse JF, Kuter BJ, Dallas MJ, et al.	Evaluating the safety of a rotavirus vaccine: the REST of the story.	Clin Trials. 2008;5(2):131-9.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (praca metodyczna/poglądowa)
18.	Keating GM.	Rotavirus vaccine (Rotateq).	Paediatr Drugs. 2006;8(3):197-202.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (praca poglądowa)
19.	Kerdpanich A, Chokephaibulkit K, Watanaveeradej V, et al.	Immunogenicity of a human rotavirus vaccine (RIX4414) after storage at 37 °C for seven days.	Hum Vaccin. 2011 Jan 1;7(1):74-80.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (szczepionka przechowywana w temperaturze 37 st. Celcjusza przez 7 dni; jedna z grup badania Kerdpanich 2010, które zostało uwzględnione w analizie)
20.	Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, et al.	Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study.	Lancet. 2008 Apr 5;371(9619):1181-9.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii D (Nikaragua) stanowiły 11,4% populacji)
21.	Rojas OL, Caicedo L, Guzmán C, et al.	Evaluation of circulating intestinally committed memory B cells in children vaccinated with attenuated human rotavirus vaccine.	Viral Immunol. 2007 Summer;20(2):300-11.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (postać farmaceutyczna szczepionki niezgodna z ChPL; proszek rozpuszczany w wodzie)
22.	Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al.	Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.	N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):11-22.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii D (Peru, Nikaragua) stanowiły 25,5% populacji)
23.	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 Apr 27;30 Suppl 1:A106-13.	Niezgodne z kryteriami włączenia punkty końcowe (immunogenność)
24.	Treanor JJ, Clark HF, Pichichero M et al.	Evaluation of the protective efficacy of a serotype 1 bovine-human rotavirus reassortant vaccine in infants.	Pediatric infectious disease journal 1995 VL:14 NO:4;301-7.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (inny skład niż skład obecnie dostępnych szczepionek)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
25.	Vesikari T, Clark HF, Offit PA, et al.	Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants.	Vaccine. 2006 May 29;24(22):4821-9.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (dzieci w wieku 5 mies. (mediana) w chwili podania pierwszej dawki RV5)
26.	Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al.	Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants.	Vaccine. 2004 Jul 29;22(21-22):2836-42.	Za mała liczba zaszczepionych dzieci (n=31 w grupie zaszczepionych, gdzie zastosowano szczepionkę o odpowiednim składzie i odpowiedni rozpuszczalnik)
27.	Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al.	A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: an European experience.	Vaccine. 2006 May 1;24(18):3779.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (komunikat/relacja)
28.	Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al.	Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants.	Pediatr Infect Dis J. 2004 Oct;23(10):937-43.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (szczepionka zawierająca mniej niż 106,0 CCID50 wirusa – szczepionka zawierała 104,7 ffu wirusa)
29.	Vesikari T, Karvonen AV, Majuri J, et al.	Safety, efficacy, and immunogenicity of 2 doses of bovine-human (UK) and rhesus-rhesus-human rotavirus reassortant tetravalent vaccines in Finnish children.	J Infect Dis. 2006 Aug 1;194(3):370-6.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (1 badanie – szczepionka pochodzenia małpiego i ludzkiego; 2 badanie – schemat 2-dawkowy szczepionki ludzko-bydłęcej)
30.	Vesikari T, Prymula R, Schuster V, et al.	Efficacy and immunogenicity of live-attenuated human rotavirus vaccine in breast-fed and formula-fed European infants.	Pediatr Infect Dis J. 2012 May;31(5):509-13.	Ocena wpływu karmienia piersią na immunogenność i efektywność szczepionki przeciwko rotawirusom
31.	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 disease 2004; VL: 189; NO: 12: 2290-3.	Niezgodne z kryteriami włączenia punkty końcowe (immunogenność)
32.	Ward RL, Kirkwood CD, Sander DS, et al.	Reductions in cross-neutralizing antibody responses in infants after attenuation of the human rotavirus vaccine candidate 89-12.	J Infect Dis. 2006 Dec 15;194(12):1729-36.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (dzieci w wieku 6 mies. (n=17) / za mała liczba zaszczepionych dzieci (n=22)) oraz interwencja (niezgodny z ChPL Rotarix skład szczepionki)
33.	Baay M, Bollaerts K, Struchiner C, et al.	Background rates of disease in Latin American children from a rotavirus vaccine study.	Hum Vaccin Immunother. 2017 Aug 3;13(8):1916-1920.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii D (Peru, Nikaragua) stanowiły 26,3% populacji)
34.	Colgate ER, Haque R, Dickson DM, Carmolli MP, Mychaleckyj JC, Nayak U.	Delayed Dosing of Oral Rotavirus Vaccine Demonstrates Decreased Risk of Rotavirus Gastroenteritis Associated With Serum Zinc: a Randomized Controlled Trial.	Clinical infectious diseases 2016;63(5):634-41.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (dzieci z Bangladeszu)
35.	Cunliffe N, Zaman K, Rodrigo C, et al.	Early exposure of infants to natural rotavirus infection: a review of studies with human rotavirus vaccine RIX4414.	BMC Pediatr. 2014 Nov 30;14:295.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
36.	Gillard P, Tamura T, Kuroki H, Morikawa Y, Moerman L, et al.	Immunogenicity and safety of the diphtheria, pertussis, tetanus and inactivated poliovirus vaccine when co-administered with the human rotavirus vaccine (Rotarix) in healthy Japanese infants: a phase IV randomized study.	Hum Vaccin Immunother. 2019 Feb 20:1-9.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (podanie szczepionki DPT-IPV równocześnie lub osobno z RV1)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
37.	Liu N, Xu Z, Li D, et al.	Update on the disease burden and circulating strains of rotavirus in China: a systematic review and meta-analysis.	Vaccine. 2014 Jul 31;32(35):4369-75.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (przegląd dotyczący oceny dystrybucji serotypów rotawirusa w Chinach)
38.	Mo Z, Ma X, Luo P, Mo Y, Kaplan SS, et al.	Immunogenicity of pentavalent rotavirus vaccine in Chinese infants.	Vaccine. 2019 Mar 22;37(13):1836-1843.	Niezgodne z kryteriami włączenia punkty końcowe (immunogenność RV5)
39.	Hoffman V, Everage NJ, Quinlan SC, et al.	Validation of current procedural terminology codes for rotavirus vaccination among infants in two commercially insured US populations.	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Dec;25(12):1465-1469.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja i populacja (ocena kodów procedur stosowanych w roszczeniach z ubezpieczenia zdrowotnego dotyczących refundacji szczepionek rotawirusowych w Stanach Zjednoczonych)
40.	de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, et al.	Rotavirus vaccine effectiveness in Latin American and Caribbean countries: A systematic review and meta-analysis.	Vaccine. 2015 May 7;33 Suppl 1:A248-54.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (przegląd systematyczny dla krajów Ameryki Łacińskiej i Karaibów)
41.	DeAntonio R, Amador S, Bunge EM, et al.	Vaccination herd effect experience in Latin America: a systematic literature review.	Hum Vaccin Immunother. 2018 Sep 19:1-23.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (przegląd systematyczny dla krajów Ameryki Łacińskiej)
42.	Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PR, et al.	Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis.	Infect Dis Poverty. 2016 Aug 12;5(1):83.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (przegląd systematyczny dla krajów Ameryki Łacińskiej)
43.	Velázquez RF, Linhares AC, Muñoz S, et al.	Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean.	BMC Pediatr. 2017 Jan 13;17(1):14.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (przegląd systematyczny dla krajów Ameryki Łacińskiej i Karaibów)
44.	Wang CM, Chen SC, Chen KT.	Current status of rotavirus vaccines.	World J Pediatr. 2015 Nov;11(4):300-8.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
45.	DeAntonio R, Amador S, Bunge EM, et al.	Vaccination herd effect experience in Latin America: a systematic literature review.	Hum Vaccin Immunother. 2019;15(1):49-71.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (przegląd systematyczny dla krajów Ameryki Łacińskiej; szczepionka przeciwko rotawirusom, pneumokokom i Hib)
46.	Matson DO, Vesikari T, Dennehy P, et al.	Analysis by rotavirus gene 6 reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of rotavirus-positive gastroenteritis cases observed during the vaccination phase of the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST).	Human Vaccines and Immunotherapeutics (2014) 10:8 (2267-2275).	Analiza post-hoc do badania REST dla szczepionki RV5 (ocena dokładności kategoryzacji przypadków RVGE u osób szczepionych)
47.	Li RC, Li YP, Mo ZJ, et al.	Reactogenicity and safety of a liquid human rotavirus vaccine (RIX4414) in healthy adults, children and infants in China: randomized, double-blind, placebo-controlled Phase I studies.	Hum Vaccin Immunother. 2013 Aug;9(8):1638-42.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja (zbyt mała liczebność grup - po 25 dzieci w wieku 6-16 tyg. W grupie RV1 oraz PLC)
48.	Steele AD, Madhi SA, Cunliffe NA, et al.	Incidence of rotavirus gastroenteritis by age in African, Asian and European children: Relevance for timing of rotavirus vaccination.	Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep;12(9):2406-12.	Analiza post-hoc z 3 badań RCT (badanie dla Europy, Azji oraz Afryki)

18.5. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeszukano trzy ogólne rejestry badań klinicznych, rejestr ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz ISRCTN Register, w celu odnalezienia odpowiednich (spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy) rekordów dotyczących randomizowanych badań klinicznych zakończonych, ale nieopublikowanych, a także badań w toku dla szczepionki Rotarix® oraz szczepionki RotaTeq®. Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych GSK Clinical Study Register, który zawiera badania kliniczne dla produktów firmy GSK, w tym dla szczepionki Rotarix®. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędu publikacji, a co za tym idzie prawdopodobieństwa nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane.

W rejestrze randomizowanych badań klinicznych ISRCTN Register nie odnaleziono żadnego badania RCT, które spełniałoby kryteria włączenia do analizy klinicznej określone w rozdziale 4.2 (brak odpowiednich rekordów zarówno dla badań zakończonych, jak i badań trwających), natomiast w rejestrze GSK Clinical Study Register odnaleziono wyłącznie rekordy dla badań klinicznych, które zostały już zakończone (rekordy te uwzględniono w analizie klinicznej dla porównania szczepionki Rotarix® względem placebo) (rozdział 8).

Brak randomizowanych badań klinicznych w toku bądź zakończonych i nieopublikowanych dla szczepionki Rotarix®, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy i byłyby finansowane przez producenta tej szczepionki, potwierdziły wyniki przeszukania rejestru badań klinicznych ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trials Register. W rejestrach tych odnaleziono tylko jeden rekord zakończonego badania klinicznego bez wyników dotyczący szczepionek przeciwko rotawirusom, który spełniał kryteria włączenia do analizy. Praca dotyczyła obu ocenianych szczepionek, Rotarix® oraz RotaTeq®, i pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu było wystąpienie gorączki w okresie 5 dni po podaniu szczepionki (badanie randomizowane typu *cross-over* finansowane przez *National Institute of Pediatrics* w Meksyku). W rejestrze ClinicalTrials.gov odnaleziono również rekordy zakończonych badań klinicznych, których wyniki zostały przedstawione, zarówno dla szczepionki Rotarix®, jak również szczepionki RotaTeq® i które zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące odnalezionego w rejestrze badania klinicznego zakończonego, ale nieopublikowanego do tej pory (Tabela 112).

Tabela 112. Wynik wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych w rejestrach badań klinicznych

Identyfikator NCT	Status	Tytuł/sponsor	N / populacja (kraj) / pierwszorzędowy punkt końcowy	Interwencja (typ badania)	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania
NCT02193061	Zakończone (brak wyników w bazie oraz publikacji)	Randomized, Controlled Single-blind Clinical Study to Assess Vaccine Interchangeability Between Rota Vaccine 5 and Rota Vaccine 1 Using Seven Combined Anti-rotavirus Prevention Programs: ROTA 1, ROTA 2, ROTA 3, ROTA 4, ROTA 5, ROTA 6, ROTA 7 in Infants at 2, 4 and 6 Months of Age in Mexico City / National Institute of Pediatrics, Meksyk	1498 / dzieci w wieku 6-10 tyg. (Meksyk) / gorączka w okresie 5 dni po szczepieniu	7 schematów szczepienia przeciwko rotawirusom w tym schemat 2-dawkowy Rotarix oraz 3-dawkowy RotaTeq (RCT, cross-over)	listopad 2013 / listopad 2017

18.6. Skale oceny stopnia nasilenia objawów zapalenia żołądka i jelit

Do oceny stopnia nasilenia objawów zapalenia żołądka i jelit w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie stosowano skalę Vesikari lub skalę Clark'a. Skale te, choć oceniają częściowo te same parametry (tj. biegunka, wymioty, temperatura), różnią się jednak od siebie w zakresie pozostałych parametrów. Przyjęcie innych kryteriów oraz punktacji w ramach poszczególnych parametrów powoduje, iż skale te nie są równoważne. Poniżej przedstawiono obie skale.

W skali Vesikari ocenie poddaje się następujące zdarzenia:

- biegunkę - liczba zdarzeń w ciągu 1 dnia (1-3 zdarzenia – 1 punkt; 4-5 zdarzeń – 2 punkty; ≥ 6 zdarzeń – 3 punkty) oraz czas trwania objawów wyrażony w dniach (1-4 dni – 1 punkt; 5 dni – 2 punkty; ≥ 6 dni – 3 punkty),
- wymioty - liczba zdarzeń w ciągu 1 dnia (1 zdarzenie – 1 punkt; 2-4 zdarzenia – 2 punkty; ≥ 5 zdarzeń – 3 punkty) oraz czas trwania objawów wyrażony w dniach (1 dzień – 1 punkt; 2 dni – 2 punkty; ≥ 3 dni – 3 punkty),
- temperaturę ciała (37,1-38,4°C – 1 punkt; 38,5-38,9°C – 2 punkty; $\geq 39,0^\circ\text{C}$ – 3 punkty),
- stopień odwodnienia (1-5% - 2 punkty; $\geq 6\%$ - 3 punkty),
- zastosowane leczenie (nawodnienie – 1 punkt; hospitalizacja – 2 punkty).

Maksymalny wynik w skali to 20 punktów. Wynik poniżej 7 punktów oznacza zapalenie żołądka i jelit o łagodnym nasileniu, wynik od 7 do 10 punktów wskazuje na umiarkowane nasilenie GE, zaś wynik ≥ 11 punktów oznacza epizod GE o ciężkim nasileniu objawów [11].

W skali Clark'a ocenie poddaje się natomiast następujące zdarzenia:

- biegunkę - liczba zdarzeń w ciągu 1 dnia (2-4 zdarzeń – 1 punkt; 5-7 zdarzeń – 2 punkty; ≥ 8 zdarzeń – 3 punkty) oraz czas trwania objawów wyrażony w dniach (1-4 dni – 1 punkt; 5-7 dni – 2 punkty; ≥ 8 dni – 3 punkty),
- wymioty - liczba zdarzeń w ciągu 1 dnia (1-3 zdarzeń – 1 punkt; 4-6 zdarzeń – 2 punkty; ≥ 7 zdarzeń – 3 punkty) oraz czas trwania objawów wyrażony w dniach (2 dni – 1 punkt; 3-5 dni – 2 punkty; ≥ 6 dni – 3 punkty),
- temperaturę ciała (38,1-38,2°C – 1 punkt; 38,3-38,7°C – 2 punkty; $\geq 38,8^\circ\text{C}$ – 3 punkty) oraz czas trwania objawów wyrażony w dniach (1-2 dni – 1 punkt; 3-4 dni – 2 punkty; ≥ 5 dni – 3 punkty),
- zmiany w zachowaniu (rodzaj oraz czas trwania – od 1 do 3 punktów w zależności od objawów i długości ich trwania).

Maksymalny wynik w skali to 24 punktów. Wynik do 8 punktów oznacza zapalenie żołądka i jelit o łagodnym nasileniu, wynik od 9 do 16 punktów wskazuje na umiarkowane do ciężkiego nasilenie objawów, zaś wynik >16 punktów oznacza epizod GE o ciężkim nasileniu objawów [12].

Obie skale to narzędzia zwalidowane i powszechnie stosowane od wielu lat w badaniach klinicznych w celu oceny nasilenia objawów zapalenia żołądka i jelit.

18.7. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych

Tabela 113. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [1]

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), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową 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 równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

18.8. Formularze do oceny jakości doniesień naukowych oraz ekstrakcji danych

Tabela 114. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup	
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania	
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji	
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	

Tabela 115. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad

Pytanie	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?	
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?	
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?	
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?	
SUMA punktów (max. 5 pkt) (TAK=1 pkt; NIE=0 pkt)	/5

Tabela 116. Formularz oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR

Pytanie	Przegląd
1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ?	
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)?	

Pytanie	Przegląd
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)?	
4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)?	
5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych?	
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	
7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu?	
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników?	
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji (<i>publication bias</i>)?	
11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania?	
SUMA punktów (max. 11 pkt) (TAK=1 pkt; NIE/bd=0 pkt)	/11

Tabela 117. Formularz ekstrakcji charakterystyki badań randomizowanych

Badanie (autor, rok) / akronim / numer [referencje]			
Rodzaj (metodyka) badania: Porównanie:			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
1. <u>Kryteria włączenia:</u>		1. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja			
Zaślepienie próby			
Ukrycie kodu alokacji			
Podtyp badania wg Wytocznych AOTMiT			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)			
Analiza wyników			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem			
Miejsce badania			
Źródła finansowania badania			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)		•	
Charakterystyka populacji			
	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
Liczba osób			
cecha 1			
cecha 2			
cecha 3 i kolejne			
Charakterystyka procedur / schemat szczyepienia			
Interwencja			
Komparator			
Okres obserwacji			

Badanie (autor, rok) / akronim / numer [referencje]
Dodatkowe informacje / uwagi

Tabela 118. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników w badaniach randomizowanych

Badanie	Populacja / analiza lub definicja punktu końcowego	Okres interwencji / obserwacji	Interwencja		Komparator		Wyniki (RR/RD/NNT [95%CI])	Wartość p
			n/N	%	n/N	%		

Tabela 119. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski