

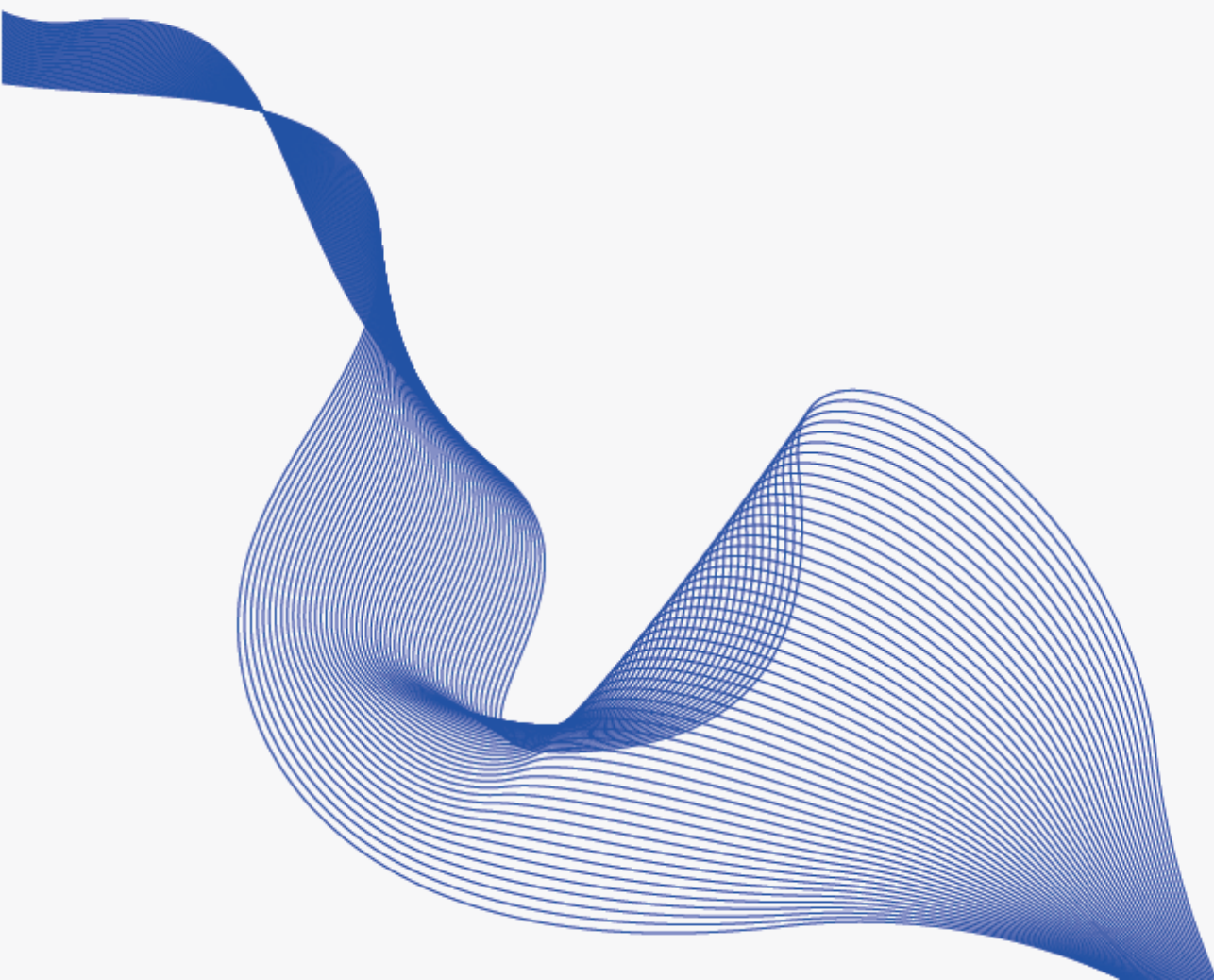


# ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

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, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych

Wersja 1.00  
Kraków, lipiec 2019 r.

Autorzy:



**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](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**

[Redacted text]

*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

1.	Wstęp.....	6
1.1.	Cel analizy.....	6
1.2.	Zakres analizy .....	6
2.	Problem zdrowotny .....	7
2.1.	Populacja docelowa.....	7
2.2.	Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10.....	7
2.3.	Rotawirusy.....	7
2.4.	Epidemiologia .....	8
2.5.	Etiologia i patogenezę .....	13
2.6.	Rozpoznanie .....	13
2.7.	Zapobieganie zakażeniom rotawirusami .....	13
2.8.	Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby oraz rokowanie .....	14
3.	Wytyczne kliniczne i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko rotawirusom .....	17
3.1.	Zalecenia i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce .....	18
3.2.	Zalecenia i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko rotawirusom w innych krajach.....	24
4.	Oceniana interwencja i możliwe komparatory .....	45
5.	Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom .....	50
6.	Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA) wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów .....	58
6.1.	Populacja .....	58
6.2.	Interwencja.....	63
6.3.	Komparatory i uzasadnienie ich wyboru .....	63
6.4.	Punkty końcowe .....	64
6.5.	Metodyka analiz .....	65
7.	Bibliografia .....	67
8.	Spis tabel.....	70
9.	Spis rysunków .....	71

## Wykaz skrótów i akronimów

AAP	Amerykańska Akademia Pediatria (American Academy of Pediatrics)
ACIP	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (Advisory Committee on Immunization Practices)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agency for Health Technology Assessment in Poland) (do Agencja Oceny Technologii Medycznych)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (Decision Problem Analysis)
AWMSG	Walijska agencja HTA (All Wales Medicines Strategy Group)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CDC	Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics)
CPS	Kanadyjskie Stowarzyszenie Pediatria (Canadian Paediatric Society)
DTP	Szczepionka błonniczo-tężcowo-krztuścowa (Vaccine against diphtheria, tetanus and pertussis)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPA	Europejskie Towarzystwo Pediatria (European Paediatric Association)
ESPGHAN	Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywnienia Dzieci (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
ESPID	Europejskie Towarzystwo ds. Chorób Infekcyjnych Dzieci (European Society for Paediatric Infectious Diseases)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GE	Zapalenie żołądka i jelit (Gastroenteritis)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (Central Statistical Office of Poland)
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)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDSA	Amerykańskie Towarzystwo ds. Chorób Zakaźnych (The Infectious Diseases Society of America)
IPA	Międzynarodowe Towarzystwo Pediatria (International Pediatric Association)

JCVI	Komitet ds. szczepień i immunizacji ( <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i> )
JGP	Jednorodne grupy pacjentów ( <i>Diagnosis-related groups</i> )
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
NEC	Martwicze zapalenie jelit ( <i>Necrotizing enterocolitis</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NICE	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny ( <i>National Institute of Public Health - National Institute of Hygiene</i> )
PBAC	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PPZ	Program Polityki Zdrowotnej
PSO	Program Szczepień Ochronnych ( <i>Immunization Programme</i> )
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne ( <i>Polish Pediatrics Society</i> )
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii ( <i>Polish Society of Vaccinology</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RNA	Kwasy rybonukleinowe ( <i>Ribonucleic acid</i> )
RV1	Monowalentna ludzka szczepionka przeciwko rotawirusom ( <i>Monovalent rotavirus vaccine</i> )
RV5	Pięciowalentna ludzko-bydłęca szczepionka przeciwko rotawirusom ( <i>Pentavalent rotavirus vaccine</i> )
RVGE	Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusami ( <i>Rotavirus gastroenteritis</i> )
SCID	Ciężki złożony niedobór odporności ( <i>Severe Combined Immunodeficiency</i> )
SIGN	Szkocka baza wytycznych klinicznych ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
SMC	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
UE	Unia Europejska ( <i>The European Union</i> )
UNEPSA	Unia Krajowych Europejskich Towarzystw i Stowarzyszeń Pediatrycznych ( <i>Union of National European Paediatric Societies and Associations</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie badanej interwencji (Rotarix® - szczepionka przeciw rotawirusom, żywa) stosowanej w określonej sytuacji klinicznej (czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem), a także określenie aktualnego sposobu postępowania w tym wskazaniu w Polsce i na świecie.

## 1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. opis interwencji i możliwych komparatorów / technologii opcjonalnych – opcji stosowanych w ocenianym wskazaniu,
3. przedstawienie aktualnych, polskich i zagranicznych, wytycznych i zaleceń postępowania w czynnej immunizacji niemowląt w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem; wraz z przeglądem rekomendacji i decyzji finansowych wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom,
4. analizę obecnej sytuacji odnośnie do szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce i na świecie,
5. wybór opcji, z którymi należy porównać ocenianą interwencję (Rotarix®) w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru przy założeniu, że szczepienie będzie stosowane w ramach powszechnego programu szczepień ochronnych (uwzględniając zalecenia odnośnie do wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 2 kwietnia 2012 r. [28], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [29]),
6. opis zakresu oraz metodyki analiz wchodzących w skład raportu HTA dla ocenianej interwencji.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego Rotarix® w niniejszej analizie stanowią niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni, u których szczepionka Rotarix® może być zastosowana w ramach programu szczepień ochronnych w czynnej immunizacji w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit (nieżyt żołądkowo-jelitowy) spowodowanemu zakażeniem rotawirusem (RVGE - *Rotavirus gastroenteritis*).

### 2.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10

Zapalenie jelit wywołane przez rotawirusy (*Rotaviral enteritis*) zostało sklasyfikowane, zgodnie z klasyfikacją ICD-10, pod kodem A08.0 w kategorii A08 Wirusowe i inne określone zakażenia jelit (*Viral and other specified intestinal infections*) (Tabela 1) [30, 31].

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: A08.0 [30, 31]

Kod ICD-10	Opis
A00-A09	Choroby zakaźne jelit ( <i>Intestinal infectious diseases</i> )
A08	Wirusowe i inne określone zakażenia jelit ( <i>Viral and other specified intestinal infections</i> )
A08.0-A08.4	Wirusowe zakażenia jelit ( <i>Viral intestinal infections</i> )
A08.0	Zapalenie jelit wywołane przez rotawirusy ( <i>Rotaviral enteritis</i> )

### 2.3. Rotawirusy

Rotawirusy są grupą dwuniciowych RNA wirusów należących do rodziny *Reoviridae* (reowirusy) [45]. Rotawirus ma trzywarstwowy kapsyd, a jego genom składa się z 11 segmentów dwuniciowego RNA. Zidentyfikowano do tej pory 9 grup rotawirusa oznaczonych od A do I (wstępnie opisana jest również grupa dziesiąta - J). Wirusy z grupy A, B i C oraz H są zakaźne dla ludzi, a grupa A rozpowszechniona jest wśród ludzi na całym świecie i uznawana za główny czynnik etiologiczny biegunek u dzieci (powoduje większość zachorowań). Wirusowy genom koduje zarówno wirusowe białka strukturalne, jak również niestruturalne. Kapsyd zbudowany jest z białek strukturalnych, w tym z czterech głównych: VP7 i VP4 (tworzą otoczkę zewnętrzną), VP6 (tworzy otoczkę pośrednią) oraz VP2 (otoczką

wewnętrzna). Białko VP6 warunkuje przynależność do grupy, VP7 determinuje typ G, natomiast VP4 decyduje o przynależności do typu P. Wyodrębniono 14 typów G i 17 typów P w ponad 80 różnych kombinacjach, jednak tylko 6 kombinacji (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8], and G12P[8]) jest odpowiedzialnych za około 90% ciężkich infekcji wymagających interwencji medycznej). Oba białka wirusowe zewnętrznej warstwy kapsydu stymulują produkcję neutralizujących przeciwciał u gospodarza po zakażeniu wirusem lub po szczepieniu, ale nie wiadomo dokładnie, który typ, G czy P, wyraźnie koreluje z ciężkością choroby [42, 46]. Oprócz białek kapsydowych G i P indukujących odpowiedź immunologiczną, ważną rolę w procesie odpowiedzi immunologicznej odgrywają również inne białka strukturalne (VP6, VP2) oraz niestrukturalne (NSP4) [47, 48].

## 2.4. Epidemiologia

Biegunki stanowią istotny problem epidemiologiczny oraz kliniczny zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Biegunka infekcyjna o różnej etiologii (zakażenia wirusowe, bakteryjne, rzadziej – pierwotniaki lub grzyby chorobotwórcze) jest drugą pod względem częstości (po chorobach układu krążenia) przyczyną chorób i zgonów w populacji na świecie. Występuje częściej w krajach rozwijających się i dotyczy społeczeństw ubogich o niskim standardzie życia (głównie w rejonie Azji Południowej i Południowo-Wschodniej, Afryki oraz Ameryki Południowej). Szacuje się, że na świecie zakażenia rotawirusami wywołują w ciągu roku 120-140 milionów przypadków zachorowań i około 600 tys. zgonów, przede wszystkim w grupie małych dzieci [22]. W jednym z oszacowań wskazano, że globalnie u dzieci poniżej 5 r.ż. w 2000 r. doszło do 528 tys. zgonów, natomiast w 2013 r. do 215 tys. zgonów z powodu zakażenia rotawirusami [23]. Inne oszacowania wskazują natomiast, że w populacji dzieci poniżej 5 roku życia na całym świecie w 2016 roku doszło do około 258 mln zachorowań (zapadalność: 401,3/100 000), w tym prawie 129 tys. zgonów (umieralność: 20,3/100 000). W krajach europejskich w populacji dzieci <5 r.ż. wskaźniki te wynoszą odpowiednio 4,9 mln objawowych zakażeń rotawirusami (zapadalność na poziomie 219/100 000), w tym 50 zgonów rocznie (umieralność: 0,2/100 000) [45].

Biegunki rotawirusowe stanowią u dzieci częstą przyczynę przyjęć do szpitala oraz występują w oddziałach dziecięcych jako zakażenia szpitalne [26]. Wskazuje się, że rotawirusy są wiodącą przyczyną hospitalizacji z powodu biegunki i/lub wymiotów w przebiegu pozaszpitalnych zakażeń jelitowych [44]. W Polsce, podobnie jak w innych krajach, zakażenia rotawirusami stanowią ważny problem zdrowia publicznego, szczególnie wśród dzieci [27]. Szacuje się, że ryzyko hospitalizacji dziecka <5. roku życia z tego powodu wynosi około 10/1000/rok, a w pierwszych 2 latach życia nawet



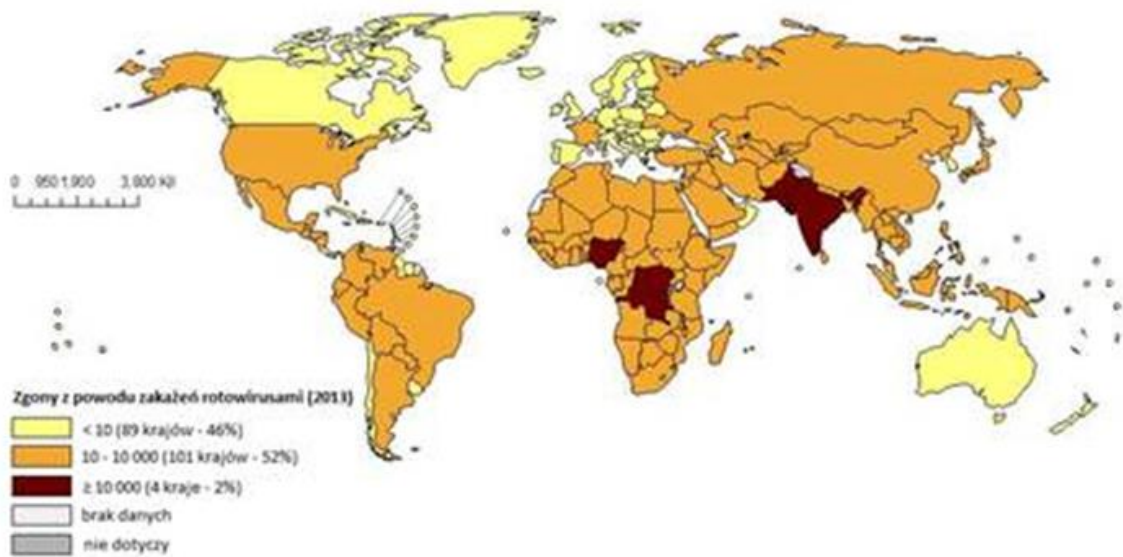
około 20/1000/rok. Oznacza to, że w ciągu 5 pierwszych lat życia do szpitala trafi z tego powodu 1 na 20 dzieci (ryzyko skumulowane 5%), a według innych szacunków w ciągu pierwszych 4 lat życia 1 na 17 dzieci (ryzyko skumulowane 6%) [44, 45]. Leczenia w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej z powodu pozaszpitalnej biegunki rotawirusowej w pierwszych 5 latach życia wymaga natomiast około 5/100 dzieci/rok (skumulowane ryzyko wynosi 25/100, czyli co czwarte dziecko w tym wieku (ryzyko 25%) [45].

Zakażenia rotawirusowe w Polsce występują najczęściej w miesiącach zimowych i wczesnowiosennych (w I połowie roku kalendarzowego występuje zdecydowanie więcej zachorowań niż w II połowie roku; w 2017 r. zgodnie z danymi NIZP-PZH odnotowano 12,8 tys., 14,6 tys., 2,8 tys. i 2,8 tys. zachorowań odpowiednio w I-IV kwartale roku; podobnie było w 2018 r. – zgodnie ze wstępnymi danymi NIZP-PZH wartości te wynosiły odpowiednio 6,6 tys., 10,1 tys., 3,1 tys. i 3,5 tys.) [32, 42].

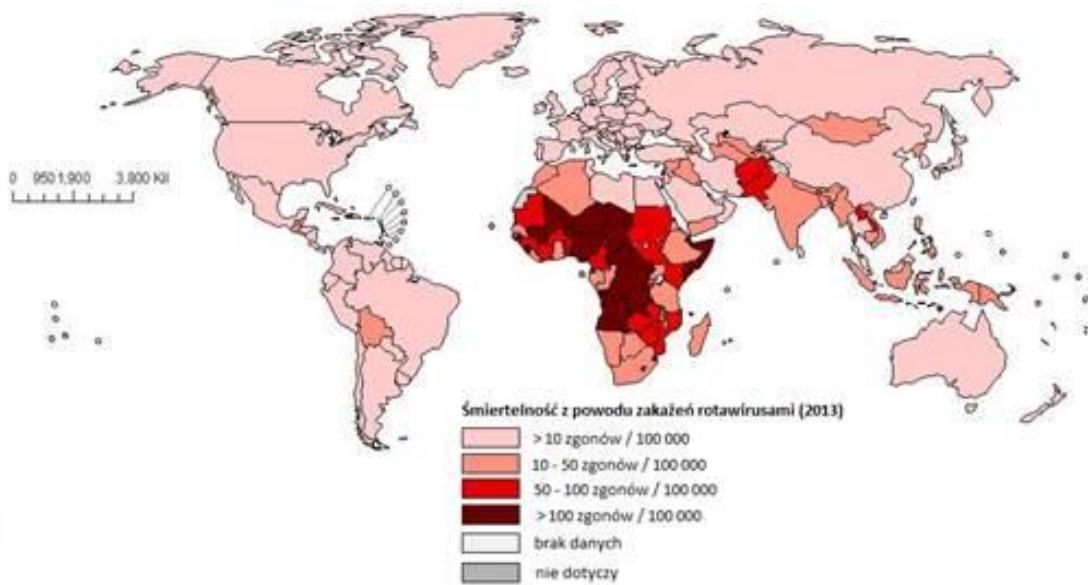
Nieżyt żołądkowo-jelitowy jest jedną z głównych chorób infekcyjnych, a rotawirusy są najczęstszym czynnikiem odpowiedzialnym za zakażenia przewodu pokarmowego u dzieci poniżej 5 roku życia na świecie [26, 44, 45]. Zakażenia rotawirusowe są bardzo powszechne i szacuje się, że do 4. - 5. r.ż. u każdego dziecka wystąpi co najmniej jedna infekcja rotawirusowa [41, 46]. W odnalezionych innych oszacowaniach wskazuje się, że rocznie na świecie rejestruje się około 114 mln przypadków zachorowań, spośród których 24 miliony zgłaszają się do poradni, 2,4 miliona jest hospitalizowane, a pół miliona umiera. Szczyt zachorowań przypada pomiędzy 6. a 24. miesiącem życia. Choroba trwa średnio 3-6 dni [42].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oszacowała, iż w 2013 roku na świecie doszło do 215 tys. zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia z powodu zakażenia rotawirusami. Najwięcej zgonów odnotowano w Indiach (około 47,1 tys. zgonów), a także w Nigerii (około 30,1 tys.), Pakistanie (około 14,7 tys.), Demokratycznej Republice Konga (około 13,5 tys.), Angoli (około 9,7 tys.), Etiopii, Afganistanie, Czadzie (powyżej 4 tys. przypadków). W 89 krajach, w tym w Polsce, liczba zgonów z powodu zakażenia rotawirusami w 2013 roku była mniejsza niż 10 przypadków [35] (Rysunek 1, Rysunek 2).

Rysunek 1. Liczba zgonów u dzieci <5 r.ż. z powodu zakażenia rotawirusami na świecie w 2013 roku – dane WHO (WHO 2016) [35]



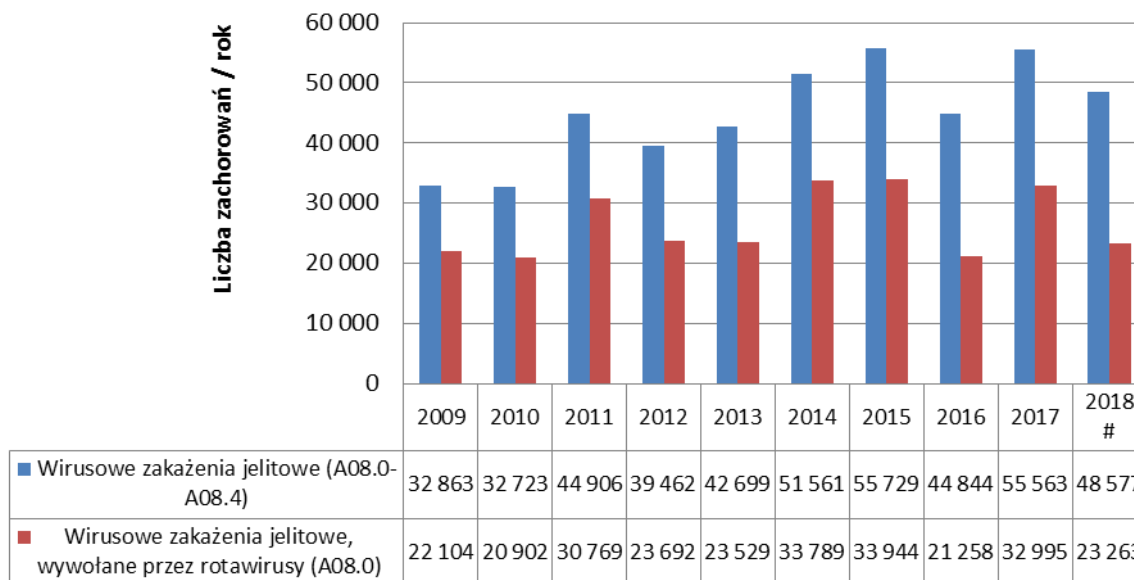
Rysunek 2. Śmiertelność u dzieci <5 r.ż. z powodu zakażenia rotawirusami na świecie w 2013 roku – dane WHO (WHO 2016) [35]



Poniżej (Rysunek 3) przedstawiono dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny dotyczące 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). Na podstawie wstępnych danych NIZP-PZH dla 2018 roku ocenia się, że

liczba przypadków nieco zmniejszyła się - w 2018 r. 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) [32].

**Rysunek 3. Liczba zgłoszonych zachorowań na wirusowe zakażenia jelitowe oraz wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy – dane NIZP-PZH [32]**



A08.0-A08.4 - Wirusowe zakażenia jelitowe

A08.0 - Wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy

# - dane wstępne

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 nieżyty żołądkowo-jelitowego wykonywane jest badanie celem potwierdzenia etiologii (z powodu braku takiej konieczności albo chęci oszczędności przez świadczeniodawcę). Dane o przypadkach zachorowań leczonych ambulatoryjnie lub w warunkach domowych są bardzo skąpe. Szacuje się, że rotawirusy odpowiadają za 30-50% hospitalizacji dzieci w wieku 0-36 miesięcy [42]. 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, 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 [32].

Według danych NFZ w 2017 roku z powodu RVGE (grupa JGP P22 – Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit; ICD-10 A08.0) hospitalizowano 25 214 dzieci poniżej 18 roku życia, a mediana czasu hospitalizacji wynosiła 3 dni (w statystykach JGP NFZ z 2018 r. nie podano liczby hospitalizacji w podziale ze względu na rozpoznanie według ICD-10) [40] (Tabela 2).

**Tabela 2. Liczba hospitalizacji – JGP P22 (ICD-10 A08.0) – dane NFZ [40]**

Grupa JGP (ICD-10)	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
P22 (A08.0)	21 561	19 075	27 732	20 251	20 429	27 955	26 526	16 576	25 214

Na biegunkę rotawirusową chorują najczęściej dzieci, szczególnie do 5 roku życia. Na podstawie danych NIZP-PZH wśród 32 995 zgłoszonych przypadków wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy w 2017 roku, 26 019 (78,9%) to zgłoszenia wystąpienia zachorowania u dzieci w wieku 0-4 lat (13 890 przypadków u chłopców oraz 12 129 przypadków u dziewcząt). Wskaźnik zapadalności w grupie dzieci w wieku 0-4 lat wynosił w 2017 roku 1 377,6 przypadków na 100 000. Liczba zachorowań na wirusowe zakażenia jelitowe (A08.0-A08.4) u dzieci do 2 lat w 2017 r. wynosiła 23 692 przypadków (z tego 20 544 (86,7%) przypadków było hospitalizowanych), a wskaźnik zapadalności wynosił 3 105,8 / 100 000 [32].

Liczba zachorowań na biegunkę i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (ICD-10: A09) zgodnie z danymi NIZP-PZH w 2017 r. wynosiła 56 544 przypadków, z czego 29,9% (16 895 osób) było poddanych hospitalizacji [32]. Dla porównania dane NFZ w obrębie grupy JGP P22 wskazują na 28 493 hospitalizacji w 2017 r. u dzieci z powodu biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (rozpoznanie A09 zgodnie z ICD-10). Dodatkowo w 2017 r. hospitalizowano 9 299 dzieci z powodu nieokreślonego zakażenia wirusowego jelit (ICD-10: A08.4) i rozliczono w grupie JGP P22 [40].

Zgodnie z opinią ekspercką, przekazaną do AOTMiT w trakcie oceny analiz HTA złożonych z wnioskiem o objęcie refundacją szczepionki Rotateq® w 2014 r., w Polsce dochodzi 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. Rotawirus jest odpowiedzialny za 55% hospitalizacji z powodu ostrej biegunki pozaszpitalnej [4].

## 2.5. Etiologia i patogeneza

Rotawirusy są jednym z najczęstszych czynników etiologicznych ostrej biegunki infekcyjnej w Polsce. Do pozostałych często spotykanych czynników etiologicznych należą inne, niż rotawirusy, wirusy (kalciwirusy, astrowirusy oraz adenowirusy), a także bakterie (w tym m.in. *Salmonella*, *Campylobacter*) i pasożyty (np. *Giardia lamblia*). Źródło zakażenia stanowią chorzy. Do zakażenia dochodzi drogą pokarmową (fekalno-oralną), najczęściej przez skażone ręce, pokarm lub wodę albo przedmioty, a źródłem zakażenia jest zwykle chory lub nosiciel [22]. Niektórzy nie wykluczają również drogi kropelkowej [42].

Czynniki ryzyka wirusowego zakażenia jelitowego są różne w zależności od czynnika etiologicznego. Wśród wspólnych czynników ryzyka zakażenia wymienia się kontakt z chorym lub nosicielem oraz niedostateczną higienę rąk [22]. Rotawirusy są bardzo zaraźliwe [45]. Do zakażenia rotawirusami wystarczy zaledwie 10-100 cząsteczek wirusowych, a w 1 ml wodnisteo stolca są ich miliony. Rotawirusy charakteryzują się dużą stabilnością w środowisku zewnętrznym; są bardzo odporne na standardowe środki odkażające i niesprzyjające warunki środowiskowe. Przeżywają na zanieczyszczonych dłoniach do 4 godzin, na przedmiotach i zanieczyszczonych powierzchniach kilka dni (według innych źródeł nawet kilkakrotnie dłużej [4]), a w zawieszinie kału nawet do 10 dni. Wszystko to sprawia, że zakażenie rotawirusowe z łatwością szerzy się w środowisku, często będąc przyczyną zakażeń szpitalnych, szczególnie u dzieci [42].

## 2.6. Rozpoznanie

U większości chorych ostra biegunka infekcyjna ma przebieg łagodny, ustępuje samoistnie po kilku dniach i nie wymaga badań diagnostycznych. W każdym przypadku należy ocenić stopień odwodnienia. Dostępne są testy diagnostyczne na obecność rotawirusów (rozpoznanie zakażenia na podstawie wykrycia antygenu wirusa w kale osoby zakażonej) [22].

## 2.7. Zapobieganie zakażeniom rotawirusami

Podstawowe znaczenie w przypadku biegunki rotawirusowej mają:

1. higiena rąk – dokładne mycie wodą z mydłem po defekacji i zmianie pieluszek, po kontakcie z urządzeniami sanitarnymi oraz przed jedzeniem i przygotowywaniem posiłków (ze względu na trwałość wirusa, działania te mogą być jednak niewystarczające),

2. obowiązkowe zgłaszanie do właściwej dla danego terenu stacji sanitarno-epidemiologicznej wszystkich przypadków biegunek wirusowych (w tym rotawirusowych),
3. szczepienia doustne przeciw rotawirusom (zalecane u niemowląt) [22].

Noworodki i małe niemowlęta, które są szczególnie narażone na zakażenie, tylko częściowo są chronione przez przeciwciała matczyne nabyte przezłożyskowo lub z pokarmem matki [42] (odporność ta spada wraz z wiekiem i, tak jak wskazano wcześniej, pierwsze zakażenie u dzieci >3. miesiąca życia ma cięższy przebieg niż u dzieci młodszych poniżej 3 m.ż. [45]).

W Polsce zarejestrowane są dwie szczepionki przeciwko rotawirusom – szczepionka zawierająca żywy, atenuowany ludzki szczep RIX4414 rotawirusa (szczepionka Rotarix® [16]) oraz szczepionka żywa zawierająca reasortanty ludzko-bydłęce rotawirusa (szczepionka RotaTeq® [17]) (rozdział 4).

## 2.8. Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby oraz rokowanie

Wirusy namnażają się głównie w enterocytach dwunastnicy i w ciągu 24-48 godzin powodują ogniskową martwicę, doprowadzając do przejściowego ubytku aktywności trawienia dwucukrów i zaburzeń wchłaniania na skutek zmniejszenia się powierzchni wchłaniania. Ponadto indukują w zakażonych enterocytach syntezę białek NSP4 o właściwościach enterotoksyn, które uszkadzają wewnątrzkomórkowe funkcje enterocytów. Toksyna NSP4 ma zdolność przenikania do przestrzeni śródkomórkowej, osocza oraz płynu mózgowo-rdzeniowego i powoduje powikłania jelitowe i pozajelitowe [42].

Zakażenie przewodu pokarmowego rotawirusami przebiega w postaci tzw. *gastroenteritis* [45]. Rotawirusy wywołują biegunki zakaźne najczęściej u niemowląt i małych dzieci od 4 do 24 miesiąca życia [3]. Przebieg zakażenia bywa różny, od bezobjawowego lub stosunkowo łagodnego (zazwyczaj) po ciężki [26, 42]. Nasilenie objawów zależy od wieku chorego oraz tego, czy jest to pierwsze czy kolejne zakażenie. Najcięższy przebieg choroby występuje u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia [3]. U dorosłych objawy kliniczne są zazwyczaj mniej nasilone (najprawdopodobniej z powodu częściowej odporności nabytej w dzieciństwie) [45]. Pierwsze zakażenie u dzieci >3. miesiąca życia ma cięższy przebieg niż u dzieci młodszych [45]. Okres wylegania jest krótki i wynosi 1-3 dni (zazwyczaj mniej niż 48 godzin). Do głównych objawów choroby należą: wymioty, często gwałtowne, trwające około 2 dni, wodnista biegunka trwająca 4-8 dni oraz gorączka do 40°C. Okres zakaźności wynosi od 2 dni przed do 10 dni po wystąpieniu objawów klinicznych zakażenia [26, 42, 45].

Typowymi objawami zakażenia rotawirusami u dzieci są biegunka, wymioty oraz gorączka. Głównym objawem biegunki infekcyjnej (*infectious diarrhea*) jest zwiększenie częstotliwości wypróżnień lub

zwiększenie zawartości wody w stolcu (konsystencja płynna lub półpłynna). Biegunce mogą towarzyszyć kurczowy ból brzucha, nudności i wymioty, gorączka, objawy odwodnienia, bolesność uciskowa jamy brzusznej, rzadko – zaburzenia świadomości jako wynik odwodnienia [22]. W ciągu doby może być 6-8 wolnych stolców oraz wymioty w liczbie 3–4. U około 20–40% chorych obecne są objawy nieżytu górnych dróg oddechowych. Wydalanie wirusa z kałem utrzymuje się zazwyczaj przez tydzień, sporadycznie kilka lub kilkanaście tygodni, szczególnie po ciężkiej bieguncie i w przypadku zaburzeń odporności [26].

W przypadku zakażenia rotawirusami występuje biegunka typu I – sekrecyjna, wodnista (typ patogenetyczny biegunki infekcyjnej - enterotoksyczny). Dotyczy ona jelita cienkiego (odcinek proksymalny). Nie obserwuje się lub rzadko występują leukocyty i/lub krew w stolcu. Obraz rektoskopowy jest prawidłowy. W przypadku biegunki infekcyjnej spowodowanej zakażeniem rotawirusem może dojść przede wszystkim do odwodnienia znacznego stopnia, a także do niedożywienia i wyniszczenia [22].

Do typowych powikłań zakażenia rotawirusowego należą:

- odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe – w przebiegu biegunki i wymiotów dochodzi do utraty wody i elektrolitów (sodu, potasu, chloru, wodorowęglanów). Jeżeli nie są one skutecznie uzupełniane, rozwija się odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe i kwasica metaboliczna;
- zgon – w krajach rozwiniętych zgony w przebiegu zakażenia rotawirusowego występują sporadycznie. Natomiast na całym świecie, szczególnie w krajach rozwijających się, z powodu biegunki rotawirusowej umierają setki tysięcy dzieci rocznie. Przyczyną zgonu są niewłaściwie leczone zaburzenia wodno-elektrolitowe;
- nietolerancja laktozy – u niektórych dzieci w przebiegu zakażenia pojawia się niedobór laktozy wywołany uszkodzeniem nabłonka jelita cienkiego. Występuje on najczęściej w okresie niemowlęcym. Niemowlęta  $\leq 3$  m.ż. lub z cechami niedożywienia są w grupie ryzyka i mogą wymagać przejściowego zastosowania preparatów bezlaktozowych;
- biegunka poinfekcyjna – przyczyną jest uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego, w skrajnych przypadkach całkowity zanik kosmków jelitowych. Objawia się zaburzeniami trawienia i wchłaniania składników pokarmowych, przewlekłą biegunką [26].

Rzadkie powikłania zakażenia rotawirusem mogą dotyczyć przewodu pokarmowego (np. zapalenie wątroby, hipertransaminazemia, gastropareza, martwicze zapalenie jelit – NEC), jak i być

zlokalizowane poza nim (np. drgawki gorączkowe lub bezgorączkowe, zapalenie mózgu, zapalenie mózdzku, zapalenie płuc) [26].

Większość chorych można leczyć w warunkach ambulatoryjnych. Brak jednak metody swoistego leczenia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Podstawą leczenia jest nawadnianie (doustne lub dożylnie). Ponadto stosuje się leczenie żywieniowe oraz leczenie objawowe (leki przeciwbiegunkowe). Wskazaniem do hospitalizacji jest m.in. odwodnienie znacznego stopnia (ubytek >10% masy ciała lub objawy wstrząsu hipowolemicznego), ciężki stan ogólny chorego, stany uniemożliwiające nawadnianie doustne lub niepowodzenie nawadniania doustnego [22].



### 3. Wytyczne kliniczne i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko rotawirusom

W celu odnalezienia zaleceń i rekomendacji klinicznych dotyczących profilaktyki zakażeń rotawirusowych, a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce i na świecie przeszukano m.in. następujące bazy informacji medycznej zawierające wytyczne:

- bazę *Trip Database*,
- bazę *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,

oraz strony internetowe instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych:

- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT),

a także strony internetowe instytucji polskich oraz międzynarodowych lub zagranicznych (w tym towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego):

- PTP - Polskie Towarzystwo Pediatryczne,
- PTW - Polskie Towarzystwo Wakcynologii,
- WHO – *World Health Organization*,
- 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*.

Wykorzystano również wyszukiwarę Google. Szczegółowe informacje odnośnie do wykorzystanych źródeł informacji medycznej, sposobu oraz okresu ich przeszukania zamieszczono w analizie klinicznej będącej częścią raportu HTA dla produktu leczniczego Rotarix® w ocenianym wskazaniu.

### **3.1. Zalecenia i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce**

W ramach przeszukania wybranych źródeł informacji medycznej odnaleziono jedno polskie doniesienie naukowe (Jackowska 2014 [42]) zawierające ogólne rekomendacje kliniczne i propozycje dotyczące zapobiegania zakażeniom rotawirusowym. W pracy tej przedstawiono aktualne zalecenia odnośnie do zapobiegania zakażeniom rotawirusowym. Zalecenia opierają się na konsensusie ekspertów. Wśród ogólnych zaleceń dotyczących szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce zawartych w pracy Jackowska 2014 wymienia się następujące:

1. w Polsce, zgodnie z rekomendacjami WHO, szczepienia przeciwko rotawirusom powinny być zalecane każdemu niemowlęciu,
2. lekarze mają ustawowy obowiązek przekazywania rodzicom nowonarodzonych dzieci wszelkich niezbędnych informacji dotyczących szczepień ochronnych przeciwko rotawirusom,
3. zgodnie z ustawowym obowiązkiem lekarze powinni zgłaszać wszystkie przypadki zachorowań na rotawirusowy niezżyt żołądkowo-jelitowy,
4. należy wspierać wszelkie działania promujące szczepienia oraz zwiększać świadomość rodziców i personelu medycznego poprzez stałą edukację.

Wśród szczegółowych zaleceń wymienia się natomiast poniższe:

1. szczepieniom przeciwko rotawirusom powinny być poddawane wszystkie niemowlęta z wyjątkiem dzieci z zaburzeniami odporności, ciężkimi wadami przewodu pokarmowego oraz urodzonych przedwcześnie (w zależności od zastosowanej szczepionki przed 25. lub 27. tygodniem ciąży),
2. karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia,
3. pierwsza dawka szczepionki powinna być podana między 6. a 12. tygodniem życia dziecka,
4. ostatnia dawka szczepionki powinna być podana do 24. tygodnia życia. Szczepionkę RotaTeq, w przypadku opóźnienia w realizacji szczepienia w wyżej wymienionym terminie, zgodnie z ChPL dopuszcza się podanie do 32. tygodnia życia dziecka.

Odnaleziono również Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZePSO) przy Ministrze Zdrowia w sprawie wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych z 2018 roku. Zgodnie z tym stanowiskiem wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych (PSO) to jeden z najważniejszych priorytetów zmian zaplanowanych do wprowadzenia do PSO do końca 2022 roku. Wskazano, że rekomendację tą uzasadnia sytuacja epidemiologiczna i dane o wysokiej częstotliwości zakażeń rotawirusowych w Polsce [43].

Dodatkowo odnaleziono Wytyczne Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z 2019 roku dotyczące szczepienia wcześniaków przeciwko rotawirusom w szpitalu (Mrukowicz 2019). W wytycznych tych wskazano, że zaleca się szczepienie przeciwko rotawirusom wszystkich wcześniaków w optymalnym wieku chronologicznym, nawet jeśli w tym okresie nadal przebywają one na oddziale szpitalnym (w trakcie pobytu w szpitalu na OITN lub innym oddziale), a nie występują bezwzględne przeciwwskazania do podania szczepionki, stan kliniczny dziecka jest stabilny, a wiek kwalifikuje je do szczepienia i niemowlę toleruje płyny doustnie w objętości przynajmniej 1 lub 2 ml. W tym celu można zastosować dowolny z dwóch dostępnych w Polsce preparatów (Rotarix®, Rotateq®) (*zalecenie silne*). Po szczepieniu zaleca się także ściśle przestrzeganie standardowych zasad higieny obowiązujących na danym oddziale szpitalnym. Nie zaleca się natomiast rutynowej izolacji na oddziale szpitalnym dzieci zaszczepionych przeciwko rotawirusom (*zalecenie silne*) [44].

W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2019 opublikowanym w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. szczepienie przeciwko rotawirusom znajduje się na liście szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia. Szczepienie to, zgodnie z PSO, może być podawane doustnie (liczba dawek i cykl szczepienia według wskazań producenta szczepionki) dzieciom od 6 tygodnia życia do ukończenia 24 tygodnia życia. Szczepionkę przeciw rotawirusom można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami [24]. Szczepienia przeciwko rotawirusom są korzystne w grupie wiekowej dzieci od 6 t.ż. do 2 r.ż. Odpowiednia indywidualna kwalifikacja do szczepień prowadzona przez lekarza (wywiad, badanie) przed każdą dawką szczepionki zapewnia bezpieczeństwo ich prowadzenia [26].

Z powodu braku powszechnego programu szczepień przeciwko rotawirusom szczepionki przeciw rotawirusom dostępne są w Polsce wyłącznie na rynku prywatnym jako pełnopłatne oraz ewentualnie poprzez programy polityki zdrowotnej realizowane przez jednostki samorządu terytorialnego i inne instytucje w obrębie społeczności lokalnych. Według opinii ekspertów klinicznych programy szczepień dzieci przeciwko rotawirusom wobec braku finansowania przez MZ i NFZ powinny być finansowane przez samorządy [26].

W latach 2010-2019 (do dnia 30 czerwca 2019 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała tylko 10 opinii o projektach programów polityki zdrowotnej, które ukierunkowane były na zapobieganie zakażeniom rotawirusami. Zestawienie wydanych przez Prezesa AOTMiT opinii w latach 2010-2019 przedstawiono w tabeli poniżej - Tabela 3 (w opiniach wydanych w 2011 roku ukryto dane wskazujące na autorów programu, jednak ocenia się, iż była to gmina Grębocice). W przypadku wszystkich projektów programów polityki zdrowotnej Prezes AOTMiT wydał pozytywną opinię o projekcie, z wyjątkiem pierwszego programu dla gminy Pilchowice, który otrzymał negatywną opinię ze względu na brak zgodności interwencji z wytycznymi klinicznymi (program zakładał jedną dawkę szczepionki). Następną wersją programu przygotowaną przez tę gminę otrzymała pozytywną opinię [26].

Zgodnie z przedstawionymi projektami programów polityki zdrowotnej, celem głównym tych programów jest:

- poprawa stanu zdrowia dzieci w wieku 0-2 lat, poprzez przeprowadzenie skutecznych szczepień ochronnych przeciw zakażeniom pneumokokami, meningokokami i rotawirusami (7 programów),
- zapobieganie zakażeniom rotawirusowym oraz zapewnienie darmowej profilaktyki poprzez zaszczepienie co najmniej 60% populacji docelowej dzieci od 6. do 24. tygodnia życia (3 programy).

W większości programów wybrano szczepionkę Rotarix® do realizacji programu, w dwóch programach nie wskazano, która szczepionka zostanie zastosowana (Opinie AOTMiT nr: 284/2014, 89/2016) [26].

W większości wymienionych programów wskazywano, iż oceniany program dotyczy ważnego i starannie zdefiniowanego problemu zdrowotnego. W odniesieniu do zakażeń rotawirusami w jednej z opinii Prezesa AOTMiT (nr 181/2014) przedstawiono szeroki opis problemu zdrowotnego. W ostatniej z opinii (nr 216/2018) nadmieniono, że biegunki rotawirusowe są częstą przyczyną przyjęć do szpitala oraz występują w oddziałach dziecięcych jako zakażenia szpitalne. Biegunki te stanowią istotny problem epidemiologiczny oraz kliniczny, zarówno w krajach rozwiniętych jak i rozwijających się.

W opisie alternatywnych świadczeń zdrowotnych w opiniach o PPZ dla szczepień przeciwko zakażeniom rotawirusowym nie przedstawiono żadnych technologii medycznych. Wskazano, iż w Polsce zarejestrowane są dwie szczepionki – Rotarix®, podawana w dwóch dawkach (1 dawkę można podawać od 6 t.ż., odstęp między dawkami co najmniej 4 tygodnie, druga dawka musi zostać podana przed 24 t.ż., a najlepiej przed 16 t.ż.) oraz RotaTeq®, podawana w trzech dawkach (1 dawkę

można podać w wieku od 6 tygodni, lecz nie później niż w 12. tygodniu życia; należy zachować przerwy między dawkami wynoszące przynajmniej 4 tygodnie; zaleca się, aby trzydawkowy cykl szczepień podać przed ukończeniem 20.–22. tygodnia życia, a w razie konieczności trzecią (ostatnią) dawkę można podać przed ukończeniem 32. tygodnia życia) [26].

W najnowszych opiniach AOTMiT (w tym najnowszej opinii - nr 216/2018) podsumowano również rekomendacje międzynarodowe i zagraniczne. Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych/institucji:

- *American Academy of Pediatrics (AAP);*
- *Advisory Community on Immunization Practice (ACIP);*
- *Asociación Española De Pediatría (AEP);*
- *Australian Government Department of Health (AGDoH);*
- *Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI);*
- *El Comité Asesor de Vacunas (CAV);*
- *Centre for Disease Prevention and Control (CDC);*
- *Canadian Paediatric Society (CPS);*
- *European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID);*
- *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN);*
- *Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunization (IAPCOI);*
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC);*
- *World Health Organization (WHO).*

Wskazano, iż WHO rekomenduje włączenie szczepionki przeciwko rotawirusom do wszystkich narodowych programów szczepień dla wszystkich niemowląt (rekomendacja WHO z 2018 roku). W odnalezionych rekomendacjach zagranicznych zaleca się szczepienie przeciw rotawirusom wszystkich niemowląt, nie przedstawia się preferencji co do wyboru jednej z dwóch dostępnych szczepionek. Rekomendacje są zgodne co do wieku rozpoczęcia szczepienia tj. od 6 t.ż., jednak nie później niż w 15 t.ż.. Cały cykl szczepienia powinien być zakończony przed 32 t.ż.. Szczepionki przeciw rotawirusom są uważane za bezpieczne i dobrze tolerowane. Istnieje jednak niskie ryzyko wystąpienia wglębienia po szczepieniu (około 1-2 na 100 000 zaszczepionych niemowląt). Zgodnie z rekomendacjami *Canadian Paediatric Society* (2018 r.) i *American Academy of Pediatrics* (2009 r.) obie licencjonowane szczepionki rotawirusowe są skuteczne. Cały cykl szczepienia przeciw rotawirusom powinien być realizowany przy użyciu tego samego produktu. Szczepienie należy odroczyć w przypadku występowania u dziecka ostrego zapalenia żołądka i jelit lub u osób z ostrymi infekcjami przebiegającymi z gorączką [26].

W opiniach AOTMiT wskazano także, że *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) gromadzi informacje na temat rekomendacji i programów szczepień w krajach należących do Unii Europejskiej oraz w Islandii, Norwegii i Lichtensteinie (łącznie 31 krajów). Szczepienia przeciw rotawirusom jest rekomendowane w 14 krajach, z czego w 2 (Polska i Czechy) nie są finansowane w ramach środków publicznych [26].

Zaznaczono, iż samorządowe programy szczepień u dzieci uwzględniające szczepienia przeciwko rotawirusom realizują priorytet zdrowotny „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii” [26] (Tabela 3).

**Tabela 3. Wydane przez AOTMiT opinie odnośnie do PPZ dotyczących zapobiegania zakażeniom rotawirusem [26]**

Opinia Prezesa AOTMiT	Nazwa programu polityki zdrowotnej (PPZ)	Realizator programu	Opinia
<b>2010</b>			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		
<b>2011</b>			
154/2011	„Program profilaktyki zdrowotnej - BECIKOWE PO xxx” – program na 2011 rok	Gmina Grębocice	pozytywna
156/2011	„Program Profilaktyki Zdrowotnej – BECIKOWE PO xxx” – program na lata 2012-2013	Gmina Grębocice	pozytywna
<b>2012</b>			
211/2012	„Becikowe po Grębocicku” gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
<b>2013</b>			
211/2013	„Becikowe po Grębocicku” Gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
212/2013	„Becikowe po Grębocicku” Gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
<b>2014</b>			
181/2014	„Program profilaktyki zdrowotnej – Becikowe po Grębocicku na rok 2015” gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
284/2014	„Szczepienie przeciw rotawirusom” gminy Kleszczów	Gmina Kleszczów	pozytywna
<b>2015</b>			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		
<b>2016</b>			
89/2016	Szczepienia ochronne przeciw pneumokokom, meningokokom, rotawirusom, mieszkańców gminy Polkowice”	Gmina Polkowice	pozytywna
<b>2017</b>			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		

Opinia Prezesa AOTMiT	Nazwa programu polityki zdrowotnej (PPZ)	Realizator programu	Opinia
<b>2018</b>			
157/2018	„Program profilaktyki zdrowotnej w zakresie szczepień przeciw rotawirusom”	Gmina Pilchowice	negatywna
216/2018	„Program profilaktyki zdrowotnej w zakresie szczepień przeciw rotawirusom”	Gmina Pilchowice	pozytywna
<b>2019 (do 30.VI.2019)</b>			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		

Na podstawie danych NIZP-PZH dotyczących liczby osób zaszczepionych przeciw biegunce rotawirusowej [33] oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) odnośnie do liczby urodzeń w Polsce [34] w latach 2007-2018 ocenia się, iż wyszczepialność przeciwko zakażeniom rotawirusami populacji dzieci rośnie i w 2018 roku wyniosła około 27%. Obecnie co roku szczepionych jest w Polsce około 100 tys. dzieci. W 2017 r. zgodnie z danymi NIZP-PZH było to 97 937 dzieci, natomiast w 2018 r. (wstępne dane) - 105 663 dzieci (Tabela 4).

**Tabela 4. Liczba urodzeń (dane GUS) oraz liczba zaszczepionych przeciwko biegunce rotawirusowej (dane NIZP-PZH) w Polsce w latach 2007-2018**

Rok	Liczba zaszczepionych dzieci (NIZP-PZH)	Liczba urodzeń (GUS)	Poziom wyszczepialności
2007	11 070	389 713	2,84%
2008	29 951	416 437	7,19%
2009	67 344	419 337	16,06%
2010	71 692	415 030	17,27%
2011	78 298	390 069	20,07%
2012	74 493	387 858	19,21%
2013	78 416	370 962	21,14%
2014	84 332	376 501	22,40%
2015	87 989	369 308	23,83%
2016	99 480	382 257	26,02%
2017	97 937	401 982	24,36%
2018 (dane wstępne)	105 663	388 178	27,22%

# - osoby, które w roku sprawozdawczym otrzymały dawkę szczepionki zamykającą cykl szczepienia pierwotnego, podstawowego lub stanowiącą którąś z kolejnych dawek przypominających

### **3.2. Zalecenia i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko rotawirusom w innych krajach**

Wytyczne kliniczne zalecające szczepienia przeciwko rotawirusom zostały wydane zarówno przez narodowe / rządowe agencje doradcze w Europie, Stanach Zjednoczonych, Australii, Nowej Zelandii, Kanadzie i Indiach, jak również organizacje międzynarodowe takie jak WHO (towarzystwa naukowe działające w danym kraju często powołują się na dokumenty wydane przez te agencje). Nie odnaleziono wytycznych lub zaleceń postępowania, w których nie rekomendowano szczepień przeciwko rotawirusowi. Wśród odnalezionych prac zaobserwowano jedynie niewielkie różnice dotyczące najczęściej jedynie schematu szczepienia, co wynika zapewne z daty publikacji i dostępnych w tym czasie dowodów naukowych.

W tabeli poniżej (Tabela 5) szczegółowo przedstawiono wytyczne i zalecenia znaczących instytucji światowych, europejskich, amerykańskich i innych, w tym m.in. kanadyjskich, nowozelandzkich oraz australijskich zajmujących się problematyką szczepień, w tym szczepień przeciwko rotawirusom. Wszystkie zalecenia rekomendują prowadzenie populacyjnych szczepień przeciwko rotawirusom w celu zapobiegania zakażeniom żołądkowo-jelitowym i biegunkom spowodowanym przez rotawirusy. W odnalezionych wytycznych żadna z dwóch, dostępnych na rynku europejskim, szczepionek nie jest szczególnie preferowana i stosowanie produktów leczniczych Rotarix® oraz RotaTeq® jest rekomendowane na równi. Nowozelandzkie i brytyjskie rządowe wytyczne dotyczą w zasadzie jedynie szczepionki Rotarix®, gdyż ona jest już refundowana w tych krajach. Wytyczne WHO oprócz dwóch wymienionych wyżej szczepionek wymieniają również szczepionkę Rotavac®, która dostępna jest jedynie na rynku w Indiach.

Zalecany w odnalezionych wytycznych schemat przeprowadzania szczepień przeciwko rotawirusom jest zbliżony i zgodny na ogół ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rotarix® oraz RotaTeq®. WHO zaleca przeprowadzenie szczepienia jak najwcześniej począwszy od 6 tygodnia życia. WHO nie zaleca podawania szczepionki dzieciom powyżej 24 miesięcy. Przerwa pomiędzy podaniem poszczególnych dawek powinna wynosić minimum 4 tygodnie dla obu produktów leczniczych. Wytyczne amerykańskie, kanadyjskie i indyjskie zalecają podanie pierwszej dawki preparatu między 6 a 14 tygodniem i 6 dniem życia dziecka, a cały cykl szczepień powinien zostać zakończony do 8 miesiąca życia niemowlęcia. Wytyczne europejskie wskazują, że pierwsza dawka powinna być podana między 6 a 12 tygodniem (wytyczne ESPID/ESPGHAN i CAV-AEP), a pełen schemat szczepienia (Rotarix® - 2 dawki, RotaTeq® - 3 dawki) powinien zostać zakończony do 6 miesiąca życia dziecka (wytyczne ESPID/ESPGHAN) lub do 6 miesiąca życia dziecka w przypadku szczepionki Rotarix® i do 8 miesiąca życia dziecka w przypadku szczepionki Rotateq® (wytyczne



CAV-AEP). Wytyczne brytyjskie i nowozelandzkie zalecają podanie pierwszej dawki szczepionki Rotarix® między 6 a 14 tygodniem i 6 dniem życia dziecka, a cały cykl szczepień powinien zostać zakończony do 6 miesiąca życia niemowlęcia. Australijskie wytyczne zalecają natomiast podanie pierwszej dawki Rotarix® do 14 tygodnia życia, natomiast drugiej dawki do 24 tygodnia życia dziecka, a w przypadku RotaTeq® pierwsza dawka powinna zostać podana do 12 tygodnia życia, druga dawka do 28 tygodnia życia, natomiast trzecia - do 32 tygodnia życia dziecka. Generalnie większość odnalezionych wytycznych zaleca podanie szczepionki Rotarix® w 2. i 4. miesiącu życia, a szczepionki RotaTeq® w 2., 4. i 6. miesiącu życia dziecka.

WHO rekomenduje podanie pierwszej dawki szczepionki przeciwko rotawirusom razem ze szczepionką DTP (błonica-tężec-krztusiec). Oceniane szczepionki przeciwko rotawirusom można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami przewidzianymi w programie szczepień niemowląt. Wytyczne europejskie również wskazują, że obie szczepionki przeciwrotawirusowe mogą być podawane osobno lub razem z inaktywowanymi szczepionkami wieku dziecięcego podawanymi w iniekcjach. Ponadto w odnalezionych rekomendacjach podkreślano, że w krajach europejskich, gdzie nadal stosowana jest doustna szczepionka przeciw wirusowi polio, jednoczesne podanie szczepionki przeciwrotawirusowej z tą szczepionką nie jest zalecane. Wytyczne amerykańskie (*American Academy of Pediatrics – AAP 2009*) wśród szczepionek, które mogą być równocześnie podawane ze szczepionką przeciwko rotawirusom, wymieniają szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, Hib, inaktywowaną szczepionkę przeciw polio, HBV oraz szczepionkę pneumokokową.

Wytyczne WHO podają, że oprócz bardzo niskiego ryzyka wglóbenia, szczepionki przeciw rotawirusom są bezpieczne i dobrze tolerowane. Główne przeciwwskazania do szczepienia to ciężkie reakcje alergiczne po poprzedniej dawce oraz ciężki złożony niedobór odporności (SCID). Szczególne środki ostrożności należy zachować, jeśli u dziecka w przeszłości wystąpiło wglóbenie lub wady jelitowe, przewlekła choroba żołądkowo-jelitowa i ciężka ostra choroba. Szczepienie należy odroczyć w przypadku występowania u dziecka ostrego zapalenia żołądka i jelit oraz u osób z ostrymi infekcjami przebiegającymi z gorączką.

Tabela 5. Zagraniczne wytyczne i zalecenia praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażeń rotawirusowych

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
Europa	<p>ESPGHAN (<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</i>) / ESPID (<i>European Society for Paediatric Infectious Diseases</i>) 2014 [49, 50]</p>	<p>przeгляд systematyczny, konsensus ekspertów / niektórzy autorzy otrzymywali wynagrodzenie z firm GSK Biologicals i Merck</p>	<p>Rekomenduje się, aby pierwsza dawka szczepionki była podana pomiędzy 6. a 12 tygodniem życia dziecka (najlepiej między 6 a 8 tygodniem), a pełen schemat szczepienia (Rotarix - 2 dawki, RotaTeq - 3 dawki) powinien zostać zakończony do 24 tygodnia życia dziecka a najlepiej wcześniej</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rekomenduje się, aby szczepienia przeciwrotawirusowe były dostępne dla wszystkich zdrowych niemowląt w Europie niezależnie czy karmionych piersią czy mlekiem modyfikowanym, bez przerywania karmienia piersią</li> <li>• obie szczepionki przeciwrotawirusowe zarejestrowane w Europie (Rotarix i RotaTeq) mogą być podawane osobno lub razem z inaktywowanymi szczepionkami wieku dziecięcego podawanymi w iniekcjach oraz prawdopodobnie szczepionką BCG; szczepionki przeciwrotawirusowe można włączyć do wszystkich europejskich harmonogramów szczepień</li> <li>• w krajach europejskich, gdzie nadal stosowana jest doustna szczepionka przeciw wirusowi polio, jednoczesne podanie tej szczepionki ze szczepionką przeciwrotawirusową nie jest rekomendowane w przypadku pierwszej dawki</li> <li>• szczepionki przeciwrotawirusowe są rekomendowane u wcześniaków zgodnie z wiekiem kalendarzowym (jak w przypadku zdrowych dzieci urodzonych w terminie), w tym także tych, które nadal są hospitalizowane w wieku kalendarzowym dla podania pierwszej dawki szczepionki; w takich przypadkach należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć kontaktu zaszczepionych z osobami o wysokim ryzyku zakażenia</li> <li>• dzieci narażone na zakażenie wirusem HIV powinny być szczepione bez względu na status zakażenia HIV w odpowiednim wieku kalendarzowym</li> <li>• u niemowląt z poważnymi niedoborami odporności szczepienie przeciwrotawirusowe nie jest rekomendowane</li> <li>• rekomenduje się ciągłe monitorowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych</li> </ul>
	<p>CAV-AEP (<i>The Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics</i>) 2018 [51]</p>	<p>konsensus ekspertów / brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><b>Schemat 2-dawkowy (Rotarix):</b> doustnie w 2. i 4. mies. życia; <b>Schemat 3-dawkowy (RotaTeq):</b> doustnie w 2., 4. i 6. mies. życia Rekomenduje się, aby pierwsza dawka szczepionki była podana pomiędzy 6. a 12 tygodniem życia dziecka w celu zminimalizowania ryzyka wgtobienia. Pełen schemat szczepienia powinien zostać zakończony do 24 tygodnia życia (Rotarix) lub do 32 tygodnia życia (RotaTeq).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie przeciwrotawirusom jest zalecane dla wszystkich niemowląt</li> </ul>

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
			<p>Zaleca się 4 tygodniowy odstęp pomiędzy dawkami.</p> <p>Obie szczepionki można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami.</p>	
	<p>UK Department of Health 2013 [52] (Wielka Brytania)</p>	<p>uzgodniony kalendarz szczepień („Zielona Księga”</p>	<p>Rotarix® to szczepionka oferowana w ramach narodowego programu szczepień u dzieci w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Rotarix należy podawać w 2 dawkach u niemowląt pomiędzy 6 a 24 tyg. życia.</p> <p>Minimalny wiek dla pierwszej dawki Rotarix® wynosi 6 tyg. 0 dni, maksymalny wiek dla pierwszej dawki wynosi 14 tyg. i 6 dni.</p> <p>Szczepienia szczepionką Rotarix® nie należy rozpoczynać u niemowląt w wieku 15 tyg. i 0 dni lub starszych. Niemowlęta, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki w wieku poniżej 15 tyg. i 0 dni, powinny otrzymać drugą dawkę szczepionki Rotarix® po upływie co najmniej 4 tyg. nie później niż do 23 tyg. i 6 dnia życia.</p> <p>Szczepionki Rotarix® nie należy podawać niemowlętom w wieku 24 tyg. i 0 dni lub starszych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chociaż szczepionka zawiera żywy, atenuowany rotawirus ludzki, z wyjątkiem ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID), korzyści ze szczepienia mogą przekraczać jakiegokolwiek ryzyko w innych postaciach immunosupresji; karmienie piersią i leki przeciw refluksowi żołądkowo-przełykowemu nie są przeciwwskazaniami do szczepienia; szczepionkę rotawirusową można również podawać przed, w tym samym czasie lub po podaniu dowolnego produktu krwiopochodnego, w tym zawierającego przeciwciała / immunoglobulinę</li> <li>• Rotarix® nie powinien być podawany u: <ul style="list-style-type: none"> <li>- niemowląt z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości na wcześniejszą dawkę szczepionki przeciw rotawirusom,</li> <li>- niemowląt z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości na którykolwiek ze składników szczepionki,</li> <li>- niemowląt uprzednim występowaniem wglębienia,</li> <li>- niemowląt w wieku 24 tyg. lub starszym,</li> <li>- niemowląt z ciężkim złożonym zaburzeniem niedoboru odporności (SCID),</li> <li>- niemowląt z wadami przewodu pokarmowego, które mogą predysponować je do wystąpienia wglębienia,</li> <li>- niemowląt z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy</li> </ul> </li> <li>• podanie szczepionki Rotarix® należy odroczyć u pacjentów z ostrymi infekcjami przebiegającymi z gorączką oraz u pacjentów z ostrą biegunką lub wymiotami</li> <li>• występowanie zakażenia o mniejszym nasileniu bez gorączki i zaburzeń ogólnoustrojowych nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia</li> <li>• w przypadku innych zaburzeń układu odpornościowego niż SCID można rozważyć podanie szczepionki</li> <li>• Rotarix® można podawać także wcześniakom według standardowego schematu (bez korekty związanej z wcześniactwem, jeśli jest w stanie stabilnym klinicznie</li> <li>• podanie szczepionki nie powinno być opóźniane u dzieci hospitalizowanych, w tym wcześniaków, przy zachowaniu standardowych środków ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka przeniesienia wirusa</li> <li>• zaleca się szczepienie niemowląt zakażonych wirusem HIV</li> </ul>

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
USA	AAP ( <i>American Academy of Pediatrics</i> ) 2009 [53]	Przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki / brak informacji dotyczącej źródła finansowania pracy	<p><b>Schemat 2-dawkowy (Rotarix):</b> doustnie w 2. i 4. mies. życia. (AI)</p> <p><b>Schemat 3-dawkowy (RotaTeq):</b> doustnie w 2., 4. i 6. mies. życia. (AI)<sup>a</sup> Przerwa pomiędzy dawkami min. 4 tyg., a ostatnią dawkę należy podać do 8 mies. życia. (RV5, AI; RV1, CIII)<sup>a</sup> Pierwszą dawkę należy podać między 6 tyg. 0 dni a 14 tyg. 6 dniem życia. (CIII)<sup>a</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wytyczne rekomendują rutynowe szczepienie przeciwko rotawirusom, przy czym żadna z 2 szczepionek (Rotarix, RotaTeq) nie jest szczególnie preferowana (AI)<sup>a</sup></li> <li>nie należy rozpoczynać szczepienia u niemowląt w wieku 15 tyg. i starszych z uwagi na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa (CIII)<sup>a</sup>; u niemowląt, którym pierwszą dawkę szczepionki przeciwko rotawirusom przypadkowo podano w wieku 15 tygodni lub później, pozostałe dawki powinny być zakończone zgodnie z harmonogramem, ponieważ czas podania pierwszej dawki nie powinien wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność każdej kolejnej dawki (BIII)<sup>a</sup></li> <li>niemowlęta z rotawirusowym zapaleniem żołądka i jelit, które wystąpiło przed otrzymaniem pełnego cyklu szczepień przeciwko rotawirusowi, powinny rozpocząć / ukończyć szczepienie zgodnie ze schematem, gdyż infekcja może zapewnić tylko częściową ochronę (AII)<sup>a</sup></li> <li>karmienie piersią przed czy po szczepieniu jest zalecane; niemowlęta karmione piersią powinny być szczepione zgodnie z tym samym schematem co niemowlęta niekarmione piersią (AI)<sup>a</sup></li> <li>szczepienie przeciwko rotawirusom, jak inne szczepienia, można przeprowadzać u niemowląt z łagodnymi ostrymi schorzeniami przebiegającymi z gorączką lub bez jak np. łagodne zapalenie żołądkowo-jelitowe, łagodne zapalenie górnych dróg oddechowych (AIII)<sup>a</sup></li> <li>szczepionka przeciw rotawirusom może być podana równocześnie ze szczepionką przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, Hib, inaktywowaną szczepionką przeciw polio, HBV oraz szczepionką przeciw pneumokokową (AI)<sup>a</sup></li> <li>szczepionka przeciwrotawirusowa może być podawana jednocześnie z trzywartelną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie u niemowląt starszych niż 6 mies. (BIII); odpowiedź immunologiczna niemowląt na równoczesne podanie trzywartelnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie i szczepionki przeciw rotawirusom nie była przedmiotem badań, ale inaktywowane szczepionki mogą być podawane równocześnie, przed lub po innej inaktywowanej lub żywej szczepionce</li> <li>cały cykl szczepienia powinien być wykonany tą samą szczepionką, jeśli to możliwe (AIII)<sup>a</sup></li> <li>nie należy odradzać szczepienia z powodu niedostępności lub braku wiedzy na temat rodzaju użytej wcześniej szczepionki; należy szczepienie dokończyć dostępną szczepionką; jeśli zastosowano uprzednio szczepionkę RV5 lub jeśli rodzaj szczepionki nie jest znany, należy zastosować schemat 3-dawkowy (CIII)<sup>a</sup></li> <li>wcześnie urodzone przed 37 tyg. ciąży należy szczepić zgodnie ze schematem i zasadami ostrożności dla dzieci urodzonych w terminie pod warunkiem klinicznie</li> </ul>

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
				<p>stabilnego stanu zdrowia (RV5: AI, RV1: BIII)<sup>a</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie może być wykonane po opuszczeniu oddziału intensywnej terapii / inkubatora, w przypadku stabilnego stanu i odpowiedniego wieku (BIII)<sup>a</sup>; w przypadku konieczności ponownego przyjęcia wcześniaka na oddział neonatologii w okresie 2 tygodni po szczepieniu należy wdrożyć środki ostrożności w zakresie kontaktu przez 2-3 tyg. od szczepienia (BIII)<sup>a</sup></li> <li>• niemowlęta przebywające z osobami, które mają lub są podejrzane o zaburzenia układu odpornościowego mogą być zaszczepione (BIII)<sup>a</sup></li> <li>• niemowlęta przebywające z kobietami w ciąży powinny być szczepione według takiego samego schematu co niemowlęta przebywające w gospodarstwach domowych bez kobiet w ciąży (BIII)<sup>a</sup></li> <li>• nie należy podawać ponownie szczepionki niemowlętom, które zwróciły, wypluły czy wymiotowały (BIII)<sup>a</sup></li> <li>• w przypadku przyjęcia do szpitala zaszczepionego niemowlęcia, należy podjąć standardowe środki ostrożności, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się wirusa szczepionkowego w warunkach szpitalnych (BIII)<sup>a</sup></li> <li>• szczepienie może być wykonane równocześnie, przed lub po podaniu produktów krwiopochodnych, w tym zawierających przeciwciała</li> <li>• można rozważyć zaszczepienie niemowląt zarażonych wirusem HIV lub eksponowanych na zakażenie wirusem HIV (BIII)<sup>a</sup></li> </ul> <p>a - Siła dowodów: A – silna rekomendacja oparta na dowodach naukowych o wysokiej jakości; B - rekomendacja oparta na dowodach o umiarkowanej jakości; C - słaba rekomendacja, oparta na dowodach słabej jakości. Jakość dowodów: I: dowody z ≥1 RCT; II: dowody z ≥1 badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub badania typu case-control (preferowane &gt;1 ośrodek), badania serii przypadków lub dobrych wyników z badań bez próby kontrolnej; III: dowody z opinii autorytetów naukowych, komitetu ekspertów, bazujących na doświadczeniu klinicznym, albo badaniach opisowych lub raportach</p>
	ACIP ( <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> ) 2009 [54]	Przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki / brak informacji dotyczącej źródła finansowania pracy	<p><b>Schemat 2-dawkowy (Rotarix):</b> doustnie w 2. i 4. mies. życia; <b>Schemat 3-dawkowy (RotaTeq):</b> doustnie w 2., 4. i 6. mies. życia.</p> <p>Przerwa pomiędzy dawkami - min. 4 tygodnie. Pierwszą dawkę należy podać między 6 tyg. a 14. tyg. 6 dniem życia., ostatnią do</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wytyczne rekomendują rutynowe szczepienie przeciwko rotawirusom, przy czym żadna z 2 szczepionek (Rotarix, RotaTeq) nie jest szczególnie preferowana</li> <li>• u niemowląt, którym pierwszą dawkę szczepionki przeciwko rotawirusom przypadkowo podano w wieku 15 tygodni lub później, pozostałe dawki powinno się podać zgodnie z harmonogramem, ponieważ czas podania pierwszej dawki nie powinien wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność każdej kolejnej dawki</li> <li>• niemowlęta z rotawirusowym zapaleniem żołądka i jelit przed otrzymaniem pełnego cyklu szczepień przeciwko rotawirusowi, powinny rozpocząć / ukończyć szczepienie zgodnie ze schematem, gdyż infekcja może zapewnić tylko częściową ochronę</li> </ul>

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
			8 mies. życia	<ul style="list-style-type: none"> <li>niemowlęta karmione piersią powinny być szczepione zgodnie z tym samym schematem co niemowlęta niekarmione piersią</li> <li>szczepienie przeciwko rotawirusom może być podane równocześnie z innymi szczepionkami: DTP, Hib, IVP (polio), przeciw HBV i skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową; dostępne dane wskazują na brak ryzyka interferencji odpowiedzi immunologicznej szczepionki przeciw rotawirusom ze szczepionkami wymienionymi powyżej; nie badano ryzyka interferencji odpowiedzi immunologicznej równoczesnego padania szczepionki przeciw rotawirusom i szczepionki przeciw grypowej</li> <li>szczepienie przeciwko rotawirusom można przeprowadzać u niemowląt z łagodnymi ostrymi schorzeniami przebiegającymi z gorączką lub bez jak np. łagodne zapalenie żołądkowo-jelitowe, łagodne zapalenie górnych dróg oddechowych</li> <li>przeciwwskazaniem do szczepienia jest wystąpienie poważnych reakcji alergicznych w wywiadzie na pierwszą dawkę szczepionki lub jej składnik; dzieci uczulone na lateks powinny być szczepione szczepionką RV5</li> </ul>
	CDC (Centre for Disease Prevention and Control) 2018 [55, 56]	Wytczne zatwierdzone przez ACIP, AAP, AAPF, ACOG / brak danych	<p><b>Schemat 2-dawkowy (Rotarix):</b> doustnie w 2. i 4. mies. życia.</p> <p><b>Schemat 3-dawkowy (RotaTeq):</b> doustnie w 2., 4. i 6. mies. życia.</p> <p>Przerwa pomiędzy dawkami - min. 4 tyg. Pierwszą dawkę należy podać między 6. a 14. tyg. 6 dniem życia. Szczepienia nie należy rozpoczynać w 15 tygodniu życia i później. Ostatniej dawki szczepionki nie należy podawać po 8 miesiącu życia, niezależnie od liczby dawek przyjętych wcześniej.</p> <p>Jeśli jako jedną z dawek zastosowano RV5 lub rodzaj szczepionki nie jest znany, powinno się zastosować schemat 3-dawkowy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepienia przeciwko rotawirusom znajdują się wśród szczepień rekomendowanych</li> <li>ciężkie złożone niedobory odporności i wglębienie jelit stanowią przeciwwskazanie do szczepienia</li> <li>przeciwwskazaniem do szczepienia jest wystąpienie poważnych reakcji alergicznych w wywiadzie na pierwszą dawkę szczepionki lub jej składnik</li> <li>niemowlęta, które są łagodnie chore, mogą otrzymać szczepionkę; u niemowląt ciężko lub średnio chorych należy odroczyć szczepienie; dotyczy to także dzieci z umiarkowaną lub ciężką biegunką lub wymiotami</li> <li>można rozważyć szczepienie u dzieci z osłabionym układem odpornościowym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>HIV / AIDS lub jakiegokolwiek innej choroby, która wpływa na układ odpornościowy,</li> <li>leczenia lekami takimi jak steroidy,</li> <li>choroby nowotworowej lub terapii antynowotworowej (RTG lub leków)</li> </ul> </li> <li>uwarunkowania będące często błędnie postrzegane jako przeciwwskazania do szczepienia to: <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześnieństwo,</li> <li>członkowie gospodarstwa domowego, którzy zostali poddani immunosupresji,</li> <li>członkowie gospodarstwa domowego, którzy są w ciąży</li> </ul> </li> </ul>
	IDSA (Infectious Diseases Society)	Przegląd systematyczny oraz	Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby zdrowe mieszkające w jednym gospodarstwie domowym z osobą z obniżoną odpornością powinny być zaszczepione zgodnie z zalecanym schematem szczepienia</li> </ul>

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
	of America) 2014 [57]	konsensus ekspercki / finansowane ze środków IDSA. Niektórzy autorzy wytycznych są konsultantami firm farmaceutycznych (w tym producentów szczepionek)		<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci ze znacznym obniżeniem odporności powinni unikać kontaktu z pieluchami niemowląt, które zostały zaszczepione szczepionką przeciwrotawirusową w okresie do 4 tyg. od szczepienia</li> <li>niemowlęta zakażone HIV lub narażone na zakażenie HIV powinny zostać zaszczepione szczepionką przeciwrotawirusową zgodnie z tym samym schematem co niemowlęta niezakażone / nieekspozowane</li> <li>przeciwwskazaniem do zastosowania żywej szczepionki przeciwko rotawirusom jest choroba nowotworowa (okres przed i w trakcie chemioterapii), złożone niedobory odporności oraz osoby przed i po allogenicznym lub autogenicznym przeszczepie szpiku</li> <li>szczepionkę przeciwko rotawirusom można zastosować do 4 tygodni przed planowanym przeszczepieniem narządów miękkich; nie rekomenduje się rozpoczęcia szczepienia w okresie 2 do 6 miesięcy po przeszczepie</li> <li>nie rekomenduje się przeprowadzania szczepień u osób z przewlekłymi chorobami zapalnymi poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu</li> </ul>
	IDSA ( <i>Infectious Diseases Society of America</i> ) 2017 [58]			<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionkę przeciwko rotawirusowi należy podawać wszystkim niemowlętom bez znanego przeciwwskazania (rekomendacja silna, wysoka jakość dowodów)</li> </ul>
Australia	ATAGI ( <i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation</i> ) NHMRC ( <i>National Health and Medical Research Council</i> ) AGDoH ( <i>Australian Government Department of Health</i> ) 2018 [59]	Przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki / brak informacji	<p><b>Schemat 2-dawkowy (Rotarix):</b> doustnie w 2. i 4. mies. życia. Pierwszą dawkę należy podać pomiędzy 6 a 14 tygodniem życia (tj. Przed ukończeniem 15 tygodnia życia), a drugą dawkę należy podać przed 24 tygodniem życia (tj. Przed ukończeniem 25 tygodnia życia). Odstęp między dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 4 tygodnie.</p> <p><b>Schemat 3-dawkowy (RotaTeq):</b> doustnie w 2., 4. i 6. mies. życia.. Pierwszą dawkę należy podać pomiędzy 6 a 12 tygodniem życia (tj. Przed ukończeniem 13 tygodnia życia), a wszystkie dawki należy podać w wieku 32 tygodni (tj. Przed ukończeniem 33</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepienie przeciwrotawirusowe jest rekomendowane dla wszystkich niemowląt w pierwszej połowie pierwszego roku życia</li> <li>w przypadku niemowląt, u których pierwsza dawka szczepionki została przypadkowo podana w starszym wieku niż to jest zalecane (tj. po 14 tygodniu życia w przypadku szczepionki Rotarix lub 12 tygodniu życia w przypadku produktu RotaTeq), należy podać pozostałe dawki szczepionki zgodnie z harmonogramem, z zapewnieniem minimalnego odstępu między dawkami w zalecanych granicach wiekowych dla kolejnych dawek; niemowlęta, u których rozwinęło się zapalenie żołądka i jelit wywołane rotawirusem przed otrzymaniem pełnego szczepienia przeciw rotawirusom, powinny nadal ukończyć pełny schemat 2 lub 3 dawek (w zależności od marki szczepionki), ponieważ jedna infekcja rotawirusowa zapewnia tylko częściową odporność</li> <li>nie zaleca się szczepień starszych dzieci, dzieci i dorosłych</li> <li>szczepienie wcześniaków należy przeprowadzić zgodnie z wiekiem kalendarzowym tj. co najmniej 6 tygodni (bez korekty dla wcześniactwa), jeśli niemowlę jest stabilne klinicznie; wcześniaki (urodzone w wieku &lt;37 tyg.) wydają się być narażone na zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu wirusowego zapalenia żołądka i jelit</li> </ul>

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
			tygodnia życia). Przerwa między dawkami powinna wynosić co najmniej 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwskazaniem do szczepienia jest: <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie reakcji alergicznych na pierwszą dawkę szczepionki</li> <li>- wystąpienie reakcji alergicznych na jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>- wgłobienie w wywiadzie lub wrodzona anomalia, która może predysponować do wgłobienia</li> <li>- ciężki złożony niedobór odporności (SCID)</li> </ul> </li> <li>• niemowlęta z ostrym zapaleniem żołądka i jelit o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie powinny być szczepione aż do momentu powrotu do zdrowia; niemowlęta z łagodnym zapaleniem żołądka i jelit (w tym łagodną biegunką) mogą być zaszczepione</li> <li>• niemowlęta z umiarkowaną lub ciężką chorobą powinny zostać zaszczepione po wyzdrowieniu</li> <li>• w przypadku stanów predysponujących do ciężkiego lub powikłanego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit obejmujące zaburzenia metaboliczne i przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe, takie jak choroba Hirschsprunga, zespół złego wchłaniania lub zespół krótkiego jelita oczekuje się, że pomimo ograniczonych danych, korzyści ze szczepienia przeważają ryzyko u tych niemowląt</li> <li>• niemowlęta żyjące w gospodarstwach domowych z osobami z obniżoną odpornością powinny być zaszczepione</li> <li>• niemowlęta, które niedawno otrzymały produkty krwi zawierające przeciwciała i są w odpowiednim wieku, powinny zostać zaszczepione</li> <li>• podawanie szczepionki przeciwko rotawirusom hospitalizowanym niemowlętom, w tym przedwcześnie urodzonym niemowlętom, prawdopodobnie będzie wiązać się z niskim ryzykiem przeniesienia wirusów szczepionkowych, jeśli zachowane zostaną standardowe środki ostrożności.</li> </ul>
Kanada	CPS ( <i>Canadian Paediatric Society</i> ) 2018 [60]	Brak informacji	<p><b>Schemat 2-dawkowy (Rotarix):</b> doustnie w 2. i 4. mies. życia.</p> <p><b>Schemat 3-dawkowy (RotaTeq):</b> doustnie w 2., 4. i 6. mies. życia.. Przerwa pomiędzy dawkami - min. 4 tyg., a ostatnią dawkę należy podać do 8 mies. życia dziecka.</p> <p>Pierwszą dawkę należy podać między 6 tyg a 15. tyg. życia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionka przeciwko rotawirusom jest zalecana dla wszystkich niemowląt z wyjątkiem tych z upośledzonym układem odpornościowym lub z wgłobieniem w historii lub stanem, który predysponuje je do wgłobienia</li> <li>• ilekroć jest to możliwe, seria szczepionek rotawirusowych powinna być zakończona przy użyciu tego samego produktu; jednakże, jeśli jakakolwiek dawka w serii została zastosowana przy użyciu szczepionki RotaTeq, należy podać łącznie trzy dawki szczepionki</li> <li>• wszystkie przypadki wgłobienia należy zgłaszać lokalnym władzom zajmującym się zdrowiem publicznym</li> </ul>
Nowa Zelandia	Ministry of Health 2017 [61]	Wytyczne powstały w oparciu o najlepsze	Rotarix podawany jest doustnie w schemacie 2-dawkowym w wieku 6 tyg i	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionka Rotarix jest rekomendowana i finansowana z NIP w Nowej Zelandii</li> <li>• szczepienia są szczególnie zalecane dzieciom korzystającym z edukacji przedszkolnej</li> </ul>



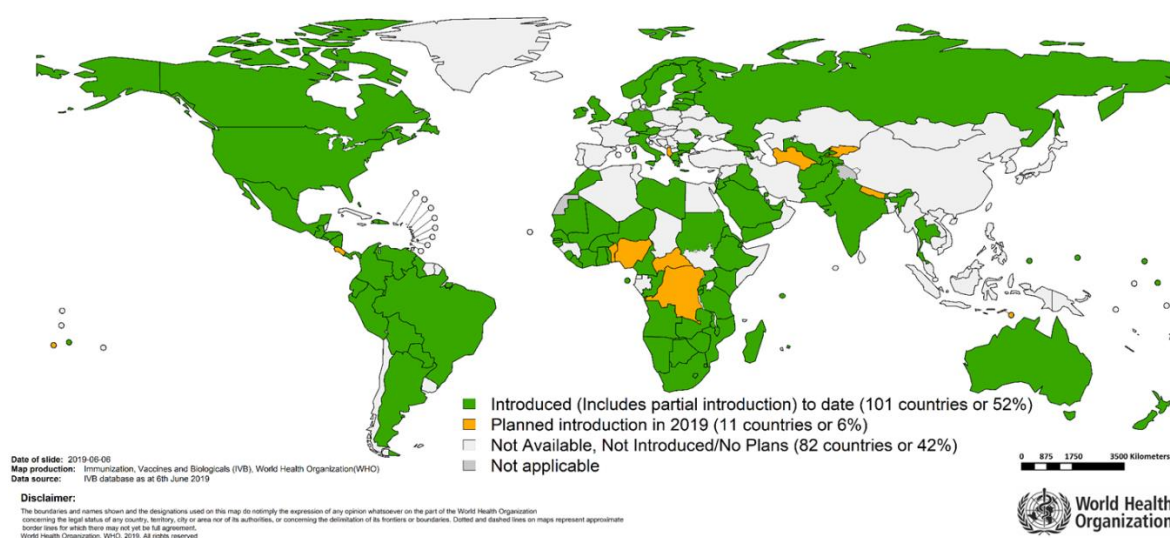
Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
		dowody naukowe dostępne w dniu publikacji (dane publikowane i niepublikowane) / praca wykonana i opublikowana przez MoH Nowej Zelandii	<p>3 miesiące.</p> <p>Pierwszą dawkę należy podać między 6 tyg a 14. tyg. życia, kolejną między 10 a 24 tyg. życia.</p> <p>Maksymalny wiek dla pierwszej dawki wynosi 14 tyg. i 6 dni.</p> <p>Przerwa pomiędzy dawkami - min. 4 tyg. Maksymalny wiek dla drugiej dawki wynosi 24 tyg. i 6 dni.</p>	<p>oraz w przypadku obecności w gospodarstwie domowym osób z obniżoną odpornością</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niemowlęta, które chorują na zapalenie żołądka i jelit powinny otrzymać cały cykl szczepień przeciwko rotawirusom; pierwsza infekcja rotawirusami daje tylko częściową ochronę przed kolejnymi infekcjami</li> <li>• zalecane jest dokończenie schematu szczepienia tą samą szczepionką</li> <li>• niemowlę, które nie otrzymało pierwszej dawki przed 15 tyg. życia nie powinno przystępować do szczepienia. Jeśli pierwsza dawka została przypadkowo podana w wieku 15 tyg. lub później, należy podać drugą dawkę, ale obie dawki należy podać przed 25 tyg. życia (tj. najpóźniej 24 tyg. i 6 dni); szczepionka przeciw rotawirusom nie jest przeznaczona do stosowania u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych</li> <li>• szczepienie zgodnie z harmonogramem jest zalecane dla wcześniaków i niemowląt o niskiej masie urodzeniowej, w tym także niemowląt hospitalizowanych (przy zachowaniu standardowych środków ostrożności ryzyko przeniesienia wirusa jest minimalne)</li> <li>• nie ma obaw związanych z ekspozycją na szczepionkę podczas ciąży; nie ma żadnych ograniczeń w karmieniu piersią przed lub po szczepieniu niemowlęcia</li> <li>• przeciwwskazaniem do szczepienia jest: <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie reakcji alergicznych na pierwszą dawkę szczepionki lub jakiegokolwiek jej składnik,</li> <li>- uprzednie występowanie wglębienia lub wrodzone wady przewodu pokarmowego predysponujące do występowania wglębienia,</li> <li>- ciężki złożony niedobór odporności (SCID)</li> </ul> </li> <li>• szczepienie przeciwko rotawirusom można przeprowadzać u niemowląt z łagodnymi schorzeniami jak np. zapalenie żołądkowo-jelitowe, zapalenie górnych dróg oddechowych; szczepienie należy odroczyć w przypadku występowania u dziecka ostrego zapalenia żołądka i jelit</li> <li>• istnieją skąpe dane dotyczące bezpieczeństwa szczepień przeciwko rotawirusom u niemowląt z chorobami predysponującymi do zakażeń rotawirusowych, takich jak zaburzenia metaboliczne i przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe (zespół Hirschsprunga, zespół złego wchłaniania lub zespół krótkiego jelita). Ponieważ istnieje większe ryzyko poważnej choroby rotawirusa typu dzikiego, korzyści ze szczepień przeważają potencjalne ryzyko w związku z czym przeprowadzenie szczepienia jest zalecane</li> <li>• niemowlęta, które otrzymały produkty krwiopochodne zawierające przeciwciała i są w odpowiednim wieku, powinny zostać zaszczepione; szczepionkę przeciwko</li> </ul>

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
				<p>rotawirusom i produkty krwi zawierające przeciwciała można podawać jednocześnie; istnieje teoretyczne ryzyko interferencji w odpowiedź immunologiczną na szczepionkę, dlatego przerwa między szczepieniem a otrzymywaniem produktów krwiopochodnych powinna być jak najdłuższa w granicach harmonogramu szczepienia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podawanie szczepionki Rotarix niemowlętom z obniżoną odpornością, w tym niemowlętom poddawanych terapii immunosupresyjnej, powinno być oparte na dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka</li> <li>• niemowlęta matek, które otrzymywały DMARDs (w szczególności przeciwciała monoklonalne) w czasie ciąży, nie powinny być szczepione żywymi szczepionkami rotawirusowymi, dopóki wyjaśnione zostaną teoretyczne obawy dotyczące bezpieczeństwa</li> </ul>
Indie	IAP ( <i>Indian Academy of Pediatrics</i> ) 2014 [62]	konsensus ekspercki / brak źródeł finansowania	<p><b>Rutynowe szczepienia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek: 6 tygodni dla obu szczepionek (Rotarix i Rotatq)</li> <li>• Podawanie szczepionki Rotarix zaleca się w schemacie 2-dawkowym</li> <li>• Rotarix należy stosować w 10 i 14 tyg życia,</li> <li>• jeśli jakkolwiek dawka w serii została zastosowana przy użyciu szczepionki Rotateq lub gdy marka wcześniej stosowanej szczepionki jest nieznaną, należy podać łącznie trzy dawki szczepionki.</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maksymalny wiek dla pierwszej dawki wynosi 14 tyg. i 6 dni</li> <li>• Szczepienia nie należy rozpoczynać u niemowląt w wieku 15 tyg. i 0 dni lub starszych.</li> <li>• maksymalny wiek dla ostatniej dawki w serii wynosi 8 mies., 0 dni.</li> </ul>	
Świat	WHO 2018 [63]	Panel ekspercki / brak informacji	<p><b>Schemat 2-dawkowy (Rotarix):</b> doustnie, wraz ze szczepionką DTP. Przerwa pomiędzy dawkami – min. 4 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienia przeciw rotawirusom powinny być uwzględnione we wszystkich narodowych programach szczepień</li> <li>• wczesne podanie szczepionki jest zalecane, pierwsza dawka szczepionki powinna być</li> </ul>

Kraj / Region	Organizacja / instytucja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Pozostałe rekomendacje
			<p><b>Schemat 3-dawkowy (RotaTeq):</b> doustnie, wraz ze szczepionką DTPCV. Przerwa pomiędzy dawkami - min. 4 tyg.</p> <p><b>Schemat 3-dawkowy (Rotavac):</b> doustnie, wraz ze szczepionką DTPCV. Przerwa pomiędzy dawkami - min. 4 tyg.</p>	<p>podana najszybciej, jak tylko jest to możliwe, po 6 tyg. życia; wczesne podanie szczepionki jest preferowane, jednak ci którzy się spóźnili zaszczepić dziecko w tym terminie mogą otrzymywać szczepinę bez względu na wiek; szczepienie u dzieci &gt;24 miesięcy nie jest zalecane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionki przeciwko rotawirusom można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami obecnymi w programie szczepień niemowląt</li> <li>• szczepionki przeciw rotawirusom są uważane za bezpieczne i dobrze tolerowane; istnieje jednak niskie ryzyko wystąpienia wgłobienia po szczepieniu (około 1-2 na 100 000 zaszczepionych niemowląt)</li> <li>• przeciwskazaniem do szczepienia przeciw rotawirusom jest ciężki niedobór odporności (w tym ciężki złożony niedobór odporności) oraz ciężka reakcja alergiczna (np. wstrząs anafilaktyczny) po podaniu poprzedniej dawki</li> <li>• należy zachować środki ostrożności, jeśli u dziecka w przeszłości występowały wady głębokie lub wady jelitowe, przewlekła choroba żołądkowo-jelitowa i ciężka ostra choroba</li> <li>• szczepienie należy odroczyć w przypadku występowania u dziecka ostrego zapalenia żołądka i jelit lub gorączki w umiarkowanej lub ciężkiej chorobie</li> <li>• stosowanie szczepień przeciw rotawirusom powinno być częścią kompleksowej strategii kontroli chorób biegunkowych poprzez zwiększenie skali zarówno profilaktyki (wyłącznie karmienie piersią przez 6 miesięcy, suplementacja witaminą A, bezpieczna woda pitna, higiena / mycie rąk mydłem i sanitacja), jak i leczenie (doustnego płynu nawadniającego o zmniejszonej osmolarności, suplementacja cynku i ciągłe karmienie)</li> </ul>

łącznie do tej pory szczepienia przeciwko rotawirusom wprowadzono, zgodnie z danymi WHO, do narodowych programów szczepień (w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia) w 101 krajach, a w kolejnych 11 krajach planuje się wprowadzić szczepienie w 2019 roku (dane WHO na dzień 6 czerwca 2019 r.). W Europie dotyczy to takich krajów jak: Armenia, Austria, Belgia, Bułgaria, Estonia, Finlandia, Grecja, Gruzja, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Mołdawia, Niemcy, Norwegia, Wielka Brytania oraz Włochy. W przypadku takich krajów jak Rosja i Szwecja wprowadzono regionalne programy szczepień przeciwko rotawirusom [36] (Rysunek 4).

**Rysunek 4. Szczepienia przeciwko rotawirusom na świecie w ramach narodowych programów szczepień – 101 krajów według regionów geograficznych (stan na 6.06.2019 r.) [36]**



Zgodnie z danymi z bazy VIEW-hub w blisko 76% krajów (w 74 spośród 98 krajów), gdzie wprowadzono szczepienia przeciwko rotawirusom do narodowego programu szczepień, stosuje się szczepionkę RV1 Rotarix®. Szczepienie z zastosowaniem szczepionki RV5 RotaTeq® wprowadzono w 14 krajach, w Indiach stosowana jest szczepionka RV1 Rotavac®, natomiast w 9 pozostałych krajach (Austria, Bahamy, Stany Zjednoczone, Filipiny, Łotwa, Belgia, Bułgaria, Niemcy oraz Włochy) program szczepień umożliwia zastosowanie jednej z dwóch szczepionek – szczepionki Rotarix® lub szczepionki RotaTeq® [37] (Tabela 6).

Tabela 6. Szczepienia przeciwko rotawirusom na świecie w ramach narodowych programów szczepień – 98 krajów według stosowanych szczepionek (dane WHO/VIEW-hub; stan na lipiec 2019 r.) [37, 38]

	Kraj	Region geograficzny #	Klasyfikacja Banku Światowego	Data wprowadzenia szczepień
<b>Rotarix®</b>				
1	Angola	Afryka	LMIC	04/28/2014
2	Botswana	Afryka	UMIC	07/03/2012
3	Burundi	Afryka	LIC	12/16/2013
4	Dżibuti	Afryka	LMIC	06/22/2014
5	Erytrea	Afryka	LIC	08/14/2014
6	Eswatini	Afryka	LMIC	05/12/2015
7	Etiopia	Afryka	LIC	11/07/2013
8	Gambia	Afryka	LIC	08/14/2013
9	Ghana	Afryka	LMIC	04/26/2012
10	Gwinea Bissau	Afryka	LIC	11/24/2015
11	Kamerun	Afryka	LMIC	03/28/2014
12	Kenia	Afryka	LMIC	07/01/2014
13	Kongo	Afryka	LMIC	04/24/2014
14	Lesoto	Afryka	LMIC	12/18/2017
15	Liberia	Afryka	LIC	04/25/2016
16	Madagascar	Afryka	LIC	05/05/2014
17	Malawi	Afryka	LIC	10/29/2012
18	Mauretania	Afryka	LMIC	12/06/2014
19	Mauritius	Afryka	UMIC	05/01/2015
20	Mozambik	Afryka	LIC	09/04/2015
21	Namibia	Afryka	UMIC	11/11/2014
22	Niger	Afryka	LIC	08/05/2014
23	Republika Południowej Afryki	Afryka	UMIC	08/01/2009
24	Rwanda	Afryka	LIC	05/25/2012
25	Senegal	Afryka	LIC	11/28/2014
26	Seszele	Afryka	HIC	09/01/2017
27	Sierra Leone	Afryka	LIC	03/28/2014
28	Sudan	Afryka	LMIC	07/18/2011
29	Tanzania	Afryka	LIC	12/06/2012
30	Togo	Afryka	LIC	06/19/2014
31	Uganda	Afryka	LIC	06/26/2018
32	Zambia	Afryka	LMIC	11/26/2013
33	Zimbabwe	Afryka	LIC	05/01/2014
34	Argentyna	Ameryka	HIC	01/05/2015
35	Boliwia	Ameryka	LMIC	08/01/2008
36	Brazylia	Ameryka	UMIC	07/01/2006
37	Dominikana	Ameryka	UMIC	07/04/2012
38	Ekwador	Ameryka	UMIC	01/01/2007
39	Gujana	Ameryka	UMIC	04/01/2010
40	Gwatemala	Ameryka	UMIC	01/01/2010
41	Haiti	Ameryka	LIC	04/27/2013

	Kraj	Region geograficzny #	Klasyfikacja Banku Światowego	Data wprowadzenia szczepień
42	Honduras	Ameryka	LMIC	05/01/2009
43	Kanada	Ameryka	HIC	12/01/2010
44	Kolumbia	Ameryka	UMIC	01/01/2009
45	Nikaragua	Ameryka	LMIC	05/01/2006
46	Panama	Ameryka	HIC	02/01/2006
47	Paragwaj	Ameryka	UMIC	01/01/2010
48	Peru	Ameryka	UMIC	01/01/2009
49	Salwador	Ameryka	LMIC	04/01/2006
50	Wenezuela	Ameryka	UMIC	01/01/2006
51	Afganistan	Azja	LIC	01/01/2018
52	Pakistan	Azja	LMIC	01/01/2017
53	Tajlandia	Azja	UMIC	09/01/2012
54	Armenia	Europa	UMIC	10/15/2012
55	Grecja	Europa	HIC	01/01/2011
56	Gruzja	Europa	LMIC	03/18/2013
57	Irlandia	Europa	HIC	12/01/2016
58	Luxemburg	Europa	HIC	01/01/2006
59	Mołdawia	Europa	LMIC	07/01/2012
60	Norwegia	Europa	HIC	09/01/2014
61	Wielka Brytania i Irlandia Północna	Europa	HIC	07/01/2013
62	Arabia Saudyjska	Środkowy Wschód	HIC	01/01/2013
63	Bahrain	Środkowy Wschód	HIC	01/01/2008
64	Irak	Środkowy Wschód	UMIC	01/01/2012
65	Jemen	Środkowy Wschód	LIC	08/01/2012
66	Katar	Środkowy Wschód	HIC	01/01/2009
67	Tadżykistan	Środkowy Wschód	LIC	01/05/2015
68	Uzbekistan	Środkowy Wschód	LMIC	06/16/2014
69	Zjednoczone Emiraty Arabskie	Środkowy Wschód	HIC	01/01/2014
70	Australia	Zachodni Pacyfik	HIC	01/01/2007
71	Fidzi	Zachodni Pacyfik	UMIC	10/29/2012
72	Kiribati	Zachodni Pacyfik	LMIC	08/05/2015
73	Nowa Zelandia	Zachodni Pacyfik	HIC	07/01/2014
74	Palau	Zachodni Pacyfik	HIC	12/01/2008
<b>Rotavac®</b>				
75	Indie	Azja	LIC	2006
<b>Rotarix® oraz RotaTeq®</b>				
76	Stany Zjednoczone	Ameryka	HIC	01/01/2006
77	Austria	Europa	HIC	01/01/2006
78	Belgia	Europa	HIC	01/01/2007
79	Łotwa	Europa	HIC	01/01/2015
80	Niemcy	Europa	HIC	01/01/2013
81	Włochy	Europa	HIC	01/01/2013
82	Bahamy	Ameryka	HIC	01/01/2017

Kraj		Region geograficzny #	Klasyfikacja Banku Światowego	Data wprowadzenia szczepień
83	Bułgaria	Europa	UMIC	10/20/2017
84	Filipiny	Zachodni Pacyfik	LMIC	04/01/2012
<b>Rotateq®</b>				
85	Burkina Faso	Afryka	LIC	10/31/2013
86	Jordania	Afryka	UMIC	03/01/2015
87	Libia	Afryka	UMIC	10/01/2013
88	Mali	Afryka	LIC	01/14/2014
89	Maroko	Afryka	LMIC	10/20/2010
90	Wybrzeże Kości Słoniowej	Afryka	LMIC	03/01/2017
91	Wyspy Świętego Tomasza i Książęca	Afryka	LMIC	09/22/2016
92	Meksyk	Ameryka	UMIC	01/01/2007
93	Estonia	Europa	HIC	07/01/2014
94	Finlandia	Europa	HIC	09/01/2009
95	Szwecja	Europa	HIC	01/01/2014
96	Izrael	Środkowy Wschód	HIC	01/01/2010
97	Mikronezja	Zachodni Pacyfik	LMIC	04/01/2008
98	Wyspy Marshalla	Zachodni Pacyfik	UMIC	01/01/2009

# - z uwzględnieniem podziału krajów na regiony geograficzne przyjętego przez WHO (progi dochodu określone na 2019 r.); **LIC** – kraje o niskim dochodzie narodowym ( $\leq 995$  \$ / osoba); **LMIC** - kraje o średnio-niskim dochodzie narodowym (996 – 3 895 \$ / osoba); **UMIC** - kraje o średnio-wysokim dochodzie narodowym (3 896 – 12 055 \$ / osoba); **HIC** - kraje o wysokim dochodzie narodowym ( $\geq 12 056$  \$ / osoba)

Poniżej w tabeli (Tabela 7) zestawiono dane dotyczące schematów szczepień przeciwko rotawirusom stosowanych w poszczególnych krajach europejskich na podstawie danych ECDC [25].

Tabela 7. Stosowane schematy szczepienia przeciwko rotawirusom w Europie – dane ECDC [25]

Kraj	tydz. życia	miesiąc życia					
	6	2	3	4	5	6	7
Austria		ROTA					
Belgia		ROTA	ROTA	ROTA <sup>1</sup>			
Bułgaria							
Chorwacja							
Cypr							
Czechy	ROTA <sup>2</sup>	ROTA <sup>2</sup>	ROTA <sup>2</sup>				
Dania							
Estonia		ROTA	ROTA	ROTA <sup>3</sup>			
Finlandia		ROTA	ROTA		ROTA		
Francja							
Niemcy	ROTA	ROTA	ROTA <sup>4</sup>				
Grecja		ROTA		ROTA		ROTA	

Kraj	tydz. życia	miesiąc życia						
	6	2	3	4	5	6	7	
Węgry								
Islandia								
Irlandia		ROTA		ROTA				
Włochy			ROTA <sup>5</sup>					
Łotwa		ROTA		ROTA		ROTA <sup>6</sup>		
Liechtenstein								
Litwa		ROTA		ROTA		ROTA		
Luxemburg		ROTA	ROTA					
Malta								
Holandia								
Norwegia	RV1 <sup>7</sup>		RV1 <sup>7</sup>					
Polska	ROTA							
Portugalia								
Rumunia								
Słowacja								
Słowenia								
Hiszpania								
Szwecja								
Wielka Brytania		ROTA	ROTA					
	Rekomendacja w populacji ogólnej							
	Szczepienie niefinansowane ze środków publicznych w ramach powszechnego PSO							

1. liczba dawek zależna od zastosowanego produktu leczniczego
2. tylko rekomendowane - szczepienie przeciw rotawirusom niefinansowane ze środków publicznych w ramach powszechnego PSO
3. trzecia dawka tylko dla szczepionki pięciowalentnej
4. dawka opcjonalna w zależności od zastosowanego produktu leczniczego
5. 2 lub 3 dawki w zależności od zastosowanego produktu leczniczego
6. w zależności od zastosowanego produktu leczniczego może być konieczne zastosowanie 3 dawki
7. dla urodzonych od dnia 1 września 2014 r. - dwie dawki stosowane w 6 tygodniu i 3 miesiącu życia

Są kraje, w których wskaźnik wyszczepialności jest bardzo wysoki (np. Finlandia i Belgia - około 80-90%). W niektórych krajach szczepionka jest częściowo refundowana i wskaźnik ten jest niższy. W innych, w tym w Polsce, szczepienia są zalecane, ale nierefundowane ze środków publicznych. Dlatego też wyszczepialność jest znacznie niższa (obecnie poziom wyszczepialności w Polsce wynosi 27%) [42].

Poniżej (Tabela 8) zestawiono dane WHO odnośnie do poziomu wyszczepialności populacji szczepionką przeciwko rotawirusom (cały cykl szczepienia oraz pierwsza dawka) dla krajów, dla których dostępne były dane co najmniej dla jednego roku w okresie lat 2008-2018 [39].



Tabela 8. Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko rotawirusom – pełny cykl (dane WHO) [39]#

	Kraj	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
1	Afganistan	60										
2	Angola	75	68	69	65	18						
3	Argentyna	73	88	75	61							
4	Armenia	93	94	94	93	91	90					
5	Australia			87	85	84	84	84	85			81
6	Austria										61	47
7	Bahamy	70	90	11	10	10			3			
8	Bahrain	98	97	98	97	97	97	96	96	59	90	0
9	Belgia	87	87	87	88	86	86	86		77	77	
10	Boliwia	87	84	87	89	85	77	76	80	76	65	40
11	Botswana	74	72	77	70	82	78	74				
12	Brazylia	80	70	88	94	92	93	86	87	83	86	81
13	Burkina Faso	91	91	91	91	91	9					
14	Burundi	92	93	96	96	96						
15	Kamerun	78	83	80	73	46						
16	Kanada	79										
17	Kolumbia	90	90	90	91	89	87	87	78	74	82	
18	Kongo	83	80	66	80	60						
19	Wybrzeże Kości Słoniowej	73	54									
20	Dżibuti	87	86	72	86							
21	Dominikana	82	82	75	83	86	69	34				
22	Ekwador	85	84	80	78	81	83	99*	99*	99*	97	82
23	Salwador	82	84	93	93	96	92	93	90	90	62	83
24	Erytrea	96	96	96	96	75						
25	Estonia	87	89	87	66	35						
26	Eswatini	90	86	95	72							
27	Etiopia	93	94	94	93	70						
28	Fidzi	86	82	93	94	91	85					
29	Finlandia	82	80	84	91		93					
30	Gambia	93	93	95	97	92	90					
31	Gruzja	79	76	75	72	69	56					
32	Niemcy		68	67								
33	Ghana	94	97	94	88	98	87	77				
34	Grecja	20	20	20	20	20						
35	Gwatemala	87	80	82	79	54	88	81	71	38		
36	Guinea-Bissau	85	82	61								
37	Guyana	91	97	96	96	95	94	91	77	38		
38	Haiti	73	68	60	55	40						
39	Honduras	92	91	99*	99*	85	87	87	99*	98	82	
40	Indie	73	69	65								
41	Irak	60	63		34	51	52	31				
42	Irlandia	89										
43	Izrael		81	81	80	81	80	82				
44	Włochy	17	13									
45	Jordania	93	96	97	88							
46	Kenia	78	67	74	66	38						
47	Kiribati	97	91	79	70							
48	Kuwejt		3									
49	Łotwa	79	78	83	68							
50	Lesoto	70										
51	Liberia	87	87	48								
52	Libia	97	97	97	97	97						

	Kraj	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
53	Litwa	1										
54	Luxemburg		89	89	89	89	89	89				
55	Madagaskar	89	88	89	80	50						
56	Malawi	90	85	81	84	60	81	7				
57	Mali	59	73	73	33	13						
58	Wyspy Marszala	42	46	38	90	44	45	60		25	71	
59	Mauretania	89	89	86	56	5						
60	Mauritius	95	90	92	66							
61	Meksyk	77	70	72	81	85	81	99	98	90	93	99*
62	Mikronezja	52	35	35	46	45	33	45	40	70		
63	Maroko	99*	99*	99*	90	90	90	88	80	2		
64	Mozambik	90	94	76	59							
65	Namibia	92	86	86	87							
66	Nowa Zelandia	86	89	66								
67	Nikaragua	99*	99*	99*	99*	99*	99*	99*	98	98	94	89
68	Niger	82	89	84	70	19						
69	Niue	99*	99*	74								
70	Norwegia	93										
71	Pakistan	58	24	20								
72	Palau	93	95	98	97	99*	99	89	89	76	15	
73	Panama	95	94	92	87	87	87	92	95	89	78	74
74	Paragwaj	79	81	79	79	72	70	71	72	57		
75	Peru	85	85	87	87	86	86	91	84	75	41	3
76	Filipiny				82	12	97	19				
77	Katar	95	93	99*	92	90	97	90	93	55	59	
78	Mołdawia	75	65	71	62	69	65	93				
79	Rwanda	98	99*	98	99*	98	99*	99				
80	Wyspy Świętego Tomasza i Książęca	95	95	54								
81	Arabia Saudyjska	97	97	95	95	94	84					
82	Senegal	63	94	93	83							
83	Seszele	99	96									
84	Sierra Leone	96	92	95	85	70						
85	Singapore				57							
86	RPA	80	81	91	95	94	89	89	85	60	17	0
87	Sudan	94	95	90	84	86	80	75	64			
88	Tadżykistan	96	97	96	85							
89	Togo	89	90	90	85	35						
90	Uganda	36										
91	Zjednoczone Emiraty Arabskie	99	90	92	99*	82						
92	UK i Irlandia Pn.	91	90	90	89							
93	Tanzania	98	97	96	98	97	85					
94	USA	73	73	73	72	72	73	69	67	58	44	
95	Uzbekistan	84	99*	99*	95	99*						
96	Wenezuela		18	47	84	76	77	76	66	49	54	50
97	Jemen	79	83	74	67	72	71	23				
98	Zambia	91	96	99	82	73						
99	Zimbabwe	90	91	91	96	82						

\* - wyszczepialność powyżej 99,5%

Tabela 9. Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko rotawirusom – pierwsza dawka (dane WHO) [39]#

	Kraj	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
1	Afganistan	75										
2	Angola	88	82	85	81	34						
3	Argentyna	81	87	85	83							
4	Armenia	95	96	95	95	94	92					
5	Australia							84				
6	Austria											67
7	Bahamy	94	93	8	11	12			5			
8	Bahrain	98	97	98	97	98	98	99	97	71	87	17
9	Belgia	90	90	90	91	89	89	89		82	82	
10	Boliwia	88	88	90	93	90	81	80	85	83	80	95
11	Botswana	84	77	90	82	98	96	99*				
12	Brazylia	82	88	91	99*	91		99	97	93	94	94
13	Burkina Faso	96	91	95	95	95	31					
14	Burundi	94	94	97	97	98	14					
15	Kamerun	89	89	87	81	58						
16	Kolumbia	89	90	90	90	89	86	88	80	76	78	
17	Kongo	83	80	72	80	70						
18	Wybrzeże Kości Słoniowej	79	89									
19	Dżibuti	91	89	74	90							
20	Dominikana	92	93	87	94	96	81	59				
21	Ekwador	85	83	81	81	84	85	99*	99*	99*	99*	99*
22	Salwador	82	83	91	95	97	92	93	90	90	77	85
23	Erytrea	97	97	97	98	77						
24	Estonia	88	89	88	67	61						
25	Eswatini	92	90	96	74							
26	Etiopia	99*	99	99*	98	80						
27	Fidzi	90	84	95	98	91	90					
28	Finlandia	93	93	93			94					
29	Gambia	94	94	99	98	96	90					
30	Gruzja	85	81	79	80	77	74					
31	Niemcy		79	78	78							
32	Ghana	96	99	94	92	99*	92	86				
33	Grecja	25	25	25	25	25						
34	Gwatemala	94	87	94	99	65	99*	99*	81	30		
35	Guinea-Bissau	92	89	74								
36	Guyana	93	97	97	94	99	97	95	82	70		
37	Haiti	81	74	68	65	71						
38	Honduras	93	92	99*	99*	85	87	87	99*	99*	98	
39	Indie	79	69	75								
40	Irak	60	73	64	55	60	68	65				
41	Izrael		93									
42	Włochy				7							
43	Jordania	94	99	97	93							
44	Kenia	80	76	80	75	62						
45	Kiribati	99*	93	82	98							
46	Kuwejt		37									
47	Łotwa	90	90	87	80							
48	Lesoto	78										
49	Liberia	99	99	73								
50	Libia	98	99	98	98	98						
51	Litwa	33										
52	Luxemburg		91	91	91		91					

	Kraj	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
53	Madagaskar	95	94	96	87	67						
54	Malawi	95	90	85	88	89	87	19				
55	Mali	98	91	90	62	20						
56	Wyspy Marszala	75	78	73	95	65	71	73		46	82	
57	Mauretania	95	95	95	73	6						
58	Mauritius	96	94	96	74							
59	Meksyk	89	89	91	97		90		99	96	97	99*
60	Mikronezja	68	67	64	46	56	59	59	62	80		
61	Maroko	99*	99*	99*	97	95	95	91	87	17		
62	Mozambik	95	99	88	99*							
63	Namibia	86	86	87	91	61						
64	Nowa Zelandia	90	91	67								
65	Nikaragua	99*	99*	99*	99*	99	99*	99*	99*	99*	99	98
66	Niger	88	96	91	79	31						
67	Niue	99*	99*	74								
68	Norwegia	95										
69	Pakistan	67	32	33								
70	Palau	98	99	98	99*	99*	99*	99*	98	89	34	
71	Panama	99*	99*	99*	98	96	93	99*	99*	99*	97	91
72	Paragwaj	80	83	81	83	75	71	74	74	69		
73	Peru	89	88	92	95	96	95	98	90	89	59	6
74	Filipiny				87	21	95	46				
75	Katar	99	98	99*	92	90	97	90	98	55	59	
76	Mołdawia	80	69	69	66	75	72	94				
77	Rwanda	98	99*	99	99*	99	99*	99*				
78	Wyspy Świętego Tomasza i Książęca	97	96	99								
79	Arabia Saudyjska	96	98	97	97	96	96					
80	Senegal	82	96	97	91	6						
81	Seszele	99	95									
82	Sierra Leone	98	98	97	90	85						
83	Singapore				58							
84	RPA	84	85			96		98	98	78	29	
86	Sudan	99	99*	94	89	90	86	81	92			
87	Tadżykistan	97	98	97	94							
88	Togo	92	92	92	90	35						
89	Uganda	62										
90	Zjednoczone Emiraty Arabskie	96	94	95	99*	99*						
91	Tanzania	99	99	99	99	99	95					
92	USA	88	88	88	87		83			74		
93	Uzbekistan	92	99*	99*	97	99*						
94	Wenezuela		21	67	90	81	83	83	76	65	55	50
95	Jemen	84	86	78	73	79	79	35				
96	Zambia	94	99	99	90	80						
97	Zimbabwe	94	94	95	97	94						

## 4. Oceniana interwencja i możliwe komparatory

Poniżej w tabelach (Tabela 10, Tabela 11) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące dostępnych szczepionek przeciw rotawirusom - ocenianej interwencji - Rotarix® (RV1; szczepionka monowalentna zawierająca ludzki szczep rotawirusa G1P[8]) [16] oraz komparatora - RotaTeq® (RV5; szczepionka pentawalentna pochodzenia ludzko-bydłęcego). Oba produkty zarejestrowano na rynku europejskim w 2006 roku [17]. Obie szczepionki są podawane doustnie - pierwsza z nich w schemacie 2-dawkowym, natomiast druga w schemacie 3-dawkowym. 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.

Inna szczepionka przeciwko rotawirusom - szczepionka Rotashield® (szczepionka zawierająca reasortant rotawirusa pochodzącego od człowieka i małpy *rhesus*) - została wycofana pod koniec lat 90-tych i nie jest stosowana na terenie Unii Europejskiej [18]. Dodatkowo dostępne są dwie indyjskie szczepionki Rotavac® i Rotasiil®, jednak nie są one zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej.

Żadna ze szczepionek przeciwko rotawirusom nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (z wyjątkiem możliwości finansowania ze środków publicznych w ramach samorządowych programów polityki zdrowotnej – rozdział 3.1) i brak innych metod profilaktycznych zapobiegających zakażeniom rotawirusem finansowanych ze środków publicznych. Brak zatem refundowanej/finansowanej ze środków publicznych technologii opcjonalnej dla szczepionki Rotarix®. Jediną technologią opcjonalną dla szczepionki Rotarix® jest natomiast szczepionka RotaTeq®.

Tabela 10. Zestawienie dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko rotawirusom [19]

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kategoria dostępności	Podmiot odpowiedzialny / Wytwórca	Kod EAN	Refundacja / Rekomendacja AOTMiT
Rotarix	Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej	-	1 fiol. + 1 amp.-strzyk. z rozp.	Rp	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	5909990572670	NIE / NIE
				5 fiol. + 5 amp.-strzyk. z rozp.			5909990572687	NIE / NIE
				10 fiol. + 10 amp.-strzyk. z rozp.			5909990572694	NIE / NIE
				25 fiol. + 25 amp.-strzyk. z rozp.			5909990572700	NIE / NIE
		zawiesina doustna	-	1 op. 1,5 ml			5909990657377	NIE / NIE
				1 tubka 1,5 ml			5909990657414	NIE / NIE
				5 op. 1,5 ml			5909990657384	NIE / NIE
				10 op. 1,5 ml			5909990657391	NIE / NIE
				10 tubek 1,5 ml			5909990657421	NIE / NIE
				25 op. 1,5 ml			5909990657407	NIE / NIE
				50 tubek 1,5 ml			-	NIE / NIE
				50 tubek 1,5 ml			5909990657438	NIE / NIE
		RotaTeq	roztwór doustny	-			1 tubka 2 ml	Rp
10 tubek po 2 ml	5909990609284				NIE / NIE			

Tabela 11. Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych - Rotarix® i RotaTeq®

Cecha	Rotarix® [16]	RotaTeq® [17]
<b>Nazwa produktu leczniczego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Rotarix proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej</li> <li>Rotarix zawiesina doustna w aplikatorze doustnym</li> <li>Rotarix zawiesina doustna w miękkiej tubce</li> <li>Rotarix zawiesina doustna w 5 miękkich tubkach (5 pojedynczych dawek) połączonych łącznikiem</li> </ol> <p>Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa</p>	<p>RotaTeq, roztwór doustny</p> <p>Szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa</p>
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Rotarix proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej</li> </ol> <p>Po rekonstytucji, 1 dawka (1 ml) zawiera:</p> <p>Ludzki rotawirus szczep RIX4414 (żywy, atenuowany)* nie mniej niż <math>10^{6,0}</math> CCID<sub>50</sub></p> <p>*Produkowany na linii komórek Vero</p> <p><i>Substancje pomocnicze o znanym działaniu:</i></p> <p>Szczepionka zawiera:</p> <p>9 mg sacharozy i 13,5 mg sorbitolu</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Rotarix zawiesina doustna w aplikatorze doustnym</li> <li>Rotarix zawiesina doustna w miękkiej tubce</li> <li>Rotarix zawiesina doustna w 5 miękkich tubkach</li> </ol> <p>1 dawka (1,5 ml) zawiera:</p> <p>Ludzki rotawirus szczep RIX4414 (żywy, atenuowany)* nie mniej niż <math>10^{6,0}</math> CCID<sub>50</sub></p> <p>*Produkowany na linii komórek Vero</p> <p><i>Substancje pomocnicze o znanym działaniu:</i></p> <p>Szczepionka zawiera 1073 mg sacharozy.</p>	<p>Jedna dawka (2 ml) zawiera:</p> <p>rotawirus typu* G1 - nie mniej niż <math>2,2 \times 10^6</math> IU<sup>1,2</sup></p> <p>rotawirus typu* G2 - nie mniej niż <math>2,8 \times 10^6</math> IU<sup>1,2</sup></p> <p>rotawirus typu* G3 - nie mniej niż <math>2,2 \times 10^6</math> IU<sup>1,2</sup></p> <p>rotawirus typu* G4 - nie mniej niż <math>2,0 \times 10^6</math> IU<sup>1,2</sup></p> <p>rotawirus typu* P1A[8] - nie mniej niż <math>2,3 \times 10^6</math> IU<sup>1,2</sup></p> <p>* reasortanty ludzko-bydłęce rotawirusa (żywe), wytwarzane w hodowli komórek linii Vero.</p> <p><sup>1</sup>Jednostki infekcyjne (ang. <i>Infectious Units</i>)</p> <p><sup>2</sup>Jako dolna granica przedziału ufności (p = 0,95)</p> <p><i>Substancja pomocnicza o znanym działaniu:</i></p> <p>Szczepionka zawiera 1080 mg sacharozy.</p>
<b>Postać farmaceutyczna</b>	<p>Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej.</p> <p>Proszek jest koloru białego.</p> <p>Rozpuszczalnik jest mętnym płynem z wolno wytrącającym się białym osadem oraz bezbarwnym supernatantem.</p>	<p>Roztwór doustny</p> <p>Jasnożółty, przezroczysty płyn, który może mieć różowy odcień</p>

Cecha	Rotarix® [16]	RotaTeq® [17]
	Zawiesina doustna. Rotarix jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.	
<b>Wskazania do stosowania</b>	Szczepionka Rotarix jest wskazana do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6. do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.  Stosowanie szczepionki Rotarix powinno opierać się na oficjalnych zaleceniach.	RotaTeq jest wskazany do czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.  RotaTeq należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Cykl szczepień składa się z dwóch dawek. Pierwszą dawkę można podać po ukończeniu 6. tygodnia życia. Odstęp pomiędzy dawkami powinien wynosić przynajmniej 4 tygodnie. Dwudawkowy cykl szczepienia musi zostać ukończony przed upływem 24. tygodnia życia dziecka, ale najlepiej, aby został ukończony przed 16. tygodniem życia.</p> <p>Rotarix można podawać według tego schematu także wcześniakom, urodzonym nie wcześniej niż po 27 tygodniu ciąży.</p> <p>W badaniach klinicznych rzadko obserwowano podanie niepełnej dawki szczepionki z powodu wyplucia jej przez dziecko czy zwrócenia z pokarmem, a w przypadku wystąpienia takich okoliczności drugiej dawki dzieciom nie podawano. Jednakże w sytuacji, gdy dziecko wypluje lub zwróci większą część dawki szczepionki z pokarmem, w czasie tej samej wizyty można podać pojedynczą dawkę zastępczą.</p> <p>Zalecane jest, aby u dzieci, które jako pierwszą dawkę otrzymały Rotarix, dwudawkowy schemat szczepienia został ukończony również szczepionką Rotarix. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania, immunogenności lub skuteczności szczepienia, w którym jako pierwsza dawka zostałaby podany Rotarix, a jako druga dawka inna szczepionka przeciwko rotawirusom lub też odwrotnie.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Szczepionka Rotarix nie powinna być podawana dzieciom w wieku powyżej 24 tygodni.</p>	<p><b>Dzieci od urodzenia do 6. tygodnia życia</b> RotaTeq nie jest wskazany do stosowania w tej podgrupie dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RotaTeq u dzieci od urodzenia do 6. tygodnia życia.</p> <p><b>Dzieci w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni.</b> Cykl szczepień składa się z trzech dawek. Pierwszą dawkę można podać w wieku od 6 tygodni, lecz nie później niż w 12. tygodniu życia. RotaTeq może być podawany przedwcześnie urodzonym niemowlętom pod warunkiem, że okres ciąży wynosił co najmniej 25 tygodni. Pierwszą dawkę szczepionki RotaTeq niemowlęta te powinny otrzymać co najmniej sześć tygodni po urodzeniu. Należy zachować przerwy między dawkami wynoszące przynajmniej 4 tygodnie. Zaleca się, aby trzydawkowy cykl szczepień podać przed ukończeniem 20.–22. tygodnia życia. W razie konieczności trzecią (ostatnią) dawkę można podać przed ukończeniem 32. tygodnia życia. Z powodu braku danych dotyczących zamiennego stosowania szczepionki RotaTeq z inną szczepionką przeciw rotawirusowi, zaleca się, aby niemowlętom, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki RotaTeq w celu uodpornienia przeciw rotawirusowi, podawać następne dawki tej samej szczepionki. W przypadku zaobserwowania lub przypuszczenia, że została połknięta niepełna dawka (np. dziecko wypluje lub zwróci szczepionkę) można powtórzyć dawkę podczas tej samej wizyty, jednakże nie było to badane w badaniach klinicznych. Jeśli problem się powtórzy, nie należy podawać dodatkowej dawki. Nie zaleca się podawania kolejnych dawek szczepionki po zakończeniu cyklu szczepień składającego się z 3 dawek.</p> <p><b>Dzieci w wieku od 33 tygodni do 18 lat</b> RotaTeq nie jest wskazany do stosowania w tej podgrupie dzieci i młodzieży.</p>



Cecha	Rotarix® [16]	RotaTeq® [17]
Sposób podawania	Szczepionka Rotarix jest przeznaczona wyłącznie do stosowania <b>doustnego</b> . <b>Szczepionki Rotarix w żadnym przypadku nie wolno wstrzykiwać.</b>	RotaTeq jest przeznaczony wyłącznie do podawania <b>doustnego</b> . W ŻADNYM WYPADKU NIE NALEŻY WSTRZYKIWAĆ szczepionki RotaTeq. RotaTeq może być podawany niezależnie od pokarmów, płynów lub mleka matki.
Właściwości farmakodynamiczne	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw rotawirusom, żywa kod ATC: J07BH01	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciwwirusowe kod ATC: J07BH02
Odpowiedź immunologiczna	Mechanizm immunologiczny, za pomocą którego Rotarix chroni przed zapaleniem żołądka i jelit nie został ostatecznie wyjaśniony. Zależność pomiędzy poziomem przeciwciał powstającym po szczepieniu, a ochroną przed zapaleniem żołądka i jelit wywołanym przez rotawirus nie została ustalona.	Mechanizm immunologicznego działania szczepionki RotaTeq zapobiegającej wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem nie jest całkowicie poznany. W przypadku szczepionek przeciw rotawirusom jeszcze nie potwierdzono korelacji pomiędzy odpowiedzią immunologiczną a ochroną przed zachorowaniem.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgia	MSD VACCINS 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francja
Data wydania i numer pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL	21 lutego 2006 r. EU/1/05/330/001; EU/1/05/330/002; EU/1/05/330/003; EU/1/05/330/004; EU/1/05/330/005; EU/1/05/330/006; EU/1/05/330/007; EU/1/05/330/008; EU/1/05/330/009; EU/1/05/330/010; EU/1/05/330/011; EU/1/05/330/012	27 czerwca 2006 r. EU/1/06/348/001; EU/1/06/348/002
Data zaaprobowania szczepionki przez FDA	3 kwietnia 2008 r. FDA zaaprobowwała szczepionkę Rotarix® w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem (typ G1 i typ nie-G1: G3, G4 i G9) u niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni [20]	3 lutego 2006 r. FDA zaaprobowwała szczepionkę RotaTeq® w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem (serotypy G1, G2, G3, G4) u niemowląt w wieku od 6 do 32 tyg. i w schemacie 3-dawkowym [21]
Dostępność i stan finansowania w Polsce	Szczepionka zalecana zgodnie z PSO na rok 2019. Brak finansowania ze środków publicznych z wyjątkiem możliwości finansowania w ramach programów polityki zdrowotnej przez samorząd terytorialny.	Szczepionka zalecana zgodnie z PSO na rok 2019. Brak finansowania ze środków publicznych z wyjątkiem możliwości finansowania w ramach programów polityki zdrowotnej przez samorząd terytorialny.

## 5. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych / refundacyjnych dotyczących stosowania u dzieci dostępnych na rynku szczepionek przeciwko rotawirusom (Rotarix® oraz RotaTeq®) wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA:

- AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska),
- JCVI - *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (Wielka Brytania),
- SMC - *Scottish Medicines Consortium* (Szkocja),
- AWMSG - *All Wales Medicines Strategy Group* (Walia),
- CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada),
- PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Australia),
- PTAC - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (Nowa Zelandia),
- HAS - *Haute Autorite de Sante* (Francja).

W tabeli poniżej (Tabela 12) przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji i decyzji finansowych. Spośród wybranych instytucji PBAC, JCVI, PTAC i HAS wydały opinie lub rekomendacje odnośnie do stosowania i/lub finansowania ze środków publicznych zarówno szczepionki Rotarix®, jak również szczepionki RotaTeq®, natomiast AOTMiT wydała do tej pory rekomendację dotyczącą szczepionki RotaTeq®. Rekomendacje oraz opinie tych instytucji zostały opisane szczegółowo poniżej. W przypadku pozostałych instytucji, w tym szkockiej, walijskiej i kanadyjskiej, nie odnaleziono odpowiednich rekomendacji lub decyzji finansowych. Należy jednak zaznaczyć, iż szczepienia przeciwko rotawirusom w wielu krajach są finansowane całkowicie lub częściowo ze środków publicznych w ramach narodowych programów szczepień (rozdział 3.2).

**Tabela 12. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom**

Agencja / instytucja	Rotarix®	RotaTeq®
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska)	brak rekomendacji	<b>negatywna rekomendacja</b> (28 lipca 2014 r.) [2, 3]
JCVI - <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i> (Wielka Brytania)	<b>negatywna rekomendacja</b> (luty 2009 r.) [5]  (przy założonych cenach szczepionek, wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom oceniono jako nieopłacalne kosztowo)  Ostatecznie w lipcu 2013 roku szczepionka Rotarix® została uwzględniona w narodowym programie szczepień	<b>negatywna rekomendacja</b> (luty 2009 r.) [5]  (przy założonych cenach szczepionek, wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom oceniono jako nieopłacalne kosztowo)
SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja)	brak rekomendacji	brak rekomendacji
AWMSG - <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (Walia)	brak rekomendacji	brak rekomendacji
CADTH - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada)	brak rekomendacji	brak rekomendacji
PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (Australia)	<b>pozytywna rekomendacja</b> (listopad 2006 r.) [8]	<b>pozytywna rekomendacja</b> (listopad 2006 r.) [9]
PTAC - <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (Nowa Zelandia)	<b>pozytywna rekomendacja</b> (marzec 2013 r.) [10]	<b>pozytywna rekomendacja</b> (marzec 2013 r.) [10]
HAS - <i>Haute Autorite de Sante</i> (Francja)	<b>opinia dot. wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia szczepień</b> (wskazująca na znaczny wzrost wydatków płatnika) (12 marzec 2014 r.) [12]	<b>opinia dot. wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia szczepień</b> (wskazująca na znaczny wzrost wydatków płatnika) (12 marzec 2014 r.) [12]

Oceniana technologia medyczna (Rotarix®) nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT w zakresie wniosku refundacyjnego. W dniu 28 lipca 2014 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała natomiast stanowisko w sprawie oceny szczepionki RotaTeq® we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, w którym uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RotaTeq®. Prezes AOTMiT przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości AOTMiT i wydał rekomendację, w której nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego RotaTeq® we wnioskowanym wskazaniu (Tabela 13).

W dniu 11 kwietnia 2019 r. MZ zlecił AOTMiT, na podstawie art. 31 ca Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135), przygotowanie rekomendacji dotyczącej zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko rotawirusom, gdzie koszt zakupu preparatu do szczepienia będzie finansowany ze środków budżetowych będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia (zlecenie MZ do AOTMiT nr 77/2019).

**Tabela 13. Rekomendacje/stanowiska AOTMiT dotyczące stosowania szczepionek przeciw rotawirusom**

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja / Stanowisko	Uzasadnienie / Uwagi
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 226/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny szczepionki RotaTeq (szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa) (kod EAN: 5909990609277) we wskazaniu czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem [2]</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RotaTeq</b> (szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa) (kod EAN: 5909990609277) we wskazaniu czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań wskazują na dobrze udokumentowaną skuteczność szczepionki jedynie w pierwszym i drugim sezonie epidemiologicznym i w okresie do 2 lat po szczepieniu. Wysoka cena leku (powyżej progu efektywności kosztowej), przy stosunkowo niedużym zagrożeniu życia w przypadku infekcji oraz przy nierefundowaniu innych szczepionek zapobiegających infekcjom o znacznie poważniejszych konsekwencjach zdrowotnych. Wnioskowana szczepionka jest refundowana w nielicznych krajach UE, w tym jedynie jednym o PKB per capita zbliżonym do Polski.</p> <p><u>Uwagi Rady:</u> Wskazane jest stworzenie przez Ministerstwo Zdrowia, w porozumieniu z ekspertami, listy priorytetów w zakresie refundacji szczepionek.</p>
<p>Rekomendacja nr 177/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RotaTeq, roztwór doustny, 1 tubka 2 ml, EAN 5909990609277, czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem [3]</p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RotaTeq</b>, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, jedna dawka zawiera: rotawirus typu G1 nie mniej niż <math>2,2 \times 10^6</math> IU; rotawirus typu G2 nie mniej niż <math>2,8 \times 10^6</math> IU; rotawirus typu G3 nie mniej niż <math>2,2 \times 10^6</math> IU; rotawirus typu G4 nie mniej niż <math>2,0 \times 10^6</math> IU; rotawirus typu P1A[8] nie mniej niż <math>2,3 \times 10^6</math> IU, EAN: 5909990609277, we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RotaTeq (szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa) (kod EAN: 5909990609277) we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.</p> <p>Wyniki badań wskazują na dobrze udokumentowaną skuteczność szczepionki jedynie w pierwszym i drugim sezonie epidemicznym. Wysoki koszt szczepionki (wartość ICUR z perspektywy NFZ + pacjent powyżej progu efektywności kosztowej), przy stosunkowo niedużym zagrożeniu życia w przypadku infekcji oraz przy nierefundowaniu innych szczepionek zapobiegających infekcjom o znacznie poważniejszych konsekwencjach zdrowotnych stanowi podstawę do ostrożnych decyzji dotyczących refundowania technologii ze środków publicznych.</p> <p>Wnioskowana szczepionka jest refundowana w nielicznych krajach UE, w tym jedynie w jednym o PKB per capita zbliżonym do Polski.</p>

Dodatkowo AOTMiT od 2010 roku, tak jak wskazano wcześniej, wydaje opinie w sprawie samorządowych programów polityki zdrowotnej nadesłanych przez jednostki samorządu terytorialnego, w tym programów ukierunkowanych na profilaktykę zakażeń rotawirusami. Zestawienie wydanych przez Prezesa AOTMiT opinii o projektach programów polityki zdrowotnej ukierunkowanych na szczepienia przeciwko rotawirusom przedstawiono w rozdziale 3.1.

W tabelach poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego, do którego z prośbą o opinię zwróciła się AOTMiT w trakcie oceny analiz HTA dla produktu leczniczego RotaTeq® (Tabela 14, Tabela 15).

Tabela 14. Opinia eksperta klinicznego dotycząca interwencji stosowanych we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami [4]

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej</p>	<p>Obecnie w Polsce stosowane są dwie szczepionki przeciw rotawirusom, wyłącznie w ramach odpłatnych szczepień zalecanych. Dostępne są dwa preparaty, z których jeden podaje się w schemacie dwu- a drugi (obecnie opiniowany) w schemacie 3-dawkowym. Skuteczność obu jest porównywalna.</p>	<p>Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciw rotawirusom powinno spowodować istotne zmniejszenie zapadalności na zakażenia rotawirusowe, zmniejszy zatem liczbę hospitalizacji z tego powodu, zwłaszcza wśród niemowląt i małych dzieci, a także wpłynie na mniejszą liczbę zachorowań wymagających postępowania ambulatoryjnego.</p>	<p>Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia w powyższym zakresie, dostępne szczepionki (...) są pełnopłatne dla rodziców, zaś jedynie szczepienie przeprowadzone jest w ramach nieodpłatnej wizyty refundowanej przez NFZ.</p>	<p>Wyniki kilkunastu badań wskazują, że skuteczność obu szczepionek stosowanych zgodnie z zalecanym schematem jest podobna i bardzo duża. W Europie kompletne szczepienie niemowląt w pierwszym półroczu życia szczepionką Rotarix zmniejszyło w ciągu 2 lat ryzyko zachorowania na pozaszpitalną biegunkę rotawirusową o 79%, a szczepionką RotaTeq zmniejszyło w ciągu 2 lat ryzyko zachorowania na pozaszpitalną biegunkę rotawirusową o 68%. Z uwagi na różnice metodologiczne badań nad szczepionkami uzyskanymi osobno dla ich wyników nie można bezpośrednio porównywać. W wytycznych europejskich ESPID i ESPGHAN, jak i w zaleceniach ACIP stwierdzono, że do profilaktyki choroby rotawirusowej można wybrać dowolną z dwóch szczepionek, ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo.</p>	<p>Szczepienia przeciw rotawirusom są porównywalne skutecznie (jak w kolumnie „Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą (...)”)</p>

Tabela 15. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania szczepionki Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem [4]

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. n. med.</b> <b>Mieczysława Czerwionka-Szaflarska</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej</p>	<p>Zakażenia rotawirusowe są istotnym problemem zdrowia publicznego, dotyczącym większość małych dzieci. Od kilku lat dostępne są szczepienia zapobiegające tym zakażeniom lub łagodzące ich przebieg. Szczepienia stosowane dotychczas jako zalecane, odpłatne, wpływają na zmniejszenie szerzenia infekcji, również wśród dzieci niezaszczepionych.</p>	<p>-</p>	<p>Szczepienia przeciw rotawirusom powinny być finansowane ze środków publicznych w szczególności w sytuacji przewidywanej konieczności uczęszczania przez dziecko do żłobka/przedszkola, w sytuacji styczności dziecka z osobami szczególnie narażonymi na zakażenia (starsze dzieci w rodzinie, zawody rodziców związane z kontaktem z dziećmi), wśród dzieci z ośrodków szkolno-wychowawczych – ze względu na wyjątkowo dużą zakaźność wirusa.</p> <p>Brak programu powszechnych szczepień przeciw rotawirusom powoduje, że rodzice nie decydują się na szczepienie dzieci często nie z powodu braku wiedzy lub chęci, ale z przyczyn finansowych (koszt 600-700 zł). Gdyby szczepionkę kupowało państwo, koszt mógłby być niższy, a wyszczepialność wyższa. Z uwagi na koszty, które są konieczne na leczenie zakażeń rotawirusowych (pobyty szpitalne, absencja rodziców dzieci w pracy), szacowane na 115 mln złotych w skali kraju, opłacenie ze środków publicznych szczepień stałoby się opłacalne.</p>

Brytyjska *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* dostrzegła potencjalne korzyści wynikające z włączenia szczepionki przeciw rotawirusom do narodowego programu szczepień. Jednak analiza efektywności kosztowej przeprowadzona w 2009 roku wykazała nieopłacalność takiej procedury przy zaproponowanych przez producentów szczepionek cenach. Ostatecznie w lipcu 2013 roku szczepionka Rotarix® została uwzględniona w narodowym programie szczepień [14].

*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* pierwsze opinie (zarówno dla szczepionki Rotarix® [6], jak również szczepionki RotaTeq® [7]) w odniesieniu do szczepionek przeciwko rotawirusom wydał w lipcu 2006 roku i były to opinie negatywne. Powodem wydania negatywnych opinii była niepewność co do wybranych założeń i oszacowań przedstawionych w analizach ekonomicznych producentów szczepionek. W listopadzie 2006 roku, po złożeniu przez producentów szczepionek uzupełnionej dokumentacji, wydano pozytywne opinie dla obu szczepionek [8, 9] (Tabela 16). Szczepienie przeciwko rotawirusom zostało wprowadzone do australijskiego narodowego programu szczepień w lipcu 2007 r. (dla dzieci urodzonych 1 maja 2007 roku i później) i jest bezpłatne dla świadczeniobiorców [15].

Subkomisja ds. szczepień nowozelandzkiej *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* nadała szczepieniom przeciwko rotawirusom wysoki priorytet, rekomendując ich refundację. Podkomisja zaleciła dodanie ograniczenia nakazującego rozpoczęcie szczepienia przed 15 tygodniem życia [10]. W 2018 r. w narodowym programie szczepień stosowana była szczepionka Rotarix® [11].

*Haute Autorite de Sante* w dniu 12 marca 2014 roku wydała opinię dotyczącą obydwu szczepionek przeciwko rotawirusom. W opinii tej stwierdzono, iż w przypadku wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do narodowego programu szczepień nastąpi znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego. W kwietniu 2015 r. wydano negatywną rekomendację dla obu szczepionek, nie zalecając ich wpisywania na listę produktów refundowanych (Tabela 16).



Tabela 16. Rekomendacje/decyzje finansowe wybranych instytucji zagranicznych dotyczące szczepionek przeciwko rotawirusom

Instytucja	Rekomendacja oraz uzasadnienie
<p>JCVI - <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i> [5]</p>	<p>Wykonana analiza efektywności kosztowej wykazała, że koszt obu szczepionek musiałby być znacznie niższy niż ich obecne ceny katalogowe, by można uznać je za opłacalne, biorąc pod uwagę obecnie akceptowane progi opłacalności w większości rozważanych scenariuszy.</p> <p>Szczepionki przeciwko rotawirusom pozwalają zmniejszyć częstość występowania zapalenia żołądka i jelit. Jednak obecne ceny szczepionek nie spełniają kryteriów ekonomicznych dla wprowadzenia nowej szczepionki do narodowego programu szczepień.</p> <p>Wprowadzenie szczepionek przeciwko rotawirusom stałoby się opłacalne, gdyby ceny szczepionek były znacznie niższe niż te, w których są obecnie oferowane.</p>
<p>PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> [6, 7, 8, 9]</p>	<p>PBAC pierwsze opinie (zarówno dla szczepionki Rotarix®, jak również szczepionki RotaTeq®) w odniesieniu do wpisania szczepionek przeciwko rotawirusom na listę szczepień w ramach narodowego programu szczepień (szczepienia bezpłatne dla świadczeniobiorcy) wydał w lipcu 2006 roku i były to opinie negatywne.</p> <p>W opiniach dla szczepionki Rotarix® oraz szczepionki RotaTeq® potwierdzono, iż obie szczepionki są bezpieczne i skuteczne (efektywność kliniczna obu produktów leczniczych jest podobna), a obciążenie chorobą rotawirusową jest dobrze znane i potwierdzone. Potwierdzono również wybór placebo (standardowe postępowanie medyczne w ocenianym wskazaniu) jako komparatora dla szczepień przeciwko rotawirusowi. Powodem wydania negatywnych opinii była niepewność co do przyjętych założeń i przedstawionych oszacowań w analizie ekonomicznej (dla obu szczepionek).</p> <p>W listopadzie 2006 roku wydano ponownie opinie dla obu szczepionek. Opinie te były pozytywne. W opiniach wskazano, iż ze względu na brak różnic pomiędzy obiema szczepionkami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, koszt 1 cyklu szczepienia (2 dawki Rotarix® oraz 3 dawki RotaTeq®) powinien być taki sam niezależnie od zastosowanego produktu leczniczego.</p>
<p>PTAC - <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> [10]</p>	<p>Podkomisja ds. szczepień uznała, że obie dostępne szczepionki przeciwko rotawirusom charakteryzują się zbliżoną skutecznością.</p> <p>Podkomisja zaleciła finansowanie szczepień przeciwko rotawirusom nadając tej rekomendacji wysoki prioryt.</p> <p>Podkomisja dodatkowo zaleciła aby pierwszą dawkę szczepionki podawać niemowlętom w wieku poniżej 15 tygodni, natomiast nie rekomenduje podawania żadnych dawek szczepionki u dzieci w wieku 8 miesięcy i starszych.</p>
<p>HAS - <i>Haute Autorite de Sante</i> [12, 13]</p>	<p>Opinia dotycząca zarówno szczepionki Rotarix®, jak również szczepionki RotaTeq®. Stwierdzono, iż wprowadzenie szczepień przeciw rotawirusom do narodowego programu szczepień będzie się wiązało ze znacznym wzrostem wydatków płatnika.</p> <p>Rzeczywista korzyść ze szczepionek rotawirusowych (Rotarix i Rotateq) jest niewystarczająca, aby uzasadnić ich finansowanie przez płatnika (<i>National Health Insurance</i>).</p> <p>Nie zaleca umieszczania na liście produktów refundowanych w ramach obsługi aptecznej i do użytku szpitalnego.</p>

## **6. Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA) wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów**

### **6.1. Populacja**

Populację docelową, zgodnie z ChPL dostępnych szczepionek przeciwko rotawirusom, będą stanowić 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 celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

Liczebność populacji docelowej jest zbieżna z kohortą urodzeniową i szacuje się ją na około 400 tys. rocznie. Szczegółowe oszacowanie populacji zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

W analizie zostaną uwzględnione badania, które zostały przeprowadzone w krajach o podobnym do Polski lub niższym niż Polska poziomie umieralności u dzieci. 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 (od krajów z kategorii B różnią się tym, iż występuje tam wysoka umieralność u dorosłych), dlatego zarówno prace przeprowadzone w krajach należących do kategorii B, jak również kategorii C, zostaną uwzględnione w analizach. W raporcie zostaną uwzględnione także badania kliniczne przeprowadzone w krajach o bardzo niskiej umieralności dzieci – kraje kategorii A. Wykluczone zostaną natomiast prace dotyczące krajów o wysokim poziomie umieralności u dzieci – państwa zakwalifikowane do kategorii D oraz kategorii E zgodnie z klasyfikacją WHO [64] (Tabela 17).

Wybrane podejście jest zgodne z tym zastosowanym w odnalezionym przeglądzie systematycznym opracowanym przez The Cochrane Collaboration. Ze względu na to, iż skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom różni się w zależności od poziomu umieralności dzieci w danym kraju, w pracy tej przeprowadzono odrębną analizę wyników dla krajów należących do kategorii A i B oraz krajów sklasyfikowanych w kategorii D i E [65, 66].

Dodatkowo w sytuacji, gdy zostanie odnalezione badanie, w którym uczestniczyły dzieci zarówno z krajów z kategorii A, B i C, jak również dzieci z krajów z kategorii D i E, badanie takie zostanie uwzględnione w analizie pod warunkiem, że udział dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii

D i E w populacji ogólnej badania będzie niewielki (w ramach niniejszego raportu założono, iż nie większy niż 5% populacji uczestniczącej w badaniu).

Tabela 17. Poziom umieralności w poszczególnych krajach zgodnie z klasyfikacją WHO [64]

Klasyfikacja WHO	OBSZAR					
	Europa	Ameryka	Wschodnia część Morza Śródziemnego	Zachodni Pacyfik	Azja Południowo-Wschodnia	Afryka
<b>A</b> (dzieci i dorośli – bardzo niska)	Andora	Kanada	-	Australia	-	-
	Austria	Kuba	-	Brunei Darussalam	-	-
	Belgia	Stany Zjednoczone Ameryki	-	Japonia	-	-
	Chorwacja	-	-	Nowa Zelandia	-	-
	Czechy	-	-	Singapur	-	-
	Dania	-	-	-	-	-
	Finlandia	-	-	-	-	-
	Francja	-	-	-	-	-
	Niemcy	-	-	-	-	-
	Grecja	-	-	-	-	-
	Islandia	-	-	-	-	-
	Irlandia	-	-	-	-	-
	Izrael	-	-	-	-	-
	Włochy	-	-	-	-	-
	Luksemburg	-	-	-	-	-
	Malta	-	-	-	-	-
	Monako	-	-	-	-	-
	Holandia	-	-	-	-	-
	Norwegia	-	-	-	-	-
	Portugalia	-	-	-	-	-
	San Marino	-	-	-	-	-
	Słowenia	-	-	-	-	-
	Hiszpania	-	-	-	-	-
Szwecja	-	-	-	-	-	
Szwajcaria	-	-	-	-	-	
Wielka Brytania	-	-	-	-	-	
<b>B</b> (dzieci i dorośli – niska)	Albania	Antigua i Barbuda	Bahrajn	Kambodża	Indonezja	-
	Armenia	Argentyna	Cypr	Chiny	Sri Lanka	-
	Azerbejdżan	Bahamy	Iran	Wyspy Cooka	Tajlandia	-
	Bośnia i Hercegowina	Barbados	Jordania	Fidzi	Timor Wschodni	-
	Bułgaria	Belize	Kuwejt	Kiribati	-	-
	Gruzja	Brazylia	Liban	Laos	-	-
	Kirgistan	Chile	Libia	Malezja	-	-
	<b>Polska</b>	Kolumbia	Oman	Wyspy Marshalla	-	-
	Rumunia	Kostaryka	Katar	Mikronezja	-	-
	Słowacja	Dominika	Arabia Saudyjska	Mongolia	-	-
	Tadżykistan	Dominikana	Syria	Nauru	-	-
	Macedonia	Salwador	Tunezja	Niue	-	-

Klasyfikacja WHO	OBSZAR					
	Europa	Ameryka	Wschodnia część Morza Śródziemnego	Zachodni Pacyfik	Azja Południowo-Wschodnia	Afryka
	Turcja	Grenada	Zjednoczone Emiraty Arabskie	Palau	-	-
	Turkmenistan	Gujana	-	Papua-Nowa Gwinea	-	-
	Uzbekistan	Honduras	-	Filipiny	-	-
	Jugosławia	Jamajka	-	Korea Południowa	-	-
	-	Meksyk	-	Samoa	-	-
	-	Panama	-	Wyspy Salomona	-	-
	-	Paragwaj	-	Tonga	-	-
	-	Saint Kitts i Nevis	-	Tuvalu	-	-
	-	Saint Lucia	-	Vanuatu	-	-
	-	Saint Vincent i Grenadyny	-	Wietnam	-	-
	-	Surinam	-	-	-	-
	-	Trynidad i Tobago	-	-	-	-
	-	Urugwaj	-	-	-	-
	-	Wenezuela	-	-	-	-
<b>C</b> (dzieci – niska; dorośli – wysoka)	Białoruś	-	-	-	-	-
	Estonia	-	-	-	-	-
	Węgry	-	-	-	-	-
	Kazachstan	-	-	-	-	-
	Łotwa	-	-	-	-	-
	Litwa	-	-	-	-	-
	Mołdawia	-	-	-	-	-
	Rosja	-	-	-	-	-
	Ukraina	-	-	-	-	-
<b>D</b> (dzieci i dorośli – wysoka)	-	Boliwia	Afganistan	-	Bangladesz	Algieria
	-	Ekwador	Dżibuti	-	Bhutan	Angola
	-	Gwatemala	Egipt	-	Północna Korea	Benin
	-	Haiti	Irak	-	Indie	Burkina Faso
	-	Nikaragua	Maroko	-	Malediwy	Kamerun
	-	Peru	Pakistan	-	Myanmar	Republika Zielonego Przylądka
	-	-	Somalia	-	Nepal	Czad
	-	-	Sudan	-	-	Gwinea Równikowa
	-	-	Jemen	-	-	Gabon
	-	-	-	-	-	Gambia
	-	-	-	-	-	Ghana
	-	-	-	-	-	Gwinea
	-	-	-	-	-	Gwinea Bissau
-	-	-	-	-	Liberia	

Klasyfikacja WHO	OBSZAR					
	Europa	Ameryka	Wschodnia część Morza Śródziemnego	Zachodni Pacyfik	Azja Południowo-Wschodnia	Afryka
	-	-	-	-	-	Madagaskar
	-	-	-	-	-	Mali
	-	-	-	-	-	Mauretania
	-	-	-	-	-	Mauritius
	-	-	-	-	-	Niger
	-	-	-	-	-	Nigeria
	-	-	-	-	-	Wyspy Świętego Tomasza i Książęca
	-	-	-	-	-	Senegal
	-	-	-	-	-	Seszele
	-	-	-	-	-	Sierra Leone
	-	-	-	-	-	Togo
<b>E</b> (dzieci – wysoka; dorośli – bardzo wysoka)	-	-	-	-	-	Botswana
	-	-	-	-	-	Burundi
	-	-	-	-	-	Republika Środkowoafrykańska
	-	-	-	-	-	Kongo
	-	-	-	-	-	Côte d'Ivoire
	-	-	-	-	-	Demokratyczna Republika Konga
	-	-	-	-	-	Erytrea
	-	-	-	-	-	Etiopia
	-	-	-	-	-	Kenia
	-	-	-	-	-	Lesotho
	-	-	-	-	-	Malawi
	-	-	-	-	-	Mozambik
	-	-	-	-	-	Namibia
	-	-	-	-	-	Rwanda
	-	-	-	-	-	Republika Południowej Afryki
	-	-	-	-	-	Suazi
	-	-	-	-	-	Uganda
	-	-	-	-	-	Tanzania
-	-	-	-	-	Zambia	
-	-	-	-	-	Zimbabwe	

## 6.2. Interwencja

Ocenianą interwencją w analizach wchodzących w skład raportu HTA będzie szczepionka przeciwko rotawirusom Rotarix® (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)) w postaci zawiesiny doustnej lub proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej (postacie szczepionki obecnie zarejestrowane do stosowania w Polsce) stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. Oceniana technologia ma być dostępna w ramach Programu Szczepień Ochronnych, ze wszystkimi tego konsekwencjami, jeśli chodzi o dostępność.

Do analizy zostaną włączone badania kliniczne, w których stosowano szczepionkę Rotarix® zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL Rotarix® [16].

W analizie nie będą uwzględnione prace dotyczące oceny efektywności klinicznej szczepionki przeciwko rotawirusom, która nie była przechowywana lub nie została przygotowana zgodnie z zaleceniami ChPL tj. przechowywana w niewłaściwej temperaturze i warunkach lub gdy zawiesina doustna została przygotowana z użyciem innego rozpuszczalnika niż ten dołączony do produktu leczniczego Rotarix®.

## 6.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

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

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

### Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca (aktualna) praktyka tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się, jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami np. z technologią najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą [1].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej

Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [28].

W obecnej chwili żadna z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko rotawirusom nie jest finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w ramach powszechnego programu szczepień ochronnych i nie stosuje się innej technologii medycznej w profilaktyce zakażeń rotawirusowych, dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Rotarix®. Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki Rotarix® w ramach programu szczepień ochronnych, interwencja ta będzie pierwszą finansowaną ze środków publicznych technologią medyczną w ocenianym wskazaniu.

Jedyną technologią opcjonalną, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, w ocenianym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest szczepionka RotaTeq® i to właśnie z nią zostanie porównana szczepionka Rotarix® w planowanych analizach.

Dodatkowo obydwie szczepionki (Rotarix® i RotaTeq®) zostaną ocenione względem placebo (brak działań profilaktycznych w zakresie zapobiegania zakażeniom rotawirusami / naturalny przebieg choroby).

## 6.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

### 1. skuteczność:

- zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusami (RVGE) niezależnie od stopnia nasilenia, w tym ciężkie / ciężkie do umiarkowanych RVGE oraz RVGE wymagające interwencji medycznej,
- hospitalizacja / 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), w tym szczególnie wglóbiecie jelit.

W analizie zostaną uwzględnione wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

## 6.5. Metodyka analiz

Wszystkie analizy wchodzące w skład raportu HTA zostaną opracowane zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] i będą spełniać minimalne wymagania określone dla tych analiz 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.) [29] oraz 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) [28].

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Rotarix® względem szczepionki RotaTeq® w profilaktyce zakażeń rotawirusami. W analizie, przeprowadzonej na podstawie wyników przeglądu systematycznego literatury, uwzględnione zostaną zarówno prace bezpośrednio porównujące obie szczepionki (jeśli takie zostaną odnalezione), jak również badania kliniczne oceniające każdą z nich względem placebo. W ramach wstępnej analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących szczepionkę Rotarix® ze szczepionką RotaTeq® w zakresie oceny skuteczności, dlatego, jeśli będzie to możliwe, w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie obu szczepionek poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo / brak szczepienia. W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono natomiast wiarygodne, aktualne przeglądy systematyczne oceniające efektywność praktyczną szczepionek przeciwko rotawirusom. Wobec tego, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, zdecydowano się dokonać oceny efektywności praktycznej jedynie na podstawie odnalezionych w przeglądzie systematycznym opracowań wtórnych, nie przeprowadzając wyszukiwania ukierunkowanego na odnalezienie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury. Zostaną przeszukane m.in. bazy Medline, Embase i The Cochrane Library oraz inne źródła informacji wymieniane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT. Szczegółowy zakres analizy klinicznej określony zostanie w protokole przeglądu systematycznego.

Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki Rotarix® zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności, a także zostanie poszerzona zgodnie z zaleceniami Wytycznych AOTMiT i wymogami Rozporządzenia MZ.

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet, podobnie jak analiza kliniczna zostaną przeprowadzone zgodnie ze schematem PICO określonym we wcześniejszych podrozdziałach.

W analizie ekonomicznej zostaną oszacowane koszty i efekty zdrowotne postępowania medycznego z uwzględnieniem profilaktyki zakażeń rotawirusami z zastosowaniem szczepionki Rotarix® w ramach programu szczepień ochronnych, a także koszty obecnej praktyki klinicznej, gdzie nie stosuje się szczepień przeciwko rotawirusom (naturalny przebieg choroby). W analizie ekonomicznej wykorzystany zostanie centralny model wykonany dla innych krajów, ale odpowiadający polskiej praktyce. W ramach prac nad analizą w modelu uwzględnione zostaną polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, a także polskie dane epidemiologiczne. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniając brak współfinansowania szczepień stosowanych w ramach powszechnego programu szczepień ochronnych przez świadczeniobiorcę.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia, w tym analizie wpływu na budżet, przedstawione zostaną natomiast oszacowania dotyczące prognozowanych wydatków związanych z profilaktyką zakażeń rotawirusowych i leczeniem pacjentów, u których doszło do zakażenia rotawirusami w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepień przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki Rotarix® w ramach programu szczepień ochronnych. Analiza będzie przeprowadzona z perspektywy takiej jak w przypadku analizy ekonomicznej. Liczebność populacji zostanie określona na podstawie polskich danych epidemiologicznych.

## 7. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 - <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> [dostęp: 28.05.2019]
2. AOTMiT - Stanowisko Rady Przejrzystości nr 226/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny szczepionki Rotateq (szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa) (kod EAN: 5909990609277) we wskazaniu czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem – [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/123/SRP/U\\_27\\_452\\_140728\\_stanowisko\\_226\\_Rotateq.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/123/SRP/U_27_452_140728_stanowisko_226_Rotateq.pdf) [dostęp: 10.06.2019]
3. AOTMiT – Rekomendacja nr 177/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rotateq, roztwór doustny, 1 tubka 2 ml, EAN 5909990609277, czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem - [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/123/REK/RP\\_177\\_2014\\_Rotateq.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/123/REK/RP_177_2014_Rotateq.pdf) [dostęp: 10.06.2019]
4. AOTMiT – Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu szczepionki Rotateq (szczepionka przeciw rotawirusom, żywa) we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. AOTM-OT-4350-17/2014. Warszawa 2014 r. - [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/123/AWA/123\\_AWA\\_OT\\_4350\\_17\\_Rotateq\\_2014.07.17.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/123/AWA/123_AWA_OT_4350_17_Rotateq_2014.07.17.pdf) [dostęp: 10.06.2019]
5. JCVI statement on rotavirus vaccines. February 2009 [https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20120907151321/http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/d\\_h\\_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh\\_095177.pdf](https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20120907151321/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/d_h_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_095177.pdf) [dostęp: 15.12.2018]
6. PBAC – Rotarix – lipiec 2006 – <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-07/rotavirus-vaccine-human> [dostęp: 15.12.2018]
7. PBAC – RoteTeq – lipiec 2006 – <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-07/rotavirus-vaccine-live> [dostęp: 15.12.2018]
8. PBAC – Rotarix – listopad 2006 – <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/pbac-psd-rotarix-nov06> [dostęp: 15.12.2018]
9. PBAC – RoteTeq – listopad 2006 – <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/pbac-psd-rotavirus-nov06> [dostęp: 15.12.2018]
10. Immunisation Subcommittee of PTAC - <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-immunisation-subcommittee-minutes-2013-03-06.pdf> [dostęp: 15.12.2018]
11. New Zealand Immunisation Schedule - <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule> [dostęp: 15.12.2018]
12. HAS – Rotarix i RotaTeq – [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/proces-verbal\\_college\\_deliberatif\\_du\\_12\\_mars\\_2014.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/proces-verbal_college_deliberatif_du_12_mars_2014.pdf) [dostęp: 15.12.2018]
13. HAS - Brief summary of the transparency committee opinion. Rotarix and rotateq, rotavirus vaccine. - [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rotarix\\_rotateq\\_summary\\_ct13564\\_2015-11-10\\_10-47-36\\_926.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rotarix_rotateq_summary_ct13564_2015-11-10_10-47-36_926.pdf) [dostęp: 15.12.2018]
14. UK Public Health England. Gov.uk. Rotavirus vaccination programme for infants - <https://www.gov.uk/government/collections/rotavirus-vaccination-programme-for-infants> [dostęp: 15.12.2018]
15. Australian Government Department of Health. Immunise Australia Program. Rotavirus - <http://www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/cda-cdi31suppl.htm~cda-cdi31suppl-3.htm~cda-cdi31suppl-3m.htm> [dostęp: 15.12.2018]
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rotarix – [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rotarix-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.05.2019]
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego RotaTeq – [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rotateq-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.05.2019]
18. EMA - Produkt Leczniczy Rotashield - [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000192/human\\_med\\_001044.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000192/human_med_001044.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp: 19.06.2019]

19. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa, 5 czerwca 2019 r., poz. 44) [6.06.2019]
20. FDA – Rotarix - <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm133920.htm> [dostęp: 15.12.2018]
21. FDA – RotaTeq - <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm094063.htm> [dostęp: 15.12.2018]
22. Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
23. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C et al. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000–2013. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(S2):S96-105.
24. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019 - <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/01/akt.pdf> [dostęp: 30.05.2019]
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Rotavirus Infection: Recommended vaccinations. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=32&SelectedCountryIdByDisease=-1> [dostęp: 16.07.2019]
26. Opinie Prezesa AOTMiT dotyczące projektów samorządowych programów polityki zdrowotnej - <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/opinie-o-projektach-programow-zdrowotnych-realizowanych-przez-jst> [dostęp: 30.06.2019]
27. Sadkowska-Todys M, Zieliński A, Czarkowski MP. Choroby zakaźne w Polsce w 2016 roku. *Przeegl Epidemiol* 2018;72(2): 129-141.
28. 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)
29. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011, nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
30. CSIOZ i WHO. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 Tom I. Wydanie 2008. Rewizja dziesiąta - <https://www.csioz.gov.pl/interoperacyjnosc/klasyfikacje/> [dostęp: 26.05.2019]
31. WHO. ICD-10 version:2016 - <https://icd.who.int/browse10/2016/en> [dostęp: 26.05.2019]
32. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” (biuletyn roczny) - [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#04](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#04) [dostęp: 17.07.2019]
33. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny) - [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#05](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05) [dostęp: 17.07.2019]
34. GUS - Baza demograficzna - <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 5.06.2019]
35. WHO. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age: 2013 - [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/) [dostęp: 25.05.2019]
36. Vaccine in National Immunization Programme Update (October 2018) [www.who.int/entity/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx?ua=1\\_](http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx?ua=1_) [dostęp: 16.07.2019]
37. ROTA Council. Current Vaccine Intro Status - <http://view-hub.org/viz/> [dostęp: 18.07.2019]
38. World Bank Country and Lending Groups. - <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> [dostęp: 3.12.2018]
39. WHO. Reported estimates of Rota\_last coverage – [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragerotac.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragerotac.html) [dostęp: 15.07.2019]
40. NFZ. Statystyka JGP - <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 26.05.2019]
41. 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.
42. Jackowska T, Kowalska-Kuassi D, Ołdak E, Wysocki J. Zakażenia rotawirusowe – aktualne zalecenia i propozycje dotyczące zapobiegania. *Pediatrics Polska* 2014; 89(3):176-84.
43. Bernatowska E, Jackowska T, Helwich E, et al.; Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZePSO) przy Ministrze Zdrowia w sprawie wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych. *Pediatrics analiza przypadków* 2018; 2: 18-20.

44. Mrukowicz J, Sadowska-Krawczenko I, Czajka H et al. Szczepienie wcześniaków przeciwko rotawirusom w szpitalu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Wakcynologii. *Medycyna Praktyczna* - <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/208336,szczepienie-wczesniakow-przeciwko-rotawirusom-w-szpitalu-wytyczne-ptw> [dostęp: 5.06.2019]
45. Ściubisz M, Rywczak I, Mrukowicz J. Ryzyko związane ze szczepieniami i chorobami, którym zapobiegają. Cz. 13: zakażenia rotawirusowe. *Medycyna Praktyczna Szczepienia* 2019/02; 45-51.
46. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet* 2018; 392: 175-86.
47. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Research* 190 (2014) 75-96.
48. Gray J, Vesikari T, Van Damme P et al. Rotavirus. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 46:S24-S31.
49. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(5): S38-S48.
50. 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.
51. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, et al.; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) [Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2018 recommendations]. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Jan;88(1):53.e1-53.e9.
52. UK Department of Health. Green Book, chapter 27b, v3.0: Rotavirus, 2015, pp. 329–342 - <https://www.gov.uk/government/publications/rotavirus-the-green-book-chapter-27b> [dostęp: 4.12.2018]
53. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009;123(5):1412-20.
54. Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009 Feb 6;58(RR-2):1-25.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018 - <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>. [dostęp: 4.12.2018]
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Routine Vaccine Recommendations - <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rotavirus/hcp/recommendations.html> [dostęp: 4.12.2018]
57. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):e44-100.
58. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):e45-e80
59. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update). Canberra: Australian Government Department of Health, 2017
60. Le Saux N. Recommendations for the use of rotavirus vaccines in infants. 2017 (Updated: Oct 23 2018) - <https://www.cps.ca/en/documents/position/rotavirus-vaccines> [dostęp: 4.12.2018]
61. Ministry of Health. 2017. Immunisation Handbook. Wellington: Ministry of Health.
62. Vashishtha VM, Choudhury P, Kalra A, et al.; Indian Academy of Pediatrics. Indian Academy of Pediatrics (IAP) recommended immunization schedule for children aged 0 through 18 years--India, 2014 and updates on immunization. *Indian Pediatr*. 2014 Oct;51(10):785-800.
63. WHO recommendations for routine immunization - summary tables. August 2018 - [https://www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table1.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1). [dostęp: 4.12.2018]
64. WHO. List of member states by WHO region and mortality stratum - [http://www.who.int/choice/demography/mortality\\_strata/en/](http://www.who.int/choice/demography/mortality_strata/en/) [dostęp: 28.02.2019]
65. Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD008521
66. 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

## 8. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: A08.0 [30, 31] .....	7
Tabela 2.	Liczba hospitalizacji – JGP P22 (ICD-10 A08.0) – dane NFZ [40] .....	12
Tabela 3.	Wydane przez AOTMiT opinie odnośnie do PPZ dotyczących zapobiegania zakażeniom rotawirusem [26] .....	22
Tabela 4.	Liczba urodzeń (dane GUS) oraz liczba zaszczepionych przeciwko biegunce rotawirusowej (dane NIZP-PZH) w Polsce w latach 2007-2018.....	23
Tabela 5.	Zagraniczne wytyczne i zalecenia praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażeń rotawirusowych .....	26
Tabela 6.	Szczepienia przeciwko rotawirusom na świecie w ramach narodowych programów szczepień – 98 krajów według stosowanych szczepionek (dane WHO/VIEW-hub; stan na lipiec 2019 r.) [37, 38] .....	37
Tabela 7.	Stosowane schematy szczepienia przeciwko rotawirusom w Europie – dane ECDC [25] .....	39
Tabela 8.	Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko rotawirusom – pełny cykl (dane WHO) [39]# .....	41
Tabela 9.	Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko rotawirusom – pierwsza dawka (dane WHO) [39]#.....	43
Tabela 10.	Zestawienie dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko rotawirusom [19] .....	46
Tabela 11.	Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych - Rotarix® i RotaTeq® .....	47
Tabela 12.	Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom.....	51
Tabela 13.	Rekomendacje/stanowiska AOTMiT dotyczące stosowania szczepionek przeciw rotawirusom.....	52
Tabela 14.	Opinia eksperta klinicznego dotycząca interwencji stosowanych we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami [4] .....	54
Tabela 15.	Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania szczepionki Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem [4] .....	55
Tabela 16.	Rekomendacje/decyzje finansowe wybranych instytucji zagranicznych dotyczące szczepionek przeciwko rotawirusom.....	57
Tabela 17.	Poziom umieralności w poszczególnych krajach zgodnie z klasyfikacją WHO [64] .....	60

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba zgonów u dzieci <5 r.ż. z powodu zakażenia rotawirusami na świecie w 2013 roku – dane WHO (WHO 2016) [35] .....	10
Rysunek 2. Śmiertelność u dzieci <5 r.ż. z powodu zakażenia rotawirusami na świecie w 2013 roku – dane WHO (WHO 2016) [35] .....	10
Rysunek 3. Liczba zgłoszonych zachorowań na wirusowe zakażenia jelitowe oraz wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy – dane NIZP-PZH [32].....	11
Rysunek 4. Szczepienia przeciwko rotawirusom na świecie w ramach narodowych programów szczepień – 101 krajów według regionów geograficznych (stan na 6.06.2019 r.) [36].....	36