



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

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa, 2019



Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]: opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska Sp. z o.o.. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zamawiający

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



Spis treści

Spis treści	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.1.1 Rozpoznanie	9
2.1.2 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	10
2.1.3 Epidemiologia i obciążenie chorobą	10
2.1.4 Aktualne postępowanie medyczne	17
2.1.5 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
2.1.5.1 Polski Program Szczepień Ochronnych	19
2.1.5.2 Polskie Towarzystwo Neonatologiczne	19
2.1.5.3 Polskie Towarzystwo Wakcynologii	19
2.1.5.4 Rekomendacja ekspertów Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC)	19
2.1.5.5 Rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)	20
2.1.5.6 Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID)	20
2.1.5.7 Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN)	21
2.1.5.8 Amerykańska Akademia Pediatriczna (AAP)	21
2.1.5.9 Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP)	21
2.1.5.10 Kanadyjskie Towarzystwo Pediatriczne (CPS)	21
2.1.5.11 Środkowoeuropejska Grupa Świadomości Szczepień (CEVAG)	22
2.1.5.12 Podsumowanie	22
2.2 Wybór populacji docelowej	25
3 Interwencja - (RotaTeq®)	26
3.1 Charakterystyka interwencji	27
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji	28
3.1.2 Mechanizm działania	28
3.1.3 Zarejestrowane wskazania	28
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania	28
3.1.5 Przeciwwskazania	29
3.1.6 Przedawkowanie	29
3.1.7 Działania niepożądane	29
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii	31
3.1.9 Kompetencje personelu	31

3.1.10	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	31
3.2	Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	33
3.2.1	Finansowanie szczepienia przeciwko rotawirusom ze środków publicznych w Europie	33
3.2.2	Warunki finansowania szczepionki RotaTeq®.....	34
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	35
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii	36
3.2.5	Finansowane ze środków publicznych technologie medyczne	36
4	Komparator	37
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora	37
4.2	Charakterystyka komparatora.....	37
5	Efekty zdrowotne.....	38
6	Rodzaj i jakość dowodów.....	39
7	Podsumowanie	40
8	Aneks.....	42
8.1	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	42
	Spis rycin	43
	Spis tabel	44
	Piśmiennictwo.....	45

Skróty i akronimy

AAP	Amerykańska Akademia Pediatria (ang. <i>American Academy of Pediatrics</i>)
ACIP	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEVAG	Środkowoeuropejska Grupa Świadomości Szczepień (ang. <i>Central European Vaccination Awareness Group</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	Kanadyjskie Towarzystwo Pediatria (ang. <i>The Canadian Paediatric Society</i>)
DTP	Szczepionka przeciwko błonicy, krztuścowi i tężcowi
EIA	Test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme Immunoassay</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
ESPGHAN	Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ang. <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>)
ESPID	Europejskie Towarzystwo Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ang. <i>European Society for Paediatric Infectious Diseases</i>)
EuroRotaNet	European Rotavirus Surveillance Network
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]	Genotypy rotawirusa najczęściej występujące w Europie, nazwy odnoszą się do dwóch powierzchniowych białek zewnętrznego kapsydu: VP7 (genotyp G) oraz VP4 (genotyp P)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
n.d.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RT-PCR	Metoda łańcuchowej reakcji polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją (ang. <i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>)
RV	Rotawirus
RV5	5-walentna szczepionka przeciw rotawirusowi (ang. <i>pentavalent rotavirus vaccine</i>)
RVGE	Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem (ang. <i>rotavirus gastroenteritis</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych szczepionki przeciwko rotawirusom (RotaTeq®) w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Rotawirusy to grupa wirusów należących do rodziny reowirusów (*Reoviridae*). Nazwa rota związana jest z ich kształtem przypominającym koło (łac. *rota* = koło). Zidentyfikowano 9 gatunków rotawirusów (A-I). Około 90% zakażeń wśród ludzi powoduje rotawirus A. Rotawirusy są najczęstszym czynnikiem etiologicznym biegunek zakaźnych u niemowląt i małych dzieci od 4. do 24. miesiąca życia. Najcięższy przebieg choroby występuje u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, ze względu na szybkie odwodnienie organizmu.

Do zakażenia rotawirusem dochodzi drogą pokarmową (fekalno-oralną) lub kropelkową. Transmisja wirusa może odbywać się również poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą, jak również przez styczność z zanieczyszczoną powierzchnią czy przedmiotami lub poprzez wodę pitną. Rotawirusy charakteryzują się dużą zdolnością do przetrwania w środowisku.

Rotawirusy są wysoce zakaźne, a do wywołania choroby wystarczy tylko 10-100 jego cząstek. Ponadto duża oporność wirusa wobec zwykłych środków dezynfekcyjnych ułatwia szybkie szerzenie się zakażenia w skupiskach dzieci takich jak żłobki, przedszkola oraz oddziały szpitalne.

Prawie każde dziecko przechodzi co najmniej jedno zakażenie rotawirusowe do ukończenia 5. roku życia przy czym w 69% przypadków są to dwie infekcje, a 42% przypadków trzy.

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

Wobec powyższego oraz w sytuacji wysokiej zapadalności na zakażenia RV w populacji dzieci w wieku < 5 lat, jedyną skuteczną metodą zmniejszenia liczby zachorowań i hospitalizacji z powodu RVGE wśród dzieci jest profilaktyka w postaci powszechnych szczepień ochronnych.

Zakażenie rotawirusowe jest jedną z głównych przyczyn chorób infekcyjnych u dzieci i wiąże się z istotnym obciążeniem zdrowotnym dla dzieci oraz znacznym obciążeniem społeczno-ekonomicznym dla ich opiekunów jak i dla państwa i społeczeństwa.

Zgodnie z danymi NFZ w Polsce liczbę hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci można oszacować na podstawie danych NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w 2017 roku w ramach grupy P22. Jak wskazują eksperci, dane NIZP-PZH o liczbie potwierdzonych przypadków zakażeń rotawirusowych i hospitalizacji z tej przyczyny, mogą być niedoszacowane ze względu na niepełną diagnostykę i raportowanie. Biorąc pod uwagę niepełną diagnostykę ostrych biegunek u dzieci, uznaje się, że rozpoznania o prawdopodobnie infekcyjnym podłożu dotyczą głównie infekcji rotawirusowych.

Wobec powyższego można przyjąć, że dane NFZ o liczbie hospitalizacji dzieci z powodu biegunki o potwierdzonej lub prawdopodobnie zakaźnej przyczynie w sposób wiarygodny odzwierciedlają realne obciążenie płatnika hospitalizacjami z powodu zakażeń rotawirusowych. Liczbę hospitalizacji spowodowanych zakażeniem rotawirusami określono poprzez uwzględnienie liczby hospitalizacji z kodem ICD-10 A08.0 (nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy) oraz z kodem A09 (biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu). Liczba hospitalizacji z powodu zapalenia żołądka i jelit, spowodowanych przez zakażenie o potwierdzonym lub prawdopodobnym infekcyjnym podłożu w 2017 roku wyniosła około 53,7 tysięcy. Powyższe oszacowanie jest zbieżne z opinią ekspertów klinicznych, którzy wskazują, że liczba hospitalizacji z powodu nieżyty żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnym lub potwierdzonym podłożu infekcyjnym w Polsce wynosi około 50 tys. rocznie.

Tym samym dane NFZ o liczbie hospitalizacji dzieci z powodu biegunki o potwierdzonej lub prawdopodobnie zakaźnej przyczynie w sposób wiarygodny odzwierciedlają realne obciążenie płatnika hospitalizacjami z powodu zakażeń rotawirusowych. Mediana czasu pobytu w szpitalu w tej grupie dzieci wyniosła 3 dni. Według danych NFZ w 2017 roku nie odnotowano żadnego zgonu z powodu infekcyjnego i nieinfekcyjnego zapalenia żołądka i jelit.

Według danych ZUS w 2017 roku zaraportowano 143 tys. dni zwolnień lekarskich wystawionych dla opiekunów dzieci, u których wystąpił niezbyt żołądkowo-jelitowy o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu. Tym samym koszt pośredni (strata produktywności) związana z absencją w pracy opiekunów wyniósł około 45,2 mln zł. Liczba dni nieobecności w pracy opiekunów z powodu RVGE u dzieci, oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji wyniosła w 2017 roku 161,1 tys. co przełożyło się na koszty pośrednie rzędu 50,9 mln zł.

Szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa RotaTeq® w Europie została dopuszczona do obrotu 27.06.2006 we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Szczepionka RotaTeq® zawiera 5 ludzko-bydlęcych szczepów rotawirusów (G1, G2, G3, G4 i P1A(8)) żywych, wytwarzanych w linii komórkowej Vero. Skład antygenowy szczepionki RotaTeq® oparty jest o najczęściej występujące genotypy rotawirusów. Po podaniu szczepionki, układ odpornościowy (naturalny mechanizm obronny organizmu) wytworzy przeciwciała przeciw najczęściej występującym typom rotawirusa. Przeciwciała te wspomagają ochronę przed zapaleniem żołądka i jelit wywołanym przez te typy rotawirusa.

Badania prowadzone przez **European Rotavirus Surveillance Network** (EuroRotaNet) w 14 państwach Europejskich wykazały, że dystrybucja poszczególnych genotypów rotawirusa jest zmienna w poszczególnych latach. W ostatnich sezonach epidemicznych obserwuje się coraz mniejszą dystrybucję genotypu G1P[8] (spadek do 8% udziału). Co więcej dużą zmienność obserwuje się również pomiędzy poszczególnymi państwami w trakcie jednego sezonu epidemicznego.

Każda kolejna infekcja rotawirusowa w 91% przypadków jest wywoływana przez inny genotyp wirusa.

Wobec tak dużej zmienności rotawirusa konieczne jest zapewnienia szerokiego zakresu profilaktyki względem krążących genotypów RV najczęściej wywołujących zachorowania.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. preparat leczniczy RotaTeq® nie jest refundowany w żadnym wskazaniu. Szczepionka RotaTeq® jest zalecana w Programie Szczepień Ochronnych, ale nie jest finansowana ze środków publicznych. Całkowity koszt cyklu szczepienia w chwili obecnej pokrywają opiekunowie dziecka.

Do końca 2018 roku finansowane przez państwo szczepienia masowe przeciwko rotawirusom zaimplementowano w 16 państwach europejskich.

Analizowane jest finansowanie szczepionki przeciw rotawirusom RotaTeq® ze środków publicznych w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) [cz. A. Szczepienia obowiązkowe] w czynnym uodpornianiu niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. W ramach PSO szczepionka RotaTeq® byłaby dostępna dla pacjentów bezpłatnie.

Ze względu na brak terapii doraźnej stosowanej w przypadku zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem oraz brak finansowania ze środków publicznych w Polsce innej terapii profilaktycznej komparatorem dla szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq® jest placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.

Zgodnie z publikowanymi danymi dotyczącymi efektywności praktycznej, powszechne szczepienia przeciwko rotawirusom są gwarancją najwyższego odsetka zaszczepionych dzieci, a tym samym osiągnięcia największych efektów populacyjnych szczepień. Przełoży się to na znaczącą redukcję częstości

hospitalizacji z powodu rotawirusowego zakażenia żołądka i jelit u dzieci w wieku do ukończenia 5. roku życia i w konsekwencji poprawę zdrowia dzieci, a także rodziców.

Ponadto finansowanie szczepionki RotaTeq® ramach PSO będzie miało wpływ na zwiększenie produktywności społeczeństwa poprzez ograniczenie kosztów pośrednich absencji w pracy opiekunów dzieci z zakażeniem rotawirusowym.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych w ramach Programu Szczepień Ochronnych [cz. A. Szczepienia obowiązkowe], 5-walentnej szczepionki przeciwko rotawirusom (RotaTeq®) w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania szczepionki RotaTeq® w docelowej populacji chorych:

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

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych,
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*),
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego,
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanej technologii,
- wskazanie proponowanego sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych,
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rotawirusy to gatunek wirusów należących do rodziny reowirusów (*Reoviridae*). Nazwa rota związana jest z ich kształtem przypominającym koło (łac. *rota* = koło). Zidentyfikowano 9 gatunków rotawirusów (A-I). Około 90% zakażeń wśród ludzi powoduje rotawirus A. Infekcje rotawirusowe w Europie charakteryzuje w skali roku sezonowość z obserwowanym szczytem zachorowań zima i wiosną.

Rotawirusy są najczęstszym czynnikiem etiologicznym biegunek zakaźnych u niemowląt i małych dzieci od 4. do 24. miesiąca życia. Najcięższy przebieg choroby występuje u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, ze względu na szybkie odwodnienie organizmu. (Korycka 2001, Virus Taxonomy 2018, Kirkwood 2010, PZH 2019)

2.1.1 Rozpoznanie

Do zakażenia rotawirusem dochodzi drogą pokarmową (fekalno-oralną) lub kropelkową. Transmisja wirusa może odbywać się również poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą, jak również przez styczność z zanieczyszczoną powierzchnią czy przedmiotami lub poprzez wodę pitną. Źródłem zakażenia mogą być produkty niewymagające obróbki cieplnej, takie jak owoce i warzywa. Rotawirusy charakteryzują się dużą zdolnością do przetrwania w środowisku – na ludzkiej skórze przeżywają do około 4 godzin, a na suchych gładkich powierzchniach nawet do kilku dni. (PZH 2019, PR 2019)

Rozpoznanie zapalenia żołądka i jelit następuje najczęściej na podstawie objawów klinicznych takich jak: gorączka (do 40°C), wymioty (często obfite), biegunka, brak łaknienia i ból brzucha. Ponadto w badaniach laboratoryjnych można zaobserwować zwiększoną liczbę białych krwinek krwi obwodowej. Utrata płynów i elektrolitów związana z wymiotami i biegunką choroby może doprowadzić do odwodnienia, zaburzeń metabolicznych (kwasica, zaburzenia elektrolitowe) i niewydolności narządowej (nerek, mózgu) wymagających hospitalizacji i nawadniania pozajelitowego, a przy braku odpowiedniego leczenia nawet do zgonu. Ryzyko hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit jest większe u wcześniaków, zwłaszcza z masą urodzeniową mniejszą niż 1500g. (Łoś-Rycharska 2011, PZH 2019)

Rozpoznanie zakażenia rotawirusowego wykonuje się m.in. na podstawie wykrycia antygenów wirusa w kale osoby chorej. Obecnie do tego celu powszechnie stosuje się metodę aglutynacji lateksowej, która jest metodą szybką i łatwo dostępną. Oprócz tego stosuje się również testy immunoenzymatyczne (EIA), reakcję PCR z użyciem enzymu odwrotnej transkryptazy (RT-PCR), elektroforezę RNA w żelu poliakrylamidowym (PAGE), hybrydyzację RNA-DNA. Metoda PAGE umożliwia wykrycie wszystkich grup antygenowych rotawirusów. Pozostałe metody nie są powszechnie stosowane. Jako alternatywę wobec wymienionych testów stosuje się również mikroskopię elektronową, która w dalszym ciągu odgrywa znaczącą rolę w diagnostyce. (Łoś-Rycharska 2011, Korycka 2001)

2.1.2 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Rotawirusy powodują ostry stan zapalny żołądkowo-jelitowy. Mechanizm działania wirusa polega na uszkodzeniu dojrzałych enterocytów środkowego i końcowego odcinka kosmków jelitowych, co powoduje uszkodzenie nabłonka, a w konsekwencji pojawienie się biegunki. Okres wylegania choroby najczęściej wynosi od 1 do 3 dni, ale może trwać nawet do tygodnia. Obraz kliniczny wirusowego zakażenia jelit charakteryzuje się pojawieniem się ostrej, wodnistej, biegunki, trwającej od 4 do 7 dni oraz wymiotów i podwyższonej temperatury ciała. (Łoś-Rycharska 2011)

Nasilenie i przebieg infekcji rotawirusowej uzależniony jest od wieku pacjenta, genotypu wirusa, aktualnego stanu układu odpornościowego czy sposobu odżywiania. Utrata płynów i elektrolitów związana z wymiotami i biegunką może doprowadzić do odwodnienia, zaburzeń metabolicznych (kwasica, zaburzenia elektrolitowe) i niewydolności narządowej (nerek, mózgu) wymagających hospitalizacji i nawadniania pozajelitowego, a przy braku odpowiedniego leczenia nawet do zgonu. Jednak większość zgonów spowodowanych infekcją rotawirusową występuje w krajach z utrudnionym dostępem do opieki medycznej. (Łoś-Rycharska 2011, PZH 2019)

Najbardziej wrażliwą na zakażenia rotawirusowe (ang. *rotavirus*, RV) jest populacja dzieci w wieku od 3 miesięcy do 3 lat. Zachorowania dotyczą głównie małych dzieci (6-23 m.ż.) i w tej grupie wiekowej przebiegają najciężej ze względu na większe ryzyko odwodnienia. (Velázquez 1996, ECDC 2017)

Rotawirus są wysoce zakaźne, a do wywołania choroby wystarczy tylko 10-100 jego cząstek. Ponadto duża oporność wirusa wobec zwykłych środków dezynfekcyjnych ułatwia szybkie szerzenie się zakażenia w skupiskach dzieci takich jak żłobki, przedszkola oraz oddziały szpitalne (Łoś-Rycharska 2011, Jackowska 2014).

Ze względu na brak swoistego leczenia jedynym postępowaniem jest ograniczenie występowania powikłań takich jak odwodnienie i zaburzenia wodno-elektrolitowe. W tym celu można stosować odpowiednią dietę i probiotyki, uzupełniać płyny oraz rozważyć stosowanie leków przeciwbiegunkowych i przeciwwymiotnych. (Crawford 2018)

Czynniki infekcyjne stanowią najczęstszą przyczynę ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego (ang. *acute gastroenteritis*, AGE) u dzieci. Dominują wśród nich zakażenia wirusowe, rzadziej bakteryjne lub wywołane toksynami bakteryjnymi. Rotawirusy są najczęstszym czynnikiem etiologicznym biegunek u niemowląt i małych dzieci (ESPHAGN/ESPID 2014).

2.1.3 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Zidentyfikowano siedem głównych typów rotawirusa, oznaczonych od A do G. Podklasyfikacja rotawirusów opiera się na specyficzności antygenowej dwóch białek warstwy zewnętrznej kapsydu wirusa: VP7 (genotyp G) oraz VP4 (genotyp P).

W Europie głównie typ A wywołuje ostrą postać biegunki u dzieci o genotypach: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] oraz G12P[8]. Genotypy te odpowiadają za co najmniej 90% wszystkich infekcji RV u ludzi (WHO 2013).

Infekcje rotawirusowe w Europie charakteryzuje w skali roku sezonowość z obserwowanym szczytem zachorowań zima i wiosną (ECDC 2017).

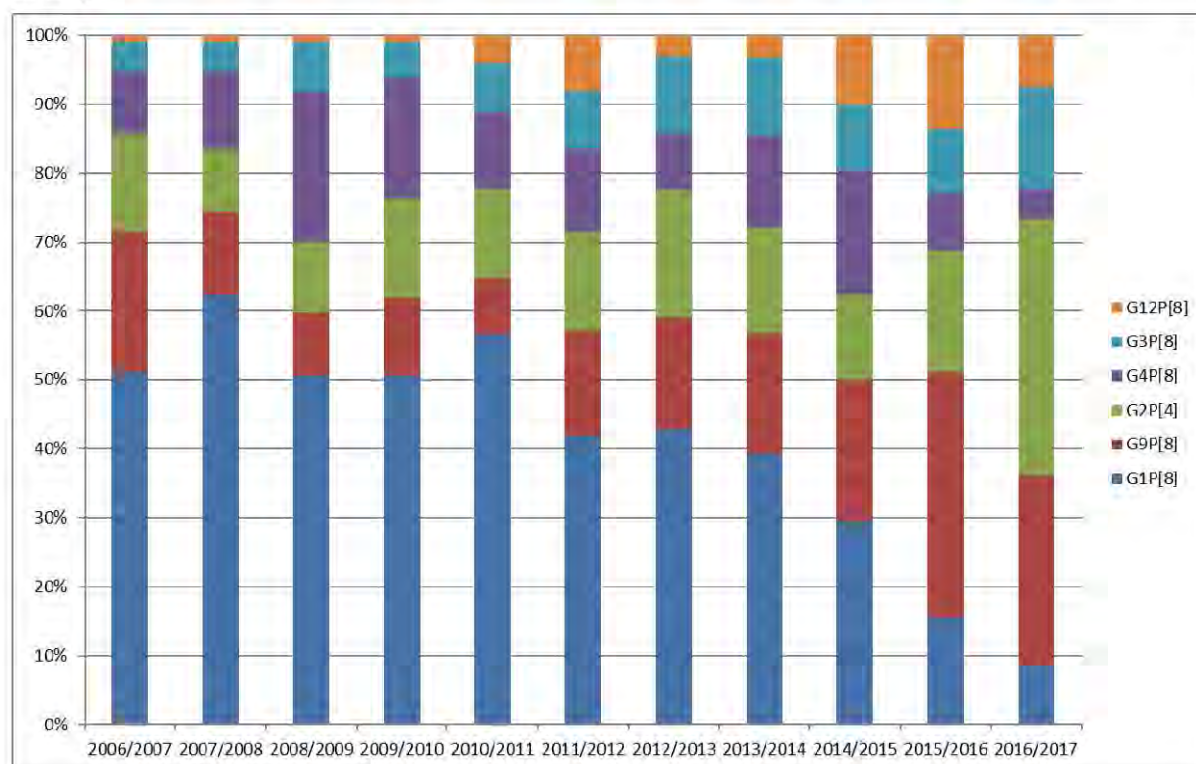
Badania prowadzone przez **European Rotavirus Surveillance Network** (EuroRotaNet) w 14 państwach Europejskich wykazały, że dystrybucja poszczególnych genotypów rotawirusa jest zmienna w poszczególnych latach (Ryc. 1).

W ostatnich sezonach epidemicznych obserwuje się coraz mniejszą dystrybucję genotypu G1P[8] (spadek do 8% udziału). Co więcej dużą zmienność obserwuje się również pomiędzy poszczególnymi państwami w trakcie jednego sezonu epidemicznego (EuroRotaNet 2017).

Każda kolejna infekcja rotawirusowa w 91% przypadków jest wywoływana przez inny genotyp wirusa (Velázquez 1996).

Wobec tak dużej zmienności rotawirusa konieczne jest zapewnienia szerokiego zakresu profilaktyki względem krążących genotypów RV najczęściej wywołujących zachorowania.

Ryc. 1. Dystrybucja poszczególnych genotypów rotawirusa w latach 2006-2017 w Europie (EuroRotaNet).



Według szacunków WHO, przed wprowadzeniem szczepionek przeciwko rotawirusom ponad pół miliona dzieci poniżej 5. roku życia umierało każdego roku z powodu zakażenia rotawirusem. W 2013 roku, po rozpowszechnieniu stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom, liczba zgonów spowodowanych zakażeniem rotawirusem wyniosła około 200 000 tj. została ograniczona o ponad połowę. Szacunki z 2016 roku sugerują, dalszą redukcję zgonów spowodowanych zakażeniem rotawirusowym. Odnotowano ponad 258 mln przypadków zakażenia, a zgon nastąpił u około 128 000 osób. Najwięcej przypadków zakażenia oraz zgonów odnotowano w Afryce, odpowiednio 117 mln i niemal 105 000. W Europie odnotowano ponad 16 mln zachorowań, które

doprowadziły do około 129 zgonów. Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit (RVGE) u niemowląt i dzieci w krajach rozwijających się nadal stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. W Afryce średnia zapadalność i śmiertelność w 2016 roku wyniosła odpowiednio 742 i 67 na 100 000 przypadków. Spowodowane jest to ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej, ograniczoną dostępnością terapii nawadniającej oraz większym rozpowszechnieniem czynników ryzyka np. niedożywienie. (Tate 2016)

Zapadalność na zakażenia rotawirusowe w Europie wschodniej i centralnej jest wyższa niż średnia globalna (odpowiednio 520, 722 oraz 401 przypadków na 100 000 osób). Z kolei śmiertelność jest dużo niższa w Europie wschodniej i centralnej w porównaniu do średniej światowej i wynosi odpowiednio: 0,4, 0,4 oraz 20,3 na 100 000 przypadków zachorowań. W Europie zachodniej zarówno zapadalność jak i śmiertelność jest niższa od średniej światowej i wynosi odpowiednio 220 i 0,2 przypadki na 100 000 zachorowań. (Troeger 2018)

W Europie i innych państwach uprzemysłowionych, zgony z powodu RVGE należą do rzadkości, natomiast choroba wiąże się z dużą liczbą porad medycznych i hospitalizacji oraz redukcją jakości życia dzieci i ich rodziców.

Zakażenia rotawirusowe są bardzo powszechne w populacji dzieci. Szacuje się, że w Europie rotawirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy w populacji w wieku < 5 lat występuje u od 2 do 5 dzieci na 100 rocznie (Poelaert 2018).

Prawie każde dziecko przechodzi co najmniej jedno zakażenie rotawirusowe do ukończenia 5. roku życia przy czym w 69% przypadków są to dwie infekcje, a 42% przypadków trzy (Velázquez 1996, Bernstein 2009).

W Europie i innych państwach uprzemysłowionych, rotawirusowe zapalenia żołądka i jelit rzadko jest przyczyną zgonu ze względu na wysoki poziom opieki medycznej (Soriano-Gabarro 2006, ESPHAGN/ESPID 2014). Podobnie w Polsce bardzo sporadycznie odnotowuje się zgony z powodu nieżyty żołądkowo-jelitowego w populacji dzieci wieku 0-4 lata. W latach 2012-2016 były to łącznie 2 przypadki zgonów z powodu wirusowego lub innego określonego zakażenia jelitowego (ICD-10 A08, NIZP-PZH 2013-2017).

Najnowsze dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) wskazują, że w roku 2017 zgłoszono około 33,0 tys. zakażeń rotawirusowych, choć należy zaznaczyć, że zgodnie z opiniami ekspertów, znacząca część zakażeń nie jest zgłaszana, pomimo istniejącego w tym zakresie obowiązku. Niemniej jednak, na podstawie tych danych można wskazać, że 78,9% zgłoszonych przypadków RVGE (26,0 tys.) dotyczy populacji dzieci w wieku 0-4 lat. Jednocześnie według danych NIZP-PZH w roku 2017 aż 91,9% zgłoszonych przypadków zakażeń RV poddano hospitalizacji (NIZP-PZH 2018). Wskazuje to na znaczące obciążenie systemu ochrony zdrowia kosztami leczenia RVGE, co potwierdzają równoległe dane Narodowego Funduszu Zdrowia.

Według danych pochodzących z raportów Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w roku 2017 wystąpiło około 89 tys. hospitalizacji dzieci z powodu infekcyjnego i nieinfekcyjnego zapalenia żołądka i jelit (grupa JGP P.22).

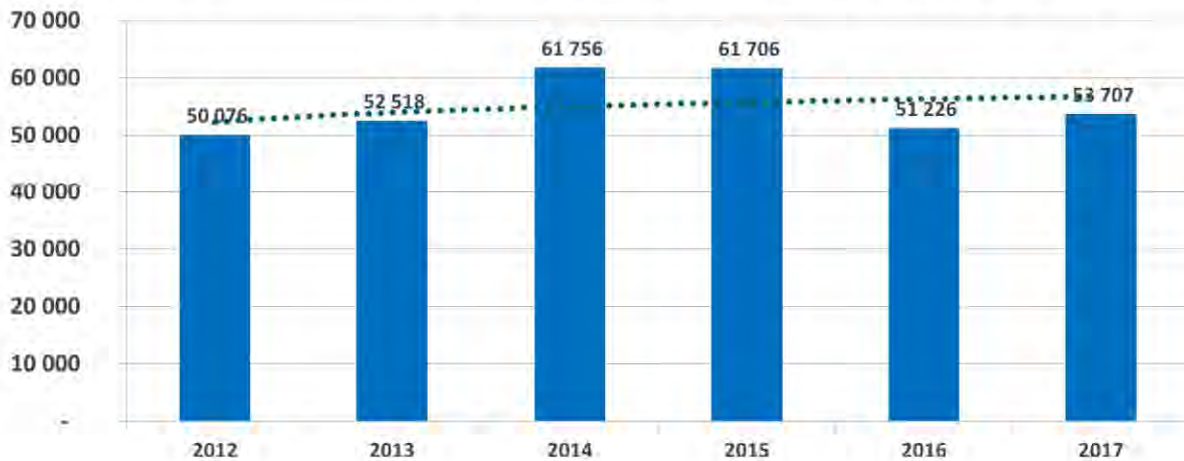
W 2017 roku w Polsce odnotowano około 53 700 hospitalizacji dzieci z powodu zapalenia żołądka i jelit spowodowanych przez zakażenie o potwierdzonym lub prawdopodobnym podłożu infekcyjnym. Mediana czasu pobytu w szpitalu w tej grupie dzieci wyniosła 3 dni. Według danych NFZ w 2017 roku nie odnotowano żadnego zgonu z powodu infekcyjnego i nieinfekcyjnego zapa-

lenia żołądka i jelit. Na Ryc. 2 przedstawiono liczbę hospitalizacji z powodu nieżytu żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnym lub potwierdzonym podłożu infekcyjnym w Polsce w latach 2012-2017.

Jak wskazują eksperci, dane NIZP-PZH o liczbie przypadków zakażeń rotawirusowych i hospitalizacji z tej przyczyny, mogą być niedoszacowane ze względu na niepełną diagnostykę i raportowanie (Jackowska 2014). Tym samym dane NFZ o liczbie hospitalizacji dzieci z powodu biegunki o potwierdzonej lub prawdopodobnie zakaźnej przyczynie w sposób wiarygodny odzwierciedlają realne obciążenie płatnika hospitalizacjami z powodu zakażeń rotawirusowych. (JGP dane)

Szczyt zachorowań na pierwotną infekcję wirusem RV przypada między 9. a 23. miesiącem życia. Do 5. roku życia większość dzieci przechodzi objawową lub bezobjawową infekcję rotawirusową. (Parashar 2003)

Ryc. 2. Liczba hospitalizacji z powodu nieżytu żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnym lub potwierdzonym podłożu infekcyjnym w Polsce w latach 2012-2017 (grupa P.22, JGP dane).



Obciążenie chorobą

Zakażenie rotawirusowe jest jedną z głównych przyczyn chorób infekcyjnych u dzieci i wiąże się z istotnym obciążeniem zdrowotnym dla dzieci oraz znacznym obciążeniem społeczno-ekonomicznym dla ich opiekunów jak i dla państwa i społeczeństwa.

Zakażenie rotawirusowe obniża jakość życia zarówno osoby chorej jak i opiekuna. Stopień obniżenia jakości życia zależy jest od miejsca zamieszkania oraz uwarunkowań kulturowych dotyczących tego, kiedy dzieci mogą skorzystać z pomocy medycznej. Obniżenie jakości życia opiekuna związane jest z koniecznością kilkudniowej absencji w pracy. Ponadto w przypadku około 50% rodzin, w których wystąpiło zakażenie rotawirusowe, wystąpi co najmniej jedno kolejne zakażenie u innych domowników. (Crawford 2018)

Dane z badań prowadzonych w Norwegii, Hiszpanii, Belgii, Francji, Włoszech, Szwecji i Wielkiej Brytanii potwierdzają, że zakażenia rotawirusowe stanowią przyczynę absencji w pracy opiekunów sprawujących opiekę nad dzieckiem poniżej 5 roku życia. Średnia liczba utraconych dni pracy opiekunów przypadających na jeden epizod infekcyjny waha się od 3,5 do 7,5 dnia w zależności od stopnia nasilenia zakażenia, wieku dziecka oraz państwa, w którym przeprowadzono badanie (Hansen Edwards 2017, Van der Wielen 2010, Bouzón-Alejandro 2011).

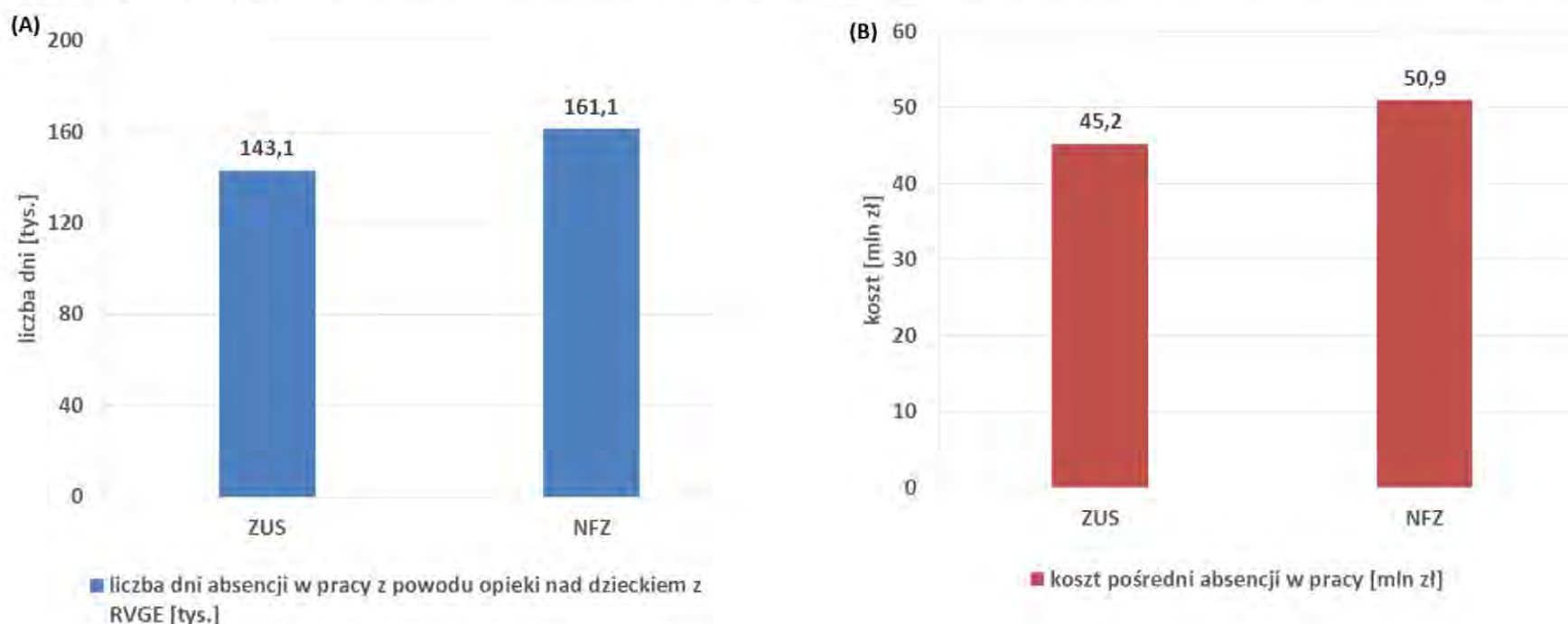
Zgodnie z raportem HealthQuest z 2019 roku dotyczącym klinicznych i ekonomicznych korzyści wynikających z wprowadzenia powszechnych szczepień profilaktycznych, wartość utraconej produktywności za 1 dzień nieobecności pracownika w pracy (opiekuna chorego dziecka) wynosi 315,99 zł (HQ 2019). Liczbę dni nieobecności w pracy opiekunów dzieci z zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusowym określono na podstawie dwóch źródeł: liczby dni zwolnień lekarskich wystawionych dla opiekunów dzieci z zakażeniem rotawirusowym w 2017 roku wg danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS 2017) oraz odrębnie liczby dni hospitalizacji dzieci z zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusowym wg danych JGP dla grupy P.22. (JGP dane). W oszacowaniu liczby dni nieobecności w pracy opiekunów na podstawie hospitalizacji założono, że czas hospitalizacji będzie równy czasowi absencji w pracy opiekuna, co jest założeniem konserwatywnym, ponieważ w rzeczywistości czas nieobecności rodzica w pracy może być dłuższy. Zgodnie z danymi JGP w grupie P.22 mediana czasu jednej hospitalizacji wyniosła 3 dni (JGP dane). Według danych ZUS w 2017 roku zaraportowano 143 tys. dni zwolnień lekarskich wystawionych dla opiekunów dzieci, u których wystąpił niezbyt żołądkowo-jelitowy o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu. Tym samym koszt pośredni (strata produktywności) związany z absencją w pracy opiekunów wyniósł około 45,2 mln zł (Ryc. 3, A i B). Liczba dni nieobecności w pracy opiekunów z powodu RVGE u dzieci, oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji wyniosła w 2017 roku 161,1 tys. co przełożyło się na koszty pośrednie rzędu 50,9 mln zł (Ryc. 3, A i B). (HQ 2019)

W 2015 roku w Szwecji oszacowano średni koszt pojedynczego zakażenia rotawirusowego na 3894 euro w tym 2169 euro to bezpośrednie koszty medyczne, 104 - euro bezpośrednie koszty niemedyczne i 1621 - euro jako koszty pośrednie wyrażające utratę produktywności opiekuna. Z kolei w 2008 roku oszacowano średni koszt związany z zakażeniami rotawirusowymi, który wyniósł 23,11 euro na każdy rok życia wszystkich dzieci poniżej 5 roku życia. Według szacunków wprowadzenie szczepień w Europie pozwoliłoby na ograniczenie kosztów bezpośrednich i pośrednich o odpowiednio 71% i 70%. (Tran 2018, Rheingans 2009)

Dostępne są również wyniki badania opinii społecznej (Kantar 2019) przeprowadzonego w Polsce na grupie matek dzieci w wieku od 6 tyg. do 5 lat, które same bądź z ojcem dziecka po-

dejmują decyzję o szczepieniach. Zgodnie z uzyskanymi wynikami 97% matek jest świadomych chorób spowodowanych zakażeniem rotawirusem, a 52% matek się ich obawia. 77% matek dzieci, które przebyły chorobę spowodowaną rotawirusem, uznaje ją za uciążliwą dla dziecka i domowników. Większość rodziców korzystała z konsultacji lekarskich w przypadku swoich dzieci. Ok 9-11% wszystkich dzieci w wieku 6 tygodni - 5 lat, według deklaracji matek, trafiło do szpitala z powodu zakażenia rotawirusem. Prawie połowa matek deklaruje, że tylko one były na zwolnieniu lekarskim z powodu choroby dziecka. Jednak niezależnie od płci rodzica zwolnienie trwało średnio 9 dni. Ponad połowa rodziców zaraża się od swoich dzieci chorobą wywołaną rotawirusem. W związku z chorobą zarówno matki, jak i ojcowie przebywali na zwolnieniu lekarskim, średnio ok. 6 dni. (Kantar 2019)

Ryc. 3. Liczba dni absencji w pracy z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE (A) oraz koszt absencji (B) w 2017 roku, oszacowany według danych NFZ (JGP dane) oraz ZUS (2017).



W zależności od źródła danych, liczbę dni absencji w pracy opiekunów dzieci z rotawirusowym nieżytem żołądkowo-jelitowym, oszacowano na od 143 do 161 tys. w 2017 roku. Tym samym koszty społeczne absencji w pracy (strata produktywności) wyniosły od 45 do 51 mln zł.

2.1.4 Aktualne postępowanie medyczne

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

Profilaktyka zakażeń rotawirusowych obejmuje m.in. wzmożone przestrzeganie zasad higieny oraz izolowanie chorych. Duża odporność na czynniki dezynfekcyjne sprawia, że działania te nie zawsze przynoszą oczekiwane efekty (Łoś-Rycharska 2011).

Wobec powyższego oraz w sytuacji wysokiej zapadalności na zakażenia RV w populacji dzieci w wieku < 5 lat, jedyną skuteczną metodą zmniejszenia liczby zachorowań i hospitalizacji z powodu RVGE wśród dzieci jest profilaktyka w postaci powszechnych szczepień ochronnych.

Rotawirus charakteryzuje się dużą zakaźnością. Liczba cząstek wirusa wydalana z kałem osoby chorej to 10^8 - 10^{10} /ml, a do wywołania choroby wystarczy tylko 10-100 jego cząstek. Ponadto duża oporność wirusa wobec zwykłych środków dezynfekcyjnych ułatwia szybkie szerzenie się zakażenia w skupiskach dzieci takich jak żłobki, przedszkola oraz oddziały szpitalne. (Łoś-Rycharska 2011)

2.1.5 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wobec zawodności tradycyjnych metod zapobiegania zakażeniom oraz znacznej skali problemu, celowym wydaje się stosowanie szczepionki przeciwko rotawirusom o potwierdzonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Obecnie w Europie zarejestrowane są dwie szczepionki przeciwko zakażeniom rotawirusowym: RotaTeq® firmy MSD VACCINS oraz Rotarix® firmy GlaxoSmithKline (Tab. 1). Obie szczepionki zawierają żywego wirusa i przeznaczone są do podania doustnego. Szczepionka Rotarix® zawiera jeden genotyp rotawirusa (G1), natomiast szczepionka RotaTeq® pięć najczęściej występujących genotypów (G1, G2, G3, G4 i P1A(8)). (ChPL Rotarix®, ChPL RotaTeq®)

Czas kiedy można podać szczepionki przeciwko rotawirusom jest stosunkowo krótki i ściśle określony. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym szczepienie przeciwko rotawirusom należy rozpocząć między 6. a 12. tygodniem życia i zakończyć do ukończenia przez dziecko 24. lub 32. tygodnia życia, w zależności od szczepionki. Podanie szczepionki w tak wąskim oknie terapeutycznym podyktowane jest zapewnieniem jak największych korzyści ze szczepienia przy zachowaniu minimalnego ryzyka powikłań poszczepiennych.

Zgodnie z danymi z grudnia 2017 roku powszechne szczepienia przeciwko rotawirusom są rekomendowane w zaleceniach w 20 państwach europejskich. (Poelaert 2018)

Tab. 1. Porównanie szczepionek przeciwko rotawirusom dostępnych w Europie. (ChPL Rotarix®, ChPL RotaTeq®)

Szczepionka	Dawkowanie	Formulacja	Szczep wirusa	Wiek dziecka	Skład antygenowy	Data dopuszczenia do obrotu w Europie
Rotarix®	2 dawki w podaniu doustnym	Szczepionka żywa, atenuowana	1 szczep	6. - 16. tydzień życia cykl szczepień musi być ukończony najpóźniej do 24. tygodnia życia.	G1P(8)	2006 rok
RotaTeq®	3 dawki w podaniu doustnym	Szczepionka żywa	5 szczepów	6. - 22. tydzień życia cykl szczepień musi być ukończony do 32. tygodnia życia	G1P(5) G2P(5) G3P(5) G4P(5) G6P(8)	2006 rok

2.1.5.1 Polski Program Szczepień Ochronnych

W Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2019 szczepienia przeciwko rotawirusom są zalecane wśród dzieci od 6. tygodnia życia do 24. tygodnia życia, jednak nie są finansowane obecnie z budżetu państwa. Całkowity koszt cyklu szczepienia w chwili obecnej pokrywają więc opiekunowie dziecka. Dodatkowo w Programie Szczepień Ochronnych na 2019 rok podkreślono, że szczepionki przeciwko rotawirusom należy dawkować według wskazań producenta oraz można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami. (PPSO 2019)

2.1.5.2 Polskie Towarzystwo Neonatologiczne

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego dotyczących szczepienia noworodków urodzonych przedwcześnie zaleca się, aby wcześniaki urodzone przed 37 tygodniem ciąży i noworodki o urodzeniowej masie ciała poniżej 2,5 kg otrzymywały wszystkie rekomendowane szczepienia tak samo (zgodnie z wiekiem metrykalnym) jak noworodki urodzone o czasie. Powyższa rekomendacja dotyczy również szczepienia przeciwko rotawirusom. Jest to uzasadnione, ponieważ noworodki urodzone przedwcześnie (przed 37 tygodniem ciąży) są bardziej narażone na zakażenia niż dzieci urodzone o czasie. Zaleca się, aby szczepienie rozpocząć na oddziale noworodkowym kilka dni przed wypisem ze szpitala. Umożliwi to obserwację dziecka w trakcie pierwszych kilku dni po zaszczepieniu. (PTN 2019)

2.1.5.3 Polskie Towarzystwo Wakcynologii

Polskie Towarzystwo Wakcynologii zaleca szczepienie przeciwko rotawirusom wszystkich noworodków przedwcześnie urodzonych w optymalnym wieku chronologicznym jeżeli nie występują bezwzględne przeciwwskazania do podania szczepionki. Zaleca się, aby rozpocząć szczepienie jak najwcześniej będzie to możliwe. Pierwszą dawkę należy podać w 6-12 tygodniu życia, a cały cykl zakończyć nie później niż w 24. tygodniu życia. Szczepienie powinno się rozpocząć, nawet jeśli w tym okresie dziecko nadal przebywa na oddziale szpitalnym. (PTW 2019)

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Wakcynologii podkreślono, iż szczepienie wśród przedwcześnie urodzonych noworodków o urodzeniowej masie ciała poniżej 2,5 kg jest istotne ze względu na około dwukrotnie większe ryzyko hospitalizacji z powodu biegunki rotawirusowej. Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki przeciwko rotawirusowej podanej według wieku kalendarzowego wśród wcześniaków jest podobne jak u niemowląt urodzonych w prawidłowym terminie. Ryzyko zakażenia osób z otoczenia zaszczepionego dziecka jest niewielkie. Wymagany jest dłuższy bliski kontakt z dzieckiem bez ścisłego przestrzegania higieny. (PTW 2019)

2.1.5.4 Rekomendacja ekspertów Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC)

W 2017 roku ECDC opublikowało stanowisko ekspertów dotyczące szczepienia przeciw rotawirusom wśród niemowląt. Eksperci zalecają powszechne stosowanie szczepień przeciwko rotawirusom.

Eksperti wskazują na ograniczenie o 85-90% liczby hospitalizacji spowodowanej zakażeniem rotawirusowym w państwach o niskiej śmiertelności wywołanej zakażeniem rotawirusowym po wprowadzeniu szczepień przeciwko rotawirusom.

Korzyści wynikające ze stosowania szczepienia przeciw rotawirusom znacznie przewyższają ryzyko, mimo możliwości wystąpienia wgłobienia jelita. Aby minimalizować ryzyko związane z zakażeniami rotawirusowymi oraz szczepieniami przeciwko rotawirusom eksperci ECDC sugerują utworzenie systemu monitorowania występowania zakażeń rotawirusowych oraz bezpieczeństwa i skuteczności szczepień. Eksperti sugerują, aby w powyższym systemie monitorowania uwzględnić m.in. gromadzenie danych dotyczących ciężkich przypadków zakażeń rotawirusowych (w tym śmiertelnych), liczby obserwowanych zakażeń, zmian genotypów krążących wirusów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepień (w tym wgłobienia jelita).

2.1.5.5 Rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

W 2013 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wydała zaktualizowane wytyczne, w których zaleca włączenie szczepionek przeciwko rotawirusom do wszystkich Narodowych Programów Szczepień Ochronnych. Zalecenie dotyczy w szczególności regionów, w których występuje znaczna śmiertelność wśród dzieci spowodowana przez zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem.

Wytyczne WHO rekomendują, aby pierwsza dawka szczepionki przeciwko rotawirusom podana była jak najszybciej, po ukończeniu przez niemowlę 6. tygodnia życia, wraz ze szczepionką przeciwko błonicy, krztuścowi i tężcowi (DTP). Jednocześnie wytyczne nie rekomendują poddawania szczepieniom dzieci powyżej 24. miesiąca życia.

2.1.5.6 Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID)

Zgodnie z rekomendacjami ESPID z 2014 roku szczepienia przeciwko rotawirusom powinny być dostępne dla wszystkich zdrowych dzieci w Europie. Szczepienia powinny być oferowane jednako niemowlętom karmionym piersią i karmionym mlekiem modyfikowanym bez przerywania karmienia piersią. Doustna szczepionka przeciwko rotawirusom może być stosowana oddzielnie lub równocześnie z innymi inaktywowanymi szczepionkami podawanymi w postaci iniekcji. Szczepienie przeciwko rotawirusom może być włączone do wszystkich europejskich kalendarzy szczepień. Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko rotawirusom równocześnie z doustną szczepionką przeciwko wirusowi polio.

Zgodnie z rekomendacjami ESPID z 2014 roku szczepienie przeciwko rotawirusom powinno rozpocząć się tuż po osiągnięciu 6. tygodnia życia, najpóźniej do 12. tygodnia życia. Cały cykl szczepień powinien zakończyć się najpóźniej w 24. tygodniu życia. Najnowsze badania sugerują, że wcześniejsze przeprowadzenie szczepienia obniża ryzyko wystąpienia wgłobienia jelita.

ESPID rekomenduje szczepienie wcześniaków zgodnie z ich wiekiem kalendarzowym tj. zgodnie z zaleceniami dla zdrowych niemowląt urodzonych w terminie. Powyższa rekomendacja dotyczy również dzieci, które są hospitalizowane w wieku kalendarzowym dla pierwszego podania szczepionki. Podobnie, ESPID rekomenduje szczepienie zgodnie z wiekiem kalendarzowym niemowląt narażonych na kontakt z wirusem HIV bez względu

potencjalną infekcję. Z kolei, nie rekomenduje się szczepionki przeciwko rotawirusom wśród niemowląt z ciężkim niedoborem odporności ze względu na potencjalne działania niepożądane. (ESPID 2014)

2.1.5.7 Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN)

W rekomendacjach ESPGHAN z 2014 roku dotyczących postępowania w przypadku zapalenia żołądka i jelit zaleca się stosowanie szczepionki profilaktycznej przeciwko rotawirusom.

Jako leczenie doraźne w większości przypadków zaleca się domową opiekę, zapobieganie odwodnieniu poprzez podawanie płynów i elektrolitów oraz jak najszybsze przywrócenie normalnego żywienia. W celu ograniczenia objawów można rozważyć zastosowanie leków przeciwwymiotnych oraz probiotyków. W większości przypadków nie zaleca się stosowania leków przeciwbiegunkowych, prebiotyków, synbiotyków, mikroelementów oraz antybiotyków. Niezalecana jest również terapia przeciwwirusowa.

W przypadku ciężkiego zapalenia żołądka i jelit, które wiąże się z ciężkim odwodnieniem, które nie reaguje na doustne nawadnianie, obfitymi i bolesnymi wymiotami czy zaburzeniami neurologicznymi należy rozważyć leczenie szpitalne. W pierwszej kolejności należy rozważyć nawadnianie donosowe. W przypadku braku poprawy, utrzymujących się wymiotów, odwodnieniem ze zmienionym poziomem świadomości lub ciężką kwasicą należy zastosować płyny dożylnie. (ESPGHAN 2014)

2.1.5.8 Amerykańska Akademia Pediatria (AAP)

Amerykańskie wytyczne z 2009 roku zalecają powszechne stosowanie szczepionki przeciwko rotawirusom u niemowląt. Pierwszą dawkę szczepionki należy podać między 6. a 15. tygodniem życia dziecka. Minimalna przerwa między dawkami wynosi 4 tygodnie. Immunizację należy zakończyć przed ukończeniem 8. miesiąca życia dziecka. Szczepionkę przeciwko rotawirusom można podawać równoległe z innymi szczepieniami. Szczepienie wcześniaków powinno odbywać się podobnie jak szczepienie dzieci zdrowych urodzonych w terminie.

Nie ma przeciwwskazań do immunizacji niemowląt mieszkających z osobami z zaburzeniami odporności oraz z kobietami w ciąży. (AAP 2009)

2.1.5.9 Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP)

Zgodnie z wytycznymi z 2009 roku, ACIP rekomenduje szczepienie przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki RotaTeq®, bądź Rotarix®, u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia.

2.1.5.10 Kanadyjskie Towarzystwo Pediatria (CPS)

Kanadyjskie wytyczne z 2018 roku zalecają stosowanie szczepień przeciwko rotawirusom u niemowląt. Pierwsza dawka szczepienia powinna być podana nie wcześniej niż w 6. tygodniu życia, jednak nie później niż w 15. tygodniu. Cały cykl szczepienia powinien zostać zakończony do 8. miesiąca życia dziecka. Dzieci urodzone przedwcześnie mogą przyjmo-

wać szczepienia tak jak dzieci zdrowe. Niemowlę urodzone w gospodarstwie domowym, w którym mieszkają osoby o obniżonej odporności lub kobiety w ciąży może być szczepione zgodnie z harmonogramem. Należy jednak przestrzegać zasad higieny. Po każdorazowym przyjęciu dawki szczepionki zaleca się wzmożoną obserwację dziecka ze względu na możliwe wystąpienie działań niepożądanych, przede wszystkim wglębienia jelita. Nie zaleca się stosowania szczepienia u dzieci z obniżoną odpornością oraz z predyspozycją lub wywiadem wglębienia jelita. (CPS 2018)

2.1.5.11 Środkowoeuropejska Grupa Świadomości Szczepień (CEVAG)

CEVAG skupia lokalnych ekspertów z 12 państw Europy Środkowej, w tym z Polski, w celu propagowania skutecznego i bezpiecznego stosowania szczepień profilaktycznych. W powyższej grupie wypracowano konsensus dotyczący stosowania szczepień przeciwko rotawirusom, w którym rekomenduje się stosowanie szczepienia przeciwko rotawirusom u wszystkich zdrowych niemowląt równoległe z innymi szczepieniami, z wyjątkiem doustnej szczepionki przeciwko wirusom polio. Zaleca się rozpoczęcie szczepienia u dzieci w wieku od 6 do 12 tygodni, a zakończenie schematu szczepienia nie później niż w 6. miesiącu życia. Wcześnieiki oraz dzieci narażone na kontakt z wirusem HIV powinny być szczepione zgodnie ze schematem stosowanym u dzieci zdrowych. Z kolei, dzieci z niedoborem odporności nie powinny być szczepione przeciwko rotawirusom. (CEVAG 2013)

2.1.5.12 Podsumowanie

Międzynarodowe towarzystwa naukowe, w oparciu o wysokiej jakości dowody naukowe, jednogłośnie zalecają rutynową profilaktykę przeciwko zakażeniom rotawirusowym w ramach powszechnych szczepień dzieci.

Szczepienie powinno się rozpocząć w 6. tygodniu życia, a zakończyć nie później niż w 32. tygodniu życia dziecka. Podawanie kolejnych dawek szczepionki przeciwko rotawirusom może odbywać się równoległe z innymi szczepieniami w programie szczepień, z wyjątkiem szczepienia przeciwko wirusowi polio. Szczepienie wcześniaków i dzieci narażonych na kontakt z wirusem HIV powinno odbywać się podobnie do szczepienia dzieci zdrowych. Nie zaleca się stosowania szczepionki u dzieci z niedoborem odporności. W Tab. 2 podsumowano odnalezione rekomendacje.

Wprowadzenie bezpłatnych, obowiązkowych szczepień przeciwko rotawirusom do Programu Szczepień Obowiązkowych w Polsce znalazło się wśród priorytetów wskazanych przez Radę Sanitarno-Epidemiologiczną, będącą ciałem doradczym przy Głównym Inspektoracie Sanitarnym (GIS) oraz Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) przy Ministrze Zdrowia (PZEdsPSO 2018). Głównym uzasadnieniem do wprowadzenia profilaktyki zakażeń RV w opinii ekspertów jest wysoka częstość zakażeń rotawirusowych w Polsce i wiążące się z nimi obciążenie systemu opieki zdrowotnej (PZEdsPSO 2018). Eksperci w swoim stanowisku podkreślają, że istotnym argumentem przemawiającym za wprowadzeniem szczepień przeciwko rotawirusom są potencjalne oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej związane z unikniętymi hospitalizacjami z powodu RVGE (PZEdsPSO 2018, Załęski 2018).

Tab. 2. Przegląd rekomendowanych interwencji w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polski Program Szczepień Ochronnych, 2019 (Polska)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	W Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2019 szczepienia przeciwko rotawirusom są zalecane przez Głównego Inspektora Sanitarnego dzieciom od 6. tygodnia życia do 24. tygodnia życia, jednak obecnie są niefinansowane ze środków publicznych. W Programie Szczepień Ochronnych na 2019 rok podkreślono, że szczepienia należy dawkować według wskazań producenta oraz można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami.
Polskie Towarzystwo Neonatologiczne, 2019 (Polska)	Szczepienie przeciwko rotawirusom u niemowląt przedwcześnie urodzonych	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego zalecają stosowanie szczepienia przeciwko rotawirusom u niemowląt przedwcześnie urodzonych tak samo jak u dzieci urodzonych w terminie.
Polskie Towarzystwo Wakcynologii, 2019 (Polska)	Szczepienie przeciwko rotawirusom u niemowląt przedwcześnie urodzonych	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Wakcynologii zalecają stosowanie szczepienia przeciwko rotawirusom u niemowląt przedwcześnie urodzonych tak samo jak u dzieci urodzonych w terminie.
Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych, 2018 (Polska)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	Wprowadzenie bezpłatnych, obowiązkowych szczepień przeciwko rotawirusom do Programu Szczepień Obowiązkowych znalazło się wśród priorytetów wskazanych przez Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) przy Ministrze Zdrowia. Eksperti uzasadniają wprowadzenie profilaktyki zakażeń RV wysoką częstością zakażeń rotawirusowych w Polsce i wiążącym się z nimi obciążeniem systemu opieki zdrowotnej. Eksperti w swoim stanowisku podkreślają, że istotnym argumentem przemawiającym za wprowadzeniem szczepień przeciwko rotawirusom są potencjalne oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej związane z unikniętymi hospitalizacjami z powodu RVGE.
Kanadyjskie Towarzystwo Pediatriczne, 2018 (Kanada)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	Kanadyjskie wytyczne zalecają stosowanie szczepień przeciwko rotawirusom u niemowląt. Pierwsza dawka szczepienia powinna być podana nie wcześniej niż w 6. tygodniu życia, jednak nie później niż w 15. tygodniu. Cały cykl szczepienia powinien zostać zakończony do 8. miesiąca życia dziecka. Dzieci urodzone zbyt wcześnie mogą przyjmować szczepienia tak jak dzieci zdrowe. Po każdorazowym przyjęciu dawki szczepionki zaleca się wzmożoną obserwację dziecka. Nie zaleca się stosowania szczepienia u dzieci z obniżoną odpornością oraz z predyspozycją lub historią w wywiadzie występowania wgnębienia jelita.
Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC), 2017 (Europa)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	Eksperti Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób zalecają powszechne stosowanie szczepienia przeciwko rotawirusom. Eksperti podkreślają pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania szczepień. Ponadto zaleca się utworzenie systemu monitorowania przypadków ciężkiego zakażenia rotawirusowego oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepień.

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Europejskie Towarzystwo Dziecięcych Chorób Zakaźnych, 2014 (Europa)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	Zgodnie z rekomendacjami ESPID szczepienia przeciwko wirusom RV powinny być dostępne dla wszystkich zdrowych dzieci w Europie. Doustna szczepionka przeciwko rotawirusom może być stosowana oddzielnie lub równocześnie z innymi szczepionkami w ramach aktualnych schematów szczepień. Szczepienie przeciwko wirusom RV powinno rozpocząć się tuż po osiągnięciu 6. tygodnia życia, najpóźniej do 12. tygodnia życia. Cały cykl szczepień powinien zakończyć się najpóźniej w 24. tygodniu życia. ESPID zaleca stosowanie standardowego schematu u wcześniaków i dzieci narażonych na kontakt z wirusem HIV. Z kolei, nie rekomenduje się szczepionki przeciwko rotawirusom wśród niemowląt z ciężkim niedoborem odporności.
Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, 2014 (Europa)	Zapalenie żołądka i jelit	W rekomendacjach ESPGHAN dotyczących postępowania w przypadku zapalenia żołądka i jelit zaleca się stosowanie szczepionki profilaktycznej przeciwko rotawirusom. Jako leczenie doraźne w większości przypadków zaleca się domową opiekę, zapobieganie odwodnieniu poprzez podawanie płynów i elektrolitów oraz jak najszybsze przywrócenie normalnego żywienia. Leczenie szpitalne należy rozważyć w przypadku ciężkiego zapalenia żołądka i jelit, które wiąże się ze znacznym odwodnieniem, które nie reaguje na doustne nawadnianie, obfitymi i bolesnymi wymiotami czy zaburzeniami neurologicznymi.
Światowa Organizacja Zdrowia, 2013 (Świat)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	Zgodnie z wytycznymi WHO rekomendowane jest włączenie szczepionek przeciwko rotawirusom (RotaTeq® i Rotarix®) do narodowych programów szczepień. Zalecany cykl szczepień obejmuje trzy (szczepionka RotaTeq®) lub dwie dawki (szczepionka Rotarix®). Szczepienia zalecane są dzieciom od 6. tygodnia życia. Cały cykl szczepień należy zakończyć do ukończenia przez dziecko 24. tygodnia życia (szczepionka Rotarix®) lub 32. tygodnia życia (szczepionka RotaTeq®).
Środkowoeuropejska Grupa Świadomości Szczepień, 2013 (Europa)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	W 2013 roku przedstawiono konsensus dotyczący stosowania szczepień przeciwko rotawirusom, w którym rekomenduje się stosowanie szczepienia u wszystkich zdrowych niemowląt równoległe z innymi szczepieniami, z wyjątkiem doustnej szczepionki przeciwko wirusom polio. Zaleca się rozpoczęcie szczepienia u dzieci w wieku od 6 do 12 tygodni, a zakończenie schematu szczepienia nie później niż w 6. miesiącu życia. Wcześniaki oraz dzieci narażone na kontakt z wirusem HIV powinny być szczepione zgodnie ze schematem stosowanym u dzieci zdrowych. Z kolei dzieci z niedoborem odporności nie powinny być szczepione przeciwko rotawirusom.
Amerykańska Akademia Pediatria, 2009 (USA)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	W amerykańskich wytycznych zaleca się powszechne stosowanie szczepionki przeciwko rotawirusom u niemowląt. Pierwszą dawkę szczepionki należy podać między 6. a 15. tygodniem życia dziecka. Immunizację należy zakończyć przed ukończeniem 8. miesiąca życia dziecka. Szczepionkę przeciwko rotawirusom można podawać równoległe z innymi szczepieniami. Szczepienie wcześniaków powinno odbywać się podobnie jak szczepienie dzieci zdrowych urodzonych w terminie. Nie ma przeciwwskazań do immunizacji niemowląt mieszkających z osobami z zaburzeniami odporności oraz z kobietami w ciąży.
Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych, 2009 (USA)	Szczepienie przeciwko rotawirusom	Rekomendowane jest szczepienie przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki RotaTeq®, bądź Rotarix®, u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia. Szczepionki mogą być podawane niemowlętom w wieku 6 tygodni lub starszym, przy czym nie zaleca się rozpoczynania serii szczepień u niemowląt powyżej 14. tygodnia życia. Minimalny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami szczepionki powinien wynieść 4 tygodnie. Wszystkie dawki szczepienia powinny zostać podane przed ukończeniem przez niemowlę 8 miesięcy.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla preparatu RotaTeq® w ramach niniejszej analizy stanowią dzieci w wieku od 6 do 12 tygodni. Cykl szczepień należy rozpocząć nie później niż w 12. tygodniu życia. Zaleca się, aby trzydawkowy cykl szczepień został zakończony przed ukończeniem 20.-22. tygodnia życia. W razie potrzeby ostatnia dawka może zostać podana w 32. tygodniu życia.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono oddzielnie w Analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - (RotaTeq®)

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące szczepionki RotaTeq®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu RotaTeq®.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu preparatu RotaTeq® w ramach czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem do obrotu została wydana 27.06.2006.

RotaTeq® w ramach czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) dnia 03.02.2006.

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 3 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 3. Charakterystyka produktu leczniczego RotaTeq® we wskazaniu profilaktyka wśród niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. (ChPL RotaTeq®)

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	RotaTeq®, 1 tubka 2 ml, EAN: 05909990609277 RotaTeq®, 10 tubek 2 ml, EAN: 05909990609284
Kod ATC i nazwa grupy	J07BH02 - szczepionki, szczepionki przeciwwirusowe
Substancja czynna	Szczepionka RotaTeq® zawiera 5 ludzko-bydlęcych szczepów rotawirusów (G1, G2, G3, G4 i P1A(8)) żywych, wytwarzanych w linii komórkowej Vero.
Wnioskowane wskazanie	Czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem
Dawkowanie	Jedna dawka (2 ml) zawiera: rotawirus typu* G1 nie mniej niż $2,2 \times 10^6$ IU ^{1,2} rotawirus typu* G2 nie mniej niż $2,8 \times 10^6$ IU ^{1,2} rotawirus typu* G3 nie mniej niż $2,2 \times 10^6$ IU ^{1,2} rotawirus typu* G4 nie mniej niż $2,0 \times 10^6$ IU ^{1,2} rotawirus typu* P1A(8) nie mniej niż $2,3 \times 10^6$ IU ^{1,2} *reasortanty ludzko-bydłce rotawirusa (żywe), wytwarzane w hodowli komórek linii Vero. ¹ Jednostki infekcyjne (ang. <i>Infectious Units</i>) ² Jako dolna granica przedziału ufności ($p = 0,95$) Cykl szczepień składa się z trzech dawek. Pierwszą 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. W razie konieczności trzecią (ostatnią) dawkę można podać przed ukończeniem 32. tygodnia życia
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Mechanizm immunologicznego działania szczepionki RotaTeq zapobiegającej wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem nie jest całkowicie poznany. W momencie otrzymania przez niemowlę szczepionki, układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciwko antygenom, co pomaga zapobiegać zakażeniom wywołanym przez rotawirusy występujące naturalnie i zawierające jednakowe lub bardzo podobne antygeny. Szczepionka wywołuje odpowiedź immunologiczną na pięć ludzko-rotawirusowych białek wykazujących ekspresję na reasortantach (G1, G2, G3, G4 i P(8)).

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 4 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 4. Status rejestracyjny produktu leczniczego RotaTeq®. (ChPL RotaTeq®)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 27.06.2006 r., FDA: 03.02.2006 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania preparatu RotaTeq®

3.1.2 Mechanizm działania

Mechanizm immunologicznego działania szczepionki RotaTeq zapobiegającej wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem nie jest całkowicie poznany. W momencie otrzymania przez niemowlę szczepionki, układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciwko antygenom, co pomaga zapobiegać zakażeniom wywoływanym przez rotawirusy występujące naturalnie i zawierające jednakowe lub bardzo podobne antygeny. Szczepionka wywołuje odpowiedź immunologiczną na pięć ludzko-rotawirusowych białek wykazujących ekspresję na reasortantach (G1, G2, G3, G4 i P(8)). (ChPL RotaTeq®)

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

RotaTeq® jest zarejestrowany w ramach czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Stosowanie szczepionki RotaTeq® powinno opierać się na oficjalnych zaleceniach. (ChPL RotaTeq®)

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

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

Dzieci od urodzenia do 6. tygodnia życia

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

Dzieci w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni

Cykl szczepień składa się z trzech dawek. Pierwszą dawkę można podać w wieku od 6 tygodni, lecz nie później niż w 12. tygodniu życia.

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. Należy zachować przerwy między dawkami wynoszące przynajmniej 4 tygodnie.

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.

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 następane 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.

Dzieci w wieku od 33 tygodni do 18 lat

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

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość po wcześniejszym podaniu szczepionki przeciwko rotawirusom. Występowanie w przeszłości wglębienia jelita. Stosowanie preparatu RotaTeq® nie jest wskazane u osób z wrodzonymi wadami rozwojowymi przewodu pokarmowego, które mogłyby predysponować do powstania wglębienia jelita oraz u dzieci, u których występuje lub spodziewany jest niedobór odporności.

Nie należy stosować preparatu RotaTeq® u dzieci, u których występuje ostra biegunka lub wymioty. Ponadto nie należy podawać szczepionki przeciwko rotawirusom dzieciom, u których ciężka choroba przebiega razem z wysoką gorączką. (ChPL RotaTeq®)

3.1.6 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki podania większej niż zalecana dawki szczepionki RotaTeq®.

Profil zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w przypadku przedawkowania był porównywalny do profilu występującego po podaniu zalecanych dawek szczepionki RotaTeq®. (ChPL RotaTeq®)

3.1.7 Działania niepożądane

Występowanie wszystkich działań niepożądanych w ciągu 42 dni po podaniu szczepionki RotaTeq® oceniano w podgrupie niemowląt uczestniczących w 3 badaniach klinicznych kontrolowanych z użyciem placebo (n = 6130 zaszczepionych szczepionką RotaTeq® oraz 5560, którym podano placebo). Reakcja niepożądana wystąpiła u 47,0% niemowląt, które otrzymały szczepionkę RotaTeq® w porównaniu do 45,8% niemowląt, które otrzymały placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupie zaszczepionych niż w grupie placebo były gorączka (20,9%), biegunka (17,6%) i wymioty (10,1%).

U wszystkich uczestniczących w 3 badaniach klinicznych (36 150 zaszczepionych szczepionką RotaTeq® i 35 536, którym podano placebo) oceniano występowanie ciężkich działań

niepożądanych w okresie do 42 dni po każdej dawce. Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 0,1% u zaszczepionych szczepionką RotaTeq® oraz 0,2% u otrzymujących placebo.

W Tab. 5 wymieniono działania niepożądane występujące częściej w badaniach klinicznych w grupie zaszczepionych niż w grupie placebo, w zależności od narządu i częstości występowania. Na podstawie danych uzyskanych z 3 badań klinicznych, w których 6130 niemowląt otrzymało RotaTeq® a 5560 niemowląt otrzymało placebo, wymienione działania niepożądane wystąpiły u zaszczepionych szczepionką RotaTeq® z większą częstością od 0,2% do 2,5% w porównaniu z placebo. Częstości występowania określone są jako: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane z badań obserwacyjnych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzonych w wielu krajach wskazują, że szczepionki przeciwko rotawirusom niosą ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia wglębienia jelita - do 6 dodatkowych przypadków na 100 000 niemowląt w ciągu 7 dni po szczepieniu. Jednak opierając się na danych z dłuższych okresów obserwacji pozostaje niejasne, czy szczepionki przeciwko rotawirusom wpływają na ogólną częstość występowania wglębienia jelita.

Ponadto w badaniach klinicznych zaobserwowano występowanie choroby Kawasaki. W grupie przyjmującej szczepionkę chorobę Kawasaki zaobserwowano u 5 dzieci z 36 150 zaszczepionych, a w grupie placebo u 1 dziecka z 35 536 osób. Powyższa różnica nie jest znamienna statystycznie (RR = 4,9; 95% CI: 0,6-239,1). W dużym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u niemowląt, którym podano szczepionkę RotaTeq®, nie obserwowano zwiększenia ryzyka występowania choroby Kawasaki. (ChPL RotaTeq®)

Tab. 5. Działania niepożądane zgłaszane częściej w populacji niemowląt przyjmujących RotaTeq® w porównaniu do dzieci przyjmujących placebo. (ChPL RotaTeq®)

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Infekcja górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty
	Niezbyt często	Obecność krwi w kale, ból w nadbrzuszu
	Bardzo rzadko	Wgłobienie jelita
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Pokrzywka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Nieznana	Drażliwość

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Produkt leczniczy RotaTeq® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. (ChPL RotaTeq®)

3.1.9 Kompetencje personelu

Zalecane dawki szczepionki RotaTeq® powinny być podane dziecku przez lekarza lub innego pracownika służby zdrowia. (ChPL RotaTeq®)

3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym wypadku nie należy wstrzykiwać szczepionki RotaTeq®.

Należy zapewnić możliwość odpowiedniego leczenia na wypadek wystąpienia zdarzeń typu anafilaktycznego po podaniu szczepionki.

Po wprowadzeniu szczepionki do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia żołądka i jelit związane z wirusem szczepionki u niemowląt z ciężkim złożonym niedoborem odporności.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki przeniesienia szczepów wirusa szczepionkowego na osoby niezaszczepione. Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki RotaTeq® osobom, które mają bliski kontakt z osobami z niedoborem odporności (np. osoby z chorobami nowotworowymi lub z obniżoną odpornością z innego powodu, lub osoby otrzymujące leczenie immunosupresyjne). Także zajmujący się opieką ostatnio zaszczepio-

nych powinni przestrzegać starannej higieny szczególnie w przypadku obchodzenia się z wydaliniami.

W badaniach klinicznych szczepionkę RotaTeq® podawano niemowlętom urodzonym w wieku ciążowym od 25 do 36 tygodni. Pierwszą dawkę podawano po 6 tygodniach po porodzie. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność szczepionki RotaTeq® były porównywalne w tej podgrupie niemowląt i u niemowląt urodzonych o czasie.

W ramach środków ostrożności pracownicy służby zdrowia powinni obserwować pacjentów pod kątem wszelkich objawów wskazujących na wgłobienie jelita, ponieważ dane pochodzące z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wgłobienia jelita, szczególnie w okresie 7 dni po podaniu szczepionki przeciwko rotawirusom. Należy poinformować rodziców/opiekunów o konieczności niezwłocznego zgłaszania powyższych objawów do fachowego personelu medycznego.

Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności szczepionki RotaTeq® u niemowląt z czynną chorobą przewodu pokarmowego (w tym przewlekłą biegunką) lub opóźnieniem wzrostu. U tych niemowląt można rozważyć podanie szczepionki RotaTeq® z ostrożnością.

RotaTeq® zawiera sacharozę. Pacjentom z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie należy podawać tej szczepionki.

Należy uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia bezdechu i konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48-72 godziny w przypadku pierwszego cyklu szczepień niemowląt przedwcześnie urodzonych (w 28. tygodniu ciąży lub wcześniej), a zwłaszcza u tych ze stwierdzoną w wywiadzie niedojrzałością układu oddechowego. Ponieważ w tej grupie niemowląt korzyści wynikające ze szczepienia są duże, szczepienia nie należy zaniedbywać ani odkładać na później. (ChPL RotaTeq®)

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Szczepionka RotaTeq® nie jest dostępna bezpłatnie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2019. Szczepionka RotaTeq® jest zalecana, ale nie finansowana ze środków publicznych.

3.2.1 Finansowanie szczepienia przeciwko rotawirusom ze środków publicznych w Europie

Do końca 2018 roku finansowane ze środków publicznych, powszechne szczepienia przeciwko rotawirusom zaimplementowano w 16 państwach europejskich (Tab. 6). W niemal wszystkich państwach szczepienia prowadzone są w ramach narodowego programu szczepień ochronnych. Jedynie w Szwecji szczepienia obejmują wybrane rejony państwa. Austria i Luksemburg jako pierwsze w Europie wprowadziły w 2006 roku do powszechnych szczepień profilaktykę zakażeń RV (Tab. 6). (WHO 2019)

Tab. 6. Państwa europejskie, w których wprowadzono szczepienia przeciwko rotawirusom do kalendarza szczepień obowiązkowych. (WHO 2019)

Kraj	Rok wprowadzenia do narodowego PSO
Austria	2006
Belgia	2007
Bułgaria	2018
Niemcy	2013
Estonia	2014
Finlandia	2009
Wielka Brytania	2013
Grecja	2011
Irlandia	2016
Włochy	2017
Litwa	2018
Luksemburg	2006
Łotwa	2015
Mołdawia	2012
Norwegia	2014
Szwecja	2014*

*finansowanie w niektórych rejonach państwa; PSO - Program Szczepień Ochronnych

3.2.2 Warunki finansowania szczepionki RotaTeq®

Przedmiotem oceny jest finansowanie szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq® stosowanej w ramach czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w ramach Programu Szczepień Ochronnych [część A. Szczepienia obowiązkowe]. Szczepionka RotaTeq® byłaby dostępna bezpłatnie dla pacjentów. Według Programu Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2019, szczepienia przeciwko rotawirusom są zalecane dzieciom w wieku do ukończenia 24. tygodnia życia i nie są finansowane z budżetu państwa. Całkowity koszt cyklu szczepienia w chwili obecnej pokrywają opiekunowie dziecka.

Tab. 7. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	RotaTeq®, 1 tubka 2 ml, EAN: 05909990609277 - ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Szczepionka dostępna w ramach Programu Szczepień Ochronnych
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Szczepionka przeciwko rotawirusom RotaTeq® w lipcu 2014 roku była oceniana przez AOTMiT we wskazaniu „Czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem”. Szczepionka przeciwko rotawirusom, żywa RotaTeq® była jedynym produktem leczniczym ocenianym do chwili obecnej przez AOTMiT w powyższym wskazaniu. Szczegóły dotyczące oceny przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 226/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 177/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RotaTeq® (szczepionka przeciwko 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.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada Przejrzystości uzasadniła swoją decyzję ceną preparatu powyżej progu efektywności kosztowej oraz brakiem dowodów na utrzymywanie się skuteczności szczepionki dłużej niż dwa sezony epidemiologiczne. Ponadto wskazano na stosunkowo nieduże ryzyko zagrożenia życia w wyniku infekcji rotawirusowej. Rada zwróciła również uwagę na brak refundacji innych szczepionek o znacznie poważniejszych konsekwencjach zdrowotnych.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RotaTeq®, szczepionka przeciwko 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.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji uzasadnia swoją decyzję za wysokim kosztem szczepionki (powyżej progu efektywności kosztowej) przy stosunkowo niedużym zagrożeniu życia w przypadku infekcji. Ponadto Prezes Agencji wskazuje na dobrze udokumentowaną skuteczność szczepionki jedynie w pierwszych dwóch sezonach epidemiologicznych. Prezes Agencji zwrócił również uwagę na brak refundacji innych szczepionek o znacznie poważniejszych konsekwencjach zdrowotnych.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq®. W dniu 29.05.2019 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>

W wyniku przeszukiwania powyższych stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatu RotaTeq®.

3.2.5 Finansowane ze środków publicznych technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne preparaty stosowane w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2019 rok żadna szczepionka nie jest finansowana ze środków publicznych w powyższym wskazaniu.

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. (Rozporządzenie MZ 2012)

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016)

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wskazaniem rejestracyjnym szczepionki przeciwko rotawirusom, żywej RotaTeq® jest czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Według wytycznych postępowania nie istnieje skuteczna terapia doraźna w leczeniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Szczepienia profilaktyczne stanowią jedyną skuteczną formę profilaktyki zakażenia rotawirusem. Obecnie w Polsce nie jest finansowana żadna szczepionka przeciwko rotawirusom.

W związku z powyższym komparatorem dla szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq® jest placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.

4.2 Charakterystyka komparatora

Komparatorem dla szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq® jest placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby, który został opisany w rozdziale 2.1.2.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Wersja 3.0, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej. Punktami końcowymi, które zostały uwzględnione w analizie efektywności klinicznej są:

- ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem,
- ciężkie zapalenie żołądka i jelit o dowolnej etiologii (wywołane przez rotawirusy lub jakąkolwiek inną przyczynę),
- zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o dowolnym nasileniu,
- zapalenie żołądka i jelit o dowolnej etiologii i nasileniu,
- hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem,
- hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii,
- wizyty w placówkach leczenia otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem,
- wizyty w placówkach leczenia otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii.

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

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

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metoda umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 9) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 9. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie <i>pretest/posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie <i>posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq® w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w porównaniu do placebo lub braku szczepienia rozumianego jako naturalny przebieg choroby.

Oceniane jest finansowanie szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq® w ramach Programu Szczepień Ochronnych [część a. Szczepienia obowiązkowe] i jej stosowanie do czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. W przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania szczepionka RotaTeq® byłaby dostępna dla pacjenta bezpłatnie.

Finansowanie ze środków publicznych preparatu RotaTeq® pozwoli ograniczyć liczbę zakażeń rotawirusowych, a co za tym idzie liczbę zapaleń żołądka i jelit, szczególnie wśród dzieci, a także związanych z tym hospitalizacji.

Powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom będzie miało również pozytywny wpływ na produktywność społeczeństwa poprzez ograniczenie absencji w pracy opiekunów dzieci chorujących na zapalenie żołądka i jelit wywołane przez rotawirusy.

Międzynarodowe towarzystwa naukowe, w oparciu o wysokiej jakości dowody naukowe, jednoznacznie zalecają rutynową profilaktykę przeciwko zakażeniom rotawirusowym w ramach powszechnych szczepień dzieci.

Badania prowadzone przez **European Rotavirus Surveillance Network** (EuroRotaNet) w 14 państwach Europejskich wykazały, że dystrybucja poszczególnych genotypów rotawirusa jest zmienna w poszczególnych latach z coraz mniejszym (8%) udziałem genotypu G1P[8].

Biorąc pod uwagę zmienność dystrybucji genotypów rotawirusa oraz fakt, że każda kolejna infekcja rotawirusowa w 91% przypadków jest wywoływana przez inny genotyp wirusa, konieczne jest zapewnienie szerokiego zakresu profilaktyki względem krążących genotypów RV najczęściej wywołujących zachorowania.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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

8 Aneks

8.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 27.05.2019 r. Informacja o braku finansowania szczepionek przeciwko rotawirusom zaczerpnięta z Polskiego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Dystrybucja poszczególnych genotypów rotawirusa w latach 2006-2017 w Europie (EuroRotaNet).	11
Ryc. 2. Liczba hospitalizacji z powodu nieżytu żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnym lub potwierdzonym podłożu infekcyjnym w Polsce w latach 2012-2017 (grupa P.22, JGP dane).	13
Ryc. 3. Liczba dni absencji w pracy z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE (A) oraz koszt absencji (B) w 2017 roku, oszacowany według danych NFZ (JGP dane) oraz ZUS (2017).....	16

Spis tabel

Tab. 1. Porównanie szczepionek przeciwko rotawirusom dostępnych w Europie. (ChPL Rotarix®, ChPL RotaTeq®)	18
Tab. 2. Przegląd rekomendowanych interwencji w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem wg wytycznych praktyki klinicznej.	23
Tab. 3. Charakterystyka produktu leczniczego RotaTeq® we wskazaniu profilaktyka wśród niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. (ChPL RotaTeq®)	27
Tab. 4. Status rejestracyjny produktu leczniczego RotaTeq®. (ChPL RotaTeq®)	28
Tab. 5. Działania niepożądane zgłaszane częściej w populacji niemowląt przyjmujących RotaTeq® w porównaniu do dzieci przyjmujących placebo. (ChPL RotaTeq®)	31
Tab. 6. Państwa europejskie, w których wprowadzono szczepienia przeciwko rotawirusom do kalendarza szczepień obowiązkowych. (WHO 2019)	33
Tab. 7. Wnioskowany sposób finansowania.	34
Tab. 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.	35
Tab. 9. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	39
Tab. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	41

Piśmiennictwo

- AAP 2009** Prevention of Rotavirus Disease: Updated Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on Infectious Diseases. Pediatrics, 2009, 123, 1412.
- ACIP 2009** Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2009, 58.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- Bernstein 2009** Bernstein DI. Rotavirus overview. Pediatr Infect Dis J 2009;28:50-53.
- Bouzón-Alejandro 2011** Bouzón-Alejandro M1, Redondo-Collazo L, Sánchez-Lastres JM, Martín-Torres N, Martín-Sánchez JM, Martín-Torres F; ROTACOST research team. Prospective evaluation of indirect costs due to acute rotavirus gastroenteritis in Spain: the ROTACOST study. BMC Pediatr. 2011 Sep 14;11:81.
- CEVAG 2013** Meszer Z., et al. Rotavirus Vaccination in Central Europe. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2013, 56, 586-596.
- ChPL Rotarix®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 28.05.2019]
- ChPL RotaTeq®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 28.05.2019]
- CPS 2018** Le Saux N., Recommendations for the use of rotavirus vaccines in infants. 2018. <https://www.cps.ca/en/documents/position/rotavirus-vaccines> [dostęp 28.05.2019]
- Crawford 2018** Crawford SE., et al. Rotavirus infection. Nature Reviews Disease Primers. 2017, 3, 17083.
- ECDC 2017** European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. ECDC, 2017.
- ESPGHAN 2014** Guarino A., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2014, 59, 132-152.
- ESPID 2014** Vesikari T., et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe Update 2014. Pediatric Infectious Disease Journal. 2015, 34, 635-643.
- EuroRotaNet** European Rotavirus Network. Eurorotanet: annual report 2017. Sept 2017. Źródło: <https://www.eurorotanet.com/project-information/documents-and-methods/>
- GUS 2018** Rocznik demograficzny 2018. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/12/1/rocznik_demograficzny_2018.pdf [dostęp: 15.07.2019].
- Hansen Edwards 2017** Hansen Edwards C., De Blasio B.F., Salamanca B.V., Flem E. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway PLoS ONE, Volume 12, 2017.
- HQ 2019** <https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/04/prezentacja-rota.pdf> [dostęp 15.07.2019]
- Jackowska 2014** Jackowska T i wsp. Zakażenia rotawirusowe - aktualne zalecenia i propozycje dotyczące zapobiegania. Pediatr. Pol. 89 (2014) 176 - 184.
- JGP dane** <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=P+-+Choroby+dzieci%C4%99ce&S.Name=P22+INFEKCYJNE+I+NIEINFEKCYJNE+ZAPALENIE+%C5%BBO%C5%81%C4%84DKA+I+JELIT&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=MedicalData&search=true> (dostęp 27.05.2019)

- Kantar 2019** https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/07/Badanie-w%C5%9Br%C3%B3d-mam_KantarPolska_maj2019.pdf [dostęp 15.07.2019]
- Kirkwood 2010** Kirkwood CD., Genetic and Antigenic Diversity of Human Rotaviruses: Potential Impact on Vaccination Programs. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010, 202, S43-S48.
- Korycka 2001** Korycka M. Epidemiologia zakażeń rotawirusowych u dzieci. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2001, 55, 275-279.
- Łoś-Rycharska 2011** Łoś-Rycharska E, Czerwionka-Szaflarska M. Biegunki rota wirusowe - dlaczego warto im zapobiegać. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2011, 6, 60-68.
- NIZP-PZH 2015-2018** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Choroby Zakaźne i zatrucia w Polsce. Raporty roczne z lat 2015-2018. Źródło: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html [dostęp: 03.06.2019]
- Parashar 2003** Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003, 9, 565-72.
- Poelaert 2018** Poelaert D., et al. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*. 2018, 36, 2243-2253.
- PPSO 2019** Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*, Warszawa, 25 października 2018 r. pozycja 104.
- PR 2019** <https://www.powstrzymajrotawirusy.pl/co-to-sa-rotawirusy/wlasciwosci-rotawirusa.html> (dostęp 23.05.2019)
- PTN 2019** Standardy opieki medycznej nad noworodkami w Polsce 2019. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. *Polskie Towarzystwo Neonatologiczne*, 2019, 129-134.
- PTW 2019** Mrukowicz J., et al. Szczepienia wcześniaków przeciwko rotawirusom w szpitalu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Wakcynologii. *Medycyna Praktyczna*, 2019. <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/208336.szczepienie-wczesniakow-przeciwko-rotawirusom-w-szpitalu-wytyczne-ptw> [dostęp 15.07.2019]
- PZEdsPSO 2018** Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEPSO) przy Ministrze Zdrowia w sprawie wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych. Profilaktyka RVGE (rotavirus gastroenteritis) - nieżyty żołądkowo-jelitowego wywołanego zakażeniem rotawirusem. Propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych w 2019 roku. *Analiza Przypadków. PEDIATRIA*. 2/2018
- PZH 2019** <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/rotawirusy/2/#co-to-jest-infekcja-rotawirusowa> (dostęp 23.05.2019)
- Rheingans 2009** Rheingans RD., et al. Economic Costs of Rotavirus Gastroenteritis and Cost-Effectiveness of Vaccination in Developing Countries. *The Journal of Infectious Diseases*, 2009, 200, S16-27.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- Soriano-Gabarro 2006** Soriano-Gabarro M., et al. Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25, S7-S11.
- Tate 2016** Tate JE., et al. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, 62, S96-105.
- Tran 2018** Tran AN., et al. Impact on affected families and society of severe rotavirus infections in Swedish children assessed in a prospective cohort study. *Infectious Diseases*, 2017, 50, 5, 361-371.
- Troeger 2018** Troeger C., et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatrics*, 2018, 172, 958-965.
- Ustawa refun-** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

- dacyjna 2011** przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Van der Wielen 2010** Van der Wielen M1, Giaquinto C, Gothefors L, et al. REVEAL Study Group Impact of community acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study. BMC Fam Pract. 2010 Mar 15;11:22.
- Velázquez 1996** Velázquez FR et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med. 1996; 335:1022-1028.
- Virus Taxonomy 2018** <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (dostęp 23.05.2019)
- WHO 2013** Rotavirus vaccines - WHO position paper. Weekly epidemiological record. 2013, 88, 49-64.
- WHO 2019** https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/ [dostęp 15.07.2019]
- Załęski 2018** Załęski A, Kuchar E, Albrecht P. Biegunka rotawirusowa - możliwe korzyści z wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko rotawirusom do PSO w Polsce. Standardy Medyczne/Pediatrics 2018. T. 15
- ZN 2017** <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/09/27/advies-vaccins-rotarix-en-rotateq-bij-de-preventie-van-infecties-met-het-rotavirus> (dostęp 28.05.2019)