



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Raport na potrzeby przygotowania rekomendacji  
dotyczącej zasadności stosowania w powszechnym  
szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień  
Ochronnych (PSO) szczepionki Rotarix**

we wskazaniu:

**„Profilaktyka zapalenia żołądka i jelit wywołanego  
zakażeniem rotawirusem”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4320.3.2019

Data ukończenia: 20.09.2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GSK Services Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności, (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>ACA</b>	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>Available Case Analysis</i> )
<b>AGE</b>	ostre zapalenie żołądka i jelit (ang. <i>acute gastroenteritis</i> )
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AOTMiT, Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARR</b>	bezwzględna redukcja ryzyka (ang. <i>Absolute Risk Reduction</i> )
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>EIA</b>	test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme Immunoassay</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]</b>	genotypy rotawirusa najczęściej występujące w Europie, nazwy odnoszą się do dwóch powierzchniowych białek zewnętrznego kapsydu: VP7 (genotyp G) oraz VP4 (genotyp P)
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IgA</b>	immunoglobuliny A
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Modified Intention-To-Treat</i> )
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>numer needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>p</b>	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i> )
<b>PICO(S)</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
<b>PP</b>	analiza zgodna z protokołem badania (ang. <i>Per-Protocol</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>RRR</b>	względna redukcja ryzyka (ang. <i>Relative Risk Reduction</i> )

<b>RT-PCR</b>	metoda łańcuchowej reakcji polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją (ang. <i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>RV1</b>	monowalentna szczepionka przeciw rotawirusowi (ang. <i>mono valent rotavirus vaccine</i> )
<b>RV5</b>	5-walentna szczepionka przeciw rotawirusowi (ang. <i>pentavalent rotavirus vaccine</i> )
<b>RVGE</b>	zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem (ang. <i>rotavirus gastroenteritis</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	41
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	67
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	67
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	68

4.3.	Komentarz Agencji .....	69
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>71</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	71
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	71
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	72
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	75
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	75
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	76
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	77
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	79
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	79
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	81
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	81
5.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>83</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	83
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	83
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	84
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	86
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	87
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	88
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	89
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	90
6.4.	Komentarz Agencji .....	90
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>92</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów PSO .....</b>	<b>93</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>94</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>96</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>97</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>101</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>102</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>103</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>107</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma Ministerstwa Zdrowia 5.04.2019; ZPŚ.073.20.2019.JKU;

---

Przedmiot Zlecenia (art. 31ca ust. z dnia 27 sierpnia 2004 r.):

- objęcie refundacją w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO)
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Rotarix, szczepionka przeciw rotawirusom, żywa, zawiesina doustna 1 dawka (1,5 ml) zawiera:

- ludzki rotawirus szczep RIX4414 (żywy, atenuowany)\* nie mniej niż 106,0 CCID50

- Wnioskowane wskazanie:

„Czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem”

\* Produkowany na linii komórek Vero

---

Proponowana cena zbytu netto:

- Rotarix, szczepionka przeciw rotawirusom, żywa, zawiesina doustna 1 dawka (1,5 ml): XXXXXXXXXX
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- 

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

---

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.04.2019, znak ZPŚ.073.20.2019.JKU (data wpływu do AOTMiT 11.04.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 31ca ust. z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510.). Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) :

Rotarix, szczepionka przeciw rotawirusom, żywa, zawiesina doustna 1 dawka (1,5 ml) zawiera:

- ludzki rotawirus szczep RIX4414 (żywy, atenuowany) nie mniej niż 106,0 CCID50

we wskazaniu: „Czynne uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.08.2019 r., znak OT.4320.3.2019.MR.20 Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.08.2019 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. [REDACTED] Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2019 r.
- Analiza efektywności klinicznej. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. [REDACTED] Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2019 r.
- Analiza ekonomiczna. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. [REDACTED] Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. [REDACTED] Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2019 r.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Rotarix zawiesina doustna; 1 dawka (1,5 ml); aplikator doustny, EAN 5909990657414
<b>Kod ATC</b>	J07BH01- szczepionki wirusowe,
<b>Substancja czynna</b>	Rotarix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa Po rekonstytucji, 1 dawka (1,5 ml) zawiera: Ludzki rotawirus szczep RIX4414 (żywy, atenuowany)* nie mniej niż 10 <sup>6</sup> ,0 CCID <sub>50</sub>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem”
<b>Dawkowanie</b>	Cykl szczepień składa się z dwóch dawek. Pierwszą dawkę można podać po ukończeniu 6. tygodnia życia. Odstęp pomiędzy dawkami powinien wynosić przynajmniej 4 tygodnie. Dwudawkowy cykl szczepienia musi zostać ukończony przed upływem 24. tygodnia życia dziecka, ale najlepiej, aby został ukończony przed 16. tygodniem życia. Rotarix można podawać według tego schematu także wcześniakom, urodzonym nie wcześniej niż po 27. tygodniu ciąży. W badaniach klinicznych rzadko obserwowano podanie niepełnej dawki szczepionki z powodu wyplucia jej przez dziecko czy zwrócenia z pokarmem, a w przypadku wystąpienia takich okoliczności drugiej dawki dzieciom nie podawano. Jednakże w sytuacji, gdy dziecko wypluje lub zwróci większą część dawki szczepionki z pokarmem, w czasie tej samej wizyty można podać pojedynczą dawkę zastępczą. Zalecane jest, aby u dzieci, które jako pierwszą dawkę otrzymały Rotarix, dwudawkowy schemat szczepienia został ukończony również szczepionką Rotarix. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania, immunogenności lub skuteczności szczepienia, w którym jako pierwsza dawka została podana Rotarix, a jako druga dawka inna szczepionka przeciwko rotawirusom lub też odwrotnie. <u>Dzieci i młodzież</u> Szczepionka Rotarix nie powinna być podawana dzieciom w wieku powyżej 24 tygodni.
<b>Droga podania</b>	Szczepionka Rotarix jest przeznaczona wyłącznie do stosowania doustnego. Szczepionki Rotarix w żadnym przypadku nie wolno wstrzykiwać.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Mechanizm immunologiczny, za pomocą którego Rotarix chroni przed zapaleniem żołądka i jelit nie został ostatecznie wyjaśniony. Zależność pomiędzy poziomem przeciwciał powstającym po szczepieniu, a ochroną przed zapaleniem żołądka i jelit wywołanym przez rotawirus nie została ustalona.

\*Produkowany na linii komórek Vero

Źródło: ChPL Rotarix.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data pierwszej rejestracji: 21 lutego 2006 Data przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2016
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Szczepionka Rotarix jest wskazana do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem. Stosowanie szczepionki Rotarix powinno opierać się na oficjalnych zaleceniach.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Przedkładanie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania preparatu Rotarix

Źródło: ChPL Rotarix.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rotarix nie był przedmiotem oceny Agencji. Natomiast w 2014 r. przedmiotem oceny w Agencji była inna szczepionka przeciwko rotawirusom RotaTeq W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wcześniejszych ocen produktu RotaTeq.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

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

W latach 2010-2019 (do dnia 30 czerwca 2019 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała 10 opinii o projektach programów polityki zdrowotnej, które ukierunkowane były na zapobieganie zakażeniem rotawirusami. Zestawienie wydanych przez Prezesa AOTMiT opinii w latach 2010-2019 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Wydane przez AOTMiT opinie odnośnie do PPZ dotyczących zapobiegania zakażeniom rotawirusem**

Opinia Prezesa AOTMiT	Nazwa programu polityki zdrowotnej (PPZ)	Realizator programu	Opinia
<b>2010</b>			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		
<b>2011</b>			
154/2011	„Program profilaktyki zdrowotnej - BECIKOWE PO xxx” – program na 2011 rok	Gmina Grębocice	pozytywna
156/2011	„Program Profilaktyki Zdrowotnej – BECIKOWE PO xxx” – program na lata 2012-2013	Gmina Grębocice	pozytywna
<b>2012</b>			
211/2012	„Bec kowe po Grębocicku” gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna

Opinia Prezesa AOTMiT	Nazwa programu polityki zdrowotnej (PPZ)	Realizator programu	Opinia
<b>2013</b>			
211/2013	„Bec kowe po Grębocicku” Gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
212/2013	„Bec kowe po Grębocicku” Gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
<b>2014</b>			
181/2014	„Program profilaktyki zdrowotnej – Bec kowe po Grębocicku na rok 2015” gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
284/2014	„Szczepienie przeciw rotawirusom” gminy Kleszczów	Gmina Kleszczów	pozytywna
<b>2015</b>			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		
<b>2016</b>			
89/2016	Szczepienia ochronne przeciw pneumokokom, meningokokom, rotawirusom, mieszkańców gminy Polkowice”	Gmina Polkowice	pozytywna
<b>2017</b>			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		
<b>2018</b>			
157/2018	„Program profilaktyki zdrowotnej w zakresie szczepień przeciw rotawirusom”	Gmina Pilchowice	negatywna
216/2018	„Program profilaktyki zdrowotnej w zakresie szczepień przeciw rotawirusom”	Gmina Pilchowice	pozytywna
<b>2019 (do 30.VI.2019)</b>			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Rotarix, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 dawka (1,5 ml); ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Rotarix będzie dostępny w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO)
Poziom odpłatności	Rotarix będzie dostępny bezpłatnie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).
Grupa limitowa	Nie dotyczy.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Profilaktyka zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem
--	--

<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Rotarix będzie dostępny w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO)
---	--

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rotawirusami nazywa się grupę wirusów należących do rodziny reowirusów (Reoviridae). Zidentyfikowano siedem głównych grup rotawirusów, z czego trzy (A, B i C) są zaraźliwe dla ludzi. Rotawirusy z grupy A odpowiedzialne są za większość przypadków zachorowań. Należy mieć na uwadze, że rotawirusy należą do czynników najczęściej wywołujących biegunki zakaźne u niemowląt i małych dzieci od 4. do 24. miesiąca życia. Najcięższy przebieg choroby występuje u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, ze względu na szybkie odwodnienie organizmu.

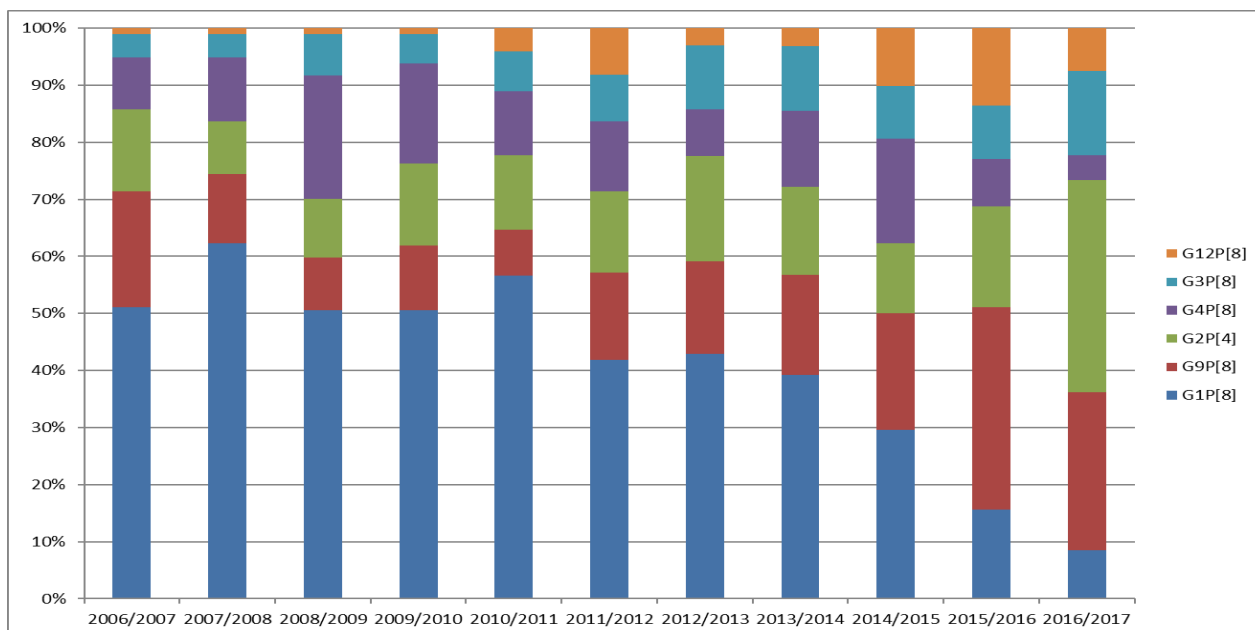
Do zakażenia rotawirusem dochodzi drogą pokarmową (fekalno-oralną) lub kropelkową. Transmisja wirusa może odbywać się również poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą, jak również przez styczność z zanieczyszczoną powierzchnią czy przedmiotami lub poprzez wodę pitną. Źródłem zakażenia mogą być produkty 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.

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.

Źródło: Korycka 2007 (Korycka M., „Szczepionka przeciwko zakażeniu rotawirusami”, „Wakcynologia”, wyd. II, red. W. Magdzik i wsp., J Medica Press, 2007, str. 499-502.) Łoś-Rycharska E, Czerwionka-Szaflarska M. Biegunki rota wirusowe – dlaczego warto im zapobiegać. Przegląd Gastroenterologiczny. 2011, 6, 60-68. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/rotawirusy/2/#co-to-jest-infekcja-rotawirusowa> (dostęp 23.05.2019)

### 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. 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.



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

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.

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.

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.

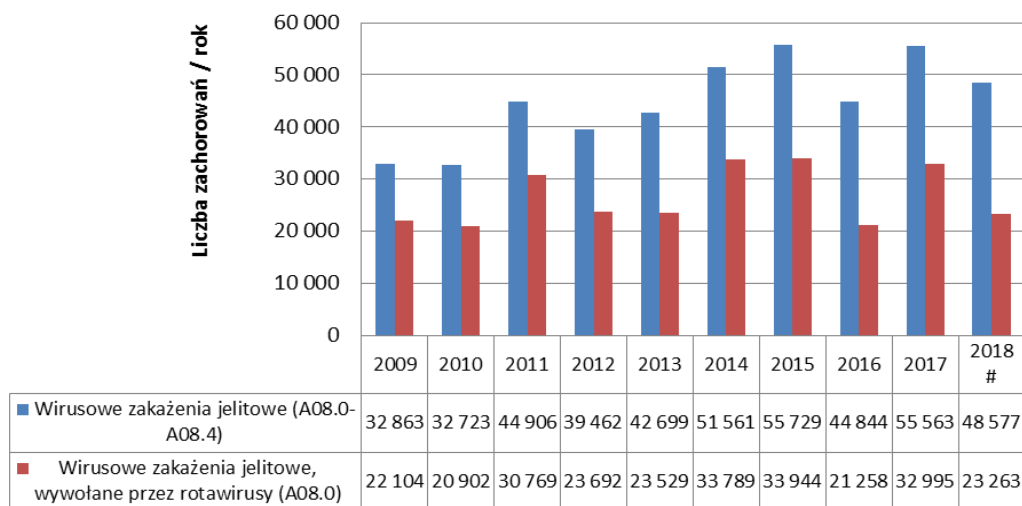
W Europie i innych państwach uprzemysłowionych, rotawirusowe zapalenia żołądka i jelit rzadko jest przyczyną zgonu ze względu na wysoki poziom opieki medycznej. Podobnie w Polsce bardzo sporadycznie odnotowuje się zgony z powodu nieżyty żołądkowo-jelitowego w populacji dzieci wieku 0-4 lata. W latach 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. Wskazuje to na znaczące obciążenie systemu ochrony zdrowia kosztami leczenia RVGE, co potwierdzają równoległe dane Narodowego Funduszu Zdrowia.

Według danych pochodzących z raportów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w roku 2018 wystąpiło około 64,5 tys. hospitalizacji dzieci ≤ 5 lat z powodu infekcyjnego i nieinfekcyjnego zapalenia żołądka i jelit.

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.

Na podstawie wstępnych danych NIZP-PZH dla 2018 roku ocenia się, że liczba przypadków nieco zmniejszyła się - w 2018 r. zgłoszono 48 577 przypadków wirusowego zakażenia jelitowego (wskaźnik zapadalności 126,5/100 000; liczba (%) hospitalizacji – 35 745 (73,6%)), z czego 23 263 przypadków to wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (wskaźnik zapadalności 60,6/100 000).



A08.0-A08.4 - Wirusowe zakażenia jelitowe; A08.0 - Wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy

# - dane wstępne

Źródło: 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 European Rotavirus Network. Eurorotanet: annual report 2017. Sept 2017. Źródło: <https://www.eurorotanet.com/project-information/documents-and-methods/> 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](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html) [dostęp: 03.06 2019] Poelaert D., et al. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*. 2018, 36, 2243-2253. Soriano-Gabarro M., et al. Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006, 25, S7-S11. 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. Velázquez FR et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996; 335:1022–1028. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” (biuletyn roczny) - [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#04](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#04)

## Rysunek 2. Liczba zgłoszonych zachorowań na wirusowe zakażenia jelitowe oraz wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy – dane NIZP-PZH

### Etiologia i patogenezę

Rotawirusy mają wielkość od 60 do 70 nm oraz nie posiadają otoczki lipidowej. W skład genomu wchodzi 11 segmentów podwójnej nici RNA. Wyróżniamy 7 różnych antygenowo grup rotawirusów (od A do G). Rotawirusy charakteryzują się dużą stabilnością w środowisku zewnętrznym. Temperatura 60°C niszczy je dopiero po 30 minutach. Na powierzchniach nieożywionych mogą przetrwać około 2 miesiące. Właściwości zakaźne rotawirusów redukują m.in. preparaty zawierające związki chloru.

Źródło: Korycka 2001 (Korycka M. Epidemiologia zakażeń rotawirusowych u dzieci. *Przegląd Epidemiologiczny* 2001; 55:275-279.)

### Obraz kliniczny

Rotawirusy mogą powodować wodniste biegunki z obecnością śluzu wskazujące na ostre zapalenie żołądka i jelita cienkiego, wymioty, gorączka do 38,5°C.

Dodatkowo pojawić się mogą objawy wskazujące na infekcję górnych dróg oddechowych (w 20-40% przypadków zachorowań). Choroba trwa zwykle od 4-10 dni, sporadycznie może przedłużać się do kilku tygodni. Wydalanie wirusów utrzymuje się od 8 - 30 dni, czasem dłużej.

Źródło: Korycka 2001 (Korycka M. Epidemiologia zakażeń rotawirusowych u dzieci. *Przegląd Epidemiologiczny* 2001; 55:275-279.)

### Leczenie

Na chwilę obecną nie ma metody swoistego leczenia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Najczęściej pacjentom proponuje się łagodzenie objawów tj. w przypadku dzieci, podstawę stanowi nawadnianie, najlepiej doustne oraz wczesna realimentacja. U małych dzieci ze względu na niską masę ciała, istnieje ryzyko szybkiego odwodnienia, w konsekwencji zgonu. Ze względu na to u małych dzieci niejednokrotnie istnieje konieczność.

Formą zapobiegania są prowadzone szczepienia przeciwko rotawirusom. W Polsce dostępne są szczepionki 2 (Rotarix) lub 3- dawkowe (RotaTeq). Szczepionka podawana jest dzieciom w wieku 6-32 tygodnia życia. Obie szczepionki zawierają aktywny wirus i przeznaczone są do podania doustnego.

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

Źródło: Łoś-Rycharska 2011 (Łoś-Rycharska E, Czerwionka-Szaflarska M. Biegunki rota wirusowe – dlaczego warto im zapobiegać. *Przegląd Gastroentero* 2011;6(2):60-68); ChPL Rotarix; ChPL RotaTeq.



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti kliniczni

Tabela 7. Epidemiologia populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii		380 000 w populacji ogólnej Ok. 2300 w grupie ryzyka jaką są wcześniaki	Liczba hospitalizacji wcześniaków z powodu zachorowania 2-3 x częstsza niż u noworodków urodzonych o czasie	Docelowo ok. 95-97% populacji	Szacunek własny na podstawie danych GUS z 2018r Human Vaccines 2009, 5, 2, 57-69
Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	Czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 tygodnia w celu zapobiegania zapaleniu żołądka jelit spowodowanego zakażeniem rotawirusem	Kohorta urodzeniowa w danym roku kalendarzowym z wyłączeniem populacji z bezwzględnym przeciwskazaniem do szczepienia – w 2018 roku wyniosła 388 000 urodzeń.	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). Liczba dzieci hospitalizowanych z powodu niezytu żołądkowo-jelitowego o potwierdzonej etiologii rotawirusowej (ICD-10 A08.0) wyniosła 25 210. Wg danych NIZP-PZH z 218 r. liczba wirusowych zakażeń jelitowych wywołanych przez rotawirusy wyniosła 20 869, a odsetek hospitalizacji 89,7%. Dane znajdujące się w opracowaniach NFZ i NIZP-PZH pochodzą głównie z hospitalizacji – nie obejmują wizyt ambulatoryjnych. Rzeczywista zapadalność na niezyt żołądkowo-jelitowy wywołany przez rotawirusy w Polsce jest dużo wyższa. Na	Kohorta urodzeniowa w danym roku kalendarzowym – z wyłączeniem populacji z bezwzględnym przeciwskazaniem do szczepienia – w 2018 r. 388 000 urodzeń. 1	1. Dane GUS 2. Raport NFZ 2017 3. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2018 r. NIZP-PZH. 4. CDC <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/rot_a.pdf">https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/rot_a.pdf</a>

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
			<i>podstawie danych raportowanych w innych krajach można założyć, że prawie każde dziecko &lt;5 r.ż przejdzie co najmniej jedną infekcję o etiologii rotawirusowej.</i>		



### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 20 sierpnia 2019 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki przeciw rotawirusom przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Polski Program Szczepień Ochronnych;
- Polskie Towarzystwo Neonatologiczne;
- Polskie Towarzystwo Wakcynologii;
- Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC);
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO);
- Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID);
- Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN);
- Amerykańska Akademia Pediatria (AAP);
- Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP);
- Kanadyjskie Towarzystwo Pediatria (CPS);
- Środkowoeuropejska Grupa Świadomości Szczepień (CEVAG).
- UK Department of Health (Wielka Brytania)
- Infectious Diseases Society of America
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)

W toku wyszukiwania odnaleziono 14 dokumentów opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki przeciw rotawirusom. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne krajowe</b>	
<b>PTN 2019</b>	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.
<b>PTW 2019</b>	1) Zalecamy szczepienie przeciwko RV wcześniaków, także w trakcie pobytu w szpitalu na OITN lub innym oddziale, jeśli: stan kliniczny dziecka jest stabilny, a wiek kwalifikuje je do szczepienia nie występują bezwzględne przeciwwskazania do podania szczepionki niemowlę toleruje płyny doustnie w objętości przynajmniej 1 lub 2 ml (objętość szczepionki). W tym celu można wybrać dowolną z 2 dostępnych w Polsce RVV (zalecenie silne). 2) Zalecamy, aby szczepienie wcześniaków przeciwko RV przeprowadzać zgodnie ze schematem dla niemowląt urodzonych w prawidłowym terminie porodu, w tym aby rozpocząć je jak najwcześniej to będzie możliwe i pierwszą dawkę podać w optymalnym wieku kalendarzowym (tzn. od ukończenia 6. do 12. tż.), a cały cykl zakończyć jak najszybciej, nie później jednak niż do ukończenia 24. tygodnia życia (zalecenie silne). 3) Sugerujemy, aby u wybranych wcześniaków rozważyć podanie pierwszej dawki RVV najpóźniej do ukończenia 15. tygodnia życia (tzn. 14. tż. + 6 dni), jeśli stan kliniczny dziecka (np. ciężki stan ogólny, nieskorygowane wady przewodu pokarmowego, nietolerancja nawet 2 ml płynu doustnie itp.) uniemożliwił rozpoczęcie szczepienia w zalecanym powyżej optymalnym wieku (zalecenie warunkowe). 4) Zalecamy ściśle przestrzeganie standardowych zasad higieny obowiązujących na danym oddziale szpitalnym (w tym higieny rąk) oraz korzystanie z jednorazowych rękawiczek podczas zmiany pieluch i pielęgnacji zaszczepionego dziecka (zalecenie silne). 5) Nie zalecamy rutynowej izolacji na oddziale szpitalnym dzieci zaszczepionych przeciwko RV (zalecenie silne).
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<b>ATAGI 2018</b>	1) Schemat 2-dawkowy (Rotarix): doustnie w 2. i 4. mies. życia. Pierwszą dawkę należy podać pomiędzy 6 a 14 tygodniem życia (tj. Przed ukończeniem 15 tygodnia życia), a drugą dawkę należy podać przed 24 tygodniem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>życia (tj. Przed ukończeniem 25 tygodnia życia). Odstęp między dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 4 tygodnie.</p> <p>2) Schemat 3-dawkowy (RotaTeq): doustnie w 2., 4. i 6. mies. życia.. Pierwszą dawkę należy podać pomiędzy 6 a 12 tygodniem życia (tj. Przed ukończeniem 13 tygodnia życia), a wszystkie dawki należy podać w wieku 32 tygodni (tj. Przed ukończeniem 33 tygodnia życia). Przerwa między dawkami powinna wynosić co najmniej 4 tygodnie.</p> <p>3) Szczepienie przeciwrotawirusowe jest rekomendowane dla wszystkich niemowląt w pierwszej połowie pierwszego roku życia. W przypadku niemowląt, u których pierwsza dawka szczepionki została przypadkowo podana w starszym wieku niż to jest zalecane (tj. po 14 tygodniu życia w przypadku szczepionki Rotarix lub 12 tygodniu życia w przypadku produktu RotaTeq), należy podać pozostałe dawki szczepionki zgodnie z harmonogramem, z zapewnieniem minimalnego odstępu między dawkami w zalecanych granicach wiekowych dla kolejnych dawek; niemowlęta, u których rozwinęło się zapalenie żołądka i jelit wywołane rotawirusem przed otrzymaniem pełnego szczepienia przeciw rotawirusom, powinny nadal ukończyć pełny schemat 2 lub 3 dawek (w zależności od marki szczepionki), ponieważ jedna infekcja rotawirusowa zapewnia tylko częściową odporność. Nie zaleca się szczepień starszych dzieci, dzieci i dorosłych. Szczepienie wcześniaków należy przeprowadzić zgodnie z wiekiem kalendarzowym tj. co najmniej 6 tygodni (bez korekty dla wcześniactwa), jeśli niemowlę jest stabilne klinicznie; wcześniaki (urodzone w wieku &lt;37 tyg.) wydają się być narażone na zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu wirusowego zapalenia żołądka i jelit.</p> <p>4) Przeciwwskazaniem do szczepienia jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie reakcji alergicznych na pierwszą dawkę szczepionki</li> <li>- wystąpienie reakcji alergicznych na jakkolwiek składnik szczepionki</li> <li>- wgłobienie w wywiadzie lub wrodzona anomalia, która może predysponować do wgłobienia</li> <li>- ciężki złożony niedobór odporności (SCID).</li> </ul> <p>5) Niemowlęta z ostrym zapaleniem żołądka i jelit o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie powinny być szczepione aż do momentu powrotu do zdrowia; niemowlęta z łagodnym zapaleniem żołądka i jelit (w tym łagodną biegunką) mogą być zaszczepione. Niemowlęta z umiarkowaną lub ciężką chorobą powinny zostać zaszczepione po wyzdrowieniu. W przypadku stanów predysponujących do ciężkiego lub powikłanego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit obejmujące zaburzenia metaboliczne i przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe, takie jak choroba Hirschsprunga, zespół złego wchłaniania lub zespół krótkiego jelita oczekuje się, że pomimo ograniczonych danych, korzyści ze szczepienia przeważają ryzyko u tych niemowląt. Niemowlęta żyjące w gospodarstwach domowych z osobami z obniżoną odpornością powinny być zaszczepione. Niemowlęta, które niedawno otrzymały produkty krwi zawierające przeciwciała i są w odpowiednim wieku, powinny zostać zaszczepione.</p> <p>6) Podawanie szczepionki przeciwko rotawirusom hospitalizowanym niemowlętom, w tym przedwcześnie urodzonym niemowlętom, prawdopodobnie będzie wiązać się z niskim ryzykiem przeniesienia wirusów szczepionkowych, jeśli zachowane zostaną standardowe środki ostrożności.</p>
CDC 2018	<p>1) Schemat 2-dawkowy (Rotarix): doustnie w 2. i 4. mies. życia. Schemat 3-dawkowy (RotaTeq): doustnie w 2., 4. i 6. mies. życia. Przerwa pomiędzy dawkami - min. 4 tyg. Pierwszą dawkę należy podać między 6. a 14. tyg. 6 dniem życia. Szczepienia nie należy rozpoczynać w 15 tygodniu życia i później. Ostatniej dawki szczepionki nie należy podawać po 8 miesiącu życia, niezależnie od liczby dawek przyjętych wcześniej. Jeśli jako jedną z dawek zastosowano RV5 lub rodzaj szczepionki nie jest znany, powinno się zastosować schemat 3-dawkowy.</p> <p>2) Szczepienia przeciwko rotawirusom znajdują się wśród szczepień rekomendowanych, ciężkie złożone niedobory odporności i wgłobienie jelit stanowią przeciwwskazanie do szczepienia. Przeciwwskazaniem do szczepienia jest wystąpienie poważnych reakcji alergicznych w wywiadzie na pierwszą dawkę szczepionki lub jej składnik. Niemowlęta, które są łagodnie chore, mogą otrzymać szczepionkę; u niemowląt ciężko lub średnio chorych należy odroczyć szczepienie; dotyczy to także dzieci z umiarkowaną lub ciężką biegunką lub wymiotami</p> <p>3) Można rozważyć szczepienie u dzieci z osłabionym układem odpornościowym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV / AIDS lub jakiegokolwiek innej choroby, która wpływa na układ odpornościowy,</li> <li>- leczenia lekami takimi jak sterydy,</li> <li>- choroby nowotworowej lub terapii antynowotworowej (RTG lub leków)</li> </ul> <p>4) Uwarunkowania będące często błędnie postrzegane jako przeciwwskazania do szczepienia to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniactwo,</li> <li>- członkowie gospodarstwa domowego, którzy zostali poddani immunosupresji,</li> <li>- członkowie gospodarstwa domowego, którzy są w ciąży.</li> </ul>
IDSA 2017	Szczepionkę przeciwko rotawirusowi należy podawać wszystkim niemowlętom bez znanego przeciwwskazania (rekomendacja silna, wysoka jakość dowodów).
WHO 2017	<p>Wytyczne WHO rekomendują zastosowanie szczepionek przeciwko rotawirusom.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienia przeciw rotawirusom powinny być uwzględnione we wszystkich narodowych programach szczepień</li> <li>• wczesne podanie szczepionki jest zalecane, pierwsza dawka szczepionki powinna być podana najszybciej, jak to jest to możliwe, po 6 tyg. życia; wczesne podanie szczepionki jest preferowane, jednak ci, którzy się spóźnili zaszczepić dziecko w tym terminie mogą otrzymywać szczepionkę bez względu na wiek; szczepienie u dzieci &gt;24 miesięcy nie jest zalecane</li> <li>• szczepionki przeciwko rotawirusom można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami obecnymi w programie szczepień niemowląt</li> <li>• szczepionki przeciw rotawirusom są uważane za bezpieczne i dobrze tolerowane; istnieje jednak niskie ryzyko wystąpienia wgłobienia po szczepieniu (około 1-2 na 100 000 zaszczepionych niemowląt)</li> <li>• przeciwwskazaniem do szczepienia przeciw rotawirusom jest ciężki niedobór odporności (w tym ciężki złożony niedobór odporności) oraz ciężka reakcja alergiczna (np. wstrząs anafilaktyczny) po podaniu poprzedniej dawki</li> <li>• należy zachować środki ostrożności, jeśli u dziecka w przeszłości występowały wady wgłębne lub wady jelitowe, przewlekła choroba żołądkowo-jelitowa i ciężka ostra choroba</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie należy odroczyć w przypadku występowania u dziecka ostrego zapalenia żołądka i jelit lub gorączki w umiarkowanej lub ciężkiej chorobie</li> <li>• stosowanie szczepień przeciw rotawirusom powinno być częścią kompleksowej strategii kontroli chorób biegunkowych poprzez zwiększenie skali zarówno profilaktyki (wyłącznie karmienie piersią przez 6 miesięcy, suplementacja witaminą A, bezpieczna woda pitna, higiena / mycie rąk mydłem i sanitacja), jak i leczenie (doustnego płynu nawadniającego o zmniejszonej osmolarności, suplementacja cynku i ciągłe karmienie)</li> </ul>
ECDC 2017	<p>Dwie szczepionki przeciw rotawirusom (RV1 i RV5) zatwierdzono do rutynowego stosowania w programach szczepień w celu zapobiegania RVGE i wykazano, że są one skuteczne w zapobieganiu ciężkiej RVGE prowadzącej do hospitalizacji, a także łagodnej do umiarkowanej choroby wymagającej pomocy medycznej. Skuteczność szczepionek w krajach o niskiej śmiertelności z powodu choroby rotawirusowej (wszystkie kraje UE / EOG zostały sklasyfikowane jako kraje o niskiej śmiertelności) związanej z zapobieganiem hospitalizacji z powodu RVGE wynosi w poszczególnych krajach 85–90%.</p> <p>Korzyści wynikające ze stosowania szczepienia przeciw rotawirusom znacznie przewyższają ryzyko, mimo możliwości wystąpienia wglębienia 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. Eksperci 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 wglębienia jelita).</p>
CPS 2017	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Szczepionka przeciw rotawirusom zapobiega poważnym chorobom i znacznie zmniejsza ryzyko odwodnienia i hospitalizacji. Szczepienie przeciw rotawirusom jest zalecane wszystkim niemowlętom, z wyjątkiem tych, które mają upośledzoną odporność lub mają historię lub stan, który predysponuje je do wglębienia jelita.</li> <li>2) Obie licencjonowane szczepionki przeciw rotawirusom są skuteczne. Jeśli jest to możliwe serie szczepień przeciw rotawirusom należy zakończyć przy użyciu tego samego produktu. Jednak jeśli jakkolwiek dawka w serii była szczepionka RV5, należy podać w sumie trzy dawki szczepionki.</li> <li>3) Szczepionki przeciw rotawirusom podaje się doustnie i można rozpocząć ich podawanie w 6 tygodniu. Dawki są zwykle podawane jako część rutynowego schematu szczepień dla niemowląt w wieku 2 i 4 miesiące.</li> <li>4) Rodzice i opiekunowie niemowląt powinni zostać poinformowani o nieco wyższym czasowym ryzyku wystąpienia wglębienia, szczególnie w tydzień po otrzymaniu szczepionki przeciw rotawirusom. Wszystkie przypadki wglębienia należy zgłaszać.</li> <li>5) Lekarze powinni nadal opcjonalnie za powszechnym finansowaniem i integracją szczepionek przeciw rotawirusom. Wpływ malejącej zachorowalności i umieralności z powodu biegunki wywołanej rotawirusem będzie szczególnie ważny w przypadku ubogich regionów na całym świecie.</li> </ol>
ESPID 2014	<p>Zdecydowanie zaleca się, aby szczepionki przeciwko RV były stosowane u wszystkich zdrowych niemowląt w Europie. W Europie obie licencjonowane szczepionki przeciw RV (Rotarix i RotaTeq) wykazały wysoką skuteczność. Szczepienia powinny być oferowane zarówno 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.</p> <p>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 na potencjalną infekcję. Z kolei, nie rekomenduje się szczepionki przeciwko rotawirusom wśród niemowląt z ciężkim niedoborem odporności ze względu na potencjalne działania niepożądane.</p> <p>Skuteczność szczepionek RV przeciwko RVGE w czasie pierwszych 2 lat wynosiła od 68% do 87%; skuteczność szczepionek RV przeciwko ciężkim RVGE w ciągu pierwszych 2 lat życia wahała się od 81% do 100%; skuteczność w zapobieganiu hospitalizacjom spowodowanym RV w pierwszym roku wahała się od 85% do 100%. Dla Rotarix, europejski dane wskazują, że skuteczność w zapobieganiu hospitalizacjom spowodowanym RV do 2 lat po drugiej dawce szczepionki wynosiła 96%. Dla RotaTeq skuteczność szczepionki w zapobieganiu wizytom na oddziałach ratunkowych i hospitalizacjach w Europie do 2 lat po szczepieniu wynosiła odpowiednio 94% i 96%.</p>
ESPGHAN 2014	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rotavirus jest najczęstszym i najcięższym czynnikiem ostrego zapalenia żołądka i jelit (AGE) (III, C, silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Dane pochodzące z Europy Zachodniej wskazują, że występowanie rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit wynosi od 1,33 do 4,96 przypadków na 100 osób rocznie. Wskaźniki hospitalizacji rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit wahały się od 7% do 81% w różnych krajach. Rodzaj dominującego serotypu rotawirusa zmienia się sezonowo w każdym kraju i może nawet różnić się w zależności od regionu w tym samym kraju.</li> <li>Dwie doustne żywe szczepionki przeciw rotawirusom, Rotarix i RotaTeq, licencjonowane w Europie w 2006 r., są dostępne. Wykazano, w dużych badaniach klinicznych, iż obie szczepionki cechują się dobrym profilem skuteczności i bezpieczeństwa. Chociaż zastosowanie szczepień na rotawirusy w krajach europejskich jest wciąż niskie, zmiany w AGE zostały odnotowane po wprowadzeniu szczepień ochronnych.</li> <li>2) Wysoka częstość odwodnień u niemowląt &lt;6 miesięcy jest związany z większą ekspozycją na rotawirus (III, C, słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości). W krajach rozwijających się młody wiek (&lt;6 miesięcy) jest związany z nasileniem i utrzymaniem się biegunki (II, B, silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).</li> <li>3) Podawanie szczepów probiotycznych zmniejsza czas pobytu w szpitalu i może być rozważany u dzieci przyjętych z AGE (II, B) (zdecydowane zalecenie, dowody niskiej jakości), hospitalizowane dzieci z ciężkim rotawirusowym zapaleniem żołądka i jelit mogą skorzystać z doustnego podawania immunoglobulin w surowicy (III, C, silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Preparaty niezawierające laktozy można rozważyć w leczeniu AGE u hospitalizowanych dzieci w wieku &lt;5 lat (I, A, słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4) Leczenie doustnymi płynami glukozo-elektrolitowymi (ORS) (50/60 mmol / L Na) powinno zostać zastosowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu (I, A, silna rekomendacja, dowody średniej jakości).</p> <p>5) W większości przypadków nie zaleca się stosowania leków przeciwbiegunkowych, prebiotyków, synbiotyków, mikroelementów oraz antybiotyków. Niezalecana jest również terapia przeciwwirusowa (II, B, słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>6) 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. (Vb, D, silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>
CEVAG 2013	<p>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. Wcześniejsi 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.</p>
UK Department of Health 2013 (Wielka Brytania)	<p>1) Rotarix to szczepionka oferowana w ramach narodowego programu szczepień u dzieci w Wielkiej Brytanii.</p> <p>2) Rotarix należy podawać w 2 dawkach u niemowląt pomiędzy 6 a 24 tyg. życia.</p> <p>3) Minimalny wiek dla pierwszej dawki Rotarix wynosi 6 tyg. 0 dni, maksymalny wiek dla pierwszej dawki wynosi 14 tyg. i 6 dni. Szczepienia szczepionką Rotarix nie należy rozpoczynać u niemowląt w wieku 15 tyg. i 0 dni lub starszych. Niemowlęta, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki w wieku poniżej 15 tyg. i 0 dni, powinny otrzymać drugą dawkę szczepionki Rotarix po upływie co najmniej 4 tyg. nie później niż do 23 tyg. i 6 dnia życia. Szczepionki Rotarix nie należy podawać niemowlętom w wieku 24 tyg. i 0 dni lub starszych.</p> <p>4) Chociaż szczepionka zawiera żywy, atenuowany rotawirus ludzki, z wyjątkiem ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID), korzyści ze szczepienia mogą przekraczać jakiegokolwiek ryzyko w innych postaciach immunosupresji; karmienie piersią i leki przeciw refluksowi żołądkowo-przełykowemu nie są przeciwwskazaniami do szczepienia; szczepionkę rotawirusową można również podawać przed, w tym samym czasie lub po podaniu dowolnego produktu krwiopochodnego, w tym zawierającego przeciwciała / immunoglobulinę.</p> <p>5) Rotarix® nie powinien być podawany u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niemowląt z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości na wcześniejszą dawkę szczepionki przeciw rotawirusom,</li> <li>- niemowląt z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości na którykolwiek ze składników szczepionki,</li> <li>- niemowląt z przedmianowym występowaniem włośnięcia,</li> <li>- niemowląt w wieku 24 tyg. lub starszym,</li> <li>- niemowląt z ciężkim złożonym zaburzeniem niedoboru odporności (SCID),</li> <li>- niemowląt z wadami przewodów pokarmowych, które mogą predysponować je do wystąpienia włośnięcia,</li> <li>- niemowląt z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy</li> </ul> <p>6) Podanie szczepionki Rotarix należy odroczyć u pacjentów z ostrymi infekcjami przebiegającymi z gorączką oraz u pacjentów z ostrą biegunką lub wymiotami. Występowanie zakażenia o mniejszym nasileniu bez gorączki i zaburzeń ogólnoustrojowych nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia. W przypadku innych zaburzeń układu odpornościowego niż SCID można rozważyć podanie szczepionki.</p> <p>7) Rotarix można podawać także wcześniakom według standardowego schematu (bez korekty związanej z wcześniactwem, jeśli jest w stanie stabilnym klinicznie. Podanie szczepionki nie powinno być opóźniane u dzieci hospitalizowanych, w tym wcześniaków, przy zachowaniu standardowych środków ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka przeniesienia wirusa. Zaleca się szczepienie niemowląt zakażonych wirusem HIV.</p>
AAP 2009	<p>Aktualizacja poprzednich wytycznych z 2007 r. (dotyczących tylko szczepionki Rotateq) polegająca na uwzględnieniu zarejestrowanej od 2008 r. szczepionki Rotarix.</p> <p>AAP rekomenduje rutynową immunizację niemowląt w USA szczepionkami przeciwrotawirusowymi. AAP nie rekomenduje jednak konkretnej szczepionki (AI)</p> <p>1) AAP zaleca rutynowe szczepienia niemowląt w Stanach Zjednoczonych szczepionką przeciw rotawirusom. AAP nie referuje żadnej z 2 licencjonowanych szczepionek przeciw rotawirusom, RV5 i RV1</p> <p>2) RV5 należy podawać doustnie w serii 3 dawek z dawki podawane w wieku 2, 4 i 6 miesięcy. RV1 należy podawać doustnie w serii 2 dawek z dawki podawane w wieku 2 i 4 miesięcy (AI).</p> <p>3) Należy podać pierwszą dawkę szczepionki przeciw rotawirusom od 6 tygodnia. Szczepienia nie powinny być stosowane u niemowląt w wieku 15 tygodni, lub starszych z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa pierwszej dawki szczepionki u starszych niemowląt (CIII).</p> <p>4) Minimalny odstęp między dawkami trwa 4 tygodnie. Wszystkie dawki powinny być podawane przed 8 miesiącem życia (RV5, AI; RV1, CIII).</p> <p>5) AAP zaleca serię szczepionek przeciw rotawirusom w miarę możliwości uzupełnij o ten sam produkt (AIII).</p> <p>6) Szczepionkę przeciw rotawirusom można podawać jednocześnie z szczepionką przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi, szczepionką przeciw Haemophilus influenzae typu b, inaktywowaną szczepionką przeciwko wirusowi polio, HBV i pneumokokom (AI).</p>
ACIP 2009	<p>W USA zarejestrowane są 2 szczepionki: RV5 (nazwa handlowa: Rotateq) i RV1 (nazwa handlowa: Rotarix) o różnym składzie i schemacie podania. Wytyczne nie rekomendują konkretnego preparatu.</p> <p>ACIP zaleca rutynowe szczepienia niemowląt w USA szczepionką przeciw rotawirusom. Dwie różne szczepionki przeciw rotawirusom są licencjonowane do stosowania u niemowląt w Stanach Zjednoczonych, RV5 i RV1. Produkty różnią się składem i harmonogramem podawania. Bezpieczeństwo i skuteczność obu szczepionek wykazano w badaniach klinicznych poprzedzających wstępną próbę. Badania skuteczności wykazały, że szczepionka przeciw rotawirusom chroniła w 85% -98% przed ciężką chorobą i w 74% -87% chroniła przed chorobą.</p> <p>I = dowody z randomizowanych badań kontrolowanych; II = dowód z innych badań epidemiologicznych; oraz III = opinia ekspertów.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Zalecenie	Poziom dowodów	Siła dowodów
	Rutynowe szczepienia szczepionką RotaTeq w wieku 2, 4 i 6 miesięcy lub szczepionką Rotarix® w wieku 2 i 4 miesiące	I	A
	Podawać niemowlętom karmionym piersią	I	A
	Podawanie z szczepionką z DTaP, szczepionką H b IPV, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom	I	A
	Podawanie niemowlętom z łagodnymi chorobami, w tym zapaleniem żołądka i jelit	I	B
A = dobry dowód na poparcie zalecenia; B = rzetelny dowód na poparcie zalecenia; i C = niewystarczające dowody			

RV-rotawirusy, RVGE-szczepionka przeciwko rotawirusom

Siła dowodów

I Mocne dowody z  $\geq 1$  systematycznego przeglądu, dobrze zaprojektowanych RCT

II Mocne dowody z  $\geq 1$  właściwie zaprojektowanych RCT o odpowiedniej wielkości

III Dowody z dobrze zaprojektowanych prób bez randomizacji, pre-post dla pojedynczej grupy, kohort, przypadków, lub dopasowanych badań kontrolnych

IV Dowody z dobrze zaprojektowanych prób, nieeksperymentalnych badań z  $> 1$  ośrodka lub grup badawczych

Va Opinia szanowanych ekspertów

Vb Dowody kliniczne, badania opisowe lub sprawozdania komitetów ekspertów

Klasa rekomendacji

A-Wsparte dowodami poziomu I, wysoce zalecane

B -Zalecany dowód poparty dowodami poziomu II

C- Poparte dowodami na poziomie III, zalecane

D -Wsparte dowodami poziomu IV i poziomu V

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne krajowe i 12 wytycznych zagranicznych dotyczących profilaktyki przeciwko rotawirusom. Wszystkie wytyczne zalecają rutynową profilaktykę przeciwko zakażeniom rotawirusowym w ramach powszechnych szczepień dzieci. Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden rekomendowany produkt.

Zalecany w odnalezionych wytycznych schemat przeprowadzania szczepień przeciwko rotawirusom jest zbliżony i zgodny ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rotarix oraz RotaTeq. WHO zaleca przeprowadzenie szczepienia jak najwcześniej począwszy od 6 tygodnia życia. WHO nie zaleca podawania szczepionki dzieciom powyżej 24 miesięcy. Wytyczne europejskie wskazują, że pierwsza dawka powinna być podana między 6 a 12 tygodniem (wytyczne ESPID/ESPGHAN i CAV-AEP), a pełen schemat szczepienia (Rotarix - 2 dawki, RotaTeq - 3 dawki) powinien zostać zakończony do 6 miesiąca życia dziecka (wytyczne ESPID/ESPGHAN) lub do 6 miesiąca życia dziecka w przypadku szczepionki Rotarix i do 8 miesiąca życia dziecka w przypadku szczepionki RotaTeq (wytyczne CAV AEP). Wytyczne brytyjskie i nowozelandzkie zalecają podanie pierwszej dawki szczepionki Rotarix między 6 a 14 tygodniem i 6 dniem życia dziecka, a cały cykl szczepień powinien zostać zakończony do 6 miesiąca życia niemowlęcia. Australijskie wytyczne zalecają natomiast podanie pierwszej dawki Rotarix do 14 tygodnia życia, natomiast drugiej dawki do 24 tygodnia życia dziecka, a w przypadku RotaTeq pierwsza dawka powinna zostać podana do 12 tygodnia życia, druga dawka do 28 tygodnia życia, natomiast trzecia - do 32 tygodnia życia dziecka. **Większość odnalezionych wytycznych zaleca podanie szczepionki Rotarix w 2. i 4. miesiącu życia, a szczepionki RotaTeq w 2., 4. i 6. miesiącu życia dziecka.**

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

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

Dwie szczepionki przeciw rotawirusom (Rotarix i RotaTeq) zatwierdzono do rutynowego stosowania w programach szczepień w celu zapobiegania RVGE i wykazano, że są one skuteczne w zapobieganiu ciężkiej RVGE prowadzącej do hospitalizacji, a także łagodnej do umiarkowanej choroby wymagającej pomocy medycznej. Wszystkie wytyczne stwierdzają, że zakażenia rotawirusami są najczęstszym czynnikiem ostrego zapalenia żołądka i jelit. Szczepienie przeciwko rotawirusom 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 równolegle 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.

Ponadto odnaleziono Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) przy Ministrze Zdrowia w sprawie wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych 2018 według którego wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych (PSO) to jeden z najważniejszych priorytetów zmian zaplanowanych do wprowadzenia do PSO do końca 2022 roku. Wskazano, że rekomendację tą uzasadnia sytuacja epidemiologiczna i dane o wysokiej częstotliwości zakażeń rotawirusowych w Polsce.

Ponadto w Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2019 (PSO 2019) szczepienia przeciwko rotawirusom są zalecane wśród dzieci od 6. tygodnia życia do 24. tygodnia życia, jednak nie są finansowane obecnie z budżetu państwa.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Prof. dr hab. Ewa Helwich – Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii</b>					
W razie zachorowania leczenie objawowe w warunkach domowych lub hospitalizacja	Porada ambulatoryjna z powodu biegunki rotawirusowej dotyczy 33/100 dzieci do 5.r.ż., hospitalizacja dotyczy 6/100 dzieci w tym wieku. Rocznie hospitalizowanych jest 21-23 tys. niemowląt. Możliwość uniknięcia 13 zgonów rocznie u dzieci do 5. r.ż., bezpośrednio lub pośrednio związanych z zakażeniem RV.	Istotne zmniejszenie liczby zachorowań i konieczności hospitalizacji oraz obniżenie częstości zakażeń rotawirusowych jako zakażeń szpitalnych (aktualnie ok.30%).	☐	☐	Dane PZH Kuchar E i wsp: Rotawirusowe zakażenia szpitalne w Polsce, <i>Zakażenia</i> , 2011, 6 Mrukowicz J.: <i>Medycyna Praktyczna Szczepienia</i> , 2014, 4
<b>Prof. dr hab. Teresa Jackowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii</b>					
Szczepionka Rotateq Szczepionka żywa,	Publicznie dostępne dane dotyczące wszczepialności (ang. Vaccine coverage rate, VCR) przeciwko rotawirusom nie odnoszą się do konkretnego produktu medycznego. Wg raportu NIZP-PZH „Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 r.” liczba zaszczepionych dzieci przeciwko	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii spodziewana wyszczepialność przeciwko rotawirusom będzie na poziomie pozostałych szczepień ujętych w PSO. Jediną obecnie barierą w szczepieniu jest koszt szczepionki, a nie akceptowalność.	Cena rynkowa za schemat szczepienia: ~600 PLN (3 dawki)	5 szczepów ludzko-bydlęcych rotawirusa: G1P(5) G2P(5) G3P(5) G4P(5) G6P(8)	Patrz pkt. 12 b)  Według danych NFZ w latach 2012-2016, roczne koszty hospitalizacji z powodu RVGE w Polsce wahają się między 105 mln a 147 mln zł rocznie. Natomiast szacunkowe koszty zaszczepienia 95% kohorty urodzeniowej, która

	<p>bieguncie rotawirusowej w roku sprawozdawczym wynosiła 97 937 (VCR 25%). Rodzice pokrywają całkowity koszt szczepionki. Dane o ilości sprzedanych produktów może posiadać firma farmaceutyczna MSD</p>				<p>w 2016 r. liczyła 367 tysięcy dzieci, przy teoretycznym założeniu kosztu szczepienia ok. 240 zł (przyjmując koszt jak dla szczepienia przeciwko pneumokokom w ramach PSO), wyniosłyby maksymalnie 84 mln zł. [Załęski et al. <i>Standarty Medyczne Biegunka rotawirusowa – możliwe korzyści z wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko rotawirusom do PSO w Polsce</i>]</p>
<p>Szczepionka Rotarix Szczepionka żywa, atenuowana</p>	<p>Publicznie dostępne dane dotyczące wszczepialności (ang. Vaccine coverage rate, VCR) przeciwko rotawirusom nie odnoszą się do konkretnego produktu medycznego. Wg raportu NIZP-PZH „Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 r.” liczba zaszczepionych dzieci przeciwko bieguncie rotawirusowej w roku sprawozdawczym wynosiła 97 937 (VCR 25%). Rodzice pokrywają całkowity koszt szczepionki. Dane o ilości sprzedanych produktów może posiadać firma farmaceutyczna GSK.</p>	<p>W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii spodziewana wyszczepialność przeciwko rotawirusom będzie na poziomie pozostałych szczepień ujętych w PSO. Jedyną obecnie barierą w szczepieniu jest koszt szczepionki, a nie akceptowalność.</p>	<p>Cena rynkowa za schemat szczepienia: ~600 PLN (2 dawki)</p>	<p>Jeden szczep ludzki rotawirusa: G1P(8)</p>	<p>Patrz pkt. 12 b)</p>

**Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii**

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b></p>	<p>Wg. zaleceń ekspertów europejskich maksymalny wiek podania pierwszej dawki zarówno szczepionki Rotarix jak i RotaTeq wynosi 12 tygodni, a dawki ostatniej 24 tygodnie (stanowisko ekspertów ESPGHAN, ESPID i polskiej Grupy Ekspertów). Noworodki urodzone przedwcześnie są najbardziej narażone na zachorowanie, bo nie otrzymują gotowych przeciwciał od matki drogą przezłożyskową (transfer przez łożysko następuje dopiero w ostatnich tygodniach ciąży). Jeśli dzieci te wymagają hospitalizacji w okresie pierwszych 12 tygodni życia, nie zdążą być objęte szczepieniami w ogóle. Możliwość bezpłatnego szczepienia w oddziale, na którym przebywają po urodzeniu, umożliwiłaby ich zaszczepienie w dopuszczalnym terminie. W przeciwnym razie nie zdążą być zaszczepione przed rekomendowanym terminem, którego przekroczenie związane jest z niewielkim wzrostem ryzyka wglębienia.</p>	<p>Aktualnie leczenie biegunki rotawirusowej (RVGE) polega na leczeniu objawowym (leczenie p/gorączkowe, nawadnianie) i hospitalizacji w przypadku ciężkiego odwodnienia. Według danych NFZ w latach 2012-2016, roczne koszty interwencji medycznej z powodu RVGE w Polsce wachają się między 105 mln a 147 mln zł rocznie. W chwili obecnej szczepienie przeciwko rotawirusom nie jest finansowane z budżetu państwa. Według danych pochodzących z badania opinii publicznej przeprowadzonego przez KANTAR „Postawy wobec szczepień przeciwko rotawirusom” 2019 r. główną barierą przed zaszczepieniem dziecka przeciwko rotawirusom jest koszt szczepienia. Według raportu 70% mam uważa, że szczepienia przeciw rotawirusom powinny być włączone do Programu Szczepień Obowiązkowych (PSO). Niemal połowa, bo 44% z mam uważa, że szczepienia przeciw rotawirusom powinny być włączone w pierwszej kolejności. Zdecydowana większość, bo 3 na 4 matki, deklaruje, że zaszczepiłyby swoje dziecko przeciw</p>

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
		rotawirusom, gdyby były one bezpłatne dla rodziców, wpisane na listę szczepień obowiązkowych. [ <a href="https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/06/KANTAR-POLSKA_Wyniki-badania-dotycz%C4%85cego-rotawirus%C3%B3w.pdf">https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/06/KANTAR-POLSKA_Wyniki-badania-dotycz%C4%85cego-rotawirus%C3%B3w.pdf</a> ]. Ponadto zakażenie wirusem Rota może dawać objawy ogólnoustrojowe (Rivero I et al. J. Inf Dis. 2016), szczepienie zmniejsza występowanie drgawek u dzieci (Payne et al. Clin Inf Dis 2014; 58 (2) 173-7).
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	Umieszczenie szczepienia p/rotawirusom w Programie Szczepień jako szczepienia obowiązkowego i bezpłatnego dla wszystkich niemowląt w Polsce. Dopuszczenie szczepienia dla grupy najwyższego ryzyka, jaką są noworodki urodzone przedwcześnie, w ramach oddziału, w którym są hospitalizowane po urodzeniu. Dotychczas szczepienia były realizowane wyłącznie ambulatoryjne. Metaanaliza badań wskazuje na bezpieczeństwo takich szczepień pomimo wydalania z kałem żywych wirusów szczepionkowych.	Bezpłatne powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom w ramach PSO 2020
<b>Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	-	Nie widzę problemów z wdrożeniem szczepienia. Obie szczepionki są doustne, nie wpłyną na zmniejszenie akceptowalności innych szczepień.
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	-	Nie widzę potencjalnych możliwości do popełnienia nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z ocenianą technologią.
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b>	Wg raportu ekspertów ECDC 2017 do grup ryzyka zakażeń rotawirusowych należą: - dzieci urodzone przedwcześnie; - niemowlęta zamieszkujące z innymi dziećmi w wieku <24 m-cy; - dzieci przebywające w żłobkach Noworodki urodzone przedwcześnie, które nie uzyskały od matki przeciwciał drogą transferu przezłożyskowego, są najbardziej narażone na zakażenie RV. Jeśli wymagają przedłużonej hospitalizacji pourodzeniowej, powinny być zaszczepione w warunkach oddziału szpitalnego przed wypisem do domu. Oblicza się, że 20% dzieci urodzonych przedwcześnie, zwłaszcza z ekstremalnie małą masą ciała, opuszcza Oddział Intensywnej Terapii po ukończeniu 15. tygodnia życia. Wskazuje to na konieczność przeprowadzenia szczepień w trakcie hospitalizacji. Kontrowersja jest związana z obawą przeniesienia wirusa szczepionkowego od dziecka szczepionego na inne nieszczepione dzieci w jego otoczeniu szpitalnym. (Esposito S et al. Rotarix and RotaTeq administration to preterm infants in the neonatal intensive care unit: Review of available evidence. Vaccine (2017), <a href="https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.013">https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.013</a> ) Wlk. Brytania, Australia i Niemcy – wykonują szczepienie wcześniaków 1. dawką szczepionki RV w trakcie pobytu w oddziale intensywnej terapii noworodka. Ryzyko przeniesienia zakażenia jest oceniane jako bardzo niskie. USA i Kanada – zalecają szczepienie przeciw rotawirusom wyłącznie po opuszczeniu oddziału intensywnej terapii, z powodu ryzyka przeniesienia wirusa na inne hospitalizowane dzieci. Kontrowersje wzbudzają także szczenięcia dzieci z przebyłym martwiczym zapaleniem jelit oraz z	Na ocenianej technologii mogą bardziej skorzystać dzieci przedwcześnie urodzone, pacjenci ze szczególnych grup ryzyka, u których narażenie na infekcję rotawirusową może wpływać na pogorszenie stanu ze względu na współistniejące choroby. Rotawirusy są najczęstszym czynnikiem etiologicznym biegunek zakaźnych u niemowląt i małych dzieci [4-24 m.ż.]. Prawie każde dziecko przechodzi co najmniej jedno zakażenie rotawirusowe do ukończenia 5 r.ż., w 69% przypadków są to dwie infekcje, a 42% przypadków stanowią trzy (Bernstein 2009, Velázquez 1996). Każde kolejne zakażenia o etiologii rotawirusowej w 91% przypadków są wywoływane przez inny genotyp rotawirusa (Velázquez 1996). Rotawirusy wykazują dużą zmienność genotypów będących przyczyną zachorowania. Na podstawie danych sieci EuroRotaNet 2017 obserwuje się różnice pomiędzy poszczególnymi państwami w trakcie różnych sezonów epidemicznych. Wobec tak dużej zmienności oraz rozpowszechnienia zakażeń rotawirusowych w całej populacji konieczne jest zapewnienie profilaktyki względem genotypów rotawirusa najczęściej wywołujących zachorowania.



Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
	<p>zespołem krótkiego jelita. (Early observations in the use of oral rotavirus vaccination in infants with functional short gut syndrome - Fang - 2011 - Journal of Paediatrics and Child Health vol 44 (6);512-516</p> <p>Dostępne wyniki badań (kontrolowanych, randomizowanych) wykazują bezpieczeństwo i skuteczność szczepień przeciw zakażeniom rotawirusowym w grupie wcześniaków</p> <p>1. Van Der Wielen M, Van Damme P. Pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in special populations: a review of data from the rotavirus efficacy and safety trial. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(7):495–501.</p> <p>2. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European infants. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(5):487–493.</p> <p>3. Roue JM, Nowak E, Le Gal G, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(10):1404–1409.</p>	
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>Zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych jakimi są szczepionki Rotarix i Rotateq, nie mogą być zastosowane u noworodków urodzonych przed ukończeniem 25 tygodnia wieku ciążowego (Rotateq) i 27 tygodnia wieku ciążowego (Rotarix)</p>	<p>Populacja pacjentów z bezwzględny przeciwskazaniem do szczepienia (zaburzenia odporności, wady przewodu pokarmowego) oraz niemowlęta powyżej 32 tyg. życia (zgodnie z rejestracją szczepionki ROTATQ) lub niemowlęta powyżej 24 tyg. życia (zgodnie z rejestracją szczepionki ROTARIX).</p>
<p><b>Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</b></p>	<p>Źródłem zakażeń rotawirusowych często są placówki opieki zdrowotnej, a więc odpowiedzialność państwa w zakresie zapobiegania tym infekcjom powinna być tym większa. Dziecko hospitalizowane, np. z powodu wady serca, urazu czy infekcji górnych dróg oddechowych, ulega zakażeniu od innych pacjentów na oddziale i pozostaje w szpitalu dłużej z powodu biegunki i ryzyka odwodnienia.</p> <p>Na podstawie danych NFZ, liczba hospitalizacji z powodu zapalenia żołądka i jelit o potwierdzonym lub prawdopodobnym podłożu infekcyjnym sięga ponad 51 tys. przypadków. Długość hospitalizacji wyniosła 3 dni (mediana). Średni koszt hospitalizacji to blisko 2,39 tys. zł. Szczepienia przeciw rota wirusom – raport Specjalny opracowany przez portal politykzdrowotna.com pod redakcją Aleksandry Kurowskiej.</p>	
<p><b>Proszę wskazać, czy istnieją klinicznie istotne różnice pomiędzy produktami leczniczymi Rotarix i Rotateq, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa?</b></p>	<p>W skuteczność obu szczepionek jest podobna i w warunkach europejskich wynosi 60-84% wobec biegunek RV 85 – 100% w przypadku biegunek o ciężkim przebiegu 84 – 100% w przypadku hospitalizacji</p> <p>Ochrona utrzymuje się co najmniej 3 – 4 lata, a więc w okresie największego ryzyka</p> <p>Mrukowicz J.: Medycyna Praktyczna Szczepienia, 2014, 4</p>	<p>Brak jest badań klinicznych head-to-head porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa dla obu szczepionek: Rotarix i Rotateq.</p> <p>W ocenie skuteczności klinicznej danej szczepionki ważnym aspektem są aktualnie dostępne europejskie dane epidemiologiczne oraz dystrybucja i zmienność genotypów rotawirusa.</p> <p>Według najnowszego raportu EUROROTANET w Niemczech i Wielkiej Brytanii (kraje te posiadają powszechne programy szczepień przeciwko rotawirusom w oparciu o szczepionkę monowaletną RV1 szczep RIX4414 genotyp G1P[8]) odnotowano spadek liczby infekcji wywołanych przez genotyp G1P[8], przy równoczesnym wzroście bezwzględnej liczby detekcji rotawirusa G2P[4]. W sezonie epidemicznym 2016/17 genotyp G2P[4] odpowiadał za 79% infekcji o etiologii rotawirusowej w Wielkiej Brytanii, a 40% wszystkich próbek pochodziło od dzieci w wieku 2-4 lat.</p> <p>[Raport EUROROTANET 2017, <a href="https://www.eurorotanet.com/wp-content/uploads/2019/03/EuroRotaNet_report-Sept 2017_Final.pdf">https://www.eurorotanet.com/wp-content/uploads/2019/03/EuroRotaNet_report-Sept 2017_Final.pdf</a>]</p>

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
<p>Proszę określić, jaki odsetek dzieci poddawanych szczepieniu przeciwko rotawirusom:</p> <p>a) obecnie korzysta ze szczepionki: - Rotarix</p> <p>- Rotateq</p> <p>b) skorzystałyby ze szczepionki w przypadku jej finansowania w ramach PSO: - Rotarix</p> <p>- Rotateq</p>	<p>Nie dysponuję takimi danymi</p> <p>Prawdopodobnie ok. 90% populacji</p>	<p>Publicznie dostępne dane dotyczące wszczepialności (ang. Vaccine Coverage Rate, VCR) przeciwko rotawirusom nie odnoszą się do konkretnego produktu medycznego. Wg raportu NIZP-PZH „Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 r.” liczba zaszczepionych dzieci przeciwko bieguncie rotawirusowej w roku sprawozdawczym wynosiła 97 937 (VCR 25%).</p> <p>Według danych pochodzących z badania opinii publicznej przeprowadzonego przez KANTAR „Postawy wobec szczepień przeciwko rotawirusom” 2019 r. – 77% matek biorących udział w badaniu zgadza się ze stwierdzeniem: „Szczepienia przeciw rotawirusom powinny być zaliczane do szczepień obowiązkowych, dzięki czemu byłyby one dostępne bezpłatnie dla rodziców” [<a href="https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/06/KANTAR-POLSKA_Wyniki-badania-dotycz%C4%85cego-rotawirus%C3%B3w.pdf">https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/06/KANTAR-POLSKA_Wyniki-badania-dotycz%C4%85cego-rotawirus%C3%B3w.pdf</a>].</p> <p>W Polsce akceptacja szczepienia i wyszczepialność jest wysoka, jeżeli szczepienie znajduje się na liście szczepień obowiązkowych w PSO.</p> <p>Doświadczenia z wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom pokazują, że pomimo bezpłatnej szczepionki PCV 10, część rodziców wybiera szczepionkę pełnopłatną PCV13 zawierającą dodatkowe serotypy. Podobnie w przypadku szczepionki pełnomórkowej przeciwko krztuścowi, około 60-70% rodziców wybiera pełnopłatną szczepionkę acelularną (o lepszym profilu bezpieczeństwa) pięcio- lub sześciowalentna.</p>
<p>Inne uwagi.</p>	<p>-</p>	<p>Wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom zmniejszyłoby hospitalizacje dzieci w oddziałach pediatrycznych w sezonach o zwiększonej zachorowalności na inne infekcje (RSV, grypa).</p> <p>Programy szczepień przeciw rotawirusom w Europie spowodowały zmniejszenie o 60–90% liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych. Długoterminowe trendy wskazują, że wpływ ten utrzymuje się przez lata. W wielu krajach europejskich zaobserwowano efekt populacyjny, polegający na ochronie nieszczepionych dzieci i noworodków, które są zbyt młode, aby je zaszczepić. Wczesne dowody sugerują, że szczepienie przeciw rotawirusom może być pomocne w zapobieganiu celiakii. (HUMAN VACCINES &amp; IMMUNOTHERAPEUTICS 2018, VOL. 14, NO. 4, 1027–1034 <a href="https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1412019">https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1412019</a>)</p> <p>Po wprowadzeniu szczepień konieczne będzie monitorowanie przypadków wglębienia u noworodków i niemowląt. Konieczny jest też nadzór nad zmniejszeniem liczby hospitalizacji dzieci z powodu RVGE, zmniejszeniem liczby wizyt w SOR z powodu RVGE i zmniejszeniem liczby próbek kału skierowanych do laboratoriów do diagnostyki rotawirusa.</p> <p>Wskazane byłoby genotypowanie rotawirusów i wykrywanie innych możliwych patogenów tj. adenowirusów, norowirusów odpowiedzialnych za RVGE u dzieci. (European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Stockholm: ECDC; 2017)</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Szczepionki przeciwko rotawirusom (w tym Rotarix) są zalecane w Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2019, jednakże nie są dostępne bezpłatnie w ramach ww. programu na rok 2019.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Szczepionka RotaTeq, dodatkowy komparator placebo</p>	<p>„W obecnej chwili żadna z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko rotawirusom nie jest finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w ramach powszechnego programu szczepień ochronnych i nie stosuje się innej technologii medycznej w profilaktyce zakażeń rotawirusowych, dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Rotarix®. Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki Rotarix® w ramach programu szczepień ochronnych, interwencja ta będzie pierwszą finansowaną ze środków publicznych technologią medyczną w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Jedyną technologią opcjonalną, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, w ocenianym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest szczepionka RotaTeq® i to właśnie z nią zostanie porównana szczepionka Rotarix® w planowanych analizach.</p> <p>Dodatkowo obydwie szczepionki (Rotarix® i RotaTeq®) zostaną ocenione względem placebo (brak działań profilaktycznych w zakresie zapobiegania zakażeniom rotawirusami / naturalny przebieg choroby).”</p>	<p>Wybór szczepionki RotaTeq i placebo jako dodatkowego komparatora uznano za zasadny.</p> <p>Jedyną technologią opcjonalną, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, w ocenianym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest szczepionka RotaTeq, która nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

##### Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

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

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni (szczepionka Rotarix®) oraz niemowlęta w wieku od 6 do 32 tygodni (szczepionka RotaTeq), u których można zastosować szczepienie w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem. W analizie uwzględniano badania, które były przeprowadzone w krajach o zbliżonym do Polski poziomie umieralności u dzieci – kategorii A, B i C zgodnie z klasyfikacją WHO. W sytuacji, gdy w badaniu uczestniczyły dzieci zarówno z kategorii A, B i C, jak również dzieci z kategorii D i E, badanie uwzględniano w analizie pod warunkiem, że udział dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii D i E w populacji ogólnej badania był niewielki (nie większy niż 5% populacji uczestniczącej w badaniu), albo dostępne były wyniki w podgrupach.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania, które były przeprowadzone w krajach o wyższym od Polski poziomie umieralności u dzieci – kategorii D i E zgodnie z klasyfikacją WHO (chyba, że badania te dotyczyły zarówno populacji krajów z kategorii A, B i C, jak również krajów z kategorii D i E, a udział dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii D i E był niewielki (nie większy niż 5% populacji uczestniczącej w badaniu) lub podano wyniki w podgrupach)</li> </ul>	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Szczepionka przeciwko rotawirusom Rotarix® - szczepionka przeciw rotawirusom, żywa, monowalentna w postaci zawiesiny w apl katorze doustnym (zgodnie z ChPL szczepionka zawierająca nie mniej niż 106,0 CCID50 (co odpowiada w przybliżeniu 105,5 ffu) ludzkiego rotawirusa szczep RIX4414 (żywy, atenuowany))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Szczepionki przeciwko rotawirusom obecnie niedostępne na rynku (m.in. szczepionka zawierająca reasortant rotawirusa pochodzącego od człowieka i małpy rhesus) a bo stosowane w schemacie i dawkowaniu innym, niż ten określony w ChPL ocenianych produktów leczniczych</li> <li>szczepionki, które różniły się składem bądź postacią farmaceutyczną od tej opisanej w ChPL ocenianej interwencji oraz tych, gdzie</li> </ul>	Zgodnie z ChPL Rotarix

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		badano efektywność szczepienia z zastosowaniem szczepionek niewłaściwie przechowywanych	
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka przeciwko rotawirusom RotaTeq® - szczepionka przeciw rotawirusowi pentawalentna (reasortanty ludzko-bydłęce rotawirusa, żywe)</li> </ul> <p>Szczepionka stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo/brak szczepienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie żołądka i jelit spowodowane zakażeniem rotawirusami (RVGE), w tym ciężkie/ciężkie do umiarkowanych RVGE oraz RVGE wymagające interwencji medycznej,</li> <li>hospitalizacja/inna interwencja medyczna z powodu RVGE,</li> </ul> <p><u>bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon,</li> <li>utrata z badania z powodu działań lub zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich działań lub zdarzeń niepożądanych,</li> <li>ciężkie działania lub zdarzenia niepożądane,</li> <li>działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>poszczególne zdarzenia/działania niepożądane (spodziewane zdarzenia raportowane spontanicznie),</li> <li>wgłobienie jelit.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie analizowano wyników dotyczących punktów końcowych odnoszących się do immunogenności szczepionek przeciwko rotawirusom (w tym poziom przeciwciał, serokonwersja), a także odnoszących się do m.in. RVGE wywołanych przez poszczególne serotypy rotawirusa.</li> <li>Nie analizowano również wyników dla poszczególnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych/działania niepożądanych.</li> </ul>	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne,</li> <li>raporty HTA i przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy (przeglądy spełniające kryteria systematyczności ocenione skalą AMSTAR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	Brak uwag
<b>Stan publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w formie pełno-tekstowej,</li> <li>badania dostępne w rejestrach badań klinicznych.</li> <li>wszystkie randomizowane badania kliniczne bez względu na poziom wiarygodności i jakości, w których w grupie, gdzie zastosowano szczepienie przeciwko rotawirusom, uczestniczyło co najmniej 50 osób</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie uwzględniano prac opublikowanych w formie doniesienia konferencyjnego</li> <li>Przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe</li> </ul>	Brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w języku polskim i angielskim (przeszukano anglojęzyczne oraz polskojęzyczne źródła informacji medycznej, przy czym nie dokonano zawężenia do języka publikacji w strategii wyszukiwania ani poprzez stosowanie filtrów w bazach).</li> </ul>		Brak uwag

### Komentarz AOTMiT do kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w zakresie populacji.

Ze względu na fakt, iż skuteczność szczepionki różni się w krajach o różnych wskaźnikach umieralności, Wnioskodawca przedstawił skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Rotarix w krajach o zbliżonym do Polski poziomie umieralności u dzieci – kategoria A, B i C zgodnie z klasyfikacją WHO. W sytuacji, gdy w badaniu uczestniczyły dzieci zarówno z krajów z kategorii A, B i C, jak również dzieci z krajów z kategorii D i E, badanie Wnioskodawca uwzględnił w analizie pod warunkiem, że udział dzieci z krajów zakwalifikowanych do kategorii D i E w populacji ogólnej badania był niewielki (nie większy niż 5% populacji uczestniczącej w badaniu), albo dostępne były wyniki w podgrupach.

W dostępnej literaturze zidentyfikowano następujące przyczyny niższej skuteczności szczepień przeciwrotawirusowych w Afryce i krajach rozwijających się: niedożywienie, interferencja z przeciwciałami matczynymi, ciągła ekspozycja na patogeny, wyższy odsetek koinfekcji, prawdopodobne podawanie szczepionek przeciwrotawirusowych ze szczepionką przeciw polio, zubożenie społeczeństwa i jego konsekwencje, nieprawidłowy wiek podania szczepionki, skład mleka matek karmiących tj. wyższe miano przeciwciał neutralizujących wirus w klasie IgA.

Źródło: Łoś-Rychalska 2011, PATH 2014, Jiang 2010

Na tej podstawie uznano za właściwe podejście Wnioskodawcy dotyczące przedstawienia w ramach AKL wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa uzyskanych w państwach o niskim poziomie umieralności wg WHO.

#### **4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania**

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach:

- The Cochrane Library,
- baza Medline (przeszukanie przez PubMed),
- baza Embase (Elsevier B.V.)

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 15 lipca 2019.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 18.09.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań.

#### **4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano bezpieczeństwo i immunogenność różnych schematów szczepienia przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki RV1 oraz szczepionki RV5 (badanie Libster 2016). W pracy oceniano wyłącznie odpowiedź immunologiczną oraz profil bezpieczeństwa obu szczepionek. Nie analizowano natomiast wyników dla takich punktów końcowych jak GE, czy też RVGE.

Ponadto odnaleziono 19 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 61 doniesieniach naukowych, uwzględniając rekordy w rejestrach badań klinicznych ClinicalTrials.gov oraz GSK Clinical Study Register), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki Rotarix® względem placebo: Anh 2011a (PHL), Anh 2011b (WNM), Dennehy 2005, Kawamura 2011, Kerdpanich 2010, Kim 2012, Phua 2005, Phua 2009, Rivera 2011, badanie 101555, badanie 104021, Li 2014, Justino 2012, Salinas 2005, Tregnaghi 2011, Vesikari 2007, Vesikari 2011, Rota-041, Omenaca 2012.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Włączone do analizy skuteczności</b>				
<b>Dennehy 2005</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane</li> <li>Podwójne zaślepienie (zaślepieno badacza / personel badawczy, rodziców lub opiekuna)</li> <li>Placebo było identyczne pod względem wyglądu i składu do szczepionki, z wyj. tego, że nie zawierało szczepów wirusa</li> <li>Wieloośrodkowe (41 ośrodków); USA (35), Kanada (6)</li> </ul> Okres obserwacji: Skuteczność: RVGE do 2 mies. po 2 dawce Reaktogenność (spodziewane AE): 15 dni po każdej dawce Bezpieczeństwo: SAE - około 10 do 12 mies. – około 1 roku życia dziecka (czas trwania badania) / inne AE: do 43 dni po każdej dawce	Rotarix (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 105,2 FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła $\geq 7$ tyg. (schemat: 0., 2 mies.) Rotarix (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 106,4 FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła $\geq 7$ tyg. (schemat: 0., 2 mies.) Placebo: 2 dawki doustne w odstępie $\geq 7$ tyg. (schemat: 0., 2 mies.)	<u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe niemowlęta w wieku od 5 do 15 tyg. (około 2 mies. przy podaniu pierwszej dawki RV1/PLC) <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. dzieci urodzone przed 36 tyg. ciąży 2. przewlekła choroba przewodu pokarmowego lub inne istotne klinicznie zaburzenia 3. potwierdzony lub podejrzewany niedobór odporności 4. stosowanie przewlekłej terapii immunosupresyjnej 5. kontakt z domownikiem przyjmującym leki immunosupresyjne, kobietą w ciąży 6. przebyta potwierdzona infekcja rotawirusowa <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>RV1 (105,2 ffu) -212</li> <li>RV1 (106,4 ffu)- 209</li> <li>PLC-108</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reaktogenność (w tym gorączka, wymioty, biegunka w 2 lub 3 st. nasilenia objawów), bezpieczeństwo, w tym AE, SAE, utrata z badania, wgłobienie jelit, zgony;</li> <li>Epizody RVGE;</li> <li>Obecność wirusa w próbkach kału; poziom przeciwciał IgA przeciwko rotawirusowi; serokonwersja</li> </ul>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Kawamura 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (27 ośrodków w USA i 3 w Finlandii),</li> <li>dwuramiennie,</li> <li>randomizowane,</li> <li>podwójnie zaślepienie,</li> <li>okres obserwacji: jeden sezon epidemiczny; okres oceny skuteczności do 1 roku po szczepieniu; okres oceny immunogenności do 42 dni po 3 dawce szczepionki; okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 7 i 42 dni po każdej dawce szczepionki (zgony oraz poważne zdarzenia niepożądane, w tym wgłobienia jelita dokumentowano do końca trwania badania)</li> <li>typ hipotezy: superiority</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2 ml zawiera ok. 1,1x10<sup>7</sup> jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych (co 28-70 dni),</li> <li>placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niemowlęta, które otrzymały lub miały otrzymać doustną szczepionkę przeciwko wirusowi polio w dowolnym momencie trwania badania lub w ciągu 42 dni przed pierwszą dawką szczepionki Rotateq (podanie innych zarejestrowanych szczepionek zalecanych dzieciom było dozwolone);</li> <li>przebyte: choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit;</li> <li>podejrzanie lub stwierdzenie upośledzenia funkcji immunologicznych;</li> <li>gorączka w dniu podania szczepionki;</li> <li>wcześniejsze szczepienie przeciwko rotawirusom;</li> <li>przewlekła biegunka;</li> <li>zaburzenia prawidłowego rozwoju.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rotateq N=651,</li> <li>Placebo N=661</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o dowolnym nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo;</li> </ul> <p>Chorobę diagnozowano wg kryteriów:</p> <p>a) <math>\geq 3</math> wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24 godz. i/lub silne wymioty;</p> <p>b) wykrycie antygeny rotawirusa w próbce kału za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA). Genotyp rotawirusa G1, G2, G3 i G4 potwierdzano metodą RT-PCR.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz wyłącznie ciężkim nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo oceniane w skali Clark'a;</li> <li>Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P[8], G6 i P[5] (szczep rotawirusa cieląt WC3 posiada serotyp G6 i genotyp P[5]) oraz immunoglobulin A przeciwwirusowych;</li> <li>Serokonwersja;</li> <li>Bezpieczeństwo, w tym poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Kerdpanich 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT (badanie typu superiority)</li> <li>Podwójne zaślepienie,</li> <li>2 ośrodki; Tajlandia</li> <li>okres obserwacji: Skuteczność: RVGE od 1 dawki do 2 mies. po 2 dawce</li> <li>Reaktogenność: spodziewane AE do 15 dni po każdej dawce /</li> <li>Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania;</li> </ul>	<p>Rotarix (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka (1 ml) zawiera <math>\geq 10^6</math> CCID<sub>50</sub> żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Schemat: 0. i 2. mies.</p> <p>Placebo: 2 dawki doustne w odstępie 2 mies. (schemat: 0. i 2. mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek</li> <li>przebyta choroba przewodu pokarmowego lub RVGE</li> <li>alergia na szczepionkę lub jej jakikolwiek składnik</li> <li>podejrzewany niedobór odporności lub immunosupresja</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RV1-174</li> <li>PLC-26</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunogenność: PP (dzieci, u których nie odnotowano naruszeń protokołu badawczego m.in. w odniesieniu do schematu dawkowania)</li> <li>Bezpieczeństwo, reaktogenność: ITT (dzieci, które otrzymały <math>\geq 1</math> dawkę RV1/PLC)</li> </ul>



Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kim 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK</p>	<p>niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dwuramienne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• Wieloośrodkowe (19 ośrodków); Korea Południowa</li> <li>• okres obserwacji: Reaktogenność: do 8 dni po każdej dawce Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane zdarzenia niepożądane do 31 dni po każdej dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (лиофилizat): 2 dawki doustnie; pojedyncza dawka (1 ml) zawiera ≥106 CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa pomiędzy dawkami: 1-2 mies.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne w odstępie 1-2 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tyg. życia (urodzone w 37 - 41 tyg. + 6 dni ciąży)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek, immunosupresantów, immunoglobulin, szczepionki przeciwko RV 2. zapalenie żołądka i jelit w okresie 7 dni przed 1 dawką 3. potwierdzone przebyte RVGE, przebyta przewlekła choroba przewodu pokarmowego / ostra choroba 4. udział w innym badaniu klinicznym 5. alergia na szczepionkę lub jej jakikolwiek składnik</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1- 508</li> <li>• PLC-176</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał); Epizody GE i RVGE;</li> <li>• Bezpieczeństwo (spodziewane i niespodziewane AE, SAE, utrata z badania, zgon)</li> </ul>
<p><b>Phua 2005</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (8 ośrodków); Singapur</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji: Skuteczność: od 2 tyg. po 2 dawce do ok. 18 mies. życia dziecka (dwa sezony epidemiologiczne) Reaktogenność: AE spodziewane - do 15 dni po każdej dawce Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 42 dni po każdej dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (лиофилizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 104,7 FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 1 mies.</li> <li>• Rotarix® (лиофилizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 105,2 FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 1 mies.</li> <li>• Rotarix (лиофилizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 106,1 FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 1 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. niemowlęta w wieku 11-17 tyg. 2. brak zdiagnozowanych problemów zdrowotnych 3. urodzone w terminie (36-42 tydzień ciąży);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. kliniczne istotne choroby lub wady przewodu pokarmowego 2. zastosowanie szczepionek lub leków zabronionych w protokole badawczym 3. osłabiona odporność 4. w wywiadzie reakcja nadwrażliwości na jakąkolwiek szczepionkę lub jej jakkolwiek składnik 5. kontakt z osobą z obniżoną odpornością lub z kobietą w ciąży w gospodarstwie domowym 6. zakażenie rotawirusami (RVGE) w wywiadzie</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1 (104,7 ffu) -510</li> <li>• RV1 (105,2 ffu) -648</li> <li>• RV1 (106,1 ffu) - 653</li> <li>• PLC -653</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody GE, w tym RVGE</li> <li>• Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja)</li> <li>• Bezpieczeństwo (spodziewane AE, niespodziewane AE, SAE, AE związane ze szczepieniem, utrata z badania, zgony, wgłobienie jelit)</li> </ul>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 1 mies.</li> </ul>		
<b>Phua 2009</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (21 ośrodków); Hong Kong (n=3025), Tajwan (n=1141), Singapur (n=6542),</li> <li>• dwuramienne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji: Skuteczność: od 2 tyg. po 2 dawce do 3 roku życia dziecka</li> <li>• Bezpieczeństwo: SAE do 31 dni po każdej dawce oraz do 2 roku życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (лиофилизат): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera nie mniej niż 106,0 CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa.</li> <li>• Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg. urodzone w Hong Kongu i Tajwanie oraz w wieku 11-17 tyg. urodzone w Singapurze; <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. przewlekłe leczenie immunosupresyjne od narodzin 2. stwierdzony lub podejrzewany niedobór odporności 3. reakcja nadwrażliwości na jakąkolwiek szczepionkę lub jej jakkolwiek składnik w wywiadzie 4. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką lub planowanie ich przyjmowania w trakcie badania 5. przyjmowanie immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodnych od momentu urodzenia lub planowane w trakcie badania 6. klinicznie istotna przewlekła choroba przewodu pokarmowego, w tym jakiegokolwiek nieskorygowane wrodzone wady przewodu pokarmowego lub inne poważne schorzenia <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-5359</li> <li>• PLC-5349</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody ciężkiego RVGE</li> <li>• Epizody ciężkiego RVGE wywołane przez rotawirusy genotypu G1</li> <li>• Epizody ciężkiego RVGE wywołane przez rotawirusy innego genotypu niż G1</li> <li>• Epizody RVGE ogółem, wymagające hospitalizacji / wymagające interwencji medycznej</li> <li>• Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja)</li> <li>• Bezpieczeństwo (w tym spodziewane AE, niespodziewane AE, SAE, wgłobienie jelita, zgony, utrata z badania)</li> </ul>
<b>Rivera 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednośrodkowe Domin kana</li> <li>• dwuramienne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji: Bezpieczeństwo: SAE i RVGE do 7 tyg. po 2 dawce, AE – do 31 dni po każdej dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (лиофилизат): 2 dawki doustnie; pojedyncza dawka zawierała <math>\geq 106</math> CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa (лиофилизат). Przerwa między dawkami wynosiła 7 tyg.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 7 tyg.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. zdrowe bliźnięta w wieku 6-14 tyg. 2. bliźnięta przebywające w jednym gospodarstwie domowym 3. dzieci urodzone $\geq 32$ tyg. ciąży; <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed 1 dawką lub planowanie ich przyjmowania w trakcie badania 2. reakcje alergiczne w wywiadzie, które mogłyby zostać zaostrzone przez RV1 3. przewlekłe choroby przewodu pokarmowego 4. stosowanie immunosupresantów lub ostra choroba w chwili rekrutacji 5. reakcja nadwrażliwości na szczepionkę/PLC lub wgłobienie jelita; <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-100</li> <li>• PLC-100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność rotawirusa o serotypie szczepionkowym w próbkach kału bliźniaka otrzymującego placebo; Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja); Bezpieczeństwo (RVGE, AE, SAE, utrata z badania, zgony, wgłobienie jelit).</li> </ul>
<b>Badanie 101555</b> <u>Źródło finansowania:</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jednośrodkowe; Filipiny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix w postaci лioфилизowanej (106,5):</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja);</li> </ul>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
GSK.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dwuramienne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji: Epizody RVGE: do 1 mies. po 2 dawce Reaktogenność (spodziewane AE): do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane zdarzenia niepożądane do 31 dni po każdej dawce.</li> </ul>	<p>2 dawki doustne, przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 2 dawki doustne, przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe, urodzone w terminie niemowlęta obu płci w wieku od 6 do 12 tyg.</li> <li>2. brak istotnych problemów zdrowotnych</li> <li>3. urodzone między 36 a 42 tyg. ciąży lub z masą urodzeniową &gt;2000 g;</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. RVGE w wywiadzie</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-100</li> <li>• Placebo-50</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktogenność/bezpieczeństwo (epizody RVGE, AE, SAE, utrata z badania, zgony)</li> </ul>
<p><b>Justino 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednośrodkowe Brazylia</li> <li>• dwuramienne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji: Skuteczność: od 2 tyg. po 2 dawce do 2 lat życia dziecka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix: 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera nie mniej niż 106,5 CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła około 2 mies.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła około 2 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-13 tyg.</li> <li>2. dzieci urodzone w terminie (nie wcześniaki).</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed 1 dawką lub planowanie ich przyjmowania w trakcie badania</li> <li>2. przewlekłe (&gt;14 dni) leczenie immunosupresyjne lub stosowanie leków wpływających na system immunologiczny od narodzin dziecka</li> <li>3. stwierdzony lub podejrzewany niedobór odporności, w tym HIV</li> <li>4. reakcje alergiczne w wywiadzie, które mogłyby zostać zaostrzone poprzez jakikolwiek składnik zawarty w szczepionce</li> <li>5. przyjmowania immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodnych od momentu urodzenie lub planowane w trakcie badania</li> <li>6. klinicznie istotna przewlekła choroba przewodu pokarmowego, w tym jakiegokolwiek nieskorygowane wrodzone wady przewodu pokarmowego lub inne poważne schorzenia.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-328</li> <li>• PLC-325</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody RVGE, ciężkiego RVGE, RVGE wywołane przez poszczególne genotypy rotawirusa.</li> </ul>
<p><b>Salinas 2005</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Brazylia, Meksyk, Wenezuela)</li> <li>• dwuramienne,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg.</li> <li>2. dzieci urodzone w terminie (w 36-42 tyg. ciąży) lub niemowlęta z masą urodzeniową &gt;2000 g.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody RVGE ogółem, epizody ciężkiego RVGE, epizody RVGE wywołane przez poszczególne genotypy rotawirusa, hospitalizacje z powodu RVGE</li> </ul>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepienie,</li> <li>• okres obserwacji: Skuteczność: od 2 tyg. po 2 dawce do 12 mies. życia dziecka</li> <li>• Reaktywność: do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane zdarzenia niepożądane do 43 dni po każdej dawce</li> </ul>	<p>koncentracji 104,7 FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 2 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 105,2 FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 2 mies.</li> <li>• Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera szczep RIX4414 o koncentracji 105,8 FFU. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 2 mies.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. RVGE w wywiadzie lub inna klinicznie istotna choroba czy wada wrodzona przewodu pokarmowego</li> <li>2. zastosowanie szczepionek lub leczenia zabronionego w protokole badawczym</li> <li>3. obniżona odporność lub kontakt w gospodarstwie domowym z osobą leczoną immunosupresyjnie lub kobietą w ciąży.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1 (104,7 ffu)- 538</li> <li>• RV1 (105,2 ffu) -540</li> <li>• RV1 (105,8 ffu) -540</li> <li>• PLC-537</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja, obecność przeciwciał w próbkach kału)</li> <li>• Bezpieczeństwo (w tym spodziewane i niespodziewane AE, SAE, utrata z badania, zgony, AE związane ze szczepieniem)</li> </ul>
<p><b>Tregnaghi 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Argentyna n=2618, Brazylia n=485, Kolumbia n=1674, Domin kana n=450, Honduras n=450, Panama n=891)</li> <li>• dwuramiennie,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepienie,</li> <li>• okres obserwacji: Skuteczność: od 1 dawki do 12 mies. życia dziecka</li> <li>• Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera <math>\geq 106,0</math> CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg..</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek</li> <li>2. reakcje alergiczne na jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>3. obniżona odporność</li> <li>4. klinicznie istotna przewlekła choroba przewodu pokarmowego lub inne poważne schorzenia w ocenie badacza</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-4 376</li> <li>• PLC-2 192</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody ciężkiego RVGE</li> <li>• Epizody ciężkiego RVGE wywołane przez poszczególne genotypy rotawirusa</li> <li>• Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał)</li> <li>• Bezpieczeństwo (w tym SAE, wgłobienie jelit, zgony, utrata z badania)</li> </ul>
<p><b>Vesikari 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (98 ośrodków); 6 krajów europejskich (Czechy, Finlandia (74%),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera <math>\geq 106,5</math></li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-14 tyg.</li> <li>2. dzieci z masą urodzeniową <math>&gt;2000</math>.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody RVGE</li> <li>• Epizody ciężkiego RVGE</li> <li>• Epizody RVGE wywołane przez poszczególne genotypy rotawirusa</li> </ul>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dwuramiennie,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji:</li> </ul> <p>Skuteczność: do 2 lat (2 sezony epidemiologiczne)  Reaktogenność: do 8 dni po każdej dawce  Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce</p>	<p>CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ostra choroba w dniu włączenia do badania</li> <li>2. terapia immunosupresyjna od momentu narodzin</li> <li>3. zastosowanie szczepionek lub terapii zakazanych w protokole badawczym</li> <li>4. zaburzenia lub schorzenia wykluczone w protokole badawczym</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-2572</li> <li>• PLC-1302</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalizacje z powodu RVGE</li> <li>• Interwencje medyczne z powodu RVGE</li> <li>• Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał)</li> <li>• Bezpieczeństwo (SAE, spodziewane AE, niespodziewane AE, utrata z badania, zgony)</li> </ul>
<p><b>Vesikari 2011</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  GSK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (5 ośrodków); Finlandia</li> <li>• dwuramiennie,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji</li> </ul> <p>Reaktogenność: do 15 dni po każdej dawce  Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (liofilizat): 2 dawki doustnie; pojedyncza dawka zawiera <math>\geq 106</math> CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami: 1 mies.,</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-12 tyg.</li> <li>2. masa urodzeniowa <math>&gt;2</math> kg.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/placebo</li> <li>2. reakcje alergiczne lub RVGE w wywiadzie</li> <li>3. ostra choroba w dniu włączenia do badania</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-100</li> <li>• PLC-50</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja, poziom przeciwciał), Epizody GE, RVGE,</li> <li>• bezpieczeństwo (SAE, spodziewane i niespodziewane AE, zgon)</li> </ul>
<p><b>Rota-041</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  GSK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (6 ośrodków); Korea Południowa</li> <li>• dwuramiennie,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji:</li> </ul> <p>Reaktogenność: do 15 dni po każdej dawce /  Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane zdarzenia niepożądane do 43 dni po każdej dawce..</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix® (liofilizat): 2 dawki doustnie (gdzie pojedyncza dawka zawiera <math>\geq 106,5</math> żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa). Przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 2 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 12 tyg.</li> <li>2. dostępna historia szczepień.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. potwierdzone RVGE lub inna choroba układu pokarmowego w wywiadzie</li> <li>2. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/placebo lub planowane przyjmowanie tych produktów w trakcie badania</li> <li>3. reakcje alergiczne w wywiadzie</li> <li>4. potwierdzony lub podejrzan niedobór odporności lub immunosupresja</li> <li>5. ostra choroba w dniu włączenia do badania</li> <li>6. inne poważne schorzenia lub choroby</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-103</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność (serokonwersja, poziom przeciwciał, obecność rotawirusa w próbkach kału),</li> <li>• bezpieczeństwo (spodziewane i niespodziewane AE, SAE, utrata z badania, zgony, AE związane ze szczepieniem), RVGE</li> </ul>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Omenaca 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (30 ośrodków); Francja, Portugalia, Polska, Hiszpania</li> <li>• dwuramiennie,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepienie,</li> <li>• okres obserwacji: Reaktogenność: do 15 dni po każdej dawce / Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania, niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix: 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera <math>\geq 106</math> CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 30-83 dni. Nie podano informacji w odniesieniu do postaci farmaceutycznej szczepionki. Wskazano, że szczepionka, rozpuszczalniki oraz placebo było przygotowane przez firmę GSK.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa pomiędzy dawkami wynosiła 30-83 dni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC-52</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. medycznie stabilne wcześniaki, urodzone między 27 a 36 tygodniem ciąży</li> <li>2. dzieci niewymagające znaczącego wsparcia medycznego / zaopatrzenia medycznego</li> <li>3. planowane wypis ze szpitala w dniu lub przed dniem pierwszej dawki szczepionki / placebo</li> <li>4. dzieci w wieku 6-14 tygodni (6-12 tygodni w Hiszpanii).</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek</li> <li>2. obniżona odporność lub ostra faza choroby przebiegająca z gorączką lub bez</li> <li>3. alergia na szczepionkę lub jej jakikolwiek składnik</li> <li>4. poważne wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe, w tym jakiegokolwiek nieskorygowane wrodzone wady przewodu pokarmowego lub inne schorzenia, takie jak martwicze zapalenia jelit w II lub III stopniu zaawansowania.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1- 670</li> <li>• PLC-339</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAE, niespodziewane i spodziewane AE, epizody RVGE, immunogenność (poziom przeciwciał, serokonwersja), utrata z badania, zgony</li> </ul>
<p><b>Ahh 2011a (Filipiny) oraz Anh 2011b (Wietnam)</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (11 ośrodków) – Wietnam;</li> <li>• Jednoośrodkowe - Filipiny</li> <li>• dwuramiennie,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepienie,</li> <li>• okres obserwacji: Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania; niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce Reaktogenność: spodziewane AE do 8 dni po każdej dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix® (zawiesina): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera <math>\geq 106,0</math> CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa + 1 dawka placebo. Przerwa między dawkami wynosiła 1-2 mies.</li> <li>• Placebo: 3 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1mies</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe niemowlęta w wieku 6- 10 tyg. (Wietnam) lub od 5-10 tyg. (Filipiny) w momencie podania pierwszej dawki</li> <li>2. masa urodzeniowa <math>&gt;2</math> kg</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek innych niż RV1</li> <li>2. potwierdzony niedobór odporności lub immunosupresja</li> <li>3. reakcja alergiczna na jakikolwiek składnik szczepionki/placebo</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1(V-V-PLC)- 150</li> <li>• RV1(V-PLC-V)- 147</li> <li>• PLC-78</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność</li> <li>• Epizody biegunki rotawirusowej</li> <li>• Epizody biegunki niezależnie od przyczyny</li> <li>• Bezpieczeństwo (SAE, wglębienie, utrata z badania, utrata z powodu AE, zgony)</li> <li>• Reaktogenność (gorączka, biegunka, wymioty)</li> </ul>
<p><b>Li 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (4 ośrodki); Chiny</li> <li>• dwuramiennie,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (zawiesina): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe niemowlęta w wieku 6-10 tyg..</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność</li> <li>• Epizody biegunki rotawirusowej (ciężkie oraz niezależnie od nasilenia objawów)</li> </ul>



Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji: Skuteczność: 2 sezony epidemiologiczne (VIII 2010 - V 2012)</li> <li>Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania;</li> <li>niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce</li> <li>Reaktogenność: spodziewane AE do 8 dni po każdej dawce</li> </ul>	<p>zawiera <math>\geq 106,0</math> CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła 1 mies. placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1 mies.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie innych eksperymentalnych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/PLC lub w trakcie badania</li> <li>2. zastosowanie immunoglobulin lub produktów krwi od urodzenia lub w okresie badania</li> <li>3. stosowanie terapii immunosupresyjnej lub innej modyfikującej przebieg choroby od urodzenia</li> <li>4. zastosowanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w okresie 14 dni przed podaniem którejkolwiek dawki RV1 lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym</li> <li>5. podejrzewany lub potwierdzony niedobór odporności lub immunosupresja</li> <li>6. alergia na szczepionkę lub jej jakiegokolwiek składnik</li> <li>7. istotna klinicznie przewlekła choroba przewodu pokarmowego</li> <li>8. wrodzony lub dziedziczny niedobór odporności, potwierdzona RVGE, poważne wady wrodzone lub ciężką przewlekłą chorobą</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1-1666</li> <li>• PLC-1667</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody biegunki niezależnie od przyczyny (ciężkie oraz niezależnie od nasilenia objawów)</li> <li>• Epizody biegunki rotawirusowej wymagające hospitalizacji</li> <li>• Bezpieczeństwo (zgony, SAE, wgłobienie, utrata z badania, utrata z powodu AE)</li> <li>• Reaktogenność (gorączka, biegunka, wymioty)</li> </ul>
<p><b>badanie 104021</b> <u>Źródło finansowania:</u> GSK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe (9 ośrodków); Rosja</li> <li>• dwuramienne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepione,</li> <li>• okres obserwacji: Bezpieczeństwo: SAE przez cały okres badania;</li> <li>niespodziewane AE do 31 dni po każdej dawce</li> <li>Reaktogenność: spodziewane AE do 8 dni po każdej dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix (proszek + rozpuszczalnik): 2 dawki doustnie, gdzie pojedyncza dawka zawiera <math>\geq 106,5</math> CCID50 żywego atenuowanego szczepu RIX4414 ludzkiego rotawirusa. Przerwa między dawkami wynosiła 1,5 mies.</li> <li>• Placebo: 2 dawki doustne. Przerwa między dawkami wynosiła 1,5 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. niemowlęta, co do których przypuszczano, że ich rodzic/opiekun może i będzie spełniać wymagania protokołu</li> <li>2. podanie 1 dawki szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w ciągu pierwszych 72 godz.</li> <li>3. niemowlęta obu płci w wieku między 11 a 17 tyg. w momencie pierwszego szczepienia DTP</li> <li>4. brak problemów zdrowotnych ustalonych na podstawie historii choroby i badania klinicznego przed przystąpieniem do badania</li> <li>5. dzieci urodzone w terminie (36-42 tydz. ciąży).</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie innych eksperymentalnych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki/PLC lub w trakcie badania</li> <li>2. zastosowanie immunoglobulin i/lub produktów krwi od urodzenia lub planowane w okresie badania</li> <li>3. stosowanie terapii immunosupresyjnej lub innej terapii modyfikującej przebieg choroby od urodzenia</li> <li>4. podejrzewany lub potwierdzony niedobór odporności lub immunosupresja</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RV1 + DTPw-HBV -80</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność</li> <li>• Bezpieczeństwo (zgony, SAE, wgłobienie, utrata z badania, utrata z powodu AE)</li> <li>• Reaktogenność</li> </ul>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"><li>• PLC + DTPw-HBV -25</li><li>• RV1 + DTPw-HBV Kft -81</li><li>• PLC + DTPw-HBV Kft,- 23</li></ul>	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Załączniki AKL Wnioskodawcy.






#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy**

Badanie	błąd selekcji	błąd wykonania	błąd detekcji	błąd utraty	błąd raportowania	inne błędy systematyczne
Dennehy 2005	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne
Kawamura 2011	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Kerdpanich 2010	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
Kim 2012	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie
Phua 2005	niskie	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie
Phua 2009	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Rivera 2011	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Badanie 101555	niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Justino 2012	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie
Salinas 2005	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niejasne
Tregnaghi 2011	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne
Vesikari 2007	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne
Vesikari 2011	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Rota-041	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne
Omenaca 2012	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ahh 2011a (Filipiny)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Anh 2011b (Wietnam)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Li 2014	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
badanie 104021	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

 Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego;  
 Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego;  
 Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

**Tabela 15. Ocena badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration**

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

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną szczepionki Rotarix® z efektywnością szczepionki RotaTeq® w odniesieniu do takich punktów końcowych jak ciężkie RVGE i RVGE ogółem oraz konieczność hospitalizacji/interwencji medycznej. Odnaleziono jedno badanie kliniczne, w którym przeprowadzono porównanie bezpośrednie obu szczepionek, jednak dotyczyło ono jedynie oceny odpowiedzi immunologicznej oraz profilu bezpieczeństwa. Badanie to nie miało na celu wykazania wyższej skuteczności którejś z porównywanych szczepionek (badanie typu non-inferiority). Dodatkowo praca ta charakteryzuje się stosunkowo małą liczebnie próbą i wysokim ryzykiem błędu systematycznego z uwagi na brak zaślepienia. Wobec tego koniecznym było przeprowadzenie porównania pośredniego szczepionek poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). Porównanie takie samo w sobie obciążone jest dużą niepewnością, co stanowi najpoważniejsze ograniczenie niniejszej

analizy. Należy jednak mieć na uwadze, że otrzymane wyniki stanowią aktualnie najlepsze źródło informacji na temat różnic w skuteczności obydwu szczepionek.

- Brak możliwości porównania pośredniego obu szczepionek w zakresie ciężkiego RVGE w 2-letnim okresie obserwacji z uwagi na różnice w definiowaniu tego punktu końcowego pomiędzy badaniami dla szczepionki Rotarix® oraz dla RotaTeq®. Przy ocenie stopnia ciężkości objawów RVGE w badaniach dla szczepionki Rotarix® korzystano ze skali Vesikari, natomiast w badaniach dotyczących szczepionki RotaTeq® posługiwano się skalą Clarka (z wyjątkiem badania Mo 2017 przeprowadzonego w Chinach oraz stosunkowo małego badania Zaman 2010 przeprowadzonego w Wietnamie). Przyjęcie w obu skalach innych kryteriów oraz punktacji w ramach poszczególnych parametrów powoduje, iż skale te nie są równoważne. Różne definicje punktu końcowego powodują, że ciężka biegunka rotawirusowa w poszczególnych pracach może oznaczać trochę inny stan kliniczny.
- Brak możliwości porównania pośredniego obu szczepionek w zakresie części punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ze względu na znaczne różnice w ryzyku wyjściowym (co najmniej dwukrotnie wyższe ryzyko w jednej z grup) pomiędzy ocenianymi szczepionkami.
- Do analizy włączano badania kliniczne przeprowadzone zarówno w krajach rozwijających się, jak też w krajach rozwiniętych. Uwzględniono badania prowadzone w krajach o różnym poziomie dochodu narodowego na osobę, biorąc pod uwagę tylko klasyfikację WHO dotyczącą poziomu umieralności u dzieci. Skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom w krajach rozwijających się jest nieco niższa niż w krajach wysoko rozwiniętych, co należy mieć na względzie, interpretując wyniki niniejszej analizy.
- Dane dotyczące skuteczności ocenianej w badaniach randomizowanych dostępne są dla okresu do 3 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki Rotarix® oraz do 2 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki RotaTeq®. Zgodnie z ChPL w badaniach obserwacyjnych dla szczepionki Rotarix® wykazano jej efektywność w okresie obserwacji do 5 lat. Nie odnaleziono danych dotyczących okresu utrzymywania się ochronny poszczepiennej. Należy jednak zaznaczyć, iż, zgodnie z danymi epidemiologicznymi, ryzyko ciężkiego RVGE jest największe w pierwszych 5 latach życia dziecka i większość hospitalizacji z powodu RVGE dotyczy właśnie tej grupy wiekowej.
- Większość uwzględnionych w analizie prac ma niewystarczającą liczebność próby, aby móc zidentyfikować rzadkie działania niepożądane i wykazać ewentualne różnice w tym zakresie pomiędzy grupami. Jednak wyniki innych przeglądów systematycznych, w których opierano się na danych z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wgłobienia zwłaszcza po pierwszej dawce szczepionki niezależnie od tego, czy zastosowano RV1 czy RV5.
- W analizie uwzględniono łącznie 7 badań klinicznych o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego przynajmniej w jednym z ocenianych obszarów. Trzy z nich dotyczyły porównania RV1 z placebo (Kerdpanich 2010, Justino 2012, Salinas 2005), inne trzy porównania RV5 z placebo (Block 2007, Ciarlet 2009, Kim 2008), natomiast jedno dla porównania RV1 z RV5 (Libster 2016). Wyniki tych badań nie wpływają jednak w znaczący sposób na uzyskiwane wyniki (w tym wyniki porównania pośredniego), co przedstawiono w odpowiednich analizach wrażliwości”.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano ograniczeń oprócz ww. wskazanych przez Wnioskodawcę.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Wnioskodawca odnalazł jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano bezpieczeństwo i immunogenność różnych schematów szczepienia przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki RV1 oraz szczepionki RV5 (badanie Libster 2016). W pracy oceniano wyłącznie odpowiedź immunologiczną oraz profil

bezpieczeństwa obu szczepionek. Nie analizowano natomiast wyników dla takich punktów końcowych jak GE, czy też RVGE.

Do przeglądu systematycznego włączono 19 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki Rotarix względem placebo. Do raportu Wnioskodawca włączył następujące badania:

Badania RCT: Anh 2011a (PHL), Anh 2011b (WNM), Dennehy 2005, Kawamura 2011, Kerdpanich 2010, Kim 2012, Phua 2005, Phua 2009, Rivera 2011, badanie 101555, badanie 104021, Li 2014, Justino 2012, Salinas 2005, Tregnaghi 2011, Vesikari 2007, Vesikari 2011, Rota-041, Omenaca 2012.

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił także wyniki 8 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki RotaTeq względem placebo. Wyniki i charakterystyka powyższych badań znajdują się w AKL Wnioskodawcy.

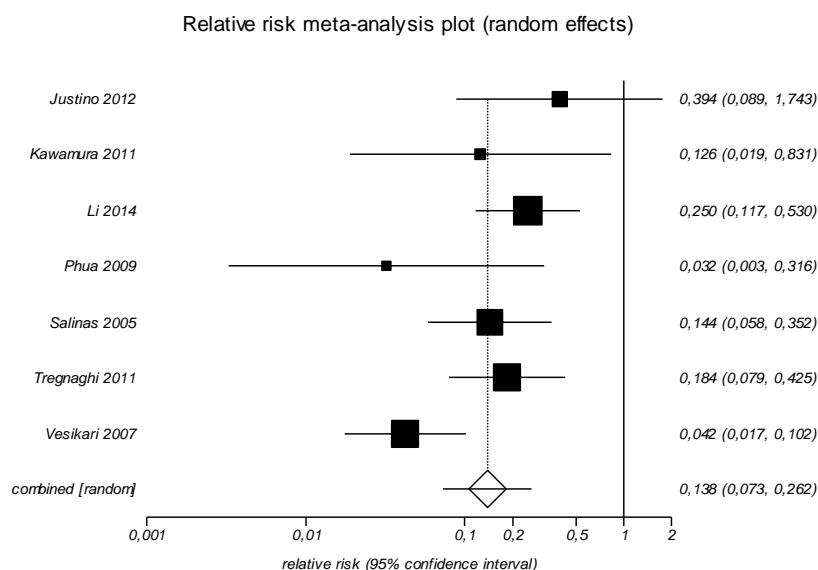
## Wyniki analizy klinicznej dla porównania Rotarix vs placebo

### 1) Ciężkie rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem

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

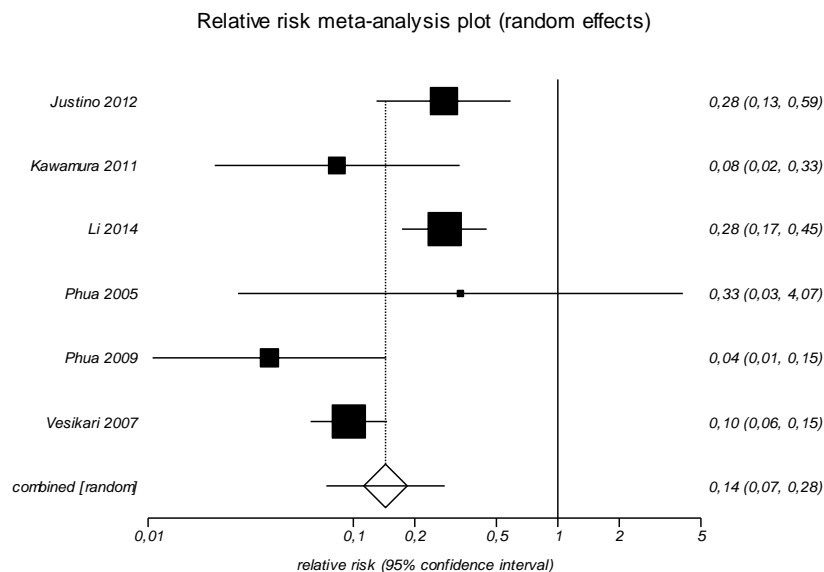
W wyniku kumulacji ilościowej danych z 7 badań dla okresu obserwacji do 1 roku (analiza PP) wykazano, że ryzyko wystąpienia ciężkiego RVGE jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,14 [0,07; 0,26]). NNT wynosi 47,88 [27,04; 209,03], co oznacza, że stosując u 48 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć ciężkiego RVGE w okresie do 1 roku (w większości badań okres obserwacji obejmował czas do 1 r.ż. dziecka lub do zakończenia pierwszego sezonu epidemicznego). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Przyczyn heterogeniczności nie udało się do końca wytłumaczyć. Przypuszcza się, iż może mieć ona związek z różnicami w zakresie długości okresu obserwacji czy lokalizacji badania klinicznego, a także liczebności populacji.

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



Rysunek 3. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)

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



Rysunek 4. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 2 lat (PP)

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

Tabela 16. Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP</b>									
Justino 2012	do 1 roku	2/311	0,6	5/306	1,6	0,39 [0,09; 1,74]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	średni
Kawamura 2011	do 1 roku	1/498	0,2	4/250	1,6	0,13 [0,02; 0,83]	-0,01 [-0,04; -0,002]	71,47 [25,93; 575,37]	wysoki
Li 2014	do 1 roku	8/1575	0,5	32/1573	2,0	0,25 [0,12; 0,53]	-0,02 [-0,02; -0,01]	65,51 [41,69; 127,65]	wysoki
Phua 2009	do 1 roku	0/5263	0,0	15/5256	0,3	0,03 [0,003; 0,32]	0,00 [-0,01; -0,002]	350,39 [202,43; 533,33]	wysoki
Salinas 2005	do 1 roku	5/464	1,1	34/454	7,5	0,14 [0,06; 0,35]	-0,06 [-0,09; -0,04]	15,60 [10,74; 25,01]	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 roku	7/4211	0,2	19/2099	0,9	0,18 [0,08; 0,43]	-0,01 [-0,01; -0,004]	135,32 [79,79; 263,92]	wysoki
Ves kari 2007	do 1 roku	5/2572	0,2	60/1302	4,6	0,04 [0,02; 0,10]	-0,04 [-0,06; -0,03]	22,66 [17,54; 29,55]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 1 roku</b>	<b>28/14894</b>	<b>0,2</b>	<b>169/11240</b>	<b>1,5</b>	<b>0,14 [0,07; 0,26]</b>	<b>-0,02 [-0,04; -0,005]</b>	<b>47,88 [27,04; 209,03]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 12,347891 (df = 6) P = 0,0546</b>									

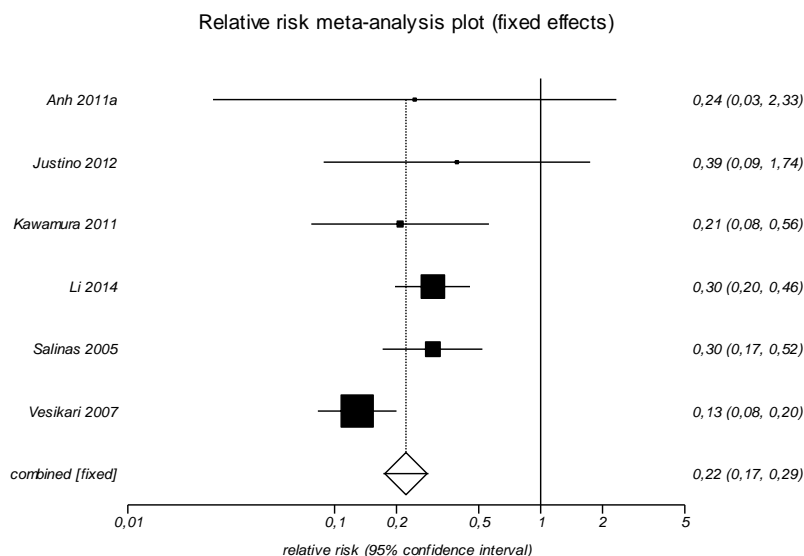
Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Okres obserwacji do 1 roku – analiza ITT</b>									
Li 2014	do 1 roku	10/1666	0,6	33/1667	2,0	0,30 [0,15; 0,60]	-0,01 [-0,02; -0,01]	72,50 [44,97; 155,57]	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 roku	8/4376	0,2	23/2192	1,0	0,17 [0,08; 0,38]	-0,01 [-0,01; -0,01]	115,41 [71,56; 206,61]	wysoki
Ves kari 2007	do 1 roku	5/2646	0,2	64/1348	4,7	0,04 [0,02; 0,10]	-0,05 [-0,06; -0,04]	21,94 [17,13; 28,34]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 1 roku</b>	<b>23/8688</b>	<b>0,3</b>	<b>120/5207</b>	<b>2,3</b>	<b>0,13</b> <b>[0,04; 0,42]</b>	<b>-0,02</b> <b>[-0,04; -0,001]</b>	<b>45,18</b> <b>[23,19; 876,42]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 12,784943 (df = 2) P = 0,0017</b>									
<b>Okres obserwacji do 2 lat – analiza PP</b>									
Justino 2012	do 2 lat	8/309	2,6	28/300	9,3	0,28 [0,13; 0,59]	-0,07 [-0,11; -0,03]	14,83 [9,22; 31,86]	wysoki
Kawamura 2011	do 2 lat	2/498	0,4	12/250	4,8	0,08 [0,02; 0,33]	-0,04 [-0,08; -0,02]	22,74 [12,77; 44,97]	wysoki
Li 2014	do 2 lat	21/1575	1,3	75/1573	4,8	0,28 [0,17; 0,45]	-0,03 [-0,05; -0,02]	29,12 [21,26; 43,86]	wysoki
Phua 2005	do 2 lat	0/639	0,0	1/642	0,2	0,33 [0,03; 4,07]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	średni
Phua 2009	do 2 lat	2/5263	<0,1	51/5256	1,0	0,04 [0,01; 0,15]	-0,01 [-0,01; -0,01]	107,26 [80,73; 144,65]	wysoki
Ves kari 2007	do 2 lat	24/2572	0,9	127/1302	9,8	0,10 [0,06; 0,15]	-0,09 [-0,11; -0,07]	11,34 [9,45; 13,75]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 2 lat</b>	<b>57/10856</b>	<b>0,5</b>	<b>294/9323</b>	<b>3,2</b>	<b>0,14</b> <b>[0,07; 0,28]</b>	<b>-0,04</b> <b>[-0,07; -0,01]</b>	<b>25,54</b> <b>[14,82; 92,53]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 17,703001 (df = 5) P = 0,0033</b>									
<b>Okres obserwacji do 2 lat – analiza ITT</b>									
Kawamura 2011	do 2 lat	2/508	0,4	13/257	5,1	0,08 [0,02; 0,31]	-0,05 [-0,08; -0,02]	21,44 [12,35; 40,72]	wysoki
Li 2014	do 2 lat	25/1666	1,5	76/1667	4,6	0,33 [0,21; 0,51]	-0,03 [-0,04; -0,02]	32,70 [23,36; 51,77]	wysoki
Phua 2009	do 2 lat	2/5359	0,0	54/5349	1,0	0,04 [0,01; 0,14]	-0,01 [-0,01; -0,01]	102,86 [78,09; 137,29]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 2 lat</b>	<b>29/7533</b>	<b>0,4</b>	<b>143/7273</b>	<b>2,0</b>	<b>0,11</b> <b>[0,02; 0,53]</b>	<b>-0,03</b> <b>[-0,05; -0,001]</b>	<b>37,02</b> <b>[18,79; 1 251,56]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 12,230017 (df = 2) P = 0,0022</b>									
<b>Okres obserwacji do 3 lat – analiza PP</b>									
Phua 2009	do 3 lat	2/5263	<0,1	64/5256	1,2	0,03 [0,01; 0,12]	-0,01 [-0,02; -0,01]	84,77 [65,93; 110,04]	wysoki

## 2) Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit ogółem

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 6 badań dla okresu obserwacji do 1 roku (analiza PP) wykazano, że ryzyko wystąpienia RVGE o dowolnym nasileniu objawów jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,22 [0,17; 0,29]). NNT wynosi 20,19 [17,28; 24,27], co oznacza, że stosując u 21 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć RVGE o dowolnym nasileniu objawów w okresie do 1 roku (w uwzględnionych badaniach okres obserwacji obejmował czas do 1 r.ż. dziecka lub do zakończenia 1 sezonu epidemicznego). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

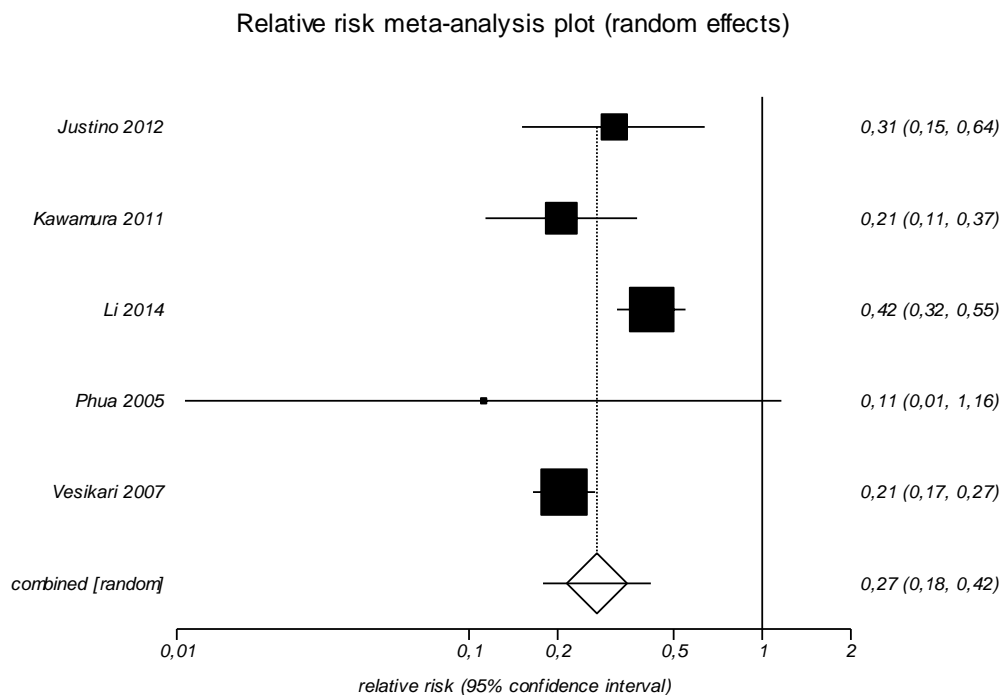
Kumulacja wyników 3 badań klinicznych, w których przeprowadzono analizę zgodnie z intencją leczenia (ITT) również wykazała, że w okresie do 1 roku po szczepieniu ryzyko wystąpienia RVGE o dowolnym nasileniu objawów jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,20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

Kumulacja ilościowa danych z 5 badań dla 2-letniego okresu obserwacji (analiza PP) wykazała, że ryzyko wystąpienia RVGE jest również istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,27 [0,18; 0,42]). Wyniki uzyskane dla parametrów bezwzględnych są nieistotne statystycznie. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Przyczyn heterogeniczności nie udało się do końca wytłumaczyć. Ocenia się, że może mieć ona związek z różnicami w zakresie długości okresu obserwacji czy lokalizacji badania klinicznego. Kumulacja wyników 2 badań klinicznych, w których przeprowadzono analizę zgodnie z intencją leczenia (ITT) również wykazała, że w okresie do 2 lat po szczepieniu ryzyko wystąpienia RVGE o dowolnym nasileniu objawów jest istotnie statystycznie niższe w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,30 [0,14; 0,65]).



Rysunek 5. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku (PP)





Rysunek 6. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 2 lat (PP)

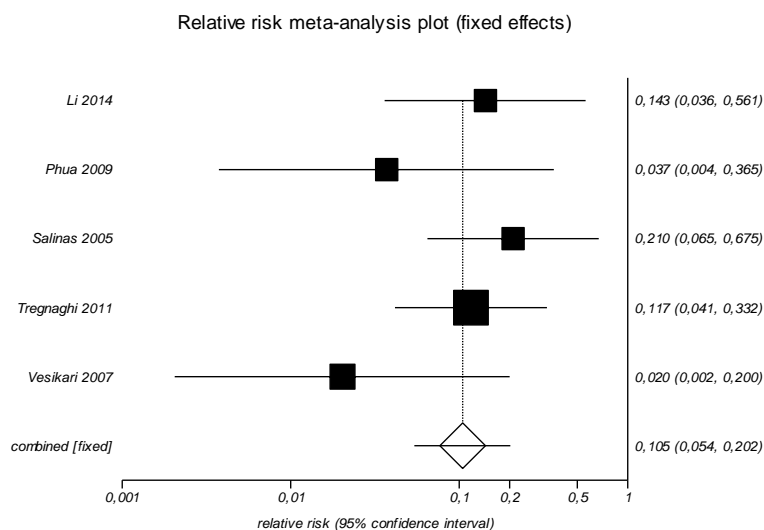
Tabela 17. RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Okres obserwacji do 1 roku – analiza PP</b>									
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/270	0,6	1/66	1,5	0,24 [0,03; 2,33]	-0,01 [-0,08; 0,01]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	0/275	0,0	0/71	0,0	-	-	-	-
Justino 2012	do 1 roku	2/311	0,6	5/306	1,6	0,39 [0,09; 1,74]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	wysoki
Kawamura 2011	do 1 roku	5/498	1,0	12/250	4,8	0,21 [0,08; 0,56]	-0,04 [-0,07; -0,01]	26,34 [13,75; 69,05]	wysoki
Li 2014	do 1 roku	27/1575	1,7	90/1573	5,7	0,30 [0,20; 0,46]	-0,04 [-0,05; -0,03]	24,95 [18,56; 36,62]	wysoki
Salinas 2005	do 1 roku	15/464	3,2	49/454	10,8	0,30 [0,17; 0,52]	-0,08 [-0,11; -0,04]	13,23 [9,06; 22,85]	wysoki
Vesikari 2007	do 1 roku	24/2572	0,9	94/1302	7,2	0,13 [0,08; 0,20]	-0,06 [-0,08; -0,05]	15,91 [12,72; 20,25]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 1 roku</b>	<b>74/5690</b>	<b>1,3</b>	<b>251/3951</b>	<b>6,4</b>	<b>0,22</b> <b>[0,17; 0,29]</b>	<b>-0,05</b> <b>[-0,06; -0,04]</b>	<b>20,19</b> <b>[17,28; 24,27]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 9,213808 (df = 5) P = 0,1008									
<b>Okres obserwacji do 1 roku – analiza ITT</b>									
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/300	0,3	1/75	1,3	0,25 [0,03; 2,39]	-0,01 [-0,07; 0,01]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	0/297	0,0	0/78	0,0	-	-	-	-
Dennehy 2005	do 1 roku	0/32	0,0	0/16	0,0	-	-	-	-
Li 2014	do 1 roku	30/1666	1,8	97/1667	5,8	0,31 [0,21; 0,46]	-0,04 [-0,05; -0,03]	24,89 [18,61; 36,22]	wysoki
Vesikari 2007	do 1 roku	26/2646	1,0	104/1348	7,7	0,13 [0,08; 0,19]	-0,07 [-0,08; -0,05]	14,85 [12,02; 18,65]	wysoki

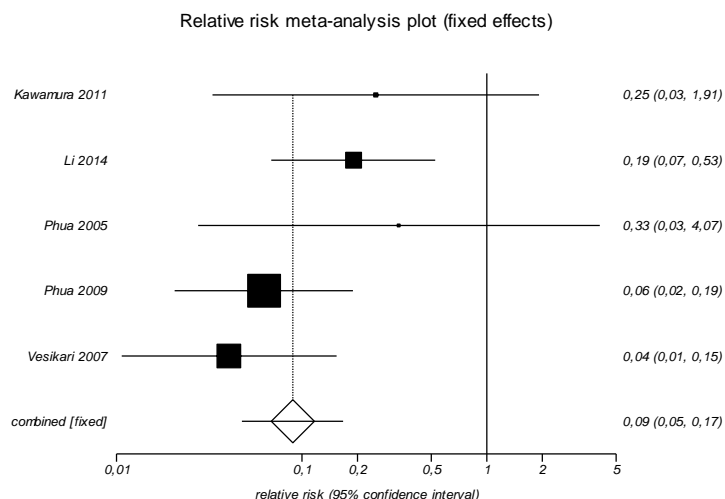
Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 1 roku</b>	<b>57/4612</b>	<b>1,2</b>	<b>202/3090</b>	<b>6,5</b>	<b>0,20</b> [0,09; 0,44]	<b>-0,04</b> [-0,07; -0,01]	<b>24,41</b> [14,33; 82,39]	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: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

### 3) Konieczność hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit

Kumulacja wyników 5 badań wykazała znamienne statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu RVGE w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo dla 1-rocznego (RR=0,10 [0,05; 0,20]) oraz 2-letniego okresu obserwacji (RR=0,09 [0,05; 0,17]), a także 3-letniego okresu obserwacji (RR=0,05 [0,02; 0,15]). Wartość NNT dla najdłuższego (3-letniego) okresu obserwacji wynosi 93,85 [71,80; 124,72], co oznacza, że stosując u 94 dzieci RV1 zamiast placebo, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć hospitalizacji z powodu RVGE w okresie 3 lat od szczepienia. Wynik metaanalizy z wykluczeniem badania Salinas 2005, jako badania o wysokim ryzyku błędu systematycznego, nie różni się znacząco od wyniku metaanalizy obejmującej wszystkie badania.



Rysunek 7. Hospitalizacje z powodu RVGE w 1-rocznym okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC



Rysunek 8. Hospitalizacje z powodu RVGE w 2-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC

Tabela 18. Hospitalizacje z powodu RVGE dla porównania RV1 vs PLC

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

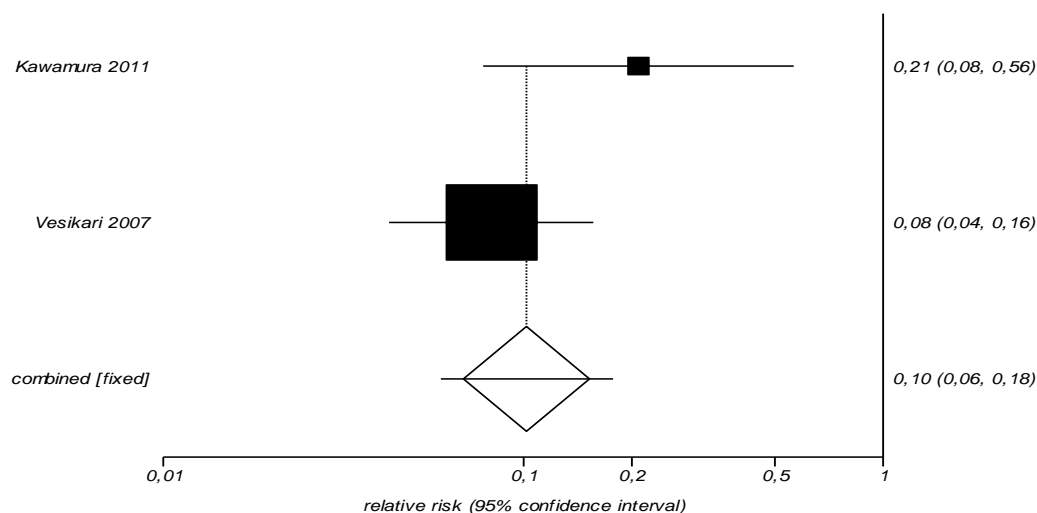
Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Okres obserwacji do 3 lat									
Phua 2009	3 lata	3/5263	0,1	59/5256	1,1	0,05 [0,02; 0,15]	-0,010 [-0,012; -0,008]	93,85 [71,80; 124,72]	wysoki

#### 4) Konieczność interwencji medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit

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

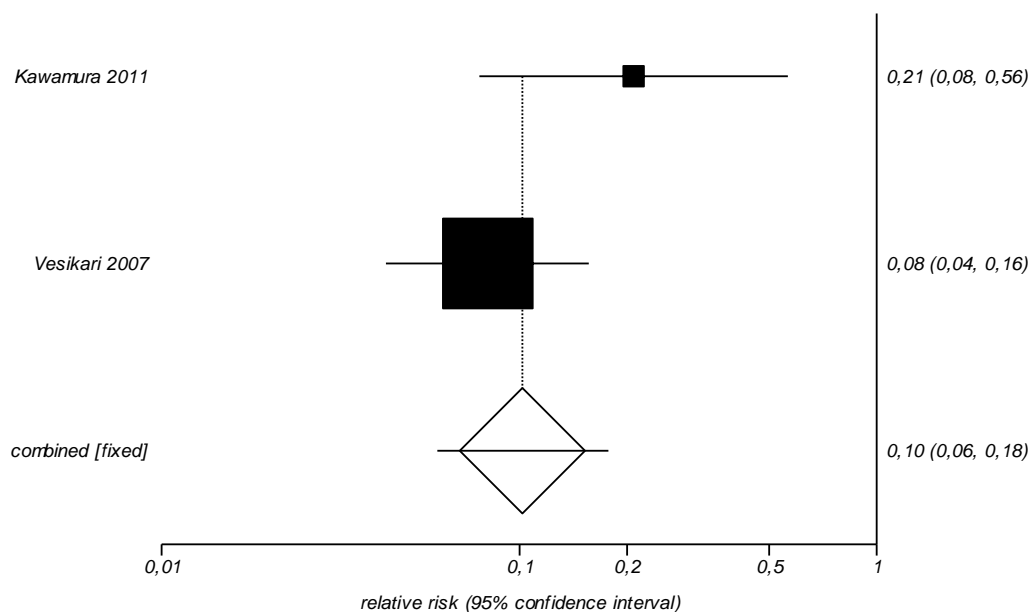
Kumulacja wyników 4 badań dla 2-letniego okresu obserwacji wykazała znamienne statystycznie niższe ryzyko interwencji medycznej z powodu RVGE w grupie RV1 w porównaniu do grupy placebo (RR=0,15 [0,11; 0,20]). Wartość NNT wynosi 34,57 [29,89; 40,98], co oznacza, że stosując u 35 dzieci RV1 zamiast placebo,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

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



Rysunek 9. Interwencje medyczne z powodu RVGE w 1-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



Rysunek 10. Interwencje medyczne z powodu RVGE w 2-letnim okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC

Tabela 19. Interwencje medyczne z powodu RVGE dla porównania RV1 vs PLC

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

## Wyniki analizy klinicznej dla porównania Rotarix vs RotaTeq

### Porównanie pośrednie

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



Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem rotawirusami

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





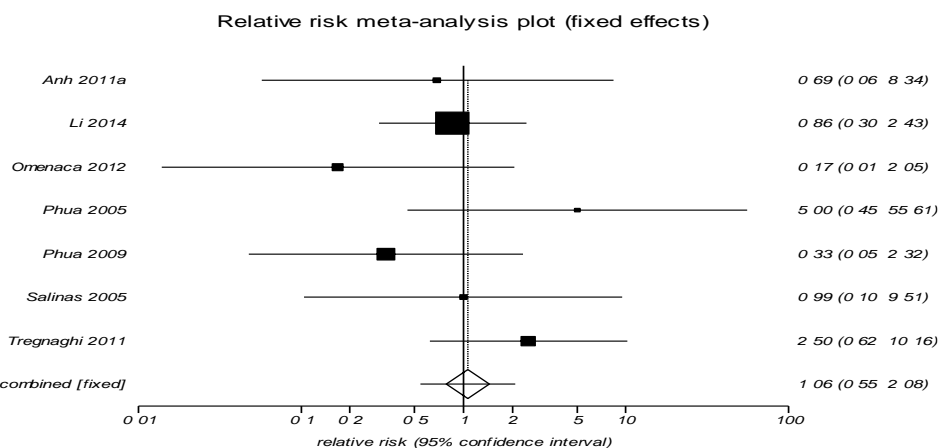
**Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem rotawirusami z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego**

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

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Zgony

W 18 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania RV1 z placebo podano informację o liczbie zgonów. Tylko w 7 badaniach odnotowano jakiegokolwiek zgony (łącznie 21 zgonów w grupie RV1 (0,16% dzieci) oraz 14 zgonów w grupie placebo (0,13% dzieci)). Żadnego z przypadków nie oceniono jako związany ze szczepieniem. W badaniach wskazano następujące przyczyny zgonów w grupie RV1: asfiksja (2 przypadki), utonięcie, zakażenie OUN, *odoskrzelowe zapalenie płuc*, dysplazja korowa, krwotok wewnątrzczaszkowy, zapalenie opon mózgowych, niewydolność wielonarządowa (6 zgonów; Li 2014), zatrucie salmonellą (1 zgon; Anh 2011a), białaczka i krwotok podpajęczynówkowy (2 zgony; Phua 2005), zespół nagłego zgonu niemowląt (1 zgon; Phua 2009), bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc (2 przypadki), zwężenie zastawki aortalnej, zapalenie oskrzelików, odoskrzelowe zapalenie płuc, gorączka krwotoczna denga, bakteryjne zapalenie wsierdza, wgłobienie, zaburzenia oddychania, sepsa i wstrząs septyczny (wskazano 11 przyczyn 10 zgonów; Tregnaghi 2011) (w pracy Salinas 2005 nie podano przyczyny 1 zgonu w grupie RV1) i w grupie placebo: histiocytoza, ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), niewydolność wielonarządowa, biegunka i niewydolność wielonarządowa, wrodzona wada serca, niewydolność oddechowa, stłuczenie mózgu, krwotok podpajęczynówkowy, złamanie czaszki, krwiak mózgu i przepuklina mózgu (7 zgonów w tym jeden z niewiadomych przyczyn; Li 2014), zapalenie oskrzelików (1 zgon; Omenaca 2012), zapalenie płuc, zaburzenia metaboliczne, choroba śródmiąższowa płuc (3 zgony; Phua 2009), obrzęk uogólniony (1 zgon; Salinas 2005), bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niewydolność wielonarządowa (2 zgony; Tregnaghi 2011). W żadnej z prac nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (wyniki dla parametrów względnych) albo nie odnotowano żadnego zgonu w okresie obserwacji od 1 miesiąca (po 2 dawce szczepionki) do 2. roku życia dziecka. Kumulacja wyników 6 badań, w których raportowano co najmniej jeden zgon w jednej z grup, nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy RV1 a placebo (RR=1,06 [0,55; 2,08]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.



**Rysunek 11. Zgony dla porównania RV1 vs PLC**

Tabela 22. Zgony dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/281	0,4	0/64	0,0	0,69 [0,06; 8,34]	0,00 [-0,05; 0,03]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	0/279	0,0	0/73	0,0	-	-	-	-
badanie 101555	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
badanie 104021	do 4 mies.	0/161	0,0	0/48	0,0	-	-	-	-
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	0/209	0,0	0/108	0,0	-	-	-	-
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	0/508	0,0	0/257	0,0	-	-	-	-
Kerdpanich 2010	do 2 mies.*	0/174	0,0	0/26	0,0	-	-	-	-
Kim 2012	do 2 mies.*	0/508	0,0	0/176	0,0	-	-	-	-
Li 2014	do 21 mies.	6/1666	0,4	7/1667	0,4	0,86 [0,30; 2,43]	0,00 [-0,005; 0,004]	NS	wysoki
Omenaca 2012	do 1 mies.*	0/670	0,0	1/339	0,3	0,17 [0,01; 2,05]	0,00 [-0,02; -0,0002]	NNT=272,26 [47,16; 6 493,51]	wysoki
Phua 2005	do 18 mies. życia	2/653	0,3	0/653	0,0	5,00 [0,45; 55,61]	0,003 [-0,003; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2009	do 2 r.ż.	1/5263	<0,1	3/5256	0,1	0,33 [0,05; 2,32]	0,00 [-0,002; 0,001]	NS	wysoki
Rivera 2011	do 7 tyg.*	0/100	0,0	0/100	0,0	-	-	-	-
Rota-041	do 2 mies.*	0/103	0,0	0/52	0,0	-	-	-	-
Salinas 2005	do 1 r.ż.	1/540	0,2	1/537	0,2	0,99 [0,10; 9,51]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	10/4376	0,2	2/2192	0,1	2,50 [0,62; 10,16]	0,00 [-0,0012; 0,0035]	NS	wysoki
Vesikari 2007	do 2 r.ż.	0/2646	0,0	0/1348	0,0	-	-	-	-
Vesikari 2011	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 2 lat</b>	<b>21/13449</b>	<b>0,2</b>	<b>14/10708</b>	<b>0,1</b>	<b>1,06</b> <b>[0,55; 2,08]</b>	<b>0,00</b> <b>[-0,001; 0,001]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,733653 (df = 6) P = 0,5784

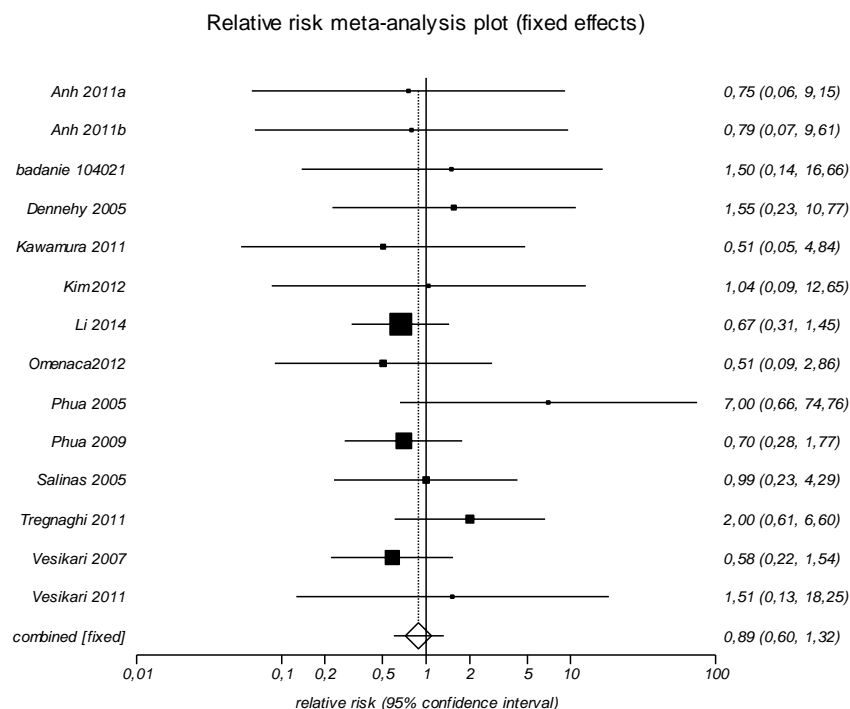
\* - od podania 2. dawki szczepionki

### Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń lub działań niepożądanych

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

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

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



Rysunek 12. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV1 vs PLC

Tabela 23. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/300	0,3	0/75	0,0	0,75 [0,06; 9,15]	0,00 [-0,04; 0,02]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	1/297	0,3	0/78	0,0	0,79 [0,07; 9,61]	0,00 [-0,04; 0,02]	NS	wysoki
badanie 101555	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
badanie 104021	do 4 mies.	2/161	1,2	0/48	0,0	1,50 [0,14; 16,66]	0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	3/209	1,4	1/108	0,9	1,55 [0,23; 10,77]	0,01 [-0,04; 0,03]	NS	wysoki
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	1/508	0,2	1/257	0,4	0,51 [0,05; 4,84]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	do 2 mies.*	0/174	0,0	0/26	0,0	-	-	-	-
Kim 2012	do 2 mies.*	1/508	0,2	0/176	0,0	1,04 [0,09; 12,65]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Li 2014	do 2 lat	10/1666	0,6	15/1667	0,9	0,67 [0,31; 1,45]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS	wysoki
Omenaca 2012	do 1 mies.*	2/670	0,3	2/339	0,6	0,51 [0,09; 2,86]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2005	do 18 mies. życia	3/653	0,5	0/653	0,0	7,00 [0,66; 74,76]	0,005 [0,0003; 0,02]	NNH=217,82 [64,00; 3 937,01]	wysoki
Phua 2009	do 2 r.ż.	7/5263	0,1	10/5256	0,2	0,70 [0,28; 1,77]	-0,001 [-0,002; 0,001]	NS	wysoki
Rivera 2011	do 7 tyg.*	0/100	0,0	0/100	0,0	-	-	-	-
Rota-041	do 2 mies.*	0/103	0,0	0/52	0,0	-	-	-	-
Salinas 2005	do 1 r.ż.	3/540	0,6	3/537	0,6	0,99 [0,23; 4,29]	<-0,0001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	12/4376	0,3	3/2192	0,1	2,00 [0,61; 6,60]	0,001 [-0,001; 0,004]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Vesikari 2007	do 2 r.ż.	8/2646	0,3	7/1348	0,5	0,58 [0,22; 1,54]	-0,002 [-0,01; 0,002]	NS	wysoki
Vesikari 2011	do 1 mies.*	1/100	1,0	0/50	0,0	1,51 [0,13; 18,25]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 2 lat</b>	<b>55/17897</b>	<b>0,3</b>	<b>42/12784</b>	<b>0,3</b>	<b>0,89</b> <b>[0,60; 1,32]</b>	<b>0,00</b> <b>[-0,002; 0,001]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>

Test heterogeniczności: **Cochran Q = 5,834208 (df = 13) P = 0,952**

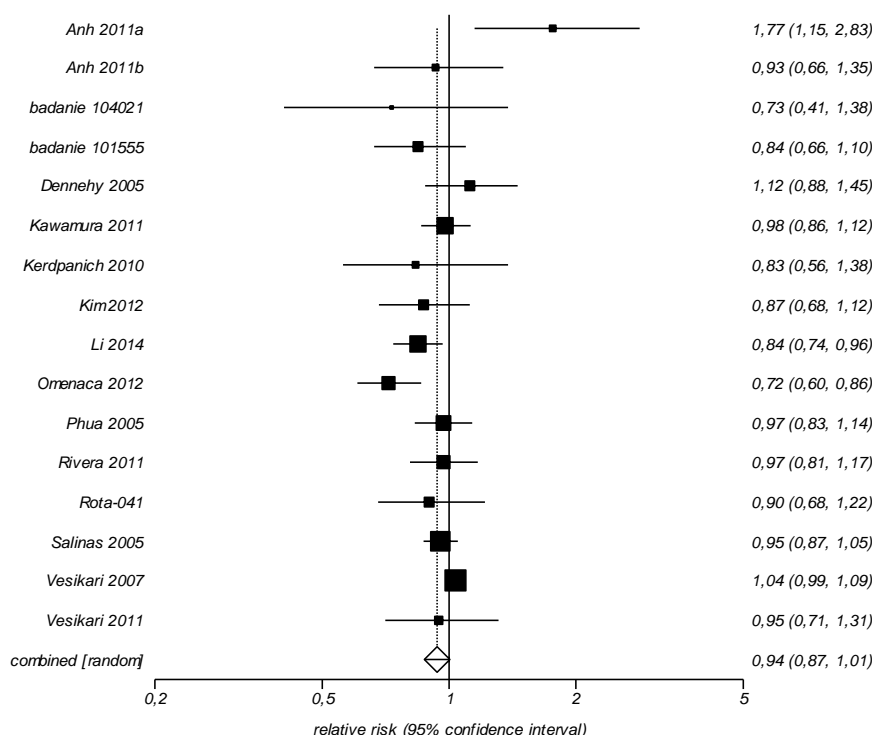
\* - od podania 2 dawki szczepionki

### Zdarzenia lub działania niepożądane ogółem

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

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

Relative risk meta-analysis plot (random effects)



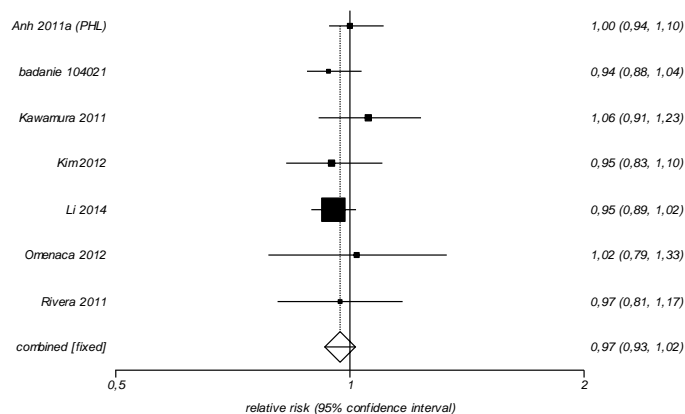
Rysunek 13. Niespodziewane AE ogółem dla porównania RV1 vs PLC

Tabela 24. Niespodziewane AE ogółem dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	31 dni	113/300	37,7	16/75	21,3	1,77 [1,15; 2,83]	0,16 [0,05; 0,26]	NNH=6,12 [3,83; 21,88]	wysoki
Anh 2011b (WNM)	31 dni	92/297	31,0	26/78	33,3	0,93 [0,66; 1,35]	-0,02 [-0,15; 0,09]	NS	wysoki
badanie 104021	31 dni	27/161	16,8	11/48	22,9	0,73 [0,41; 1,38]	-0,06 [-0,21; 0,06]	NS	wysoki
Dennehy 2005	43 dni	104/209	49,8	48/108	44,4	1,12 [0,88; 1,45]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS	wysoki
Kawamura 2011	31 dni	279/508	54,9	144/257	56,0	0,98 [0,86; 1,12]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	31 dni	67/174	38,5	12/26	46,2	0,83 [0,56; 1,38]	-0,08 [-0,28; 0,11]	NS	wysoki
Kim 2012	31 dni	148/508	29,1	59/176	33,5	0,87 [0,68; 1,12]	-0,04 [-0,13; 0,03]	NS	wysoki
Li 2014	31 dni	310/1666	18,6	368/1667	22,1	0,84 [0,74; 0,96]	-0,03 [-0,06; -0,01]	NNT=28,83 [16,13; 135,94]	wysoki
Omenaca 2012	31 dni	196/670	29,3	138/339	40,7	0,72 [0,60; 0,86]	-0,11 [-0,18; -0,05]	NNT=8,73 [5,64; 19,08]	wysoki
Phua 2005	43 dni	208/653	31,9	214/653	32,8	0,97 [0,83; 1,14]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Rivera 2011	31 dni	69/100	69,0	71/100	71,0	0,97 [0,81; 1,17]	-0,02 [-0,15; 0,11]	NS	wysoki
badanie 101555	31 dni	59/100	59,0	35/50	70,0	0,84 [0,66; 1,10]	-0,11 [-0,26; 0,06]	NS	wysoki
Rota-041	43 dni	55/103	53,4	31/52	59,6	0,90 [0,68; 1,22]	-0,06 [-0,22; 0,10]	NS	wysoki
Salinas 2005	43 dni	328/540	60,7	342/537	63,7	0,95 [0,87; 1,05]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	wysoki
Vesikari 2007	31 dni	1686/2646	63,7	828/1348	61,4	1,04 [0,99; 1,09]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
Vesikari 2011	31 dni	53/100	53,0	28/50	56,0	0,95 [0,71; 1,31]	-0,03 [-0,19; 0,14]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>31 lub 43 dni</b>	<b>3794/8735</b>	<b>43,4</b>	<b>2371/5564</b>	<b>42,6</b>	<b>0,94</b> <b>[0,87; 1,01]</b>	<b>-0,02</b> <b>[-0,05; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 34,144624 (df = 15) P = 0,0032

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



Rysunek 14. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV1 vs PLC

Tabela 25. AE ogółem (bez SAE) dla porównania RV1 vs PLC

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

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

#### Ciężkie zdarzenia lub działania niepożądane

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

Tabela 26. Ciężkie AE dla porównania RV1 vs PLC

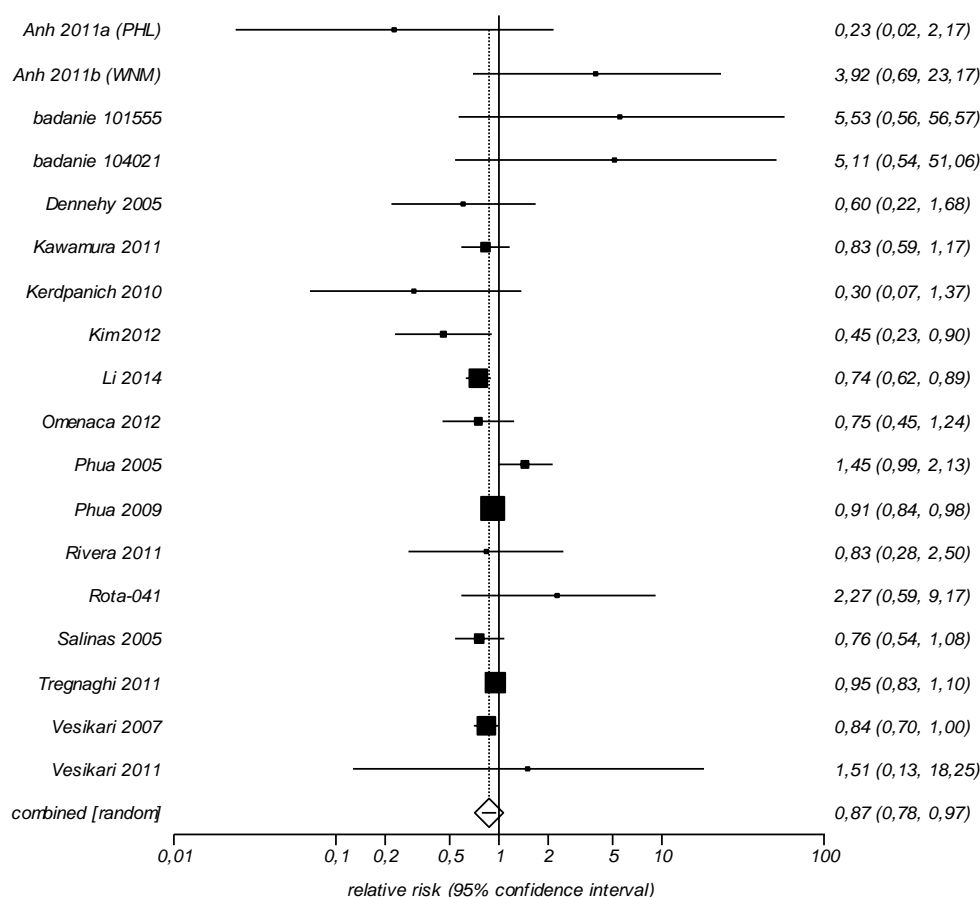
Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	1/281	0,4	1/64	1,6	0,23 [0,02; 2,17]	-0,01 [-0,08; 0,01]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNL)	do 3 mies.	15/279	5,1	1/73	1,4	3,92 [0,69; 23,17]	0,04 [-0,02; 0,08]	NS	wysoki
badanie 101555	do 1 mies.*	5/100	5,0	0/50	0,0	5,53 [0,56; 56,57]	0,04 [-0,01; 0,13]	NS	wysoki
badanie 104021	do 4 mies.	8/161	5,0	0/48	0,0	5,11 [0,54; 51,06]	0,04 [-0,03; 0,09]	NS	wysoki
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	7/209	3,3	6/108	5,6	0,60 [0,22; 1,68]	-0,02 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	72/508	14,2	44/257	17,1	0,83 [0,59; 1,17]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	do 2 mies.*	4/174	2,3	2/26	7,7	0,30 [0,07; 1,37]	-0,05 [-0,22; 0,01]	NS	wysoki
Kim 2012	do 2 mies.*	17/508	3,3	13/176	7,4	0,45 [0,23; 0,90]	-0,04 [-0,09; -0,01]	NNT=24,75 [11,04; 214,32]	wysoki
Li 2014	do 2 lat	183/166	11,0	246/1667	14,8	0,74 [0,62; 0,89]	-0,04 [-0,06; -0,02]	NNT=26,51 [16,52; 66,52]	wysoki



Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Omenaca 2012	do 1 mies.*	34/670	5,1	23/339	6,8	0,75 [0,45; 1,24]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2005	do 18 mies. życia	58/653	8,9	40/653	6,1	1,45 [0,99; 2,13]	0,03 [-0,001; 0,06]	NS	wysoki
Phua 2009	do 2 r.ż.	1001/5359	18,7	1098/5349	20,5	0,91 [0,84; 0,98]	-0,02 [-0,03; -0,003]	NNT=54,10 [29,83; 290,19]	wysoki
Rivera 2011	do 7 tyg.*	5/100	5,0	6/100	6,0	0,83 [0,28; 2,50]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	wysoki
Rota-041	do 2 mies.*	9/103	8,7	2/52	3,8	2,27 [0,59; 9,17]	0,05 [-0,05; 0,13]	NS	wysoki
Salinas 2005	do 1 r.ż.	49/540	9,1	64/537	11,9	0,76 [0,54; 1,08]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	wysoki
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	505/4376	11,5	265/2192	12,1	0,95 [0,83; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki
Vesikari 2007	do 2 r.ż.	290/2646	11,0	176/1348	13,1	0,84 [0,71; 1,001]	-0,02 [-0,04; <0,0001]	NS	wysoki
Vesikari 2011	do 1 mies.*	1/100	1,0	0/50	0,0	1,51 [0,13; 18,25]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 2 lat</b>	<b>2264/18433</b>	<b>12,3</b>	<b>1987/13089</b>	<b>15,2</b>	<b>0,87</b> <b>[0,78; 0,97]</b>	<b>-0,01</b> <b>[-0,02; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 26,442029 (df = 17) P = 0,0668

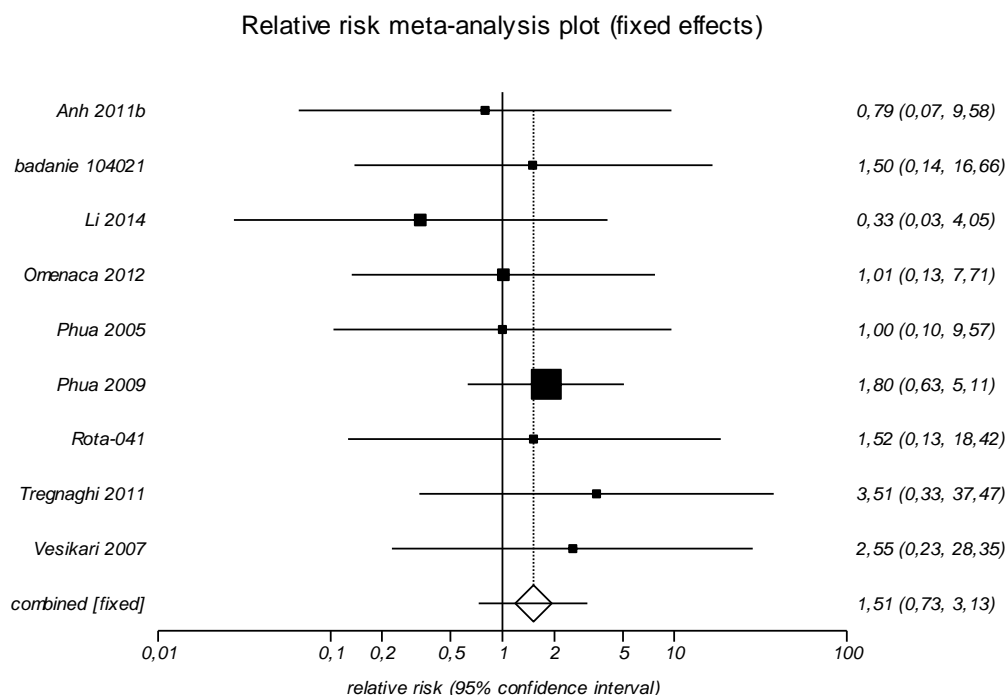
Relative risk meta-analysis plot (random effects)



Rysunek 15. Ciężkie AE dla porównania RV1 vs PLC

W 18 badaniach klinicznych podano także informacje dotyczące liczby dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem. W 9 pracach odnotowano takie zdarzenia, natomiast w pozostałych 9 badaniach klinicznych ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem nie wystąpiły u żadnego niemowlęcia, ani w grupie badanej, ani w grupie kontrolnej.

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



Rysunek 16. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV1 vs PLC

Tabela 27. Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania RV1 vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Anh 2011a (PHL)	do 3 mies.	0/300	0,0	0/75	0,0	-	-	-	-
Anh 2011b (WNM)	do 3 mies.	1/279	0,3	0/73	0,0	0,79 [0,07; 9,58]	0,00 [-0,04; 0,03]	NS	wysoki
badanie 101555	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
badanie 104021	do 4 mies.	2/161	1,2	0/48	0,0	1,50 [0,14; 16,66]	0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Dennehy 2005	do 1 r.ż.	0/209	0,0	0/108	0,0	-	-	-	-
Kawamura 2011	do 2 r.ż.	0/508	0,0	0/257	0,0	-	-	-	-
Kerdpanich 2010	do 2 mies.*	0/174	0,0	0/26	0,0	-	-	-	-
Kim 2012	do 2 mies.*	0/508	0,0	0/176	0,0	-	-	-	-
Li 2014	do 2 lat	0/166	0,0	1/1667	0,0	0,33 [0,03; 4,05]	0,00 [-0,004; 0,001]	NS	wysoki
Omenaca 2012	do 1 mies.*	2/670	0,3	1/339	0,3	1,01 [0,13; 7,71]	<0,0001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2005	do 18 mies. życia	1/653	0,2	1/653	0,2	1,00 [0,10; 9,57]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Phua 2009	do 2 r.ż.	9/5359	0,2	5/5349	0,1	1,80 [0,63; 5,11]	0,0007 [-0,001; 0,002]	NS	wysoki

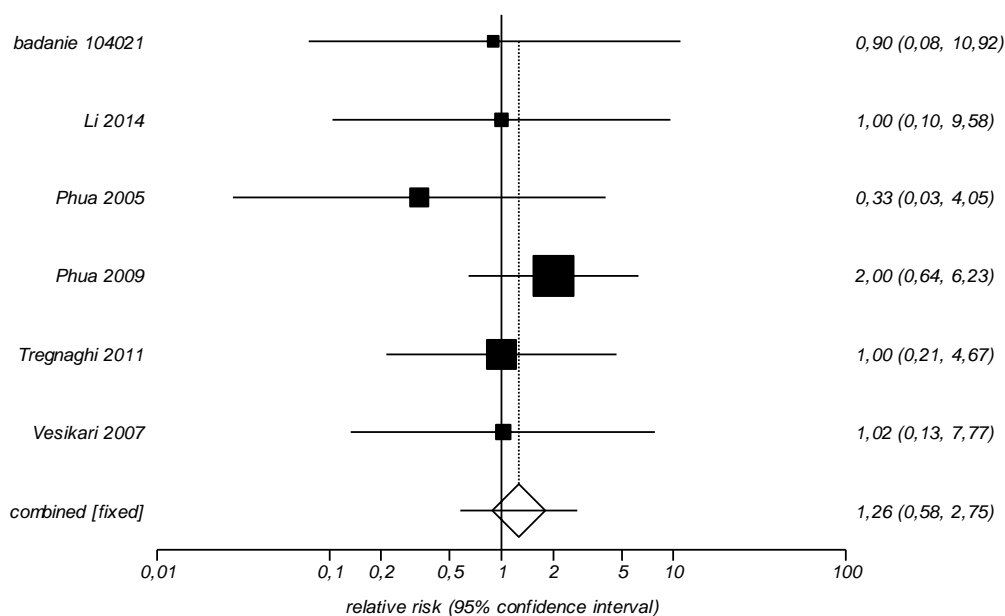
Badanie	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Rivera 2011	do 7 tyg.*	0/100	0,0	0/100	0,0	-	-	-	-
Rota-041	do 2 mies.*	1/103	1,0	0/52	0,0	1,52 [0,13; 18,42]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	wysoki
Salinas 2005	do 1 r.ż.	0/540	0,0	0/537	0,0	-	-	-	-
Tregnaghi 2011	do 1 r.ż.	3/4376	0,1	0/2192	0,0	3,51 [0,33; 37,47]	0,00 [-0,001; 0,002]	NS	wysoki
Ves kari 2007	do 2 r.ż.	2/2646	0,1	0/1348	0,0	2,55 [0,23; 28,35]	0,00 [-0,002; 0,003]	NS	wysoki
Ves kari 2011	do 1 mies.*	0/100	0,0	0/50	0,0	-	-	-	-
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 2 lat</b>	<b>18/13446</b>	<b>0,1</b>	<b>11/10705</b>	<b>0,1</b>	<b>1,51</b> <b>[0,73; 3,13]</b>	<b>0,00</b> <b>[&lt;-0,001; 0,001]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,728084 (df = 8) P = 0,9882

### Wgłobienie

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

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



Rysunek 17. Wgłobienie dla porównania RV1 vs PLC

Tabela 28. Wgłobienie dla porównania RV1 vs PLC

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

\* - od podania 2 dawki szczepionki

### Spodziewane zdarzenia niepożądane

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

Tabela 29. Spodziewane AE dla porównania RV1 vs PLC

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Kaszel/katar</b>									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	151/300	50,3	40/75	53,3	0,94 [0,76; 1,22]	-0,03 [-0,15; 0,10]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	108/297	36,4	21/78	26,9	1,35 [0,93; 2,04]	0,09 [-0,03; 0,20]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	78/100	78,0	38/50	76,0	1,03 [0,86; 1,27]	0,02 [-0,12; 0,17]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	108/209	51,7	60/108	55,6	0,93 [0,76; 1,16]	-0,04 [-0,15; 0,08]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	184/508	36,2	92/257	35,8	1,01 [0,83; 1,24]	0,004 [-0,07; 0,08]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	87/174	50,0	12/26	46,2	1,08 [0,74; 1,77]	0,04 [-0,16; 0,23]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	180/508	35,4	66/176	37,5	0,94 [0,76; 1,19]	-0,02 [-0,10; 0,06]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	313/1513	20,7	366/1514	24,2	0,86 [0,75; 0,98]	-0,03 [-0,06; -0,01]	NNT=28,68 [15,49; 194,10]	wysoki
Phua 2005	15 dni	207/653	31,7	224/653	34,3	0,92 [0,79; 1,08]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	wysoki

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Rota-041	15 dni	48/100	48,0	30/52	57,7	0,83 [0,62; 1,15]	-0,10 [-0,26; 0,07]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	423/540	78,3	437/537	81,4	0,96 [0,91; 1,02]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	wysoki
Ves kari 2007	8 dni	366/914	40,0	205/490	41,8	0,96 [0,84; 1,09]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS	wysoki
Ves kari 2011	15 dni	55/100	55,0	29/50	58,0	0,95 [0,72; 1,30]	-0,03 [-0,19; 0,14]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>8 lub 15 dni</b>	<b>2308/5916</b>	<b>39,0</b>	<b>1620/4066</b>	<b>39,8</b>	<b>0,94</b> <b>[0,90; 0,99]</b>	<b>-0,02</b> <b>[-0,04; -0,004]</b>	<b>NNT=43,78</b> <b>[24,18; 230,47]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 8,060913 (df = 12) P = 0,7804</b>									
<b>Biegunka</b>									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	14/300	4,7	7/75	9,3	0,50 [0,22; 1,18]	-0,05 [-0,14; 0,01]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	30/297	10,1	9/78	11,5	0,88 [0,45; 1,77]	-0,01 [-0,11; 0,05]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	11/100	11,0	7/50	14,0	0,79 [0,34; 1,88]	-0,03 [-0,16; 0,08]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	23/209	11,0	14/108	13,0	0,85 [0,46; 1,58]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	43/508	8,5	14/257	5,4	1,55 [0,88; 2,78]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	10/174	5,7	1/26	3,8	1,49 [0,27; 8,98]	0,02 [-0,13; 0,08]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	20/508	3,9	7/176	4,0	0,99 [0,44; 2,26]	-0,0004 [-0,04; 0,03]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	127/1513	8,4	123/1514	8,1	1,03 [0,82; 1,31]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	9/203	4,4	5/100	5,0	0,89 [0,32; 2,48]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	31/653	4,7	17/653	2,6	1,82 [1,03; 3,24]	0,02 [0,001; 0,04]	NNH=46,64 [23,20; 942,51]	wysoki
Rota-041	15 dni	9/100	9,0	9/52	17,3	0,52 [0,23; 1,21]	-0,08 [-0,22; 0,02]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	77/540	14,3	85/537	15,8	0,90 [0,68; 1,20]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS	wysoki
Ves kari 2007	8 dni	38/914	4,2	20/490	4,1	1,02 [0,60; 1,72]	0,001 [-0,02; 0,02]	NS	wysoki
Ves kari 2011	15 dni	9/100	9,0	4/50	8,0	1,13 [0,39; 3,34]	0,01 [-0,11; 0,10]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>8 lub 15 dni</b>	<b>451/6119</b>	<b>7,4</b>	<b>322/4166</b>	<b>7,7</b>	<b>1,01</b> <b>[0,88; 1,16]</b>	<b>0,00</b> <b>[-0,01; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 12,500041 (df = 13) P = 0,4871</b>									
<b>Gorączka</b>									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	276/300	92,0	69/75	92,0	1,00 [0,94; 1,10]	0,00 [-0,06; 0,09]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	250/297	84,2	67/78	85,9	0,98 [0,90; 1,11]	-0,02 [-0,09; 0,08]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	47/100	47,0	24/50	48,0	0,98 [0,70; 1,42]	-0,01 [-0,18; 0,16]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	65/209	31,1	38/108	35,2	0,88 [0,64; 1,23]	-0,04 [-0,15; 0,07]	NS	wysoki

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Kawamura 2011	8 dni	62/508	12,2	22/257	8,6	1,43 [0,91; 2,26]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	65/174	37,4	7/26	26,9	1,39 [0,78; 2,79]	0,10 [-0,10; 0,26]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	67/508	13,2	18/176	10,2	1,29 [0,80; 2,11]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	83/1513	5,5	104/1514	6,9	0,80 [0,60; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,003]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	54/203	26,6	29/100	29,0	0,92 [0,63; 1,35]	-0,02 [-0,14; 0,08]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	275/653	42,1	296/653	45,3	0,93 [0,82; 1,05]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	17/100	17,0	8/52	15,4	1,11 [0,53; 2,38]	0,02 [-0,12; 0,13]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	406/540	75,2	425/537	79,1	0,95 [0,89; 1,01]	-0,04 [-0,09; 0,01]	NS	wysoki
Ves kari 2007	8 dni	310/914	33,9	192/490	39,2	0,87 [0,75; 1,00]	-0,05 [-0,11; <0,0001]	NNT=18,99 [9,4; 18518,5]	wysoki
Ves kari 2011	15 dni	7/100	7,0	4/50	8,0	0,88 [0,29; 2,72]	-0,01 [-0,13; 0,07]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>8 lub 15 dni</b>	<b>1984/6119</b>	<b>32,4</b>	<b>1303/4166</b>	<b>31,3</b>	<b>0,94</b> <b>[0,90; 0,99]</b>	<b>-0,02</b> <b>[-0,03; -0,002]</b>	<b>NNT=56,55</b> <b>[30,39; 406,34]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 11,959127 (df = 13) P = 0,531</b>									
<b>Rozdrażnienie</b>									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	171/300	57,0	40/75	53,3	1,07 [0,86; 1,38]	0,04 [-0,09; 0,16]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	192/297	64,6	48/78	61,5	1,05 [0,88; 1,30]	0,03 [-0,08; 0,15]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	51/100	51,0	22/50	44,0	1,16 [0,82; 1,71]	0,07 [-0,10; 0,23]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	157/209	75,1	85/108	78,7	0,95 [0,85; 1,09]	-0,04 [-0,13; 0,07]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	261/508	51,4	125/257	48,6	1,06 [0,91; 1,23]	0,03 [-0,05; 0,10]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	127/174	73,0	21/26	80,8	0,90 [0,76; 1,19]	-0,08 [-0,21; 0,12]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	290/508	57,1	106/176	60,2	0,95 [0,83; 1,10]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	415/1513	27,4	448/1514	29,6	0,93 [0,83; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	133/203	65,5	66/100	66,0	0,99 [0,84; 1,19]	-0,01 [-0,12; 0,11]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	272/653	41,7	271/653	41,5	1,00 [0,88; 1,14]	0,002 [-0,05; 0,06]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	54/100	54,0	33/52	63,5	0,85 [0,65; 1,14]	-0,09 [-0,25; 0,07]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	441/540	81,7	444/537	82,7	0,99 [0,93; 1,04]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Ves kari 2007	8 dni	567/914	62,0	308/490	62,9	0,99 [0,91; 1,08]	-0,01 [-0,06; 0,05]	NS	wysoki
Ves kari 2011	15 dni	79/100	79,0	39/50	78,0	1,01 [0,86; 1,24]	0,01 [-0,12; 0,16]	NS	wysoki



Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>8 lub 15 dni</b>	<b>3210/6119</b>	<b>52,5</b>	<b>2056/4166</b>	<b>49,4</b>	<b>0,98</b> [0,95; 1,02]	<b>-0,01</b> [-0,03; 0,01]	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 6,040252 (df = 13) P = 0,9447</b>									
<b>Utrata apetytu</b>									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	86/300	28,7	23/75	30,7	0,93 [0,65; 1,39]	-0,02 [-0,14; 0,09]	NS	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	75/297	25,3	17/78	21,8	1,16 [0,75; 1,86]	0,03 [-0,08; 0,13]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	36/100	36,0	11/50	22,0	1,64 [0,94; 2,98]	0,14 [-0,02; 0,28]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	105/209	50,2	50/108	46,3	1,09 [0,86; 1,40]	0,04 [-0,08; 0,15]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	81/508	15,9	33/257	12,8	1,24 [0,86; 1,81]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	72/174	41,4	13/26	50,0	0,83 [0,57; 1,33]	-0,09 [-0,28; 0,11]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	174/508	34,3	60/176	34,1	1,00 [0,80; 1,28]	0,002 [-0,08; 0,08]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	253/1513	16,7	250/1514	16,5	1,01 [0,86; 1,19]	0,00 [-0,02; 0,03]	NS	wysoki
Omenaca 2012	15 dni	81/203	39,9	45/100	45,0	0,89 [0,68; 1,18]	-0,05 [-0,17; 0,07]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	219/653	33,5	206/653	31,5	1,06 [0,91; 1,24]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	38/100	38,0	22/52	42,3	0,90 [0,61; 1,37]	-0,04 [-0,21; 0,12]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	241/540	44,6	252/537	46,9	0,95 [0,83; 1,08]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	wysoki
Ves kari 2007	8 dni	310/914	33,9	161/490	32,9	1,03 [0,89; 1,21]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS	wysoki
Ves kari 2011	15 dni	30/100	30,0	18/50	36,0	0,83 [0,53; 1,36]	-0,06 [-0,22; 0,09]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>8 lub 15 dni</b>	<b>1801/6119</b>	<b>29,4</b>	<b>1161/4166</b>	<b>27,9</b>	<b>1,02</b> [0,95; 1,08]	<b>0,00</b> [-0,01; 0,02]	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: <b>Cochran Q = 8,652237 (df = 13) P = 0,7987</b>									
<b>Wymioty</b>									
Anh 2011a (PHL)	8 dni	67/300	22,3	9/75	12,0	1,86 [1,01; 3,58]	0,10 [0,002; 0,18]	NNH=9,68 [5,54; 590,67]	wysoki
Anh 2011b (WNM)	8 dni	66/297	22,2	13/78	16,7	1,33 [0,80; 2,31]	0,06 [-0,05; 0,14]	NS	wysoki
badanie 101555	15 dni	21/100	21,0	9/50	18,0	1,17 [0,60; 2,37]	0,03 [-0,12; 0,15]	NS	wysoki
Dennehy 2005	15 dni	34/209	16,3	27/108	25,0	0,65 [0,42; 1,02]	-0,09 [-0,19; 0,004]	NS	wysoki
Kawamura 2011	8 dni	74/508	14,6	36/257	14,0	1,04 [0,72; 1,51]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	wysoki
Kerdpanich 2010	15 dni	61/174	35,1	8/26	30,8	1,14 [0,67; 2,19]	0,04 [-0,16; 0,21]	NS	wysoki
Kim 2012	8 dni	95/508	18,7	36/176	20,5	0,91 [0,65; 1,29]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NS	wysoki
Li 2014	8 dni	213/1513	14,1	232/1514	15,3	0,92 [0,77; 1,09]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	wysoki

Badania	Okres obserwacji	RV1		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Omenaca 2012	15 dni	52/203	25,6	27/100	27,0	0,95 [0,64; 1,42]	-0,01 [-0,12; 0,09]	NS	wysoki
Phua 2005	15 dni	57/653	8,7	58/653	8,9	0,98 [0,69; 1,39]	-0,002 [-0,03; 0,03]	NS	wysoki
Rota-041	15 dni	27/100	27,0	17/52	32,7	0,83 [0,51; 1,38]	-0,06 [-0,22; 0,09]	NS	wysoki
Salinas 2005	15 dni	133/540	24,6	129/537	24,0	1,03 [0,83; 1,27]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	wysoki
Ves kari 2007	8 dni	131/914	14,3	80/490	16,3	0,88 [0,68; 1,13]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	wysoki
Ves kari 2011	15 dni	28/100	28,0	10/50	20,0	<b>1,40</b> <b>[0,77; 2,67]</b>	<b>0,08</b> <b>[-0,07; 0,21]</b>	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>8 lub 15 dni</b>	<b>1059/6119</b>	<b>17,3</b>	<b>691/4166</b>	<b>16,6</b>	<b>0,97</b> <b>[0,89; 1,06]</b>	<b>0,00</b> <b>[-0,02; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 11,967137 (df = 13) P = 0,5303

## Wyniki analizy klinicznej dla porównania Rotarix vs RotaTeq

### Porównanie pośrednie



Tabela 30. Wyniki porównania pośredniego RV1 vs RV5 w zakresie bezpieczeństwa

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

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Wyniki skuteczności z badań bezpośrednich

##### Takeuchi 2014

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

##### Calnan 2016

W badaniu Calnan 2016 oceniano poziom tzw. *compliance* (ocena, czy niemowlęta otrzymały zalecaną liczbę dawek i czy każda z nich została podana w odpowiednim terminie) oraz odsetek dzieci, które otrzymały pełen cykl szczepień przeciw rotawirusom w odpowiednim czasie. Niemowlęta zostały przydzielone do kohort podzielonych ze względu na rodzaj zastosowanej szczepionki. Wykazano, że 40% spośród 658 219 kwalifikujących się do szczepienia niemowląt nie otrzymało go. Grupa stosująca RV1 charakteryzowała się znacząco wyższym udziałem niemowląt zaszczepionych zgodnie z zaleceniami w porównaniu z kohortą stosującą RV5 (54% vs 25%;  $p < 0,001$ ). Pełen cykl szczepień ukończyło 55% niemowląt w grupie RV1 podawanej w schemacie 2-dawkowym oraz 44% w grupie RV5 podawanej w schemacie 3-dawkowym. Różnica pomiędzy grupami w tym zakresie również była istotna statystycznie.

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Libster 2016

W badaniu Libster 2016 wykazano, że mieszane schematy szczepień (np.: RV1-RV5-RV5) charakteryzowały się lepszym bezpieczeństwem. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w przypadku gorączki, biegunki i wymiotów pomiędzy grupami 2 (RV5-RV1-RV1) i 3 (RV5-RV5-RV1) w stosunku do grupy otrzymującej sekwencje tej samej szczepionki (RV5-RV5-RV5). Odsetek osób z gorączką, wymiotami był znacznie wyższy w grupie 5 (RV1-RV5-RV5) w porównaniu z grupą 4 (RV1-RV1). Jednak gdy wyniki zostały stratyfikowane przez dawkę szczepionki, nie było różnic istotnych statystycznie między tymi grupami. Drażliwość była najczęstszym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym wśród wszystkich grup. W czasie trwania badania 70 niemowląt było hospitalizowanych, ale tylko 1 z nich sklasyfikowano jako hospitalizację związane z szczepionką. Hematochezę zgłoszono u 33 pacjentów, a wśród nich 14 uznano za związane z podaniem szczepionki, 2 dzieci w grupie RV5-RV5-RV5, 1 w grupie RV5-RV1-RV1, 2 w grupie RV5-RV5-RV1, 2 w grupie RV1-RV1 i 7 w grupie RV1-RV5-RV5. Zgłoszono jeden przypadek wglębienia jelita 91 dni po ostatniej dawce szczepionki u niemowlęcia w grupie RV5-RV5-RV1, jednakże ustalono, że nie miało to związku ze szczepieniem.

##### Zdarzenia niepożądane ogółem

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

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania RV1 vs RV5

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

##### Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

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

**Tabela 32. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania RV1 vs RV5**

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

Spodziewane zdarzenia niepożądane

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

**Tabela 33. Spodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania RV1 vs RV5**

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

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

**Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL**Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 34. Częstość występowania AEs po podaniu szczepionki Rotarix**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Ból brzucha, wzdęcie
	Bardzo rzadko	Wgłobienie
	Nieznana*	Obecność krwi w stolcu
	Nieznana*	Zapalenie jelit z wydalaniem wirusa szczepionkowego u dzieci z Ciężkim Złożonym Niedoborem Odporności (SCID)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zapalenie skóry
	Bardzo rzadko	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Drażliwość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana*	Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków ( $\leq 28$ tygodnia ciąży)

\* Ze względu na fakt, iż te działania niepożądane były zgłaszane spontanicznie nie jest możliwe wiarygodne określenie ich częstości.

Źródło: ChPL Rotarix

**Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA**

Wszystkie odnalezione starsze komunikaty/informacje dotyczyły zanieczyszczenia szczepionki Rotarix oraz szczepionki RotaTeq fragmentami DNA wirusa PCV (porcine circovirus – cirkowirus świński). Jednak z uwagi

na brak zagrożenia dla ludzi i zwierząt w związku ze stosowaniem tych szczepionek, co zostało potwierdzone w licznych dowodach naukowych, ostatecznie oceniono, że nie jest konieczne podjęcie żadnych działań.

Na stronie FDA, WHO i EMA odnaleziono komunikaty/informacje dotyczące zanieczyszczenia szczepionki RotaTeq fragmentami DNA wirusa PCV (porcine circovirus – cirkowirus świński). Jednak z uwagi na brak zagrożenia dla ludzi i zwierząt w związku ze stosowaniem tych szczepionek, co zostało potwierdzone w licznych dowodach naukowych, ostatecznie oceniono, że nie jest konieczne podjęcie żadnych działań.

**Tabela 35. Komunikaty bezpieczeństwa/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rotarix**

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

FDA - <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723032612/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm245491.htm>

[dostęp: 17.09.2019]

FDA - <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723032608/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm395760.htm>

[dostęp: 17.09.2019]

EMA - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rotarix> [dostęp: 17.09.2019]

EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/03/WC500078280.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/03/WC500078280.pdf) [dostęp: 17.09.2019]

EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/07/WC500094972.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094972.pdf) [dostęp: 17.09.2019]

EMA - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/committee-medicinal-products-human-use-chmp-september-2010-plenary-meeting-monthly-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/committee-medicinal-products-human-use-chmp-september-2010-plenary-meeting-monthly-report_en.pdf) [dostęp: 17.09.2019]

WHO- [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix\\_and\\_rotateq/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/en/) [dostęp: 17.09.2019].

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca jako technologię alternatywną wybrał RotaTeq i brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych) jako dodatkowy komparator.

Wybór szczepionki RotaTeq i placebo jako dodatkowego komparatora uznano za zasadny.

Ocena skuteczności szczepionki przeciw rotawirusowi RV1 Rotarix została wykonana w oparciu o wyniki 19 randomizowanych badań klinicznych RCT: Anh 2011a (PHL), Anh 2011b (WNM), Dennehy 2005, Kawamura 2011, Kerdpanich 2010, Kim 2012, Phua 2005, Phua 2009, Rivera 2011, badanie 101555, badanie 104021, Li 2014, Justino 2012, Salinas 2005, Tregnaghi 2011, Vesikari 2007, Vesikari 2011, Rota-041, Omenaca 2012. We wszystkich badaniach komparatorem RV1 było placebo. Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił także wyniki 8 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki RotaTeq względem placebo. We wszystkich badaniach komparatorem RV5 było placebo.

Ponadto wnioskodawca odnalazł jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano bezpieczeństwo i immunogenność różnych schematów szczepienia przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki RV1 oraz szczepionki RV5 (badanie Libster 2016). W pracy oceniano wyłącznie odpowiedź immunologiczną oraz profil

bezpieczeństwa obu szczepionek. Nie analizowano natomiast wyników dla takich punktów końcowych jak GE, czy też RVGE.

W ramach analizy Wnioskodawca wykonał także porównanie pośrednie szczepionki Rotarix z Rotateq poprzez placebo stanowiące wspólną grupę referencyjną.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce szczepionki Rotarix® stosowanej w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.”

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji - Rotarix (szczepionka przeciw rotawirusom, ludzki rotawirus szczep RIX4414, żywy, atenuowany; RV1) wybrano brak szczepienia oraz szczepienie przeciwko zakażeniom rotawirusami z zastosowaniem produktu RotaTeq (RV5).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA) dla porównania RV1 względem braku szczepienia oraz w formie analizy konsekwencji kosztów dla porównania RV1 z RV5.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 10-letni horyzont czasowy, [REDACTED]

##### Model

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

#### Populacja

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego określono: liczebność kohorty – przyjęto wielkość populację urodzonych dzieci poziomie ██████████, prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz przeciętne dalsze trwanie życia.

#### Skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom

Skuteczność szczepionek RV1 i RV5 względem RVGE, wizytom u lekarza POZ, wizytom na SOR, hospitalizacjom, zakażeniom szpitalnym i zgonom w modelu ekonomicznym określono na podstawie badania oceniającego wpływ szczepień przeciwko rotawirusom w Belgii - RotaBIS (Standaert 2016), dotyczącego długoterminowego wpływu szczepień przeciwko rotawirusom na opiekę szpitalną w Belgii z okresu obserwacji wynoszącego 7 lat.

Szczegółowe wartości dot. wyników zdrowotnych uwzględnionych w modelu przedstawione zostały w AE Wnioskodawcy w rozdziale 4.4. „Skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom”.

#### Zapadalność oraz interwencje medyczne z powodu zakażenia rotawirusami

Liczbę hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci określono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w 2017 roku w ramach grupy P22 (grupa JGP P22 – Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit).

Biorąc pod uwagę liczbę hospitalizacji raportowaną przez NFZ dla kodu świadczenia A08.0 (Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy), szacowaną liczbę A08.0 w A08.4 (Zakażenia wirusowe jelit, nie określone), szacowaną liczbę A08.0 w A09 (Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu) oraz udział w liczbie zachorowań dzieci w wieku 0-4 lat oszacowano liczbę hospitalizacji z powodu RVGE w Polsce na poziomie 36 267 przypadków.

W modelu przyjęto, iż prawdopodobieństwo wystąpienia wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy jest zależne od wieku dziecka, najbardziej narażone na infekcje rotawirusami są dzieci w wieku do 24 miesięcy życia. Założono, iż zakażenia rotawirusami wywołującymi biegunkę nie pojawiają się u dzieci powyżej 5 roku życia.

Liczba wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym albo izbie przyjęć (SOR) z powodu zakażenia rotawirusami u dzieci oszacowano na podstawie wyników badania van Damme 2007. Na podstawie tych danych oszacowano, że średnia częstość korzystania z konsultacji medycznych w ramach wizyty w SOR oraz w ramach wizyty u lekarza POZ jest odpowiednio 2,21 i 3,30 razy wyższa niż częstość hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami. Jednakże ostatecznie Wnioskodawca przyjął liczbę wizyt w ramach POZ na wyższym poziomie na podstawie pracy Tichopad 2016, dotyczącej oceny obciążenia kosztowej RVGE w krajach Europy środkowej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej dot. uwzględnionych w modelu kosztów.

#### Zakażenia rotawirusowe wewnątrzszpitalne

Uwzględniając roczną liczbę hospitalizacji u dzieci w wieku do 5 lat na podstawie danych raportowanych przez NFZ i odsetek pacjentów ulegających szpitalnemu zakażeniu rotawirusami na poziomie 0,62% - określony na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą dotyczącego częstości występowania szpitalnych zakażeń rotawirusowych u dzieci w Polsce (Kuchar 2012) oszacowano liczbę wewnątrzszpitalnych zakażeń rotawirusowych.

#### Zgony z powodu zakażenia rotawirusami

Na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny oraz Pracy z lat 2010-2016 w populacji dzieci do 5 roku życia, przyjęto, że w Polsce z powodu zakażenia rotawirusami umiera jedno dziecko rocznie.

Dane wejściowe dotyczące wyszczepialnościOchrona populacyjna

Zastosowany model populacyjny uwzględnia występowanie efektów pośrednich, efektu populacyjnego, czyli wpływu szczepienia/ochrony osób, które nie były poddane szczepieniu.

Wykorzystano dane przedstawione w pracy Standaert 2016, w której przedstawiono dane z badania RotaBIS dot. oceny wpływu szczepień przeciwko rotawirusom wśród dzieci z 11 szpitali w Belgii. W analizie podstawowej założono występowanie efektu ochrony populacyjnej na poziomie [REDACTED] w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy życia oraz [REDACTED] w populacji dzieci w wieku powyżej 6 miesiąca życia. Poziom ochrony populacyjnej w modelu zmniejsza się wraz z czasem, poziom ochrony zmniejsza się na [REDACTED] pomiędzy 1-rocznymi grupami wiekowymi.

**Uwzględnione koszty**

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- Koszt nabycia szczepionki (RV1 lub RV5);
- Koszt hospitalizacji.

W analizie nie uwzględniono kosztów podania szczepionki, kosztów porad u lekarza w warunkach POZ, kosztów wizyt domowych ze względu na ich rozliczanie poprzez stawkę kapitulacyjną oraz kosztów wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć, kosztów wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego z powodu ich rozliczania w oparciu o ryczałt. Koszty leków stosowanych w warunkach domowych do nawadniania doustnego u dzieci, u których doszło do zakażenia rotawirusami także nie zostały uwzględnione w modelu.

Koszty jednostkowe szczepionek

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Rotarix w ramach powszechnego szczepienia realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko rotawirusom. Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Rotarix nie zawierają propozycji instrumentów dzielenia ryzyka.

Założono, iż cena cyklu szczepienia szczepionką RV5 będzie jednakowo w stosunku do cyklu szczepienia szczepionką RV1. Obydwie szczepionki będą stosowane zgodnie z aktualnym harmonogramem PSO. Świadczeniodawca ponosi całkowity koszt szczepionek.

Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji związanej z zakażeniem rotawirusowym przyjęto na podstawie danych ze Statystyki JGP (lata 2011-2016) dotyczących średniej wartości hospitalizacji w grupie JGP P22 (Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – Koszty [PLN]**

Parametr		Wartość		Źródło
<b>Koszty szczepionek Rotarix (RV1) [PLN]</b>				
<b>Cena zbytu netto</b>	<b>Cena brutto</b>	<b>Cena brutto / cykl szczepienia</b>	<b>Dopłata pacjenta</b>	Dane Wnioskodawcy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
<b>Koszty szczepionek Rotateq (RV5) [PLN]</b>				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie Wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Koszty związane z zakażeniem rotawirusowym [PLN]</b>			
Koszt podania szczepionki w warunkach POZ	0,00		Założenie Wnioskodawcy: podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną lub ryczałt
Wizyta w szpitalnej izbie przyjęć / szpitalnym oddziale ratunkowym			
Koszt hospitalizacji	2 387		Statystyki JGP (lata 2011-2016) NFZ - Statystyka JGP – P22. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit
<b>Liczba zdarzeń związanych z RVGE</b>			
Liczba hospitalizacji z powodu RVGE	36 267		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie danych NFZ nt. wykonanych świadczeń: A09 (Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu); A08.0 (Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy); A08.4 (Zakażenia wirusowe jelit, nie określone)
Liczba wewnątrzszpitalnych zakażeń rotawirusowych	5 364		Dane NFZ nt. liczby wewnątrzszpitalnych zakażeń rotawirusowych. Kuchar 2012
Liczba interwencji medycznych	Szpitalny oddział ratunkowy / izba przyjęć (SOR)	80 223	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie: van Damme 2007, Tichopad 2016
	Podstawowa opieka zdrowotna (POZ)	142 352	
	Przypadki RVGE	569 408	

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane do modelu zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline poprzez PubMed oraz The CEA Registry.

Wnioskodawca ostatecznie przyjął, że podczas epizodu związanego z zakażeniem rotawirusami naliczane będzie obniżenie użyteczności na podstawie badania Martin 2008 dla populacji brytyjskiej, nie odnaleziono danych nt. użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych w polskiej populacji.

Model wymagał wprowadzenia wartości utraconych QALY w trakcie choroby. Czas trwania hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusem określono na 4 dni, z czego 3 dni, to czas hospitalizacji określony na podstawie danych NFZ, zgodnie z danymi ze statystyki JGP dla grupy P22 (Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit). Konieczność konsultacji medycznej lub wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym albo izbie przyjęć trwa 1 dzień. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności**

Stan zdrowia	Wiek [mies.]	Utrata QALY za epizod średnia (±10%)	Czas trwania [liczba dni]
Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka	≤ 18	-0,1090 (-0,0981; -0,1199)	4
	> 18	-0,1560 (-0,1404; -0,1716)	4
Infekcja wymagające konsultacji medycznej	≤ 18	-0,2190 (-0,1971; -0,2409)	1
	> 18	-0,3120 (-0,2808; -0,3432)	1
Infekcja wymagające wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym albo izbie przyjęć	≤ 18	-0,5750 (-0,5175; -0,6325)	1
	> 18	-0,5750 (-0,5175; -0,6325)	1
Infekcja wymagające hospitalizacji	≤ 18	-0,5750 (-0,5175; -0,6325)	3
	> 18	-0,8000 (-0,7200; -0,8800)	3
Zakażenie wewnątrzszpitalne rotawirusami	≤ 18	-0,5750 (-0,5175; -0,6325)	3
	> 18	-0,8000 (-0,7200; -0,8800)	3
Zgon	≤ 18	-1,0000	-
	> 18	-1,0000	-

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – Rotarix (RV1) vs brak szczepienia

Parametr		RV1	Brak szczepienia	Różnica (%)
<b>Zestawienie wyników zdrowotnych wyznaczonych w modelu</b>				
Zachorowania na RVGE		██████	██████	██████
Interwencje medyczne w ramach POZ		██████	██████	██████
Interwencje medyczne w ramach SOR		██████	██████	██████
Hospitalizacje – zakażenia pozaszpitalne		██████	██████	██████
Hospitalizacje – zakażenia wewnątrzszpitalne		██████	██████	██████
Zgony z powodu RVGE		██	██	██████
Utrata QALY	Pacjent	██████	██████	██████
	Kohorta	██████	██████	██████
<b>Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu [PLN]</b>				
Koszty szczepień		██████████	██	██████████
Koszty interwencji medycznych w ramach POZ		██	██	██
Koszty interwencji medycznych w ramach SOR		██	██	██
Koszty hospitalizacji		██████	██████	██████
Zakażenia wewnątrzszpitalne		██████	██████	██████
Koszty całkowite	Pacjent	██████	██████	██████
	Kohorta	██████████	██████████	██████████
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>				
Wyniki przeliczenia		Pacjent		Kohorta
Całkowity koszt inkrementalny		██████████		██████████
Efekt inkrementalny		██████████		██████████
<u>ICUR</u>		██████████		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie szczepienia preparatem Rotarix, stosowanym w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem życia jest droższe i skuteczniejsze względem braku szczepienia. Oszacowany ICUR wyniósł ██████████

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – Rotarix (RV1) vs Rotateq (RV5)

Kategoria wyników	RV1	RV5
<b>Efekty zdrowotne – liczba unikniętych zdarzeń</b>		
Zachorowania na RVGE	██████	██████
Interwencje medyczne w ramach POZ	██████	██████
Interwencje medyczne w ramach SOR	██████	██████
Hospitalizacje – zakażenia pozaszpitalne	██████	██████
Hospitalizacje – zakażenia wewnątrzszpitalne	██████	██████
Zgony z powodu RVGE	██	██
<b>Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu</b>		
Utrata QALY/pacjent	██████	██████
Utrata QALY/kohorta	██████	██████

Kategoria wyników	RV1	RV5
Koszt całkowity [zł/pacjent]	██████	██████
Koszt całkowity [zł/kohorta]	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY] (vs brak szczepienia)	██████	██████

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ██████████

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla preparatu Rotateq w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (analizę jednokierunkową oraz analizę wariantów). Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości i wyniki generowane przez zmienione parametry względem analizy podstawowej, których zmiana wpływa na co najmniej +/- 5% na zmianę wartości ICUR w stosunku do wyniku analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wybrane scenariusze i wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości	Wartość parametru	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Analiza podstawowa					
		██████	██████	██████	-
Jednokierunkowa analiza wrażliwości					
Koszt interwencji medycznych związanych z wystąpieniem RVGE [PLN]	Hospitalizacja	██████	██████	██████	██████
		██████	██████	██████	██████
Czas trwania [dni]	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka	██	██████	██████	██████
		██	██████	██████	██████
Skuteczność szczepień Rotarix - 1 dawka	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka	██████	██████	██████	██████
		██████	██████	██████	██████
	Hospitalizacja	██████	██████	██████	██████
		██████	██████	██████	██████
Poziom wyszczepialności populacji	2 dawka (compliance)	██████	██████	██████	██████
		██████	██████	██████	██████

<sup>1</sup> 139 953 PLN/QALY

Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości		Wartość parametru	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR [%]
% osób wymagających interwencji medycznych z powodu RVGE u dzieci do 5 lat w Polsce	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka	██████	██████	██████	██████	██████
	Hospitalizacja	██████	██████	██████	██████	██████
		██████	██████	██████	██████	██████
<b>Analiza wariantów</b>						
Stopa dyskontowa		██████	██████	██████	██████	██████
		██████	██████	██████	██████	██████
Brak efektu ochrony populacyjnej			██████	██████	██████	██████

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów modelu dot. wprowadzenia szczepionki Rotarix stosowanej w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii dla kilku wariantów analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań Wnioskodawcy. Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu braku efektu ochrony populacyjnej (██████). Do największego spadku wartości ICUR względem analizy podstawowej, prowadzi brak uwzględnienia w modelu stóp dyskontowych (██████).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Rotarix są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator uwzględniono brak szczepienia oraz szczepionkę Rotateq. Patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/?	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA) dla porównania RV1 względem braku szczepienia oraz w formie analizy konsekwencji kosztów dla porównania RV1 z RV5.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy braku współpłaceni świadczeniobiorcy, przyjęto wyłącznie perspektywę płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wnioskodawca wskazuje, iż wyniki dotyczące skuteczności Rotarix oraz RotaTeq, uwzględnione w modelu ekonomicznym, pochodziły z badania - RotaBIS (Standaert 2016). W rzeczywistości wartości skuteczności zaimplementowane do modelu pochodzą z badania klinicznego opisanego w pracy ██████████ Dane na temat bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione w modelu.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 10-letni horyzont czasowy, by dostępne były wyniki w horyzoncie 5-letnim dla pięciu kolejnych roczników urodzeniowych od wprowadzenia szczepienia przeciwko rotawirusom.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przeгляд systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono obszerną deterministyczną analizę użyteczności kosztów (jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę wariantów) Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację); nd – nie dotyczy, Zlecenie z art. 31ca ust. Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., objęcie refundacją w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy**

- „W analizie, zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi rozliczania świadczeń realizowanych w ramach POZ oraz SOR, przyjęto zerowy dodatkowy koszt generowany dla systemu ochrony zdrowia w przypadku korzystania z tych świadczeń. Tym samym, oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby udzielanych konsultacji i porad medycznych w formie ambulatoryjnej są niedoszacowane.”
- „Dane dotyczące liczby hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami w niniejszej analizie oparto na danych pochodzących ze Statystyki JGP dla grupy P22 (grupa JGP P22 - Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit). Należy wskazać, że dane, na których oparto wyliczenia, są niepełne i odzwierciedlają tylko 95,42% przypadków rozliczonych tą grupą w 2017 roku (dla 2017 roku w przypadku 4,58% hospitalizacji, tj. 4 088 przypadków, nie podano kodu rozpoznania; część tych osób była najprawdopodobniej hospitalizowana z powodu zakażenia rotawirusami). Zgodnie z danymi NFZ w 2017 roku 25 214 osób poniżej 18 roku życia było hospitalizowanych z powodu nieżytu jelitowego wywołanego przez rotawirusy (rozpoznanie ICD-10: A08.0). Dodatkowo w przypadku 9 299 hospitalizacji nie określono dokładnie etiologii zakażenia wirusowego jelit (rozpoznanie A.08.4), natomiast w przypadku 28 493 hospitalizacji wskazano tylko na prawdopodobnie zakaźny charakter biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego (rozpoznanie A09). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że obecnie raportowana liczba hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami uwzględnia ponad 25% poziom wyszczepialności w ramach zakupu z własnych środków szczepionek przeciwko rotawirusom. Przyjęcie obecnie występującej rocznej liczby hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami jako liczby hospitalizacji dla scenariusza zakładającego brak szczepienia (naturalny przebieg choroby), jest podejściem konserwatywnym. Zatem przyjęcie w niniejszej analizie 36 267 hospitalizacji rocznie z powodu zakażeń rotawirusowych wydaje się być uzasadnione.”
- „Całkowita liczba wirusowych zakażeń jelitowych wywołanych przez rotawirusy, uwzględniająca przypadki, które wymagają konsultacji medycznej w POZ lub SOR bądź nie wymagają konsultacji medycznych, nie jest do końca znana. Nie odnaleziono polskich danych umożliwiających oszacowanie liczby wizyt w SOR z powodu zakażenia rotawirusami u dzieci, dlatego do oszacowania wielkości tych parametrów wykorzystano wyniki badania van Damme 2007 - szacując współczynniki częstości korzystania z konsultacji medycznych w ramach wizyty w SOR oraz w ramach wizyty u lekarza POZ w porównaniu do częstości hospitalizacji. Przy oszacowaniu częstości wizyt u lekarza POZ przyjęto dane z pracy Tichopad 2016 i na tej podstawie szacowana roczna liczba wizyt u lekarza POZ wynosi 142,4 tys., co można uznać również za konserwatywne z uwagi na wyższe liczby, nawet 170 tys. wizyt rocznie, wskazywane w opiniach ekspertów.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce szczepionki Rotarix stosowanej w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

#### Struktura modelu

Przedstawiony model porównywał wariant, w którym pacjenci kwalifikujący się do szczepienia w Polsce poddani są szczepieniu, w porównaniu do wariantu, w którym brak jest szczepienia dzieci. Równocześnie w modelu uwzględniono wyjściową liczbę hospitalizacji z 2017 roku raportowaną przez NFZ.

W analizie Wnioskodawca wskazuje, że 24,36% populacji kwalifikującej się do szczepienia w 2017 roku było szczepionych przeciwko zakażeniu rotawirusem, tym samym w modelu, z perspektywy płatnika publicznego, pominięto efekty zdrowotne uzyskiwane przez 27,22% populacji docelowej poddawanej szczepieniu, skutkującą określoną liczbą hospitalizacji raportowaną przez NFZ. Ze względu na niski procent pacjentów poddanych szczepieniu, niepozwalający na uzyskanie odporności stadnej, istnieje niepewność w stosunku do pominiętego efektu zdrowotnego i jego wpływu na liczbę przypadków hospitalizacji. Nieuwzględnienie ww. wyników zdrowotnych jest podejściem konserwatywnym.

#### Technologie alternatywne

Jako komparator uwzględniono szczepionkę przeciwko rotawirusom – RotaTeq oraz brak szczepienia. Wg analityków Agencji dokonany wybór komparator jest słuszny. Patrz uwagi Agencji zawarte w rozdziale AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

#### ChPL Rotarix

Zgodnie z ChPL Rotarix: „Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym  $\leq$  28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.”

W analizie nie rozważano potencjalnego kosztu monitorowania czynności oddechowych lub konieczności przedłużenia hospitalizacji ww. dzieci szczepionych preparatem Rotarix.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Skuteczność szczepionki

Wnioskodawca wskazuje, iż wyniki dotyczące skuteczności Rotarix oraz RotaTeq, uwzględnione w modelu ekonomicznym, pochodziły z badania - RotaBIS (Standaert 2016), badania retrospektywnego dotyczącego długoterminowego wpływu szczepień przeciwko rotawirusom na opiekę szpitalną w Belgii z okresu obserwacji wynoszącego 7 lat.

Przyjęto 10-letni horyzont czasowy,

W rzeczywistości jednak wartości skuteczności zaimplementowane do modelu pochodzą z badania klinicznego opisanego w pracy

W opinii Agencji w analizie należałoby uwzględnić wyniki metaanalizy, której wyniki przedstawiono w analizie klinicznej (AKL). W tabeli poniżej przedstawiono porównanie parametrów skuteczności szczepionki (VE) oszacowanej na podstawie badania

██████████ i oszacowanych przez Agencję na podstawie wyników metaanalizy zamieszczonej w AKL Wnioskodawcy. Wykorzystanie w modelu parametrów oszacowanych na podstawie ██████████ prowadzi do uzyskania większych korzyści zdrowotnych związanych z zastosowaniem szczepionki przeciwko rotawirusom. ██████████

Dodatkowo w modelu założono, iż skuteczność szczepionki przeciwko zgonom związanym z zakażeniem rotawirusowym wynosi 1. W AKL nie wykazano skuteczności szczepionki w zapobieganiu przypadków zgonów związanych z zakażeniem rotawirusowym. Wynik metaanalizy dla ryzyka wystąpienia zgonu, do 2 lat obserwacji, wyniósł RR= 1,06 [0,55; 2,08]. Należy zauważyć, iż ww. założenie to ma niewielki wpływ na wyniki analizy, ponieważ w modelu następuje tylko jeden zgon w ciągu roku związany z zakażeniem rotawirusami.

**Tabela 42. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zdarzeniom związanym z zakażeniem rotawirusami zaimplementowana w modelu vs oszacowana przez analityków Agencji VE na podstawie wyników metaanalizy Wnioskodawcy**

Parametr: Skuteczność szczepionki (VE) – 2 dawki	██████████		Oszacowana przez analityków Agencji VE na podstawie wyników metaanalizy Wnioskodawcy	Punkt końcowy metaanalizy
RVGE	██████████	vs	0,78	RVGE ogółem dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku
POZ	██████████		0,862	Ciężkie RVGE dla porównania RV1 vs PLC – okres obserwacji do 1 roku
SOR	██████████			
Hospitalizacja	██████████			
Zakażenie szpitalne	██████████			
Zgon	██████████		0,895	Hospitalizacje z powodu RVGE w 1-rocznym okresie obserwacji dla porównania RV1 vs PLC

#### Liczba i koszt hospitalizacji

Liczbę hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci określono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w 2017 roku w ramach grupy P22 (grupa JGP P22 – Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit). Dodatkowo uwzględniono możliwość wystąpienia zakażeń rotawirusowych wewnątrzszpitalnych na podstawie częstości występowania szpitalnych zakażeń rotawirusowych u dzieci w Polsce przedstawionej w pracy Kuchar 2012. Założenie to, w przypadku oddzielnego raportowania przypadków pierwotnego powodu pobytu w szpitalu i zakażenia rotawirusem, może prowadzić do przeszacowania liczby uwzględnionych w modelu hospitalizacji.

Ostatecznie w modelu uwzględniono łącznie 41 631 hospitalizacji na rok epidemiologiczny. ██████████

Zgodnie danymi pochodzącymi z bazy NFZ udostępnionej Agencji liczba hospitalizacji pacjentów poniżej 5 rż., u dzieci, u których wykonano świadczenie zgodne z kodem A08.0 i A09 (dla wartości świadczenia różnego od zera), wyniosła w 2017 roku odpowiednio 22 332 i 20 142. Dla 2018 liczby te wynoszą odpowiednio 15 891 i 20 330 przypadków hospitalizacji. Wartość całkowita hospitalizacji dzieci poniżej 5 rż. w 2017 i 2018 roku, u których wykonano świadczenie zgodnie z kodem A08.0 i A09, wyniosła odpowiednio 103,89 mln PLN (55,57 mln PLN – kod A08.0 + 48,32 mln PLN – kod A09) i 94,55 mln PLN (41,38 mln PLN – kod A08.0 + 53,17 mln PLN – kod A09).

Biorąc pod uwagę, iż liczba i wartość refundacji poniesionych na wykonanie świadczeń zgodne z kodem A08.0 i A09 obejmuje szerszą populację, niż ta której dotyczy omawiany model, istnieje ryzyko, iż liczba przypadków i wartość hospitalizacji w modelu została przeszacowana.

#### Uwzględnione koszty

### Analiza wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono obszerną deterministyczną analizę użyteczności kosztów (jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę wariantów). Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii dla kilku wariantów analizy wrażliwości, jednak wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań Wnioskodawcy. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, ocenę konwergencji oraz walidację zewnętrzną. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: przeprowadzenie systematycznego testowanie modelu, analizę wyników symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych, analizowano również kod programu. Do analizy nie załączono raportu z walidacji wewnętrznej.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez zestawienie struktury i założeń dot. modelu ekonomicznego ze strukturą i założeniami innych modeli dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności wyników modelowania z opublikowanymi wynikami badań obserwacyjnych dostępnych w odnalezionych przeglądach systematycznych. Wydaje się, że uzyskane w modelu skuteczność i związana z nią redukcja obciążenia systemu opieki zdrowia jest spójna z odnalezionymi przeglądami systematycznymi.

### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” i rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”

## **5.4. Komentarz Agencji**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce szczepionki Rotarix stosowanej w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

Wnioskodawca wskazuje, iż wyniki dotyczące skuteczności Rotarix oraz RotaTeq, uwzględnione w modelu ekonomicznym, pochodziły z badania - RotaBIS (Standaert 2016), badania retrospektywnego dotyczącego długoterminowego wpływu szczepień przeciwko rotawirusom na opiekę szpitalną w Belgii z okresu obserwacji wynoszącego 7 lat.

Przyjęto 10-letni horyzont czasowy,

W rzeczywistości jednak wartości skuteczności zaimplementowane do modelu pochodzą z badania klinicznego opisanego

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie szczepienia preparatem Rotarix, stosowanym w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem życia jest droższe i skuteczniejsze względem braku szczepienia. Oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED]

W związku z przyjętą liczbą i kosztem hospitalizacji oraz uwzględnioną skutecznością szczepionki istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych generowanych dzięki zastosowaniu szczepionki Rotarix.

Uwagi dot. modelu Wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika za świadczenia zdrowotne związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach obowiązkowego kalendarza szczepień ochronnych przeciwko rotawirusom”.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku stycznia 2020 roku do końca grudnia 2021 roku.

##### Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza istniejącego – w scenariuszu istniejącym przyjęto założenie o utrzymaniu obecnego stanu, tj. braku finansowania ze środków publicznych szczepionek przeciwko rotawirusom, w tym szczepionki Rotarix w ramach Programu Szczepień Ochronnych;
- scenariusza nowego – warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej finansowanie ceny ocenianej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję dotyczącą finansowania szczepionki Rotarix w ramach PSO.

Poziom wyszczepialności populacji przyjęto na podstawie danych dotyczących realizacji szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce oraz w innych krajach europejskich. W scenariuszu podstawowym założono, że po rozszerzeniu kalendarza szczepień obowiązkowych o szczepienie przeciwko rotawirusom, wyszczepialność populacji będzie stopniowo rosła z obecnego poziomu wynoszącego 27% w 2018 r. (w analizie przyjęto, że wyszczepialność w 2019 r. będzie wynosić 30%, uwzględniając stały lekki wzrost wyszczepialności w ostatnich latach), by osiągnąć po 2 latach (w 2021 roku) [REDACTED] (przyjęto równomierny wzrost poziomu wyszczepialności). Przyjmuje się, że w kolejnych latach poziom wyszczepialności pozostanie na tym samym poziomie [REDACTED]

##### Warianty analizy

Przeprowadzono warianty minimalny i maksymalny analizy, testując dwa skrajne warianty udziału wnioskowanej interwencji w ogólnej wyszczepialności populacji docelowej:



**Tabela 43. Zestawienie poziomu zaszczepienia populacji zaszczepionej szczepionką Rotarix w poszczególnych latach w analizowanych wariantach scenariusza nowego**

Rok	Wyszczepialność w kolejnych latach			
	2018	2019	2020	2021
Scenariusz podstawowy	27,2%	30,0%	■	■
Scenariusz minimalny			■	■
Scenariusz maksymalny			■	■

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono 7 scenariuszy różniących się wielkością populacji dzieci, które mogą być zaszczepione (kohorta urodzeniowa), założeniami dotyczącymi poziomu wyszczepialności populacji, a także przyjętą roczną liczbą hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami w Polsce (7 możliwych scenariuszy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości).

**Tabela 44. Scenariusze analizy wpływu na budżet płatnika**

Scenariusz	Wielkość kohorty urodzeniowej	Poziom wyszczepialności	Liczba hospitalizacji
Scenariusz 1 (podstawowy)	400 000	■	36 267
Scenariusz 2	380 000	■	36 267
Scenariusz 3	420 000	■	36 267
Scenariusz 4 (minimalny)	400 000	■	36 267
Scenariusz 5 (maksymalny)	400 000	■	36 267
Scenariusz 6	400 000	■	32 640
Scenariusz 7	400 000	■	39 894

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL szczepionek przeciwko rotawirusom. W związku z tym populacja docelowa obejmuje niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni, u których można zastosować szczepienie w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

W analizie przyjęto, iż takie szczepienie można przeprowadzić u każdego dziecka, dlatego populacja docelowa jest równa populacji obejmującej wszystkie dzieci, u których produkt Rotarix/Rotateq może być zastosowany i jest zbliżona do wielkości kohorty urodzeniowej. Liczebność populacji została oszacowana w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące liczby urodzeń w Polsce w latach 2007-2018.

Poniżej zestawiono oszacowanie rocznej populacji dzieci, u których szczepienie przeciwko rotawirusom może być zastosowane w latach 2020-2021 (horyzont czasowy niniejszej analizy). Przyjęto, że populacja ta wynosić będzie najprawdopodobniej 400 tys. dzieci rocznie w każdym z lat. Wartość scenariusza minimalnego i maksymalnego przyjęto na poziomie  $\pm 5\%$  wartości scenariusza podstawowego.

**Tabela 45. Szacowana roczna populacja dzieci, u których może być zastosowane szczepienie przeciwko rotawirusom**

Rok	2019	2020	2021
Scenariusz podstawowy	400 000	400 000	400 000
Populacja minimalna	380 000	380 000	380 000
Populacja maksymalna	420 000	420 000	420 000



**Tabela 46. Zestawienie liczebności populacji zaszczepionej szczepionką Rotarix poszczególnych latach w analizowanych wariantach scenariusza nowego**

Scenariusz	RAZEM (lata 2020-2021)	2020 r.	2021 r.
<b>Liczba dzieci zaszczepionych szczepionką RV1 (rozpoczynających cykl szczepień) – scenariusz nowy</b>			
Scenariusz 1 (podstawowy)	██████	██████	██████
Scenariusz 2	██████	██████	██████
Scenariusz 3	██████	██████	██████
Scenariusz 4 (minimalny)	██████	██████	██████
Scenariusz 5 (maksymalny)	██████	██████	██████
Scenariusz 6	██████	██████	██████
Scenariusz 7	██████	██████	██████

### Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty związane z leczeniem zakażeń rotawirusowych,
- koszty szczepień przeciwko rotawirusom, w tym koszty szczepionki Rotarix.

Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją produktu Rotarix, cena zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego wynosi ████████

**Tabela 47. Koszt dawki szczepionki Rotarix na podstawie ceny zadeklarowanej przez Wnioskodawcę [PLN]**

Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
██████	██████	██████

W analizowanej populacji docelowej, dostępne na rynku szczepionki przeciw rotawirusom (RotaTeq i Rotarix) nie są refundowane.

W celu oszacowania kosztów leczenia zakażeń rotawirusowych (w tym kosztów hospitalizacji) Wnioskodawca przyjął roczną liczbę hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami na podstawie danych pochodzących ze Statystyki JGP dla grupy P22 (grupa JGP P22 - Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit).

**Tabela 48. Roczna liczba hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami przyjęta w analizie**

Parametr	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Liczba hospitalizacji / rok	36 267	32 640	39 894

**Tabela 49. Dane wejściowe w wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej przyjęte w analizie BIA**

Parametr		Wartości przyjęte w scenariuszu podstawowym	
Kohorta urodzeniowa		400 000	
Schemat szczepienia [tyg. życia dziecka]		7; 15	
Przeciętne dalsze trwanie życia w wieku 0 lat [dni]		28 522	
Czas trwania [dni]	Biegunka	4	
	POZ	1	
	SOR	1	
	Hospitalizacja	3	
	Zakażenie szpitalne	3	
Skuteczność szczepień Rotarix®	1 dawka	Biegunka	██████
		POZ	██████
		SOR	██████
		Hospitalizacja	██████

Parametr		Wartości przyjęte w scenariuszu podstawowym	
		Zakażenie szpitalne	■
		Zgon	■
	2 dawka	Biegunka	■
		POZ	■
		SOR	■
		Hospitalizacja	■
		Zakażenie szpitalne	■
		Zgon	■
Ochrona populacyjna	Dzieci w wieku do 2 mies. życia		■
	Dzieci w wieku powyżej 6 mies. życia		■
Poziom wyszczepialności populacji	1 dawka (coverage)		■
	2 dawka (compliance)		■
% osób z RVGE w populacji dzieci do lat 5 w Polsce		0,2847	
% osób wymagających interwencji medycznych z powodu RVGE u dzieci do 5 lat w Polsce	wizyty u lekarza POZ		0,0712
	wizyty w SOR		0,0401
	hospitalizacje		0,0181
	Zakażenia szpitalne		0,0027
Roczna liczba zgonów z powodu wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy (A08) u dzieci do lat 5 w Polsce		1	
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy za szczepionkę [%]		■	
Koszt szczepienia (1 dawka) [PLN]		■	
Koszt interwencji medycznych związanych z wystąpieniem zakażenia rotawirusami [PLN]	porada u lekarza POZ		0,00
	wizyta w SOR		0,00
	hospitalizacja		2 387,00

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	400 000	400 000
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	120-125 tys.	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy, oszacowania Wnioskodawcy [PLN]

Kategoria	2020 r.	2021 r.
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszt szczepień	■	■
Koszt hospitalizacji	■	■
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	■	■
<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszt szczepień	■	■
Koszt hospitalizacji	■	■
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	■	■
<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	■	■

Kategoria	2020 r.	2021 r.
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszt szczepień	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji	██████████	██████████
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	██████████	██████████
<b>Wydatki całkowite [PLN]</b>	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Rotarix ze środków publicznych w ramach PSO, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantcie podstawowym ██████████

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL szczepionek przeciwko rotawirusom. W związku z tym populacja docelowa obejmuje niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni, u których można zastosować szczepienie w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.</p> <p>Liczebność populacji została oszacowana w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące liczby urodzeń w Polsce w latach 2007-2018. Przyjęto, że populacja ta wynosić będzie najprawdopodobniej 400 tys. dzieci rocznie w każdym z lat. Wartość scenariusza minimalnego i maksymalnego przyjęto na poziomie <math>\pm 5\%</math> wartości scenariusza podstawowego.</p> <p>Poziom wyszczepialności populacji przyjęto na podstawie danych dotyczących realizacji szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce oraz w innych krajach europejskich. W scenariuszu podstawowym założono, że po rozszerzeniu kalendarza szczepień obowiązkowych o szczepienie przeciwko rotawirusom, wyszczepialność populacji będzie stopniowo rosła z obecnego poziomu wynoszącego 27% w 2018 r. (w analizie przyjęto, że wyszczepialność w 2019 r. będzie wynosić 30%, uwzględniając stały lekki wzrost wyszczepialności w ostatnich latach), by osiągnąć po 2 latach (w 2021 roku) ██████████. Przyjmuje się, że w kolejnych latach poziom wyszczepialności pozostanie na tym samym poziomie ██████████</p> <p>Według eksperta prof. dr hab. med. Ewy Helwich – Konsultant krajowy w dziedzinie neonatologii obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do szczepienia we wskazaniu: czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 tygodnia w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem to 380 tys. w populacji ogólnej, ok 2,3 tys. w grupie ryzyka jaką są wcześniaki. Natomiast odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to docelowo ok. 95-97% populacji.</p> <p>Według eksperta Prof. dr hab. Teresy Jackowskiej - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do szczepienia we wskazaniu: czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 tygodnia w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem to 388 tys.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku stycznia 2020 roku do końca grudnia 2021 roku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizowanej populacji docelowej, dostępne na rynku szczepionki inaktywowane (RotaTeq i Rotarix) nie są dostępne bezpłatnie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO). Szczepionka Rotarix jest zalecana, ale nie jest finansowana ze środków publicznych. Świadczeniobiorcy mogą nabyć szczepionkę Rotarix za pełną odpłatnością, tj. po cenie detalicznej. Ponadto szczepionka Rotarix nie jest objęta refundacją w żadnej grupie wiekowej, w związku z czym jej cena nie jest regulowana sztywnymi marżami urzędowymi.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Jako komparatory dla szczepionki Rotarix w polskich warunkach w analizie klinicznej i ekonomicznej przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych) oraz szczepienie z wykorzystaniem produktu RotaTeq. Wybór komparatorów w ww. analizach należy uznać za zasadny. W analizie wpływu na budżet Wnioskodawca założył brak finansowania szczepionki RotaTeq (brak komparatora).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Według danych NFZ liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL), którym wykonano świadczenie oznaczone kodem ICD-10 A08.0 (nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy) i A09 (biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu) w 2017 roku wyniosła łącznie 42 021, w tym 22 332 pacjentów którym wykonano świadczenie oznaczone kodem ICD-10 A08.0 i 20 142 pacjentów którym wykonano świadczenie oznaczone kodem ICD-10 A09. Łączny koszt świadczeń oznaczonych kodem ICD-10 A08.0 i A09 w 2017 roku wyniósł 103 892 988 PLN, w tym 55 572 787 PLN za świadczenia oznaczone kodem ICD-10 A08.0 i 48 320 201 PLN za świadczenia oznaczone kodem A09. Dane w powyższym zakresie wskazują na niepewność rzeczywistej liczby i kosztów hospitalizacji związanych z zakażeniami rotawirusem w Polsce.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Nie dotyczy	Rotarix będzie dostępny bezpłatnie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Rotarix będzie dostępny bezpłatnie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	Rotarix będzie dostępny bezpłatnie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL szczepionek przeciwko rotawirusom. W związku z tym populacja docelowa obejmuje niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni, u których można zastosować szczepienie w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

Jako komparatory dla szczepionki Rotarix w polskich warunkach w analizie klinicznej i ekonomicznej przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych) oraz szczepienie z wykorzystaniem produktu RotaTeq. Wybór komparatorów w ww. analizach należy uznać za zasadny. W analizie wpływu na budżet Wnioskodawca założył brak finansowania szczepionki RotaTeq (brak komparatora). Zgodnie z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w BIA, szczepienia produktem RotaTeq są stosowane u ok. 10% dzieci zaszczepionych przeciwko rotawirusom.

Dane dotyczące liczby hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami w niniejszej analizie oparto na danych pochodzących ze Statystyki JGP dla grupy P22 (grupa JGP P22 - Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit).

Wnioskodawca wskazał, że dane, na których oparto wyliczenia, są niepełne i odzwierciedlają tylko 95,42% przypadków rozliczonych tą grupą w 2017 roku (dla 2017 roku w przypadku 4,58% hospitalizacji,

tj. 4 088 przypadków, nie podano kodu rozpoznania; część tych osób była najprawdopodobniej hospitalizowana z powodu zakażenia rotawirusami). Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi przez Wnioskodawcę w 2017 roku 25 214 osób poniżej 18 roku życia było hospitalizowanych z powodu nieżytu jelitowego wywołanego przez rotawirusy (rozpoznanie ICD-10: A08.0). Dodatkowo w przypadku 9 299 hospitalizacji nie określono dokładnie etiologii zakażenia wirusowego jelit (rozpoznanie A.08.4), natomiast w przypadku 28 493 hospitalizacji wskazano tylko na prawdopodobnie zakaźny charakter biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego (rozpoznanie A09). Dodatkowo według Wnioskodawcy obecnie raportowana liczba hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami byłaby wyższa, gdyby nie fakt, iż część osób decyduje się na zakup z własnych środków szczepionki przeciwko rotawirusom.

Wnioskodawca w celu oszacowania prognozowanych wydatków płatnika publicznego wykorzystał liczbę 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). Według AOTMiT połączenie danych dot. liczby hospitalizacji może prowadzić do przeszacowania przewidywanych wydatków NFZ związanych z brakiem szczepień w ramach PSO. Zasadnym byłoby przedstawianie dodatkowego wariantu oszacowań uwzględniającego prognozę na podstawie wyłącznie rozpoznania A08.0.

Dodatkowo według AOTMiT istnieją rozbieżności między danymi przedstawionymi przez Wnioskodawcę, a danymi NFZ odnośnie liczby i kosztów hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami o potwierdzonym lub prawdopodobnym infekcyjnym podłożu.

Dodatkowo w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono perspektywy wspólnej w scenariuszu istniejącym (finansowanie szczepionek przeciw rotawirusom przez świadczeniobiorców przy jednoczesnym zapobieganiu hospitalizacji z powodu potwierdzonego RVGE), co skutkuje nieuwzględnieniem w obliczeniach kosztów i wyników zdrowotnych (redukcji liczby hospitalizacji) aktualnie stosowanych szczepionek przez świadczeniobiorców. W związku z powyższymi wynikami analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

W związku z powyższymi ograniczeniami przedstawionymi przez Agencję wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w tym scenariuszy stanowiących wariant maksymalny oraz minimalny analizy.

**Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: wydatki inkrementalne dla scenariusza 1-7, oszacowania Wnioskodawcy [PLN]**

Scenariusz	2020 r.	2021 r.
<b>Scenariusz 1 (podstawowy)</b>		
Koszt szczepień	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji	██████████	██████████
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	██████████	██████████
Wydatki całkowite	██████████	██████████
<b>Scenariusz 2</b>		
Koszt szczepień	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji	██████████	██████████
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	██████████	██████████
Wydatki całkowite	██████████	██████████
<b>Scenariusz 3</b>		
Koszt szczepień	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji	██████████	██████████
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	██████████	██████████
Wydatki całkowite	██████████	██████████

Scenariusz	2020 r.	2021 r.
<b>Scenariusz 4 (minimalny)</b>		
Koszt szczepień	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji	██████████	██████████
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	██████████	██████████
Wydatki całkowite	██████████	██████████
<b>Scenariusz 5 (maksymalny)</b>		
Koszt szczepień	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji	██████████	██████████
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	██████████	██████████
Wydatki całkowite	██████████	██████████
<b>Scenariusz 6</b>		
Koszt szczepień	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji	██████████	██████████
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	██████████	██████████
Wydatki całkowite	██████████	██████████
<b>Scenariusz 7</b>		
Koszt szczepień	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji	██████████	██████████
Koszt leczenia zakaż. wew. szpit.	██████████	██████████
Wydatki całkowite	██████████	██████████

Analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wniosków z analizy podstawowej: w każdym roku refundacji należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika publicznego. Inkrementalne wyniki scenariusza nowego względem istniejącego wahają się ██████████ w pierwszym roku oraz od ██████████ w drugim roku.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

## 6.4. Komentarz Agencji

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL szczepionek przeciwko rotawirusom. W związku z tym populacja docelowa obejmuje niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni, u których można zastosować szczepienie w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

W analizie przyjęto, że produkt leczniczy RotaTeq nie będzie finansowany ze środków publicznych w horyzoncie czasowym analizy. Przyjęto, że szczepionka Rotarix będzie posiadać tym samym 100% udziału w rynku, zakładając brak finansowania szczepionki RotaTeq ze środków prywatnych przez świadczeniobiorców w sytuacji dostępu do finansowanej ze środków publicznych szczepionki Rotarix.

Jako komparatory dla szczepionki Rotarix w polskich warunkach w analizie klinicznej i ekonomicznej przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych oraz szczepienie z wykorzystaniem produktu RotaTeq. Wybór komparatorów w ww. analizach należy uznać za zasadny. W analizie wpływu na budżet Wnioskodawca założył brak finansowania szczepionki RotaTeq (brak komparatora). Zgodnie z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w BIA, szczepienia produktem RotaTeq są stosowane u ok. 10% dzieci zaszczepionych przeciwko rotawirusom.

Według AOTMiT istnieją rozbieżności między danymi przedstawionymi przez Wnioskodawcę, a danymi NFZ odnośnie liczby i kosztów hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami o potwierdzonym lub prawdopodobnym infekcyjnym podłożu.

Dodatkowo w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono perspektywy wspólnej w scenariuszu istniejącym (finansowanie szczepionek przeciw rotawirusom przez świadczeniobiorców przy jednoczesnym zapobieganiu hospitalizacji z powodu potwierdzonego RVGE), co skutkuje nieuwzględnieniem w obliczeniach kosztów i wyników zdrowotnych (redukcji liczby hospitalizacji) aktualnie stosowanych szczepionek przez świadczeniobiorców. W związku z powyższym wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

W związku z powyższymi ograniczeniami przedstawionymi przez Agencję wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Według obliczeń Wnioskodawcy w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Rotarix ze środków publicznych w ramach PSO, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariancie podstawowym [REDACTED]



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę**

Nie dotyczy.

## 8. Uwagi do zapisów PSO

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca podanie szczepionki Rotarix w 2. i 4. miesiącu życia, a szczepionki RotaTeq w 2., 4. i 6. miesiącu życia dziecka. WHO rekomenduje podanie pierwszej dawki szczepionki przeciwko rotawirusom razem ze szczepionką DTP (błonica-tężec-krztusiec). Wytyczne europejskie również wskazują, że obie szczepionki przeciwrotawirusowe mogą być podawane osobno lub razem z inaktywowanymi szczepionkami wieku dziecięcego podawanymi w iniekcjach. Ponadto w odnalezionych rekomendacjach podkreślano, że w krajach europejskich, gdzie nadal stosowana jest doustna (żywa atenuowana) szczepionka przeciw wirusowi polio, jednoczesne podanie szczepionki przeciwrotawirusowej z tą szczepionką nie jest zalecane. Wytyczne amerykańskie (American Academy of Pediatrics – AAP 2009) wśród szczepionek, które mogą być równocześnie podawane ze szczepionką przeciwko rotawirusom, wymieniają szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, Hib, inaktywowaną szczepionkę przeciw polio, HBV oraz szczepionkę pneumokokową.

Według obecnie obowiązującego kalendarza szczepień, szczepionki przeciwko rotawirusom można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono 22.08.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Rotarix, Rotateq i rotavirus.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (PHARMAC 2013 oraz dwie rekomendacje, oddzielnie dla każdej z ocenianych szczepionek, PBAC 2006 i PBAC 2006a) i 2 rekomendacje negatywne (ZIN 2017, HAS 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność obu szczepionek. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość refundowania w przypadku szczepienia grup ryzyka (ZIN 2017) oraz niewystarczającą rzeczywistą korzyść (HAS 2015). Dodatkowo uwzględniono ocenę efektywności kosztowej wprowadzenia powszechnego programu szczepień przeciw rotawirusom w Irlandii (NCPE 2010). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>ZIN 2017 (Holandia)</b>	Dokument dotyczy szczepionek przeciwko rotawirusom Rotarix i Rotateq. Zorginstituut Nederland (ZIN) zaleca, aby nie włączać szczepionek przeciw rotawirusom do systemu refundacji leków (GVS, geneesmiddelenvergoedingssysteem) w przypadku powszechnych masowych szczepień i rozważyć włączenie ich do GVS jako możliwej opcji w przypadku szczepienia grup ryzyka.
<b>HAS 2015 (Francja)</b>	Dokument dotyczy szczepionek przeciwko rotawirusom Rotarix i Rotateq. Korzyść ze stosowania produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rzeczywista korzyść ze stosowania szczepionek przeciw rotawirusom Rotarix i Rotateq jest niewystarczająca, aby uzasadnić ich refundowanie w ramach narodowego ubezpieczenia zdrowotnego.</li> <li>• HAS nie zaleca włączenia szczepionek przeciw rotawirusom Rotarix i Rotateq do wykazu leków refundowanych w obrocie aptecznym i do użytku szpitalnego.</li> </ul> Dane kliniczne. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne wykazały skuteczność szczepionek w redukcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 87.1% [95% CI (79.6; 92.1); <math>p &lt; 0.001</math>], tj. 131.7 przypadków na 1000 osobolat oraz o 85% [RR=0.15; 95% CI (0.12; 0.2)] wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusami (RV-AGE) u niemowląt (dot. preparatu Rotarix);</li> <li>○ 74.0% [95% CI (66.8; 79.9)], tj. bezwzględna redukcja wystąpienia 136,9 przypadków na 1000 osobolat zapalenia żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusami i 98% [95% CI (88.3; 100)] redukcja ciężkiego RV-AGE (dot. preparatu Rotateq).</li> </ul> </li> <li>• Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu doustnej szczepionki przeciwko rotawirusom są biegunka, wymioty, gorączka i drażliwość.</li> <li>• Badania epidemiologiczne przeprowadzone po wprowadzeniu na rynek szczepionek przeciw rotawirusom potwierdziły ich skuteczność i wykazały, w szczególności, względne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu RV-AGE, w zależności od poziomu wyszczepialności.</li> <li>• Dostępne dane ogółem potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia wgłobienia po doustnym szczepieniu przeciwko infekcji rotawirusami, przede wszystkim w ciągu 7 dni bezpośrednio po podaniu pierwszej dawki szczepionki. To zwiększone ryzyko można obecnie oszacować na około 6 przypadków na 100 000 zaszczepionych dzieci. Ze względu na możliwość wystąpienia tego rzadkiego, ale poważnego działania niepożądanego, ważne jest, aby poinstruować rodziny o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku niepokoju niemowlęcia, które odmawia jedzenia w ciągu ki ku tygodni po szczepieniu.</li> <li>• Ponadto obecnie dostępne dane nie zawierają odpowiedzi na pytania dotyczące: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ potencjalnego ryzyka selekcji krążących szczepów wirusa ze względu na wprowadzenie masowych szczepień;</li> <li>○ czynników ryzyka dla wystąpienia powikłań RV-AGE i możliwej korzyści ze zidentyfikowania populacji, która byłaby celem szczepienia;</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o poziomu wyszczepialności, które zostaną osiągnięte w populacji objętej szczepieniem;</li> <li>o ryzyka pomylenia poszczególnych szczepionek przeciwko rotawirusom.</li> </ul>
<b>PHARMAC 2013 (Nowa Zelandia)</b>	<p>Dokument dotyczy szczepionek przeciwko rotawirusom Rotarix i Rotateq.</p> <p>Podkomisja PTAC ds. immunizacja (ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) rekomenduje finansowanie szczepionek przeciwko rotawirusom. Zaleca się, aby pierwszą dawkę podać niemowlętom w wieku poniżej 15 tygodni, dzieci w wieku 8 miesięcy lub starszym nie należy szczepić. Członkowie podkomisji uznali, że istnieje ochrona krzyżowa między szczepami zawartymi w szczepionkach lub przebyciem zachorowaniem, lecz ochrona ta nie była całkowita.</p>
<b>NCPE 2010 (Irlandia)</b>	<p>Na wniosek Krajowego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (National Immunisation Advisory Committee, NIAC) NCPE przeprowadziło ocenę efektywności kosztowej wprowadzenia powszechnego programu szczepień przeciw rotawirusom w Irlandii.</p> <p>W analizie podstawowej uwzględniono szczepionkę Rotarix. W ramach oceny nie wydano żadnego zalecenia dotyczącego tego, która z dwóch zarejestrowanych szczepionek powinna być oferowana pacjentom.</p> <p>Wnioski z przeprowadzonej oceny efektywności kosztowej:</p> <p>Szczepienie przeciwko rotawirusom nie byłoby kosztowo efektywne z perspektywy płatnika publicznego w Irlandii. Jeżeli zastosuje się próg opłacalności wynoszący 45 000 €/QALY, szczepienie przeciwko rotawirusom byłoby efektywne kosztowo w przypadku uwzględnienia w analizie wpływu szczepienia na HRQoL dzieci, których opiekowanie nie szukają pomocy medycznej w przypadku wystąpienia choroby. Przy progu opłacalności wynoszącym 45 000 €/QALY, szczepienie byłoby również efektywne kosztowo, jeżeli w analizie uwzględną się wpływ szczepienia na HRQoL dwóch opiekunów szukających pomocy medycznej w przypadku wystąpienia choroby oraz po uwzględnieniu w analizie perspektywy społecznej.</p> <p>Jeżeli zastosuje się próg opłacalności wynoszący 20 000 €/QALY, szczepienie przeciwko rotawirusom byłoby efektywne kosztowo w przypadku uwzględnienia w analizie choroby dzieci, których opiekowanie nie szukają pomocy medycznej i po uwzględnieniu w analizie perspektywy społecznej.</p> <p>Szczepienie przeciwko rotawirusom może być efektywne kosztowo przy niższej cenie szczepionki oraz przy zastosowaniu w analizie szerszej perspektywy.</p>
<b>PBAC 2006 (Australia)</b>	<p>Dokument dotyczy szczepionki przeciwko rotawirusom Rotarix.</p> <p>PBAC rekomenduje włączenie preparatu Rotarix do narodowego programu immunizacji, w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, na podstawie przedłożonej analizy minimalizacji kosztów, w której porównano szczepionkę Rotarix ze szczepionką Rotateq. Skuteczność obu szczepionek uznano za równoważną. PBAC zalecił, aby koszt za cykl terapeutyczny obu szczepionek był jednakowy. Równorzędne dawki to: 2 dawki (jeden cykl) szczepionki Rotarix i 3 dawki (jeden cykl) szczepionki RotaTeq.</p>
<b>PBAC 2006a (Australia)</b>	<p>Dokument dotyczy szczepionki przeciwko rotawirusom Rotateq.</p> <p>PBAC rekomenduje włączenie preparatu Rotateq do narodowego programu immunizacji, w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, na podstawie przedłożonej analizy efektywności kosztów. Uznano, iż preparat Rotateq wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do szczepionki Rotarix.</p>

**HAS** – Haute Autorité de Santé; **NCPE** - National Centre for Pharmacoeconomics; **PBAC**- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **PHARMAC** - Pharmaceutical Management Agency; **ZiN** - Zorginstituut Nederland

## **10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach**

Nie dotyczy.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.04.2019, znak ZPŚ.073.20.2019.JKU (data wpłynięcia do AOTMiT 11.04.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 31ca ust. z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510.). Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) :

Rotarix, szczepionka przeciw rotawirusom, żywa, zawiesina doustna 1 dawka (1,5 ml) zawiera:

- ludzki rotawirus szczep RIX4414 (żywy, atenuowany)\* nie mniej niż 106,0 CCID50

we wskazaniu: „Czynne uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem”

### Problem zdrowotny

Rotawirusami nazywa się grupę wirusów należących do rodziny reowirusów (Reoviridae). Zidentyfikowano siedem głównych grup rotawirusów, z czego trzy (A, B i C) są zaraźliwe dla ludzi. Rotawirusy z grupy A odpowiedzialne są za większość przypadków zachorowań. Należy mieć na uwadze, że rotawirusy należą do czynników najczęściej wywołujących biegunki zakaźne u niemowląt i małych dzieci od 4. do 24. miesiąca życia. Najcięższy przebieg choroby występuje u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, ze względu na szybkie odwodnienie organizmu.

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.

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. 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 wywołwana przez inny genotyp wirusa

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. Wskazuje to na znaczące obciążenie systemu ochrony zdrowia kosztami leczenia RVGE, co potwierdzają równoległe dane Narodowego Funduszu Zdrowia.

Według danych pochodzących z raportów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w roku 2018 wystąpiło około 64,5 tys. hospitalizacji dzieci ≤ 5 lat z powodu infekcyjnego i nieinfekcyjnego zapalenia żołądka i jelit.

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

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne wybrał Rotateq a także dodatkowo placebo (brak działań profilaktycznych w zakresie zapobiegania zakażeniom rotawirusami / naturalny przebieg choroby). Wybór szczepionki RotaTeq i placebo jako dodatkowego komparatora uznano za zasadny.

Rotateq jest jedyną technologią opcjonalną, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, w ocenianym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jednakże nie jest obecnie finansowany.

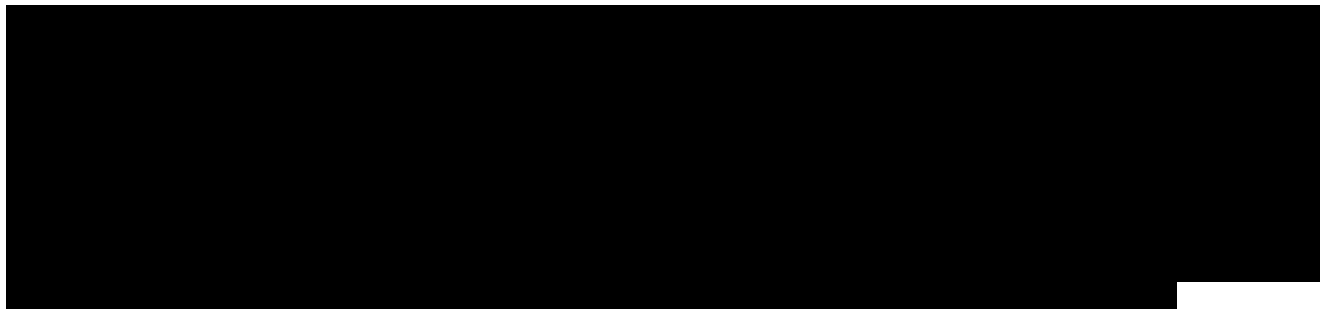
## Skuteczność kliniczna i praktyczna

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie z placebo

W uwzględnionych w analizie randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że szczepionka Rotarix w porównaniu do placebo pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami w okresie do 3 lat od szczepienia. Szczepienie z zastosowaniem szczepionki Rotarix zmniejsza również istotnie statystycznie ryzyko zapalenia żołądka i jelit z powodu zakażenia rotawirusami niezależnie od stopnia nasilenia objawów w okresie 2 lat od szczepienia, a także ryzyko hospitalizacji oraz interwencji medycznej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusami do 3 lat od szczepienia.

#### Porównanie pośrednie



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

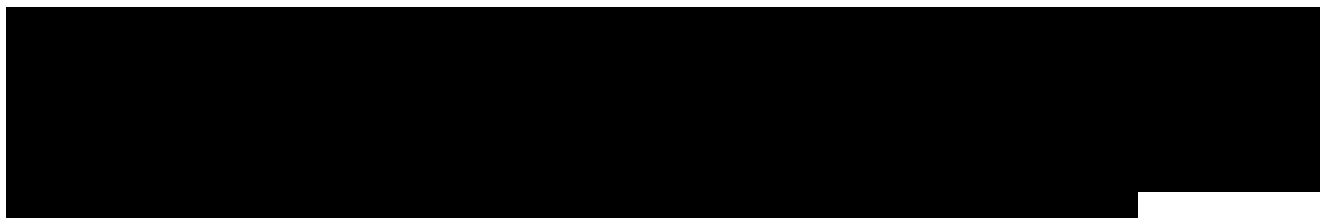
### Bezpieczeństwo

#### Porównanie bezpośrednie z placebo

Stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie dzieci zaszczepionych względem dzieci, gdzie zastosowano placebo.

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

#### Porównanie pośrednie



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



## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce szczepionki Rotarix stosowanej w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

Wnioskodawca wskazuje, iż wyniki dotyczące skuteczności Rotarix oraz RotaTeq, uwzględnione w modelu ekonomicznym, pochodziły z badania - RotaBIS (Standaert 2016), badania retrospektywnego dotyczącego długoterminowego wpływu szczepień przeciwko rotawirusom na opiekę szpitalną w Belgii z okresu obserwacji wynoszącego 7 lat.

Przyjęto 10-letni horyzont czasowy,

W rzeczywistości jednak wartości skuteczności zaimplementowane do modelu pochodzą z badania klinicznego opisanego

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie szczepienia preparatem Rotarix, stosowanym w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem życia jest droższe i skuteczniejsze względem braku szczepienia. Oszacowany ICUR wyniósł

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla preparatu Rotarix w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W związku z przyjętą liczbą i kosztem hospitalizacji oraz uwzględnioną skutecznością szczepionki istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych generowanych dzięki zastosowaniu szczepionki Rotarix.

Uwagi dot. modelu Wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL szczepionek przeciwko rotawirusom. W związku z tym populacja docelowa obejmuje niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni, u których można zastosować szczepienie w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

W analizie przyjęto, że produkt leczniczy RotaTeq nie będzie finansowany ze środków publicznych w horyzoncie czasowym analizy. Przyjęto, że szczepionka Rotarix będzie posiadać tym samym 100% udziału w rynku, zakładając brak finansowania szczepionki RotaTeq ze środków prywatnych przez świadczeniobiorców w sytuacji dostępu do finansowanej ze środków publicznych szczepionki Rotarix.

<sup>2</sup> 139 953 PLN/QALY

Jako komparatory dla szczepionki Rotarix w polskich warunkach w analizie klinicznej i ekonomicznej przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych oraz szczepienie z wykorzystaniem produktu RotaTeq. Wybór komparatorów w ww. analizach należy uznać za zasadny. W analizie wpływu na budżet Wnioskodawca założył brak finansowania szczepionki RotaTeq (brak komparatora). Zgodnie z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w BIA, szczepienia produktem RotaTeq są stosowane u ok. 10% dzieci zaszczepionych przeciwko rotawirusom.

Według AOTMiT istnieją rozbieżności między danymi przedstawionymi przez Wnioskodawcę, a danymi NFZ odnośnie liczby i kosztów hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami o potwierdzonym lub prawdopodobnym infekcyjnym podłożu.

Dodatkowo w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono perspektywy wspólnej w scenariuszu istniejącym (finansowanie szczepionek przeciw rotawirusom przez świadczeniobiorców przy jednoczesnym zapobieganiu hospitalizacji z powodu potwierdzonego RVGE), co skutkuje nieuwzględnieniem w obliczeniach kosztów i wyników zdrowotnych (redukcji liczby hospitalizacji) aktualnie stosowanych szczepionek przez świadczeniobiorców. W związku z powyższymi wynikami analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

W związku z powyższymi ograniczeniami przedstawionymi przez Agencję wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Według obliczeń Wnioskodawcy w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Rotarix ze środków publicznych w ramach PSO, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariancie podstawowym [REDAKOWANE]

### **Uwagi do PSO**

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca podanie szczepionki Rotarix w 2. i 4. miesiącu życia, a szczepionki RotaTeq w 2., 4. i 6. miesiącu życia dziecka. WHO rekomenduje podanie pierwszej dawki szczepionki przeciwko rotawirusom razem ze szczepionką DTP (błonica-tężec-krztusiec). Wytyczne europejskie również wskazują, że obie szczepionki przeciwrotawirusowe mogą być podawane osobno lub razem z inaktywowanymi szczepionkami wieku dziecięcego podawanymi w iniekcjach. Ponadto w odnalezionych rekomendacjach podkreślano, że w krajach europejskich, gdzie nadal stosowana jest doustna (żywa atenuowana) szczepionka przeciw wirusowi polio, jednoczesne podanie szczepionki przeciwrotawirusowej z tą szczepionką nie jest zalecane. Wytyczne amerykańskie (American Academy of Pediatrics – AAP 2009) wśród szczepionek, które mogą być równocześnie podawane ze szczepionką przeciwko rotawirusom, wymieniają szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, Hib, inaktywowaną szczepionkę przeciw polio, HBV oraz szczepionkę pneumokokową.

Według obecnie obowiązującego kalendarza szczepień, szczepionki przeciwko rotawirusom można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (PHARMAC 2013 oraz dwie rekomendacje, oddzielnie dla każdej z ocenianych szczepionek, PBAC 2006 i PBAC 2006a) i 2 rekomendacje negatywne (ZIN 2017, HAS 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność obu szczepionek. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość refundowania w przypadku szczepienia grup ryzyka (ZIN 2017) oraz niewystarczającą rzeczywistą korzyść (HAS 2015). Dodatkowo uwzględniono ocenę efektywności kosztowej wprowadzenia powszechnego programu szczepień przeciw rotawirusom w Irlandii (NCPE 2010).

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Brak.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Anh 2011** Anh DD, Carlos CC, Thiem DV, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix™) oral suspension (liquid formulation) when co-administered with expanded program on immunization (EPI) vaccines in Vietnam and the Philippines in 2006-2007. *Vaccine* 2011 Mar 3;29(11):2029-36.  
Anh 2011 – ClinicalTrials.gov - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345956>
- Araujo 2007** Araujo EC, Clemens SA, Oliveira CS, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May-Jun;83(3):217-24.
- Badanie 101555** Badanie 101555 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/101555#rs>
- Badanie 104021** Badanie 104021 - GSK Clinical Study Register - <https://www.gsk-studyregister.com/study/2753>
- Calnan 2016** Calnan M, Krishnarajah G, Duh MS, et al. Rotavirus vaccination in a Medicaid infant population from four US states: compliance, vaccination completion rate, and predictors of compliance. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 May 3;12(5):1235-43
- Dennehy 2005** Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jun;24(6):481-8.  
Dennehy 2005 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/005#ps>
- Dennehy 2006** Dennehy PH. A short report on the highlights of world-wide development of RIX4414: a North American experience comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine (RIX4414) in infants in the United States and Canada. *Vaccine*. 2006 May 1;24(18):3780-1.
- Justino 2012** Justino MC, Araújo EC, van Doorn LJ, et al. Oral live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix™) offers sustained high protection against severe G9P[8] rotavirus gastroenteritis during the first two years of life in Brazilian children. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012 Nov;107(7):846-53.
- Kawamura 2011** Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine*. 2011 Aug 26;29(37):6335-41.  
Kawamura 2011 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/107625#ps>
- Kerdpanich 2010** Kerdpanich A, Choekphaibut K, Watanaveeradej V. et al. Immunogenicity of a live-attenuated human rotavirus RIX4414 vaccine with or without buffering agent. *Human Vaccines* 2010; 26(6):3; 254-62.  
Kerdpanich 2010 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/103477#ps>  
Kerdpanich 2010 - ClinicalTrials.gov - <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00169455>
- Kim 2012** Kim JS, Bae CW, Lee KY, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Korean infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IV study. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jun;8(6):806-12.  
Kim 2012 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112269#ps>
- Lau 20131** Lau YL, Nelson EA, Poon KH, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Hong Kong children up to three years of age: a randomized, controlled trial. *Vaccine*. 2013 Apr 26;31(18):2253-9.
- Li 2014** Li RC, Huang T, Li Y, et al. Human rotavirus vaccine (RIX4414) efficacy in the first two years of life: a randomized, placebo-controlled trial in China. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Jan;10(1):11-8.  
Li 2014 – ClinicalTrials.gov - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01171963>  
Li RC, Huang T, Li Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the human rotavirus vaccine, RIX4414 oral suspension, when co-administered with routine childhood vaccines in Chinese infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Mar 3;12(3):785-93.
- Libster 2016** Libster R, McNeal M, Walter EB, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152603.
- Linhares 2006** Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, et al. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine*. 2006 May 1;24(18):3784-5.
- Omenaca 2012** Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):487-93.  
Omenaca 2012 – ClinicalTrials.gov - <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00420745>  
Omenaca 2012 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/106481#ps>
- Perez-Schael 2007** Perez-Schael I, Salinas B, Tomat M, et al. Efficacy of the human rotavirus vaccine RIX4414 in malnourished children. *Journal of infectious diseases* 2007; VL: 196; NO 4: 537-40.

- Phua 2005** Phua KB, Quak SH, Lee BW, et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S6-S16.  
Phua 2005 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/007#ps>  
Phua 2005 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00429481>  
Phua KB, Quak SH, Emmanuel S, et al. A short report on highlights of worldwide development of RIX4414: a Singaporean experience. *Vaccine.* 2006 May 1;24(18):3782-3.
- Phua 2008** Phua KB, Quak SH, Lim FS, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. *Ann Acad Med Singapore.* 2008 Jul;37(7):546-53.  
Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine.* 2009 Oct 9;27(43):5936-41.  
Phua 2009 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/028/029/030#ps>  
Phua 2009 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00197210>  
Phua 2009 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00329745>  
Phua 2009 - Phua KB, Lim FS, Quak SH, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of a Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Singaporean Infants. *Ann Acad Med Singapore.* 2016 Feb;45(2):44-50.
- Phua 2012** Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine.* 2012 Jun 22;30(30):4552-7.
- Rivera 2011** Rivera L, Peña LM, Stainier I, et al. Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain--a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine.* 2011 Nov 28;29(51):9508-13.  
Rivera 2011 - ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00396630>  
Rivera 2011 - GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/106260#ps>
- Rota-041** Rota-041 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/103478#ps>  
Rota-041 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00134732>
- Ruiz-Palacios 2007** Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Bautista-Márquez A, et al. Dose response and efficacy of a live, attenuated human rotavirus vaccine in Mexican infants. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):e253-61.
- Salinas 2005** Salinas B, Pérez Schael I, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Sep;24(9):807-16.
- Salinas 2005** Salinas 2005 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/006#ps>  
Salinas 2005 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00385320>
- Soares-Weiser 2019** Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 25;3:CD008521.
- Takeuchi 2014** Takeuchi M. Bayesian network meta-analysis suggests a similar effectiveness between a monovalent and a pentavalent rotavirus vaccine: a preliminary report of re-analyses of data from a Cochrane Database Systematic Review. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 May;10(5):1421-4.
- Tregnaghi 2011** Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, et al. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jun;30(6):e103-8.  
Tregnaghi 2011 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/444563/024#ps>  
Tregnaghi 2011 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00139347>
- Vesikari 2007** Ves kari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007 Nov 24;370(9601):1757-63.  
Ves kari 2007 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/102247/036#ps>  
Ves kari 2007 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00140686>  
Ves kari 2007 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/109810#ps>  
Ves kari 2007 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00420316>
- Vesikari 2010** Ves kari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine.* 2010 Jul 19;28(32):5272-9.
- Vesikari 2011** Ves kari T, Karvonen A, Bouckennooghe A, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 oral suspension (liquid formulation) in Finnish infants. *Vaccine.* 2011 Mar 3;29(11):2079-84.  
Ves kari 2011 – GSK Clinical Study Register - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/104480#ps>  
Ves kari 2011 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00137930>

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- 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
- ATAGI 2018** <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/rotavirus> [dostęp: 9.09.2019].
- CDC 2018** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018 - <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>. [dostęp: 9.09.2019].
- 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 28.08.2019]
- 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** Ves kari 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.
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé. ROTARIX and ROTATEQ, rotavirus vaccines. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. April 2015. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/rotarix\\_rotateq\\_summary\\_ct13564.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/rotarix_rotateq_summary_ct13564.pdf) [dostęp: 04.09.2019 r.]
- ISDA 2017** 58. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):e45-e80.
- PBAC 2006** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. Human Rotavirus Vaccine, lyophilised powder and solvent for oral administration, one mL dose, Rotarix®. November 2006. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/rotarix.pdf> [dostęp: 05.09.2019 r.]
- PBAC 2006a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. Rotavirus vaccine, live, oral liquid, pentavalent, 2 mL unit dose RotaTeq®. November 2006. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/rotavirus.pdf> [dostęp: 05.09.2019 r.]
- PHARMAC 2013** Pharmaceutical Management Agency. Immunisation Subcommittee of PTAC. Meeting held 6 March 2013. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-immunisation-subcommittee-minutes-2013-03-06.pdf> [dostęp: 04.09.2019 r.]
- PTN 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 15.08.2019]
- PTN 2019** Standardy opieki medycznej nad noworodkami w Polsce 2019. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Polskie Towarzystwo Neonatologiczne, 2019, 129-134.
- 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) – nieżytu żołądkowo-jelitowego wywołanego zakażeniem rotawirusem. Propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych w 2019 roku. Analiza Przypadków. Pediatria. 2/2018
- UK Department of Health 2015** UK Department of Health. Green Book, chapter 27b, v3.0: Rotavirus, 2015, pp. 329–342 - <https://www.gov.uk/government/publications/rotavirus-the-green-book-chapter-27b> [dostęp: 9.09.2019].
- WHO 2019** [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/) [dostęp 15.08.2019]
- ZIN 2017** Zorginstituut Nederland. Advies vaccins Rotarix® en Rotateq® bij de preventie van infecties met het rotavirus. 27-09-2017. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/2017/09/27/.pdf> [dostęp: 04.09.2019 r.]

#### Pozostałe publikacje

- ChPL Rotateq** Charakterystyka produktu leczniczego Rotateq. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.09.2019 r.]
- ChPL Rotarix** Charakterystyka produktu leczniczego Rotarix. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.09.2019 r.]
- Kuchar 2012** Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Szenborn L, Ołdak E. Rotawirusy jako czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych w Polsce - przegląd systematyczny z meta-analizą 11 badań. Przegl Epidemiol 2012; 66: 409-15.
- Martin 2008** Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. J ZUS Econ 2008; 11(3):471-484.
- NIZP-PZH** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” (odpowiednie roczniki) - [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)
- NIZP-PZH 2018** Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny). Lata 2007-2017. Dostępne online pod adresem: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#05](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05) Data ostatniego dostępu: 23.05.2019



- 
- Standaert 2016** Standaert B, Strens AD, Alwan A, Raes M. Medium- to Long-Term Impact of Rotavirus Vaccination on Hospital Care in Belgium: A 7-Year Follow-Up of the Rotavirus Belgium Impact Study (RotaBIS). *Infect Dis Ther* 2016;5(1):31-44.  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811837/pdf/40121\\_2015\\_Article\\_99.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811837/pdf/40121_2015_Article_99.pdf)  
[dostęp: 18.09.2019 r.]
- Tichopad 2016** Tichopad A, Mullerova J, Jackowska T, et al. Cost Burden of Severe Community-Acquired Rotavirus Gastroenteritis Requiring Hospitalization in the Czech Republic, Slovakia, Poland, and Hungary: A Retrospective Patient Chart Review. *Value Health Reg Issues*. 2016 Sep;10:53-60.
- van Damme 2007** Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis*. 2007 May 1;195 Suppl 1:S4-S16.

## 15. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. [redacted]. Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2019 r.

Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. [redacted]. Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2019 r.

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. [redacted]. Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2019 r.

Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. [redacted]. Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2019 r.

Załącznik 5. Strategie wyszukiwania Agencji.

Załącznik 6. Dane NFZ

Rok	A08.0		A09		A08.0 i A09	
	Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL)	Wartość refundacji [PLN]	Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL)	Wartość refundacji [PLN]	Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL)	Wartość refundacji [PLN]
2014	24 982	61 774 437	23 902	57 224 671	48 251	118 999 109
2015	23 475	58 364 495	25 479	61 455 355	48 336	119 819 850
2016	14 607	36 381 058	22 959	55 747 063	37 184	92 128 121
2017	22 332	55 572 787	20 142	48 320 201	42 021	103 892 988
2018	15 891	41 383 055	20 330	53 171 556	35 889	94 554 611
<b>Suma</b>	<b>100 832</b>	<b>253 475 832</b>	<b>108 104</b>	<b>275 918 846</b>	<b>202 761</b>	<b>529 394 678</b>

A08.0 – niezbyt jelitowy wywołany przez rotawirusy); A09 – biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu.