



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 RotaTeq**

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 MSD Polska Sp. z o.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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska 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

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

RT-PCR	metoda łańcuchowej reakcji polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją (ang. <i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>)
RV1	monowalentna szczepionka przeciw rotawirusowi (ang. <i>mono valent rotavirus vaccine</i>)
RV5	5-walentna szczepionka przeciw rotawirusowi (ang. <i>pentavalent rotavirus vaccine</i>)
RVGE	zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem (ang. <i>rotavirus gastroenteritis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	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.)
Ustawa o refundacji	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.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
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	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy.....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	51
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54

4.3.	Komentarz Agencji	56
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	57
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	78
8.	Uwagi do Programu Szczepień Ochronnych (PSO).....	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	89
14.	Źródła.....	90
15.	Załączniki.....	93

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.):

- przygotowanie rekomendacji dotyczącej oceny zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko rotawirusom

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, jedna dawka zawiera:
 - rotawirus typu G1 nie mniej niż 2,2 x 10⁶ IU;
 - rotawirus typu G2 nie mniej niż 2,8 x 10⁶ IU;
 - rotawirus typu G3 nie mniej niż 2,2 x 10⁶ IU;
 - rotawirus typu G4 nie mniej niż 2,0 x 10⁶ IU;
 - rotawirus typu P1A[8] nie mniej niż 2,3 x 10⁶ IU;
- Wnioskowane wskazanie:
„Czynne uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem”

Proponowana cena zbytu netto:

- Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml: ██████████

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

MSD VACCINS,
162 avenue Jean Jaurès,
69007 LYON, Francja

Wnioskodawca

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

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	RotaTeq, 1 tubka 2 ml, EAN: 05909990609277 RotaTeq, 10 tubek 2 ml, EAN: 05909990609284
Kod ATC	J07BH02 - szczepionki, szczepionki przeciwwirusowe
Substancja czynna	Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, jedna dawka zawiera: <ul style="list-style-type: none"> – rotawirus typu G1 nie mniej niż 2,2 x 106 IU; – rotawirus typu G2 nie mniej niż 2,8 x 106 IU; – rotawirus typu G3 nie mniej niż 2,2 x 106 IU; – rotawirus typu G4 nie mniej niż 2,0 x 106 IU; – rotawirus typu P1A[8] nie mniej niż 2,3 x 106 IU. <p>* reasortanty ludzko-bydlęce rotawirusa (żywe), wytwarzane w hodowli komórek linii Vero. ¹Jednostki infekcyjne (ang. Infectious Units) ²Jako dolna granica przedziału ufności (p = 0,95)</p>
Wnioskowane wskazanie	„Czynne uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem”
Dawkowanie	<p><u>Dzieci od urodzenia do 6. tygodnia życia</u> RotaTeq nie jest wskazany do stosowania w tej podgrupie dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RotaTeq u dzieci od urodzenia do 6. tygodnia życia.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni</u> Cykl szczepień składa się z trzech dawek. Pierwszą dawkę można podać w wieku od 6 tygodni, lecz nie później niż w 12. tygodniu życia. RotaTeq może być podawany przedwcześnie urodzonym niemowlętom pod warunkiem, że okres ciąży wynosił co najmniej 25 tygodni. Pierwszą dawkę szczepionki RotaTeq niemowlęta te powinny otrzymać co najmniej sześć tygodni po urodzeniu. Należy zachować przerwy między dawkami wynoszące przynajmniej 4 tygodnie. Zaleca się, aby trzydawkowy cykl szczepień podać przed ukończeniem 20.–22. tygodnia życia. W razie konieczności trzecią (ostatnią) dawkę można podać przed ukończeniem 32. tygodnia życia. Z powodu braku danych dotyczących zamiennego stosowania szczepionki RotaTeq z inną szczepionką przeciw rotawirusowi, zaleca się, aby niemowlętom, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki RotaTeq w celu uodpornienia przeciw rotawirusowi, podawać następne dawki tej samej szczepionki. W przypadku zaobserwowania lub przypuszczenia, że została połknięta niepełna dawka (np. dziecko wypluje lub zwróci szczepionkę) można powtórzyć dawkę podczas tej samej wizyty, jednakże nie było to badane w badaniach klinicznych. Jeśli problem się powtórzy, nie należy podawać dodatkowej dawki. Nie zaleca się podawania kolejnych dawek szczepionki po zakończeniu cyklu szczepień składającego się z 3 dawek.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 33 tygodni do 18 lat</u> RotaTeq nie jest wskazany do stosowania w tej podgrupie dzieci i młodzieży</p>
Droga podania	RotaTeq jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego. W żadnym wypadku nie należy wstrzykiwać szczepionki RotaTeq. RotaTeq może być podawany niezależnie od pokarmów, płynów lub mleka matki.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm immunologicznego działania szczepionki RotaTeq zapobiegającej wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem nie jest całkowicie poznany. W przypadku szczepionek przeciw rotawirusom jeszcze nie potwierdzono korelacji pomiędzy odpowiedzią immunologiczną a ochroną przed zachorowaniem. W fazie III badań u 92,5% do 100% osób, które otrzymały RotaTeq, po podaniu trzech dawek uzyskano istotne zwiększenie w surowicy poziomu IgA, skierowanej przeciw rotawirusom. Szczepionka wywołuje odpowiedź immunologiczną (tj. pojawienie się przeciwciał neutralizujących w surowicy krwi) na pięć ludzko-rotawirusowych białek wykazujących ekspresję na reasortantach (G1, G2, G3, G4 i P).

Źródło: ChPL RotaTeq

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 maja 2011 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	RotaTeq jest wskazany do czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. RotaTeq należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania preparatu RotaTeq

Źródło: ChPL RotaTeq.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

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 zakażeniom rotawirusami. Zestawienie wydanych przez Prezesa AOTMiT opinii w latach 2010-2019 przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Opinia Prezesa AOTMiT	Nazwa programu polityki zdrowotnej (PPZ)	Realizator programu	Opinia
2010			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		
2011			
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
2012			
211/2012	„Bec kowe po Grębocicku” gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
2013			
211/2013	„Bec kowe po Grębocicku” Gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
212/2013	„Bec kowe po Grębocicku” Gminy Grębocice	Gmina Grębocice	pozytywna
2014			
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
2015			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		
2016			
89/2016	Szczepienia ochronne przeciw pneumokokom, meningokokom, rotawirusom, mieszkańców gminy Polkowice”	Gmina Polkowice	pozytywna
2017			
-	AOTMiT nie opiniowała żadnego projektu PPZ ukierunkowanego na profilaktykę zakażeń rotawirusami		
2018			
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
2019 (do 30.VI.2019)			
-	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	Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	RotaTeq będzie dostępny w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO)
Poziom odpłatności	RotaTeq 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
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

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.

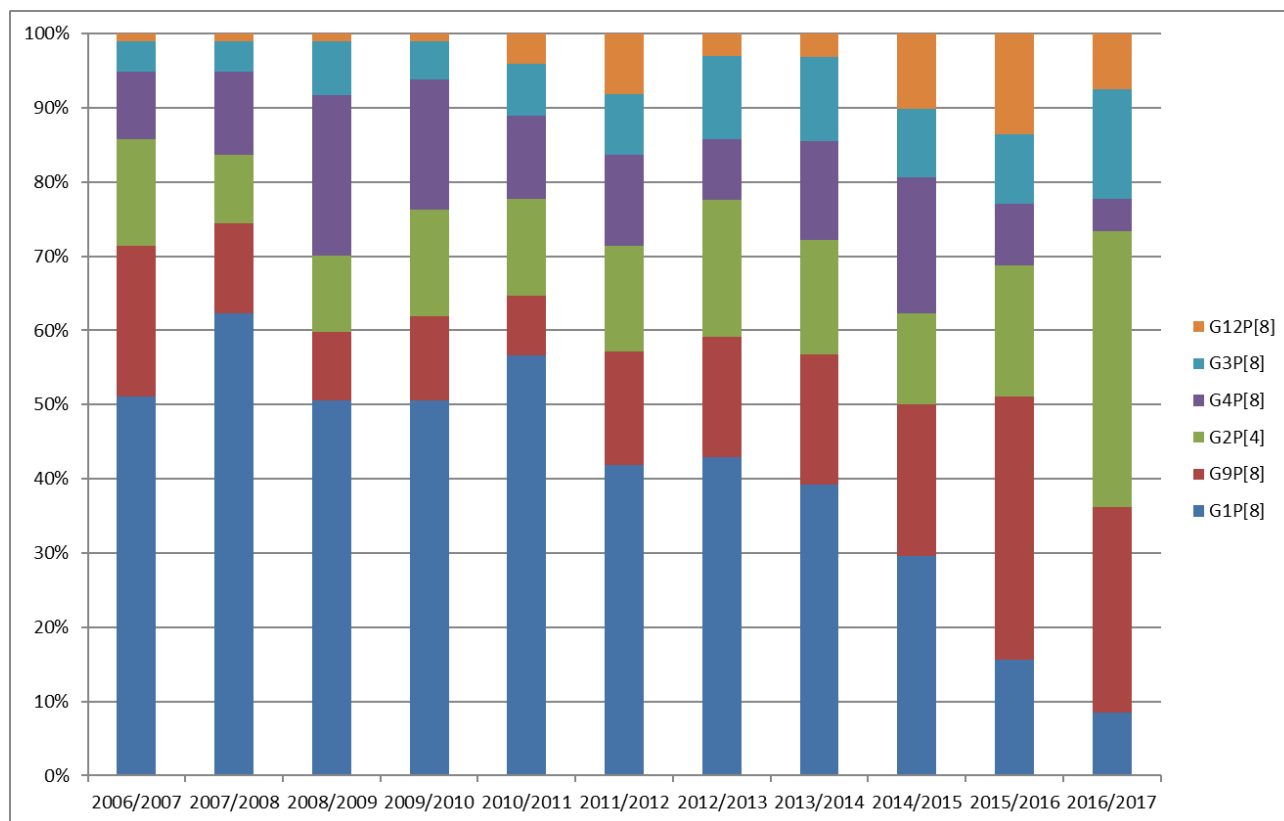
Rozpoznanie zapalenia żołądka i jelit następuje najczęściej na podstawie objawów klinicznych takich jak: gorączka (do 40°C), wymioty (często obfite), biegunka, brak łaknienia i ból brzucha. Ponadto w badaniach laboratoryjnych można zaobserwować zwiększoną liczbę białych krwinek krwi obwodowej. Utrata 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.

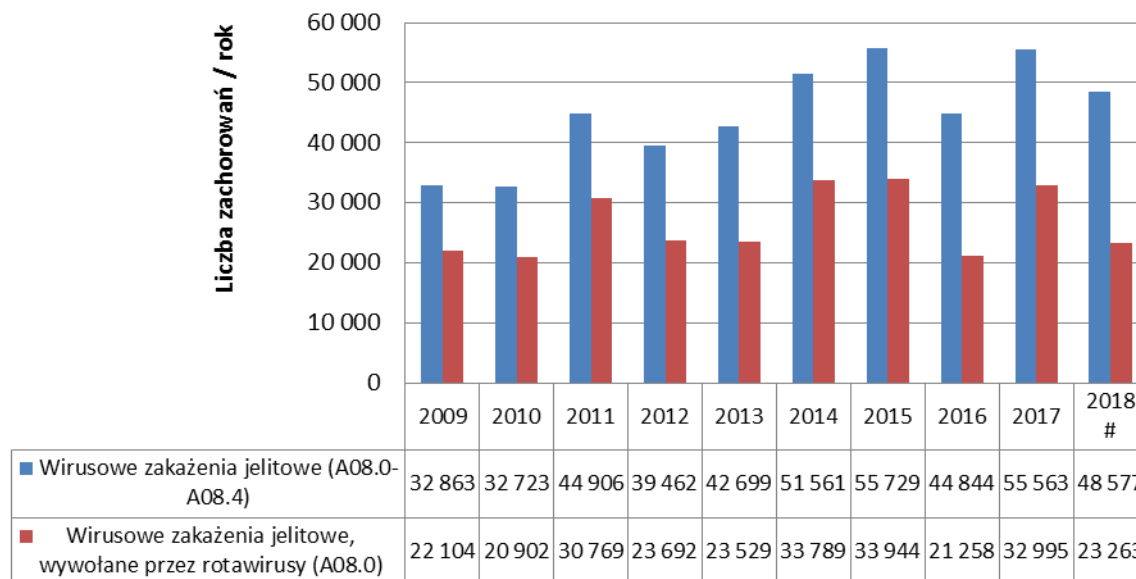
W Europie i innych państwach uprzemysłowionych, rotawirusowe zapalenia żołądka i jelit rzadko jest przyczyną zgonu ze względu na wysoki poziom opieki medycznej. Podobnie w Polsce bardzo sporadycznie odnotowuje się zgony z powodu nieżyty żołądkowo-jelitowego w populacji dzieci wieku 0-4 lata. W latach 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 po-pulacji 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.oidp.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.oidp.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. Przegł Gastroentero 2011;6(2):60-68); ChPL Rotarix; ChPL RotaTeq

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperci 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 nieżytu 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	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 https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/rot_a.pdf

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>hospitalizacji 89,7%. Dane znajdujące się w opracowaniach NFZ i NIZP-PZH pochodzą głównie z hospitalizacji – nie obejmują wizyt ambulatoryjnych. Rzeczywista zapadalność na nieżyt żołądkowo-jelitowy wywołany przez rotawirusy w Polsce jest dużo wyższa. Na podstawie danych raportowanych w innych krajach można założyć, że prawie każde dziecko <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
Wytyczne krajowe	
PTN 2019	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.
PTW 2019	<p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>5) Nie zalecamy rutynowej izolacji na oddziale szpitalnym dzieci zaszczepionych przeciwko RV (zalecenie silne).</p>
Wytyczne zagraniczne	
ATAGI 2018	<p>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 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 <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"> - wystąpienie reakcji alergicznych na pierwszą dawkę szczepionki - wystąpienie reakcji alergicznych na jakkolwiek składnik szczepionki - wglóbiecie w wywiadzie lub wrodzona anomalia, która może predysponować do wglóbiecia - ciężki złożony niedobór odporności (SCID). <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	1) Schemat 2-dawkowy (Rotarix): doustnie w 2. i 4. mies. życia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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 wglóbiecie 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: - HIV / AIDS lub jakiegokolwiek innej choroby, która wpływa na układ odpornościowy, - leczenia lekami takimi jak sterydy, - choroby nowotworowej lub terapii antynowotworowej (RTG lub leków)</p> <p>4) Uwarunkowania będące często błędnie postrzegane jako przeciwwskazania do szczepienia to: - wcześniactwo, - członkowie gospodarstwa domowego, którzy zostali poddani immunosupresji, - członkowie gospodarstwa domowego, którzy są w ciąży.</p>
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"> • szczepienia przeciw rotawirusom powinny być uwzględnione we wszystkich narodowych programach szczepień • wczesne podanie szczepionki jest zalecane, pierwsza dawka szczepionki powinna być podana najszybciej, jak ty ko 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 >24 miesięcy nie jest zalecane • szczepionki przeciwko rotawirusom można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami obecnymi w programie szczepień niemowląt • szczepionki przeciw rotawirusom są uważane za bezpieczne i dobrze tolerowane; istnieje jednak niskie ryzyko wystąpienia wglóbiecia po szczepieniu (około 1-2 na 100 000 zaszczepionych niemowląt) • 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 • należy zachować środki ostrożności, jeśli u dziecka w przeszłości występowały wady wglębne lub wady jelitowe, przewlekła choroba żołądkowo-jelitowa i ciężka ostra choroba • szczepienie należy odroczyć w przypadku występowania u dziecka ostrego zapalenia żołądka i jelit lub gorączki w umiarkowanej lub ciężkiej chorobie • 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)
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 wglóbiecia 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. Ekspertzy 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 wglóbiecia jelita).</p>
CPS 2017	<p>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 wglóbiecia jelita.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>4) Rodzice i opiekunowie niemowląt powinni zostać poinformowani o nieco wyższym czasowym ryzyku wystąpienia wglóbiecia, szczególnie w tydzień po otrzymaniu szczepionki przeciw rotawirusom. Wszystkie przypadki wglóbiecia należy zgłaszać.</p> <p>5) Lekarze powinni nadal opcjonować 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.</p>
ESPID 2014	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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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>
<p>ESPGHAN 2014</p>	<p>1) Rotawirus 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.</p> <p>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.</p> <p>2) Wysoka częstość odwodnień u niemowląt <6 miesięcy jest związany z większą ekspozycją na rotawirus (III, C, słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości). W krajach rozwijających się młody wiek (<6 miesięcy) jest związany z nasileniem i utrzymaniem się biegunki (II, B, silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>3) Podawanie szczepionki probiotycznej 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 <5 lat (I, A, słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>4) Leczenie doustnymi płynami glukozy-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>
<p>CEVAG 2013</p>	<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 wirusowi polio. Zaleca się rozpoczęcie szczepienia u dzieci w wieku od 6 do 12 tygodni, a zakończenie schematu szczepienia nie później niż w 6. miesiącu życia. Wcześniaki oraz dzieci narażone na kontakt z wirusem HIV powinny być szczepione zgodnie ze schematem stosowanym u dzieci zdrowych. Z kolei, dzieci z niedoborem odporności nie powinny być szczepione przeciwko rotawirusom.</p>
<p>UK Department of Health 2013 (Wielka Brytania)</p>	<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"> - niemowląt z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości na wcześniejszą dawkę szczepionki przeciw rotawirusom, - niemowląt z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości na którykolwiek ze składników szczepionki, - niemowląt przednim występowaniem włośnięcia, - niemowląt w wieku 24 tyg. lub starszym, - niemowląt z ciężkim złożonym zaburzeniem niedoboru odporności (SCID), - niemowląt z wadami przewodu pokarmowego, które mogą predysponować je do wystąpienia włośnięcia,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
	<p>- niemowląt z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy</p> <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 (AII).</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> <table border="1" data-bbox="411 1122 1468 1375"> <thead> <tr> <th>Zalecenie</th> <th>Poziom dowodów</th> <th>Siła dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rutynowe szczepienia szczepionką RotaTeq w wieku 2, 4 i 6 miesięcy lub szczepionką Rotarix® w wieku 2 i 4 miesiące</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Podawać niemowlętom karmionym piersią</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Podawanie z szczepionką z DTaP, szczepionką H b IPV, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Podawanie niemowlętom z łagodnymi chorobami, w tym zapaleniem żołądka i jelit</td> <td>I</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table> <p>I = dowody z randomizowanych badań kontrolowanych; II = dowód z innych badań epidemiologicznych; oraz III = opinia ekspertów. A = dobry dowód na poparcie zalecenia; B = rzetelny dowód na poparcie zalecenia; i C = niewystarczające dowody</p>	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
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														

RV-rotawirusy, RVGE-szczepionka przeciwko rotawirusom

Siła dowodów

I Mocne dowody z ≥ 1 systematycznego przeglądu, dobrze zaprojektowanych RCT

II Mocne dowody z ≥ 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 równoległe z innymi szczepieniami w programie szczepień, z wyjątkiem szczepienia przeciwko wirusowi polio. Szczepienie wcześniaków i dzieci narażonych na kontakt z wirusem HIV powinno odbywać się podobnie do szczepienia dzieci zdrowych. Nie zaleca się stosowania szczepionki u dzieci z niedoborem odporności.

Ponadto odnaleziono Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZE ds PSO) 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. Otrzymano 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			
Prof. dr hab. Ewa Helwich – Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii					
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
Prof. dr hab. Teresa Jackowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii					
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 biegunce rotawirusowej w roku sprawozdawczym wynosiła 97 937 (VCR 25%). Rodzice pokrywają całkowity koszt szczepionki. Dane o ilości sprzedanych produktów może posiadać firma farmaceutyczna MSD	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.	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 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>]
Szczepionka Rotarix Szczepionka żywa, atenuowana	Publicznie dostępne dane dotyczące wszczepialności (ang. Vaccine coverage rate, VCR) przeciwko rotawirusom nie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii spodziewana wyszczepialność przeciwko rotawirusom	Cena rynkowa za schemat szczepienia: ~600 PLN (2 dawki)	Jeden szczep ludzki rotawirusa: G1P(8)	Patrz pkt. 12 b)

	<p>odnoszą się do konkretnego produktu medycznego. Wg raportu NIZP-PZH „Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 r.” liczba zaszczepionych dzieci przeciwko biegunce 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>będzie na poziomie pozostałych szczepień ujętych w PSO. Jediną obecnie barierą w szczepieniu jest koszt szczepionki, a nie akceptowalność.</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
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<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 wahają 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 rotawirusom, gdyby były one bezpłatne dla rodziców, wpisane na listę szczepień obowiązkowych. [https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/06/KANTAR-POLSKA_Wyniki-badania-dotycz%C4%85cego-rotawirus%C3%B3w.pdf]. 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).</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>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.</p>	<p>Bezpłatne powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom w ramach PSO 2020</p>
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku		<p>Nie widzę problemów z wdrożeniem szczepienia. Obie szczepionki są doustne, nie wpłyną na zmniejszenie akceptowalności innych szczepień.</p>

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
ze stosowaniem ocenianej technologii.		
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		Nie widzę potencjalnych możliwości do popełnienia nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z ocenianą technologią.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<p>Wg raportu ekspertów ECDC 2017 do grup ryzyka zakażeń rotawirusowych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci urodzone przedwcześnie; - niemowlęta zamieszkujące z innymi dziećmi w wieku <24 m-cy; - dzieci przebywające w żłobkach <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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), https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.013)</p> <p>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.</p> <p>USA i Kanada – zalecają szczepienie przeciw rotawirusom wyłącznie po opuszczeniu oddziału intensywnej terapii, z powodu ryzyka przeniesienia wirusa na inne hospitalizowane dzieci.</p> <p>Kontrowersje wzbudzają także szczenięcia dzieci z przebyłym martwiczym zapaleniem jelit oraz z 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> <ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 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>Na ocenianej technologii mogą bardziej skorzystać dzieci przedwcześnie urodzone, pacjenci ze szczególnych grup ryzyka, u których narażenie na infekcje rotawirusowe może wpływać na pogorszenie stanu ze względu na współistniejące choroby.</p> <p>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 zakażenie 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.</p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają	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)	Populacja pacjentów z bezwzględny przeciwskazaniem do szczepienia (zaburzenia odporności, wady przewodów pokarmowego) oraz niemowlęta powyżej 32 tyg. życia (zgodnie z rejestracją szczepionki ROTATQ) lub niemowlęta

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
ze stosowania ocenianej technologii?		powyżej 24 tyg. życia z(godnie z rejestracją szczepionki ROTARIX).
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?	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. 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 politykazdrowotna.com pod redakcją Aleksandry Kurowskiej.	
Proszę wskazać, czy istnieją klinicznie istotne różnice pomiędzy produktami leczniczymi Rotarix i Rotateq, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa?	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 Ochrona utrzymuje się co najmniej 3 – 4 lata, a więc w okresie największego ryzyka Mrukowicz J.: Medycyna Praktyczna Szczepienia, 2014, 4	Brak jest badań klinicznych head-to-head porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa dla obu szczepionek: Rotarix i Rotateq. W ocenie skuteczności klinicznej danej szczepionki ważnym aspektem są aktualnie dostępne europejskie dane epidemiologiczne oraz dystrybucja i zmienność genotypów rotawirusa. 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. [Raport EUROROTANET 2017, https://www.eurorotinet.com/wp-content/uploads/2019/03/EuroRotaNet_report-Sept_2017_Final.pdf]
Proszę określić, jaki odsetek dzieci poddawanych szczepieniu przeciwko rotawirusom: a) obecnie korzysta ze szczepionki: - Rotarix - Rotateq b) skorzystałyby ze szczepionki w przypadku jej finansowania w ramach PSO: - Rotarix - Rotateq	Nie dysponuję takimi danymi Prawdopodobnie ok. 90% populacji	Publicznie dostępne dane dotyczące wszechpialności (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 biegunce rotawirusowej w roku sprawozdawczym wynosiła 97 937 (VCR 25%). 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” [https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/06/KANTAR-POLSKA_Wyniki-badania-dotycz%C4%85cego-rotawirus%C3%B3w.pdf]. W Polsce akceptacja szczepienia i wyszczepialność jest wysoka, jeżeli szczepienie znajduje się na liście szczepień obowiązkowych w PSO. 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 pełnokomórkowej przeciwko

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
		krztuścowi, około 60-70% rodziców wybiera pełnopłatną szczepionkę acelularną (o lepszym profilu bezpieczeństwa) pięcio- lub sześciowalentna.
Inne uwagi.	-	<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.</p> <p>(HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS 2018, VOL. 14, NO. 4, 1027–1034 https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1412019)</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 RotaTeq) 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
brak szczepienia/placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby	<p>„Wskazaniem rejestracyjnym szczepionki przeciwko rotawirusom, żywej RotaTeq® jest czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.</p> <p>Według wytycznych postępowania nie istnieje skuteczna terapia doraźna w leczeniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Szczepienia profilaktyczne stanowią jedyną skuteczną formę profilaktyki zakażenia rotawirusem. Obecnie w Polsce nie jest finansowana żadna szczepionka przeciwko rotawirusom.</p> <p>W związku z powyższym komparatorem dla szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq® jest placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.”</p>	<p>Wybór braku szczepienia/placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby jako komparatorów uznano za zasadny.</p> <p>Jako komparatory dla RotaTeq w polskich warunkach należy przyjąć brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Jednakże według analityków ze względu na dostępność na rynku szczepionki przeciwko rotawirusom Rotarix i jej duży udział w rynku użyteczne byłoby uwzględnienie ww. szczepionki jako dodatkowy komparator.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki przeciw rotawirusowi RotaTeq stosowanej w celu zapobiegania występowaniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Populację docelową stanowią niemowlęta z populacji ogólnej w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni, u których pierwsza dawka szczepionki zostanie podana nie później niż w 12. tygodniu życia. W ramach analizy klinicznej szczepionka przeciw rotawirusowi RotaTeq® zostanie porównana z placebo lub brakiem szczepienia rozumianymi jako 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"> Niemowlęta w wieku od 6. do 32. tygodnia życia z państw o poziomie umieralności: A, B i C wg klasyfikacji WHO*. Wiek dzieci w momencie podania pierwszej dawki szczepionki nie może przekraczać 12 tygodni. 	<ul style="list-style-type: none"> Niemowlęta z państw o wysokim poziomie umieralności: D i E wg klasyfikacji WHO**. 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Pięciowalentna szczepionka przeciw rotawirusowi (RV5) dawkowana zgodnie z ChPL. 	<ul style="list-style-type: none"> Inna szczepionka przeciwko rotawirusowi. 	Zgodnie z ChPL RotaTeq
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Placebo oraz brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> Inna szczepionka przeciwko rotawirusowi. 	Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o różnym stopniu nasilenia, Zapalenie żołądka i jelit o dowolnej etiologii (wywołane przez rotawirusy lub jakąkolwiek inną przyczynę) oraz o różnym stopniu nasilenia, Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej/wizyty w placówkach lecznictwa otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej/wizyty w placówkach lecznictwa otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii, Zgony, Poważne zdarzenia niepożądane, m.in. wgłobienie jelita, 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność, Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia. 	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie cyklu szczepień, Inne zdarzenia niepożądane i działania niepożądane szczepionki. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, Badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dla > 20 pacjentów, Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne bez randomizacji, Badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków dotyczące ≤ 20 pacjentów, Przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny, Artykuły przeglądowe i poglądowe. 	Brak uwag
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w formie pełno-tekstowej, Badania nieopublikowane, których wyniki dt. skuteczności lub bezpieczeństwa RV5 zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> Raporty badań klinicznych, Listy do redakcji, Doniesienia konferencyjne, Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2014 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych). 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku angielskim i polskim, niemieckim i francuskim 	<ul style="list-style-type: none"> Publ kacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski. 	Brak uwag

* m.in.: USA, Argentyna, Brazylia, Meksyk, Tajlandia, Grecja, Belgia, Rumunia, Turcja, Litwa, Ukraina, Oman, Tunezja, Australia, Japonia, Malezja, Chiny, Wietnam

** m.in.: Angola, Gambia, Nigeria, Senegal, Etiopia, Kenia, Uganda, Zambia, Boliwia, Peru, Indie, Nepal, Afganistan, Sudan, Jemen

Komentarz AOTM 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 RV5 (RotaTeq) w populacji najbardziej zbliżonej poziomem umieralności do populacji Polski. Informację na temat wskaźników umieralności w poszczególnych państwach zaczerpnięto z dokumentu opublikowanego na stronie WHO „List of Member States by WHO region and mortality stratum”. Światowa Organizacja Zdrowia dokonała podziału państw członkowskich na 5 grup (A, B, C, D i E) na podstawie wskaźników umieralności dzieci do lat 5 oraz mężczyzn w wieku 15-59 lat z 1999 roku. Z przytoczonego dokumentu wynika, że poziom umieralności w Polsce wg klasyfikacji WHO wynosi B, natomiast wśród państw europejskich wyróżnia się kraje o poziomach umieralności: A, B i C (państwa o bardzo niskiej/niskiej umieralności dzieci do lat 5). Do państw o poziomie umieralności D i E, należą państwa o wysokiej umieralności dzieci do lat 5 (m.in. wszystkie państwa afrykańskie, Boliwia, Haiti, Indie, Nepal, Afganistan, Irak, Sudan).

Zdaniem Wnioskodawcy ograniczenie się w niniejszej analizie wyłącznie do wyników badań przeprowadzonych w państwach o poziomie umieralności B, ze względu na małą dostępność takich danych, nie dałoby wiarygodnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RV5 (RotaTeq). Natomiast włączenie do analizy badań przeprowadzonych w państwach o poziomie umieralności D i E, skutkowałoby uwzględnieniem przy ocenie skuteczności RV5 czynników o dużym wpływie na życie dzieci w powyższych państwach, ale obserwowanych sporadycznie w Polsce (m.in. HIV/AIDS, niedożywienie, złe warunki sanitarne). Stąd Wnioskodawca przyjął, że populację będą stanowiły niemowlęta z państw o poziomie umieralności odpowiadającym państwom europejskim, czyli A, B i C.

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:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Jako datę wyszukiwania podano 10 maja 2019 r.

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 odnaleźli dodatkowe badanie Libster 2016 porównujące immunogenności jaką uzyskano 1 miesiąc po ostatniej dawce szczepionki RV1 i RV5, odsetek dzieci seropozytywnych (immunoglobulina rotawirusowa A $\geq 20U / ml$) oraz bezpieczeństwo.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność szczepionki przeciw rotawirusom RotaTeq ze szczepionką Rotarix.

Do raportu Wnioskodawca włączył 9 badań klinicznych (w tym 2 badania nieopublikowane (NCT00092456, NCT00953056), we wszystkich badaniach komparatorem RV5 było placebo.

Badania RCT:

- ✓ Block 2007,
- ✓ Iwata 2013,
- ✓ Kim 2009,
- ✓ Mo 2017,
- ✓ Vesikari 2006,
- ✓ Zaman 2010,
- ✓ Ciarlet 2009,
- ✓ NCT00092456,
- ✓ NCT00953056.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

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

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Włączone do analizy skuteczności				
<p>Mo 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme R&D (China) Co.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, • podwójnie zaślepienie • okres obserwacji: 1 sezon epidemiczny (6 miesięcy), a następnie co dwutygodniowy wywiad telefoniczny z opiekunem na temat ewentualnego pojawienia się biegunki, wymiotów czy hospitalizacji (około 2 miesiące) • typ hipotezy: b.d. 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 doustne dawki szczepionki przeciw rotawirusowi RotaTeq® podane w odstępie około 4-tygodniowym (N=2020) • placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji (2020) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przebyte: choroby jamy brzusznej wywołane z wad wrodzonych, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, wgłobienie jelita, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju, operacje jamy brzusznej, upośledzenie funkcji immunologicznych, przebyte szczepienie przeciw rotawirusowi, aktywna choroba przewodu pokarmowego potwierdzona klinicznie, ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami, transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych, gorączka (temperatura pod pachą $\geq 37,5$ °C) w czasie podawania szczepionki lub w ciągu ostatnich 24 godzin</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RotaTeq N=2020 • placebo N=2020 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność szczepionki RV5 przeciw zapaleniu żołądka i jelit wywołanym rotawirusem, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo. <p>Ostre zapalenie żołądka i jelit definiowano jako ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24h lub silne wymioty. Próbkę kału należało pobrać nie później niż w ciągu 7 dni, a najlepiej w ciągu 3 dni. Antygen rotawirusa w próbce kału wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego. Dzięki szczep rotawirusa potwierdzano metodą RT-PCR, przez identyfikację genotypu VP6. Genotypy G (VP7) i P (VP4) oznaczano opisaną metodą RT-PCR. Jeśli zidentyfikowano przypadek ostrego zapalenia żołądka i jelit w próbce kału pobranej w ciągu 7 dni po pojawieniu się objawów choroby przypadek ten uznany był jako rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit. Nasilenie objawów choroby oceniano wg systemu oceny klinicznej Vesikari, gdzie wynik ≥ 11 świadczący o ciężkim przebiegu choroby. Do oceny stopnia nasilenia objawów choroby wykorzystano również skalę Clarka, w której wynik ≥ 17 oznacza ciężkie nasilenie objawów choroby.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo obejmujące wszystkie zdarzenia i działania niepożądane, które wystąpiły w ciągu 30 dni po podaniu każdej dawki szczepionki/placebo; • Skuteczność szczepionki RV5 przeciw ciężkiemu rotawirusowemu zapaleniu żołądka i jelit, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo; • Skuteczność szczepionki RV5 przeciw rotawirusowemu zapaleniu żołądka i jelit o ciężkim i dowolnym stopniu nasilenia wywołanym genotypami rotawirusa zawartymi w szczepionce, które wystąpiło co najmniej po 14 dniach od podania 3 dawki szczepionki/placebo.

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Block 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (27 ośrodków w USA i 3 w Finlandii), dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepione, 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 wglębienia jelita dokumentowano do końca trwania badania) typ hipotezy: superiority 	<ul style="list-style-type: none"> 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2 ml zawiera ok. 1,1x10⁷ jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych (co 28-70 dni), placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<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"> 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); przebyte: choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wglębienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit; podejrzanie lub stwierdzenie upośledzenia funkcji immunologicznych; gorączka w dniu podania szczepionki; wcześniejsze szczepienie przeciwko rotawirusom; przewlekła biegunka; zaburzenia prawidłowego rozwoju. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rotateq N=651, Placebo N=661 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o dowolnym nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo; <p>Chorobę diagnozowano wg kryteriów:</p> <p>a) ≥ 3 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"> 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; Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P[8], G6 i P[5] (szczep rotawirusa cieląt WC3 posiada serotyp G6 i genotyp P[5]) oraz immunoglobulin A przeciwwirusowych; Serokonwersja; Bezpieczeństwo, w tym poważne zdarzenia niepożądane.
<p>Iwata 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (32 ośrodki w Japonii), dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepione, okres obserwacji: jeden sezon epidemiczny; mediana czasu obserwacji wynosiła 191 dni w grupie RV5 i 189 dni w grupie placebo; okres oceny bezpieczeństwa wynosił 7 i 14 dni po każdej dawce 	<ul style="list-style-type: none"> 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (2 ml) podawane w odstępach 28-70 dniowych, pierwsza dawka podana między 6-12 tyg. życia dziecka, 3 dawka podana przed ukończeniem 32. tyg. życia, placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia pochodzenia japońskiego, które nie otrzymały wcześniej ani jednej dawki szczepionki przeciwko rotawirusom;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przebyte: choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wglębienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju, czynna choroba przewodu pokarmowego; otrzymanie doustnej szczepionki przeciwko wirusowi polio (OPV) lub szczepionki przeciwko gruźlicy Bacillus Calmette - Guerin (BCG) w ciągu 27 dni przed podaniem pierwszej dawki szczepionki lub 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym (G1, G2, G3, G4 oraz serotypy G związane z P1A np.: G9), które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo. <p>Chorobę diagnozowano wg kryteriów: ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24h i/lub silne wymioty oraz detekcja rotawirusa typu dzikiego w próbce kału uzyskanej w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów choroby (obecność antygeny rotawirusa potwierdzano za pomocą testu immunoenzymatycznego, a serotypy rotawirusa identyfikowano metodą RT-PCR).</p>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>szczepionki (poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem, zgony oraz wgłobienia jelita dokumentowano przez cały okres trwania badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: superiority 		<p>placebo, zgodnie z japońskimi wytycznymi szczepień ochronnych;</p> <ul style="list-style-type: none"> poza OPV i BCG nie było przeciwskażeń co do innych szczepień ochronnych podczas trwania badania; <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rotateq N=381, Placebo N=381 	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły do 14 dni po podaniu każdej z dawek szczepionki. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem serotypem szczepionkowym rotawirusa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz wyłącznie ciężkim nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo oceniane w skali Clark'a; Zapalenie żołądka i jelit wywołane przez naturalnie występujący szczep rotawirusa (bez względu na serotyp), które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki; Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit (RVGE) wywołane przez serotyp szczepionkowy wymagające pomocy lekarskiej; Objawy odwodnienia lub konieczność podania terapii nawadniającej podczas epizodu RVGE wywołanego serotypem szczepionkowym.
<p>Vesikari 2006 Źródło finansowania: Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (11 państw: Belgia, Kostaryka, Finlandia, Niemcy, Gwatemala, Włochy, Jamajka, Meksyk, Portoryko, Szwecja, Tajwan, USA), dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, okres obserwacji: większość pacjentów była obserwowana przez jeden sezon epidemiczny, część obserwowano przez 2 sezony; okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 7 i 42 dni po każdej dawce szczepionki; immunogenność oceniono 14 dni po 3 dawce szczepionki (poważne działania 	<ul style="list-style-type: none"> 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2 ml zawiera od $6,7 \times 10^7$ do $12,4 \times 10^7$ jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niemowlęta, które otrzymały szczepionkę przeciwko wirusowi polio w ciągu 42 dni przed planowaną pierwszą dawką szczepionki Rotateq, lub które miały otrzymać szczepionkę w trakcie trwania badania (podanie innych zarejestrowanych szczepionek zalecanych dzieciom było dozwolone);</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rotateq N=34644 (skuteczność oceniano w N=2841), Placebo N=34630 (skuteczność oceniano w N=2845) 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wgłobienia jelita, które wystąpiło do 42 dni od podania szczepionki/placebo; <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o dowolnym nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo podczas pierwszego sezonu epidemicznego. Chorobę diagnozowano wg kryteriów: ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24h lub silne wymioty oraz potwierdzona obecności antygenu rotawirusa testem immunoenzymatycznym w próbce kału uzyskanej w ciągu 14 dni od wystąpienia objawów choroby. Serotypy rotawirusa identyfikowano metodą RT-PCR. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o dowolnym nasileniu, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo podczas drugiego sezonu epidemicznego. Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem genotypów G1-G4 o ciężkim nasileniu objawów oraz o nasileniu umiarkowanym do

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>niepożądane związane ze szczepieniem, zgony oraz wglębienia jelita dokumentowano przez rok po pierwszej dawce szczepionki)</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority dla skuteczności, noninferiority dla bezpieczeństwa 			<p>ciężkiego, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem wymagające hospitalizacji/wizyty w oddziale pomocy doraźnej, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo; • Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P[8] i przeciwwirusowych IgA; • Nasilenie choroby oceniano w skali Clarka.
<p>Zaman 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe (b.d. na temat liczby ośrodków, Wietnam), • dwuramienne, • randomizowane, • podwójnie zaślepienie, • okres obserwacji: mediana czasu obserwacji mierzzonego • od 14. dnia po podaniu 3 dawki szczepionki/placebo wyniosła 496 dni; ostre epizody choroby układu pokarmowego dokumentowano do zakończenia badania; okres oceny bezpieczeństwa wynosił 14 dni po każdej dawce szczepionki (poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem oraz zgony dokumentowano do końca trwania badania) • typ hipotezy: superiority 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2 ml. zawiera ok. 2×10^7 jednostek infekcyjnych w reasortant rotawirusa) podane ok. 6., 10. i 14. tygodnia życia dziecka • placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> niemowlęta między 4 a 12 tygodniem życia;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kliniczne objawy aktywnej choroby układu pokarmowego; • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub planowany udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 6 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki szczepionki Rotateq/placebo; • podanie innych zarejestrowanych szczepionek zalecanych dzieciom, również przeciwko wirusowi polio, było dozwolone; <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rotateq N=450, • Placebo N=450 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o dowolnym serotypie, które wystąpiło co najmniej 14 dni po 3 dawce szczepionki/placebo. <p>Chorobę definiowano jako ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24h lub silne wymioty. Antygen rotawirusa w próbce kału wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego. Dzięki szczep rotawirusa potwierdzano metodą RT-PCR, przez identyfikację genotypu VP6. Nasilenie objawów choroby oceniano wg skali zmodyfikowanej przez Vesikari.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o dowolnym nasileniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o nasileniu objawów >15 i >19 punktów w skali zmodyfikowanej przez Vesikari; • Ciężkie rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit z podziałem na serotyp rotawirusa; • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem, które wystąpiło pomiędzy dawkami szczepionki; • Ciężkie zapalenie żołądka i jelit o dowolnej etiologii; • Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem z wynikiem ≥ 17 w skali Clark'a; • Immunogenność pod kątem antygenów specyficznych wobec ludzkich serotypów rotawirusa G1-G4, P1A[8] oraz immunoglobulin A przeciwwirusowych; • Bezpieczeństwo, w tym poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Włączone do analizy bezpieczeństwa				
<p>Ciarlet 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (26 ośrodków w Austrii, Belgii, Niemczech), dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepione, okres obserwacji: cena immunogenności do 42±3 dni po ostatniej dawce szczepionki; okres oceny bezpieczeństwa wynosił 7 i 14 dni po każdej dawce szczepionki (poważne zdarzenia niepożądane, w tym wgłobienia jelita dokumentowano do końca trwania badania) typ hipotezy: noninferiority 	<ul style="list-style-type: none"> 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2-ml. zawiera ok. 1,0x10⁸ jednostek infekcyjnych) + 3 dawki szczepionki sześciowalentnej (Infanrix Hexa, 0,5 ml). Szczepionki podano w 2, 3 i 4 miesiącu życia dzieci (przerwy między dawkami wynosiły 4-6 tyg.) placebo + 3 dawki szczepionki sześciowalentnej (Infanrix Hexa, 0,5 ml) dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<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"> przebyte: choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju, napady padaczkowe; niemowlęta urodzone przez kobiety z wynikiem pozytywnym dla antygenu wirusowego HBsAg; podejrzanie lub stwierdzenie upośledzenia funkcji immunologicznych; aktywna choroba przewodu pokarmowego potwierdzona klinicznie; otrzymanie przed rozpoczęciem badania szczepionki przeciwko rotawirusom, wirusowi polio, tężcowi, ksztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i Hib; temperatura mierzona w odbycie powyżej 38,1 C w momencie szczepienia; <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rotateq N=201 Placebo N=202 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Immunogenność szczepionki Rotateq i szczepionki sześciowalentnej (Infanrix Hexa) podawanych jednocześnie.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki.</p>
<p>Kim 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (8 ośrodków w Korei Południowej), dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepione, okres obserwacji: okres oceny immunogenności wynosił 14 dni po podaniu 3. dawki szczepionki; okres oceny bezpieczeństwa wynosił 14 i 42 dni po każdej dawce szczepionki typ hipotezy: noninferiority 	<ul style="list-style-type: none"> 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2 ml zawiera ok. od 6,9x10⁷ do 8,6x10⁷ jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia pochodzenia koreańskiego;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niemowlęta, które otrzymały lub miały otrzymać doustną szczepionkę przeciwko wirusowi polio w dowolnym momencie trwania badania lub na 42 dni przed pierwszą dawką szczepionki Rotateq (nie było przeciwskażeń co do innych szczepień ochronnych podczas trwania badania); w wywiadzie: wrodzone choroby brzucha, wgłobienia jelita, operacje jamy brzucha, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit; trwająca przewlekła biegunka lub stwierdzone zaburzenia prawidłowego rozwoju; aktywna choroba przewodu pokarmowego potwierdzona klinicznie; <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rotateq N=115 Placebo N=63 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P1A i przeciwwirusowych IgA.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki.</p>

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>NCT00092456 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (10 ośrodków w USA), dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepione, okres obserwacji: okres oceny immunogenności wynosił 42 dni po podaniu 3 dawki szczepionki; okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 42 dni po każdej dawce szczepionki, typ hipotezy: b.d. 	<ul style="list-style-type: none"> 3 doustne dawki szczepionki Rotateq podawane w odstępach 4-10 tygodniowych (28-70-dniowych) z każdej szarży; Szarża 1 ~8,81x10⁷ jednostek infekcyjnych/dawkę; Szarża 2 ~8,01x10⁷ jednostek infekcyjnych/dawkę; Szarża 3 ~6,91x10⁷ jednostek infekcyjnych/dawkę; placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<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"> przebyte choroby jamy brzusznej wynikające z wad wrodzonych, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju; podjęzienie lub stwierdzenie upośledzenia funkcji immunologicznych; gorączka w dniu podania szczepionki; przebyte szczepienie przeciwko rotawirusom; <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rotateq szarża 1 N=226; szarża 2 N=225; szarża 3 N=229 Placebo N=113 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P1A[8] i przeciwwirusowych IgA</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki</p>
<p>NCT00953056 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> jednoośrodkowe (Chiny), dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepione, okres obserwacji: okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 14 dni po każdej dawce szczepionki typ hipotezy: b.d. 	<ul style="list-style-type: none"> 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (2 ml) podane w odstępach 28-70-dniowych; 3 dawka podana przed ukończeniem przez dziecko 32. tygodnia życia, placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia pochodzenia chińskiego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie żywych szczepionek na 14 dni przed i po szczepionce Rotateq/placebo; przebyte szczepienie przeciwko rotawirusom; podwyższona temperatura, temperatura mierzona pod pachą $\geq 37,1$ C na 24h przed podaniem szczepionki Rotateq/placebo; przebyte lub trwające choroby układu pokarmowego; upośledzenie odporności. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rotateq N=24, Placebo N=24 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Obecność antygenów szczepionkowych rotawirusa w kale pomiędzy 3 a 7 dniem po każdej dawce szczepionki/placebo (obecność antygenów potwierdzono testem immunoenzymatycznym; genotyp rotawirusa VP6 potwierdzono metodą PCR).</p>

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 opisanej w Cochrane Handbook.

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

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Block 2007	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Ciarlet 2009	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Iwata 2013	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Kim 2008	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Mo 2017	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
NCT00092456	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
NCT00953056	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Vesikari 2006 (badanie REST)	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Zaman 2010	niskie	niskie	niskie	nieznane	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. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Block 2007	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem, schemat randomizacji wygenerowano komputerowo	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Na placebo składała się ten sam roztwór (bufor cytrynianowy), co w przypadku interwencji z wyłączeniem szczepów reasortantów rotawirusów i śladowych ilości trypsyny.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów oraz powody dla których zostali oni wykluczeni z badania.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
Ciarlet 2009	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem, brak informacji o metodzie randomizacji	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak opisu metody zaślepienia badaczy i pacjentów.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób.*	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
Iwata 2013	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem, schemat randomizacji wygenerowano komputerowo	Badanie podwójnie zaślepienie przy użyciu kodu randomizacji	Szczepionka składała się z pięciu szczepów reasortantów ludzko-bydłęcych (G1, G2, G3, G4 i P1A) zawieszonych	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
			w 2 mL stabilizującego roztworu buforowego. Na placebo składał się ten sam roztwór z wyłączeniem szczepów reasortantów rotawirusów				
Kim 2008	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem, brak informacji o metodzie randomizacji	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Roztwór doustnej szczepionki i placebo były nie do odróżnienia.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób.*	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
Mo 2017	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem, schemat randomizacji wygenerowano komputerowo	Badanie podwójnie zaślepione. Pacjentom rozpoczynającym badanie przypisywano najniższy dostępny numer randomizacji z odpowiedniego harmonogramu alokacji.	Szczepionka składała się z pięciu szczepów reasortantów ludzko-bydłęcych (G1, G2, G3, G4 i P1A) zawieszonych w 2 mL stabilizującego roztworu buforowego. Na placebo składał się ten sam roztwór z wyłączeniem szczepów reasortantów rotawirusów.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
NCT00092456	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepione, brak opisu metody zaślepienia badaczy i pacjentów.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
NCT00953056	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepione, brak opisu metody zaślepienia badaczy i pacjentów.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
Vesikari 2006 (badanie REST)	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem, brak informacji o metodzie randomizacji	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Roztwór doustnej szczepionki i placebo były nie do odróżnienia.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób. (supp)	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Zaman 2010	Randomizacja z podwójnym zaślepieniem, schemat randomizacji wygenerowano komputerowo	Badanie podwójnie zaślepienie. Odpowiednio oznaczone numerami przydziałów zestawy szczepionek i placebo zostały dostarczone do ośrodków docelowych. Ośrodki zostały odpowiednio poinstruowane do przypisania numerów przydziału pacjentom w kolejności w jakiej byli zapiani.	Placebo miało ten sam skład co szczepionka, z wyłączeniem antygenów wirusowych.	Badanie podwójnie zaślepienie, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

*Dane te dostępne są na stronie clinicaltrials.gov.

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Do analizy klinicznej włączono 5 przeglądów literatury (badań wtórnych) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pięciowalentnej szczepionki RV5. Trzy przeglądy zostały ocenione na przeglądy wysokiej jakości, dwa uzyskały ocenę umiarkowaną, a jeden przegląd ocenę niską. Nie mniej jednak, wszystkie przeglądy były przeglądami systematycznymi.
- Do analizy klinicznej włączono 9 badań RCT przeprowadzonych łącznie z udziałem 77 710 niemowląt. Wszystkie badania oprócz jednego (Vesikari 2006) przeprowadzono w państwach, w których poziom umieralności zgodnie z klasyfikacją WHO wynosi A, B lub C. Jedynie w badaniu Vesikari 2006, jedno z 12 państw – Gwatemala, ma poziom umieralności oznaczony literą D. Odsetek niemowląt z Gwatemali w populacji całego badania jest niewielki (0,5%), dlatego też badanie zostało zakwalifikowane do niniejszej analizy jako badanie przeprowadzone w państwach o niskiej umieralności.
- Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Zarówno pacjenci jak i badacze byli zaślepieni w czasie trwania terapii. W sześciu badaniach: Block 2007, Iwata 2013, Kim 2009, Mo 2017, Vesikari 2006 i Zaman 2010 wykazano niskie ryzyko błędu systematycznego. Z kolei ocena trzech pozostałych: Ciarlet 2009, NCT00092456 i NCT00953056 wykazała, iż są to badania o nieznanym ogólnie jakości. Opis tych badań, w odniesieniu do pozostałych, charakteryzujących się niższym ryzykiem błędu, nie zawierał informacji o sposobie zaślepienia badaczy i pacjentów.
- Dwa z włączonych badań są nieopublikowane (NCT00092456, NCT00953056), a informacje o badaniach zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych ClinicalTrials.gov.
- Wyniki skuteczności szczepionki RV5 (RotaTeq®) raportowano wyłącznie w 5 badaniach, w których wzięło udział 76 288 niemowląt, jednakże większość z nich była obserwowana wyłącznie pod kątem bezpieczeństwa. W największym badaniu (Vesikari 2006) przeprowadzonym z udziałem 69 274 niemowląt, subpopulacja, w której oceniono skuteczność wyniosła 5 673 dzieci.
- W przypadku wykonywania metaanaliz dla punktów końcowych tj.: zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym, zapalenie żołądka i jelit o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wywołane zakażeniem rotawirusem, zapalenie żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie G1 oraz zapalenie żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie G9 ze względu na dużą niejednorodność danych nie oszacowano bezwzględnej redukcji ryzyka. Duża niejednorodność danych wynika

z prawie dwukrotnie większego ryzyka podstawowego wystąpienia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu w populacji badania Vesikari 2006 w porównaniu z populacją w badaniach Block 2007 i Iwata 2013, z prawie dwukrotnie większego ryzyka podstawowego wystąpienia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego w populacji badania Vesikari 2006 w porównaniu z populacją w badaniach Block 2007 i Iwata 2013, z prawie czterokrotnie mniejszego ryzyka podstawowego wystąpienia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie G1 w populacji badania Mo 2017 w porównaniu z populacją w badaniach: Block 2007 i Vesikari 2006 oraz z prawie 25-krotnie mniejszego ryzyka podstawowego wystąpienia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie G9 w populacji badania Mo 2017 w porównaniu z populacją w badaniu Vesikari 2006.

- Do niniejszego przeglądu włączono również badania z niższego poziomu wiarygodności. W toku przeszukiwania trzech medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase odnaleziono 12 badań obserwacyjnych przeprowadzonych w różnych krajach. Tylko dwa badania były badanymi kohortowym. Obu badaniom kohortowym włączonym do niniejszego przeglądu systematycznego przyznano 6/11 gwiazdek wg skali NOS. Pozostałe dowody naukowe stanowiły w większości: narodowe oraz lokalne programy nadzoru chorób zakaźnych, rejestry czy bazy danych. Jedno badanie stanowiło serie przypadków z autokontrolą. Większość z badań miało charakter retrospektywny, tylko w jednej publikacji autor określił sposób przeprowadzenia badania jako prospektywny. Podkreślić należy, że część z odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczyła danych pochodzących z ogólnokrajowych programów monitorowania oraz krajowych rejestrów dotyczących przyjęć szpitalnych, co może przemawiać za dużą wiarygodnością tego typu badań i oddaniem rzeczywistego efektu masowego szczepienia przeciw rotawirusowi na populację.
- W niniejszym przeglądzie nie ograniczono się do badań obserwacyjnych dotyczących jedynie szczepionki RV5 (RotaTeq®), ale kwalifikowano również te, w których oceniano efektywność praktyczną obu szczepionek przeciw rotawirusowym: RV5 i monowalentnej szczepionki RV1 (Rotarix®). Pozwoliło to na uzyskanie większej ilości badań, a co za tym idzie dostarczenia wiarygodnych dowodów na efektywność praktyczną szczepionki stosowanej przeciw rotawirusowi.
- Włączone badania obserwacyjne przeprowadzono w różnych lokalizacjach geograficznych, przez co również w populacjach o różnym ryzyku wystąpienia RVGE, AGE czy biegunki o nieznannej etiologii. Ponadto badania różniły się czasem obserwacji od wprowadzenia szczepionki oraz całkowitym okresem obserwacji. W związku z powyższym odstąpiono od metaanalizy wyników z badań obserwacyjnych i przeprowadzono wyłącznie analizę jakościową.
- Należy również zwrócić uwagę na mało precyzyjnie przedstawione wyniki pochodzące z badań obserwacyjnych. Nie we wszystkich badaniach autorzy zaprezentowali wyniki w formie uporządkowanej, tabelarycznej z podanymi przedziałami ufności i wartościami *p-value*."

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca dokonał porównania Rotateq vs brak szczepienia/placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby uzasadniając swój wybór brakiem refundowanego komparatora. Według analityków użyteczne byłoby wykonanie porównania pośredniego szczepionek RotaTeq vs Rotarix.

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 nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność szczepionki przeciw rotawirusom RotaTeq ze szczepionką Rotarix. Do przeglądu systematycznego włączono 9 badań klinicznych dotyczących szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq). We wszystkich badaniach komparatorem RV5 było placebo. Do raportu Wnioskodawcy włączył następujące badania:

Badania RCT: Block 2007, Iwata 2013, Kim 2009, Mo 2017, Vesikari 2006, Zaman 2010, Ciarlet 2009, NCT00092456, NCT00953056.

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił także wyniki 10 badań obserwacyjnych. Dane dotyczące efektywności praktycznej szczepionek przeciw rotawirusowi w zapobieganiu RVGE pochodziły z badań przeprowadzonych na terenie Europy (7 badań), Ameryki Północnej (2 badania) i Australii (1 badanie). W 7 z 10 badań obserwacyjnych efektywność szczepionek przeciw rotawirusowi względem RVGE oceniano w odniesieniu do okresu przed ich wprowadzeniem do Narodowego Programu Immunizacji.

1) Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

W badaniach: Block 2007, Iwata 2013 oraz Vesikari 2006 rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit klasyfikowano w badaniach jako ciężkie jeśli wynik w 24-punktowym systemie oceny klinicznej wyniósł >16 punktów. Z kolei użyty w badaniach: Mo 2017 i Zaman 2010 20-punktowy system wskazuje na ciężki stopień nasilenia choroby ≥ 11 punktów. W analizie uzupełniającej badania Mo 2017 do oceny stopnia nasilenia objawów choroby wykorzystano również 24-punktową skalę Clarka, w której wynik ≥ 17 oznacza ciężkie nasilenie objawów choroby.

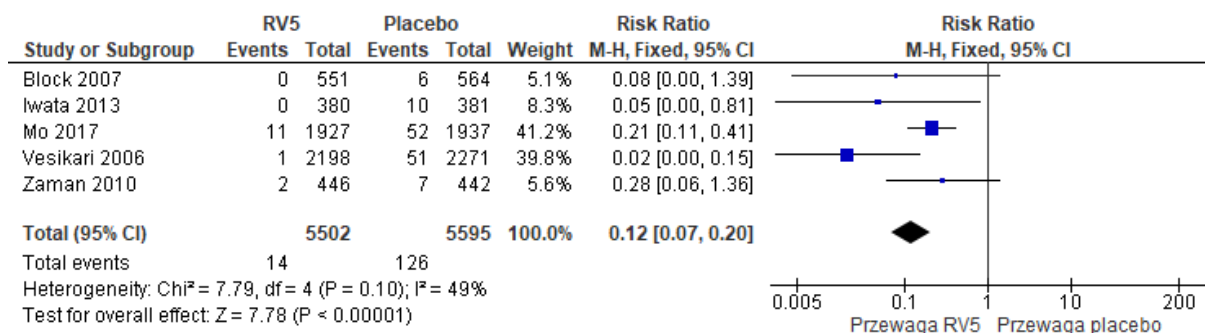
Metaanaliza 5 badań wskazała na skuteczność ochronną szczepionki RV5, w pierwszym roku po szczepieniu, względem ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem na poziomie 88% (95%CI: 80; 93; $p < 0,001$). Bezwzględna redukcja ryzyka wystąpienia choroby o ciężkim przebiegu w pierwszym roku po szczepieniu wyniosła 2% (95%CI: 2; 2). Aby w pierwszym roku po szczepieniu zapobiec wystąpieniu ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u jednego dziecka należy zaszczepić 50 niemowląt (NNT=50).

W drugim roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 względem ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem wyniosła 81% (95%CI: 50; 93; $p < 0,001$), natomiast bezwzględna redukcja ryzyka wystąpienia choroby o ciężkim nasileniu oszacowano na 2% (95%CI: 1; 3; $p < 0,001$). Aby w drugim roku po szczepieniu zapobiec wystąpieniu ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u jednego dziecka należy zaszczepić 50 niemowląt (NNT=50).

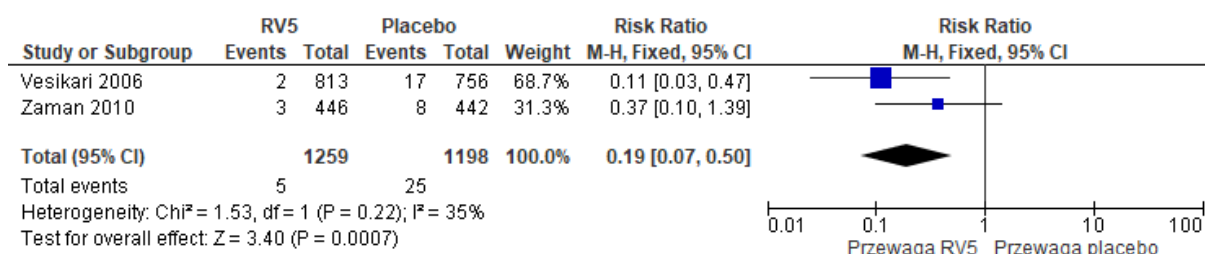
Tabela 16. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

Badanie	RV5			Placebo			p	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pierwszy sezon epidemiczny									
Block 2007	0	551	0,00	6	564	1,06	0,031	88% (80; 93) $p < 0,001$	2% (2; 2) $p < 0,001$
Iwata 2013	0	380	0,00	10	381	2,62	0,002		
Mo 2017	11	1927	0,57	52	1937	2,68	<0,001		
Vesikari 2006	1	2198	0,05	51	2271	2,25	<0,001		
Zaman 2010*	2	446	0,45	7	442	1,58	0,106		
Drugi sezon epidemiczny									
Vesikari 2006	2	813	0,25	17	756	2,25	<0,001	81% (50; 93) $p < 0,001$	2% (1; 3) $p < 0,001$
Zaman 2010*	3	446	0,67	8	442	1,81	0,142		

*z powodu braku danych o liczbie niemowląt z Wietnamu zakwalifikowanych do analizy skuteczności przez autorów badania, za populację w niniejszej analizie przyjęto dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepionki



Rysunek 3. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR)



Rysunek 4. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym podczas drugiego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR)

2) Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu

Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu analizowano jedynie w badaniu Mo 2017.

Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit klasyfikowano jako ciężkie jeśli wynik w 20-punktowym systemie oceny klinicznej wyniósł ≥ 11 punktów.

Analiza wyników dla oceny skuteczności szczepionki w ciężkim zapaleniu żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu wskazuje na skuteczność szczepionki RV5 na poziomie 79% (95%CI: 59, 90; $p < 0,001$). Z kolei bezwzględna redukcja ryzyka wystąpienia choroby o ciężkim nasileniu oszacowano na 2% (95%CI: 1; 3; $p < 0,001$). Aby zapobiec wystąpieniu ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u jednego dziecka należy zaszczepić 50 niemowląt (NNT=50).

Tabela 17. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu

Badanie	RV5			Placebo			p	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Do roku po szczepieniu									
Mo 2017	11	1927	0,57	52	1937	5,58	<0,001	79% (59; 90) $p < 0,001$	2% (1; 3) $p < 0,001$

3) Umiarkowane do ciężkiego zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

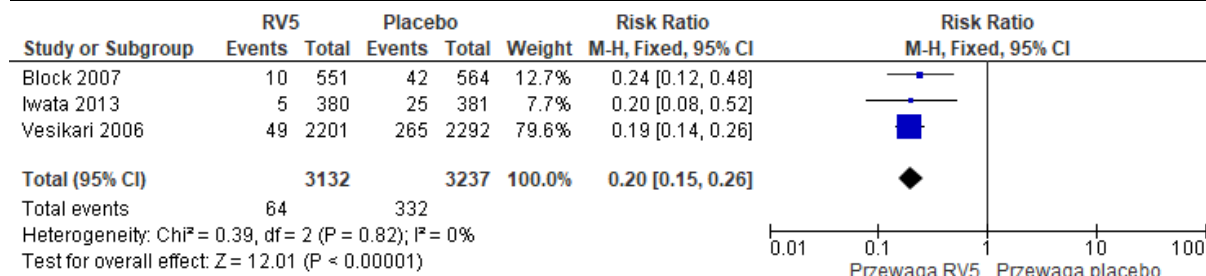
Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit klasyfikowano w badaniach jako umiarkowane do ciężkiego jeśli wynik w 24-punktowym systemie oceny klinicznej wyniósł od 8 do 16 punktów.

W pierwszym roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 względem umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem wyniosła 80% (95%CI: 74;

85; $p < 0,001$). Nie oszacowano bezwzględnej redukcji ryzyka ze względu na dużą heterogeniczność danych.

Tabela 18. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

Badanie	RV5			Placebo			p	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pierwszy sezon epidemiczny									
Block 2007	10	551	1,81	42	564	7,45	<0,001	80% (74; 85) $p < 0,001$	$I^2 > 75\%$
Iwata 2013	5	380	1,32	25	381	6,56	<0,001		
Vesikari 2006	49	2201	2,23	265	2292	11,56	<0,001		



Rysunek 5. Metaanaliza skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym podczas pierwszego sezonu epidemicznego po zaszczepieniu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR)

4) Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

W pierwszym roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 względem zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o dowolnym nasileniu wyniosła 72% (95%CI: 66; 77; $p < 0,001$). Nie oszacowano bezwzględnej redukcji ryzyka ze względu na dużą heterogeniczność danych.

Wyniki badania Vesikari 2006 wskazują na skuteczność ochronną szczepionki RV5 względem zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o dowolnym nasileniu w drugim roku po szczepieniu na poziomie 62% (95%CI: 45; 74; $p < 0,001$) oraz bezwzględną redukcję ryzyka po zaszczepieniu o 7,2% (95%CI: 4,5; 9,9; $p < 0,001$). Aby w drugim roku po szczepieniu zapobiec wystąpieniu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu u jednego dziecka należy zaszczepić 14 niemowląt (NNT=14).

Tabela 19. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

Badanie	RV5			Placebo			p	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pierwszy sezon epidemiczny									
Block 2007	15	551	2,72	54	564	9,57	<0,001	72% (66; 77) $p < 0,001$	$I^2 > 75\%$
Iwata 2013	7	380	1,84	27	381	7,09	0,001		
Mo 2017	33	1927	1,71	108	1937	5,58	<0,001		
Vesikari 2006	82	2207	3,72	315	2305	13,67	<0,001		
Drugi sezon epidemiczny									
Ves kari 2006	36	813	4,43	88	756	11,64	<0,001	62% (45; 74) $p < 0,001$	7,2% (4,5; 9,9) $p < 0,001$

5) Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu

Punkt końcowy: zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu oceniono tylko w badaniu Mo 2017.

Analiza wyników dla oceny skuteczności szczepionki w zapaleniu żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu wskazuje na skuteczność szczepionki RV5 na poziomie 69% (95%CI: 55; 80; $p < 0,001$). Z kolei bezwzględną redukcję ryzyka wystąpienia choroby o dowolnym stopniu nasilenia oszacowano na 4% (95%CI: 3; 5; $p < 0,001$). Aby zapobiec wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia u jednego dziecka należy zaszczepić 50 niemowląt (NNT=50).

Tabela 20. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu

Badanie	RV5			Placebo			p	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Do roku po szczepieniu									
Mo 2017	34	1927	1,76	109	1937	5,63	<0,001	69% (54; 79) $p < 0,001$	4% (3; 5) $p < 0,001$

6) Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

Analiza wyników z okresu do roku po szczepieniu z badania Iwata 2013 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo pod względem częstości występowania hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem ($p=0,198$). Jednakże analiza danych z okresu do dwóch lat po zaszczepieniu z badania Vesikari 2006 wskazała na skuteczność szczepionki RV5 na poziomie 94% (95%CI: 91; 96; $p < 0,001$ **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) w zmniejszaniu liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Bezwzględną redukcję ryzyka hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit do dwóch lat po zaszczepieniu oszacowano na 1% (95%CI: 1; 1 $p < 0,001$). Aby zapobiec rotawirusowemu zapaleniu żołądka i jelit wymagającego hospitalizacji/wizyty na oddziale pomocy doraźnej u jednego dziecka, w ciągu dwóch lat po zaszczepieniu, należy poddać szczepieniu 91 niemowląt (NNT=100).

Tabela 21. Porównanie skuteczności RV5 i placebo: odsetek pacjentów hospitalizowanych/leczonych na oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

Badanie	RV5			Placebo			p	RRR (95%CI) p	ARR (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Do roku po szczepieniu									
Iwata 2013	0	380	0,00	3	381	0,79	0,249	86% (<0; 99) $p=0,198$	1% (0; 2) $p=0,083$
Do dwóch lat po szczepieniu									
Vesikari 2006	19	28646	0,07	329	28488	1,15	<0,001	94% (91; 96) $p < 0,001$	1% (1; 1) $p < 0,001$

7) Skuteczność w odniesieniu do poszczególnych genotypów

Wnioskodawca przedstawił także skuteczność ochronną szczepionki RV5 względem zapalenia żołądka i jelit dla poszczególnych genotypów. Najważniejsze wyniki przedstawiono poniżej. Szczegółowe informacje znajdują się w AKL Wnioskodawcy rozdział 4.2.2.7.

Analiza danych z pierwszego roku po zaszczepieniu wykazała wysoką skuteczność ochronną szczepionki RV5 (RotaTeq) w odniesieniu do zapalenia żołądka i jelit o różnym stopniu nasilenia wywołanej zakażeniem rotawirusem o genotypie:

- G1 o dowolnym nasileniu choroby (RRR=75%; 95%CI: 68; 80; $p < 0,001$; 3 badania; 10 652 dzieci);
- G1 o ciężkim przebiegu choroby (RRR=64%; 95%CI: 1; 87 ; $p=0,049$; 1 badanie; 3864 dzieci);
- G2 o dowolnym nasileniu choroby (RRR=67%; 95%CI: 21; 86; $p=0,01$; 2 badania; 9537 dzieci; NNT=40 000);
- G9 o dowolnym nasileniu choroby (RRR=67%; 95%CI: 46; 80; $p < 0,001$; 2 badania; 9537 dzieci);
- G9 o ciężkim przebiegu choroby (RRR= 88%; 95%CI: 67; 96; $p < 0,001$; 1 badanie, 3864 dzieci; NNT=50);

- P1A[8] o dowolnym nasileniu choroby (RRR=69%; 95%CI: 54; 79; p<0,001; 1 badanie; 3864 dzieci; NNT=25);
- P1A[8] o ciężkim przebiegu choroby (RRR=79%; 95%CI: 59; 89; p<0,001; 1 badanie; 3864 dzieci, NNT=50).

Jednocześnie nie wykazano, aby szczepionka RV5 (RotaTeq®) w pierwszym roku po zaszczepieniu zmniejszała częstość występowania zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G3 i G4 (obserwowano pojedyncze przypadki zakażeń tymi typami).

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RotaTeq® (RV5) w odniesieniu do placebo.

Tabela 22. Badań dostępne na ClinicalTrials.gov włączone do nieniejszego przeglądu – data ostatniego przeszukania: 10.05.2019 r

Numer badania	Tytuł badania
NCT00092456	Consistency Lots Vaccine Study (V260-009)
NCT00953056	A Study of V260 in Healthy Chinese Adults, Children and Infants (V260-028)(COMPLETED)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 9 badań klinicznych (Block 2007, Ciarlet 2009, Iwata 2013, Kim 2008, Mo 2017, Vesikari 2006, Zaman 2010, NCT00092456, NCT00953056) bezpośrednio porównujących szczepionkę przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq) z placebo. Zdarzenia niepożądane w odnalezionych badaniach klinicznych raportowano z podziałem na 3 okresy: najkrótszy okres do 7 dni po dawce szczepionki/placebo, dłuższy do 14/42 dni po dawce szczepionki/placebo oraz najdłuższy do roku po szczepieniu (cały okres trwania badania). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w 3 powyższych okresach.

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po każdej dawce szczepionki/placebo. Do analizy bezpieczeństwa włączano niemowlęta, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo (zgodnie z analizą przeprowadzoną przez autorów badań klinicznych).

1) Poważne zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane ze szczepieniem oraz zgony

Zgony, poważne zdarzenia niepożądane oraz poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem w większości badań dokumentowano przez cały czas trwania badania.

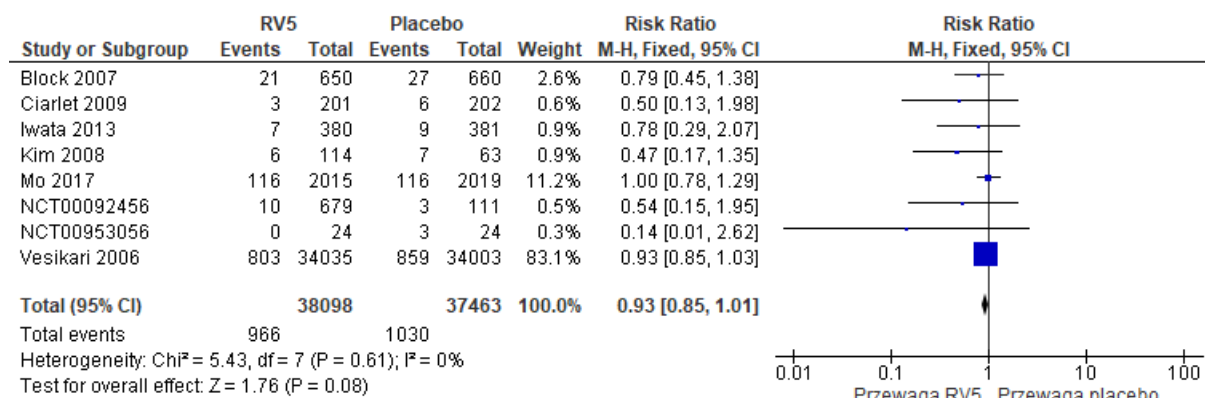
Analiza danych z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą szczepioną RV5 a grupą przyjmującą placebo pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, poważnego zdarzenia niepożądanego, działania niepożądanego związanego ze szczepieniem, poważnego działania niepożądanego związanego ze szczepieniem oraz wglębienia jelita (odpowiednio: $p=0,39$; $p=0,08$; $p=0,26$; $p=0,08$; $p=0,72$).

Nie wykazano również istotnej różnicy między grupami pod względem przerwania udziału w badaniu z powodu poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (odpowiednio: $p=0,78$; $p=0,42$; $p=0,07$).

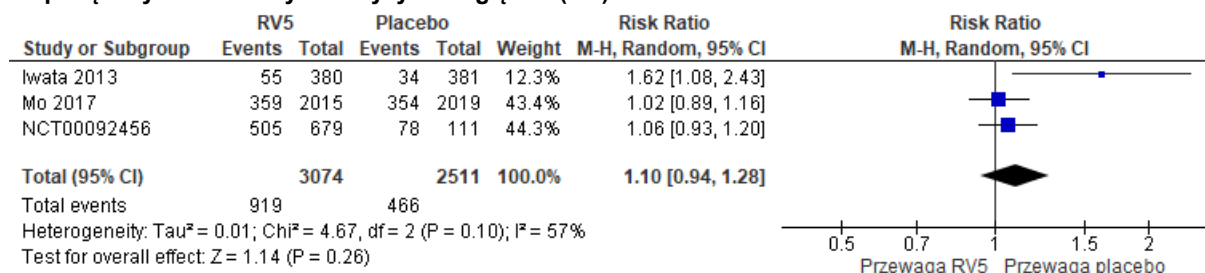
Tabela 23. Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: poważne zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane ze szczepieniem oraz zgony

Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Poważne zdarzenia niepożądane									
Block 2007	21	650	3,23	27	660	4,09	0,463	0,93 (0,85; 1,01) p=0,08	0,00 (0;00; 0,00) p=0,08
Ciarlet 2009	3	201	1,49	6	202	2,97	0,503		
Iwata 2013	7	380	1,84	9	381	2,36	0,802		
Kim 2008	6	114	5,26	7	63	11,11	0,227		
Mo 2017	116	2015	5,80	116	2019	5,70	0,988		
NCT00092456	10	679	1,47	3	111	2,70	0,409		
NCT00092456	0	24	0,00	3	24	12,50	0,234		
Vesikari 2006	803	34035	2,36	859	34003	2,50	0,164		
Działania niepożądane związane ze szczepieniem									
Iwata 2013	55	380	14,47	34	381	8,90	0,018	1,01 (0,94; 1,28) p=0,26	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,19
Mo 2017	359	2015	17,80	354	2019	17,50	0,814		
NCT00092456	505	679	74,37	78	111	70,27	0,362		
Poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem									
Ciarlet 2009	0	201	0,00	0	202	0,00	1,000	0,26 (0,06; 1,15) p=0,08	0,00 (0;00; 0,00) p=0,25
Iwata 2013	0	380	0,00	0	381	0,00	1,000		
Kim 2008	1	114	0,88	0	63	0,00	1,000		
Mo 2017	0	2015	0,00	3	2019	0,10	0,083		
NCT00092456	0	679	0,00	1	111	0,90	0,141		
Zgon									
Block 2007	1	650	0,15	0	660	0,00	0,496	1,29 (0,73; 2,27) p=0,39	0,00 (0;00; 0,00) p=0,39
Ciarlet 2009	0	201	0,00	0	202	0,00	1,000		
Iwata 2013	1	380	0,26	0	381	0,00	0,499		
Mo 2017	0	2015	0,00	0	2019	0,00	1,000		

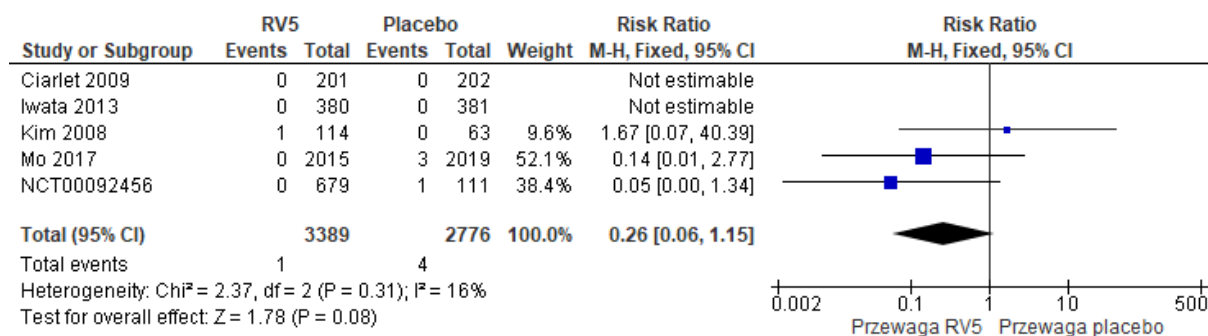
Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Vesikari 2006	24	34035	0,07	20	34003	0,06	0,652		
Wgłobienie jelita									
Block 2007	0	650	0,00	0	660	0,00	1,000	0,88 (0,44; 1,77) p=0,72	0,00 (0;00; 0,00) p=0,72
Ciarlet 2009	0	201	0,00	0	202	0,00	1,000		
Iwata 2013	0	380	0,00	0	381	0,00	1,000		
Kim 2008	0	114	0,00	0	63	0,00	1,000		
Mo 2017	2	2015	0,10	0	2019	0,00	0,157		
Vesikari 2006	12	34035	0,04	15	34003	0,04	1,000		
Zaman 2010	0	450	0,00	1	450	0,22	1,000		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych									
Block 2007	1	650	0,15	5	660	0,76	0,218	0,90 (0,42; 1,93) p=0,78	0,00 (0;00; 0,00) p=0,79
Ciarlet 2009	0	201	0,00	0	202	0,00	1,000		
Kim 2008	0	114	0,00	0	63	0,00	1,000		
Mo 2017	10	2015	0,50	5	2019	0,20	0,195		
NCT00092456	1	679	0,15	1	111	0,90	0,261		
NCT00953056	0	24	0,00	1	24	4,17	1,000		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem									
Iwata 2013	0	380	0,00	0	381	0,00	1,000	0,34 (0,02; 5,33) p=0,42	0,00 (0;00; 0,00) p=0,93
Mo 2017	4	2015	0,20	4	2019	0,20	0,998		
NCT00092456	0	679	0,00	1	111	0,90	0,141		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem									
Mo 2017	0	2015	0,00	0	2019	0,00	1,000	0,05 (0,00; 1,34) p=0,07	0,00 (0;00; 0,00) p=0,46
NCT00092456	0	679	0,00	1	111	0,90	0,141		



Rysunek 6. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne (RR)



Rysunek 7. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania działań niepożądanych związanych ze szczepieniem. Miara wyniku: ryzyko względne (RR)



Rysunek 8. Metaanaliza bezpieczeństwa RV5 w porównaniu z placebo: częstość występowania poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem. Miara wyniku: ryzyko względne (RR)

2) Zdarzenia niepożądane do 7 dni po szczepieniu

Metaanaliza danych z badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo pod względem częstości występowania biegunki, gorączki, wymiotów i rozdrażnienie do 7 dni po szczepieniu.

Tabela 24. Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych w okresie do 7 dni po szczepieniu

Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Biegunka									
Ciarlet 2009	57	201	28,36	65	202	32,18	0,448	0,96 (0,75;1,22) p=0,71	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,71
Iwata 2013	41	380	10,79	38	381	10,00	0,723		
Gorączka									
Ciarlet 2009	106	201	52,74	115	202	56,93	0,398	0,94 (0,86; 1,03) p=0,21	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,21
Iwata 2013**	95	380	25,10	105	381	27,60	0,423		
Mo 2017*	440	2015	21,84	461	2019	22,83	0,447		
Wymioty									
Ciarlet 2009	62	201	30,85	49	202	24,26	0,148	1,20 (0,92; 1,57) p=0,19	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,18
Iwata 2013	30	380	7,90	28	381	7,30	0,787		
Rozdrażnienie									
Ciarlet 2009	7	201	3,48	4	202	1,98	0,38	1,15 (0,42; 3,13) p=0,79	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,79
Iwata 2013	1	380	0,30	3	381	0,80	0,624		
*≥38,1 °C mierzona w odbyciu									
**≥ 37,5°C mierzona pod pachą									

3) Zdarzenie niepożądane w okresie do 42 dni po szczepieniu

Analiza bezpieczeństwa RV5 przeprowadzona w niniejszym rozdziale uwzględnia zdarzenia niepożądane raportowane do 14 dni po każdej dawce szczepionki/placebo w badaniach Ciarlet 2009 i Iwata 2013, do 30 dni w badaniu Mo 2017 (wyjątek stanowi biegunka i wymioty raportowane do 14 dni od podaniu szczepionki) oraz do 42 dni w pozostałych badaniach.

Nie wykazano znamiennej różnicy między dziećmi otrzymującymi szczepionkę RV5 a otrzymującymi placebo pod względem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek raportowanego w badaniach zdarzenia niepożądanego, zdarzeń niepożądanych łącznie oraz przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Metaanaliza dwóch badań klinicznych wykazała dużą heterogeniczność (I²>75%) danych dotyczących występowania atopowego zapalenia skóry.

Tabela 25. Porównanie bezpieczeństwa RV5 i placebo: zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych w okresie do 42 dni po szczepieniu

Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane łącznie (bez poważnych zdarzeń niepożądanych)									
Block 2007	558	649	85,98	565	658	85,87	0,954		

Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Ciarlet 2009	166	201	82,59	167	202	82,67	1,000	0,99 (0,98; 1,01) p=0,40	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,40
Iwata 2013	179	380	47,11	175	381	45,93	0,746		
Kim 2008	110	114	96,49	63	63	100,00	0,379		
Mo 2017	1079	2015	53,50	1077	2019	53,30	0,896		
NCT00092456	629	679	92,64	101	111	90,99	0,561		
NCT00953056	18	24	75,00	14	24	58,33	0,359		
Vesikari 2006	4000	4800	83,33	4047	4787	84,54	0,113		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych									
Block 2007	9	650	1,38	13	660	1,97	0,520	1,06 (0,89; 1,27) p=0,50	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,50
Ciarlet 2009	1	201	0,50	0	202	0,00	0,499		
Iwata 2013	1	380	0,26	3	381	0,80	0,624		
Mo 2017	17	2015	0,80	12	2019	0,60	0,349		
NCT00092456	1	679	0,15	1	111	0,90	0,261		
Vesikari 2006	214	34035	0,63	198	34003	0,58	0,459		
Atopowe zapalenie skóry									
Block 2007	13	650	2,00	3	660	0,50	0,012	I ² >75%	0,01 (0,00; 0,03) p=0,01
Kim 2008	9	114	7,89	6	63	9,52	0,780		
Biegunka									
Block 2007	103	649	15,87	110	658	16,72	0,679	1,02 (0,96; 1,09) p=0,50	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,50
Iwata 2013	46	380	12,10	47	381	12,30	1,000		
Kim 2008	59	114	51,75	34	63	53,97	0,875		
Mo 2017	406	2015	20,15	406	2019	20,11	0,975		
NCT00092456	335	679	49,34	50	111	45,05	0,402		
NCT00953056	13	24	54,17	8	24	33,33	0,244		
Vesikari 2006	947	4806	19,70	917	4799	19,10	0,470		
Ból brzucha									
Ciarlet 2009	8	201	3,98	7	202	3,47	0,800	1,15 (0,42; 3,11) p=0,79	-0,01 (-0,03; 0,04) p=0,78
Gorączka									
Block 2007	283	649	43,61	265	658	40,27	0,222	0,97 (0,93; 1,01) p=0,19	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,19
Iwata 2013	29	380	7,63	31	381	8,14	31		
Kim 2008	25	114	21,93	17	63	26,98	0,465		
NCT00092456	356	679	52,43	52	111	46,85	0,275		
NCT00953056	9	24	37,50	5	24	20,83	0,341		
Vesikari 2006	1966	4806	40,91	2064	4799	43,00	0,039		
Infekcja dróg oddechowych									
Block 2007	41	649	6,32	28	658	4,26	0,108	1,48 (0,93; 2,37) p=0,10	-0,02 (-0,00; 0,04) p=0,10
Infekcja górnych dróg oddechowych									
Block 2007	150	649	23,11	143	658	21,73	0,55	0,96 (0,90; 1,02) p=0,20	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,50
Kim 1008	44	114	38,60	36	63	57,14	0,019		
NCT00092456	213	679	31,37	36	111	32,43	0,823		
Vesikari 2006	1230	4800	25,63	1279	4787	26,72	0,227		
Kandydoza jamy ustnej									
NCT00092456	25	679	3,68	6	111	5,41	0,425	0,68 (0,29; 1,62) p=0,39	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,45

Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kaszel									
Block 2007	95	649	14,64	90	658	13,68	0,619	1,03 (0,92; 1,15) p=0,62	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,62
Ciarlet 2009	8	201	3,98	11	202	5,45	0,639		
NCT00092456	80	679	11,78	13	111	11,71	1,000		
NCT00953056	1	24	4,17	2	24	8,33	1,000		
Vesikari 2006	471	4800	9,81	456	4787	9,53	0,653		
Katar									
Block 2007	69	649	10,63	81	658	12,31	0,341	0,98 (0,87; 1,12) p=0,81	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,81
Ciarlet 2009	11	201	5,47	17	202	8,42	0,327		
Vesikari 2006	348	4800	7,25	337	4787	7,04	0,345		
Niepokój									
Ciarlet 2009	11	201	5,47	17	202	8,42	0,327	0,65 (0,31; 1,35) p=0,25	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,24
Obecność krwi w kale									
Vesikari 2006	10	4806	0,21	3	4799	0,60	0,092	3,33 (0,92; 12,09) p=0,07	0,00 (0,00; 0,00) p=0,05
Ostre zapalenie gardła									
Kim 2008	4	114	3,51	5	63	7,94	0,284	0,44 (0,12; 1,59) p=0,21	-0,04 (-0,12; 0,03) p=0,25
Płaczliwość									
Block 2007	53	649	8,17	52	658	7,90	0,861	1,00 (0,70; 1,41) p=0,98	-0,00 (-0,02; 0,02) p=0,98
Ciarlet 2009	6	201	2,99	8	202	3,96	0,787		
Pobudzenie									
Block 2007	102	649	15,72	99	658	15,05	0,737	1,04 (0,81; 1,35) p=0,737	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,74
Przekrwienie błony śluzowej nosa									
Block 2007	39	649	6,01	53	658	8,05	0,160	0,96 (0,83; 1,11) p=0,57	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,57
NCT00092456	69	679	10,16	11	111	9,91	1,000		
Vesikari 2006	293	4800	6,10	294	4787	6,14	0,966		
Przeziębienie									
Kim 2008	10	114	8,77	4	63	6,35	0,773	1,38 (0,45; 4,23) p=0,57	0,02 (-0,06; 0,10) p=0,55
Rozdrażnienie									
Block 2007	155	649	23,88	172	658	26,14	0,346	1,01 (0,94; 1,08) p=0,82	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,82
Kim 2008	97	114	85,09	52	63	82,54	0,671		
NCT00092456	129	679	19,00	18	111	16,22	0,485		
Vesikari 2006	881	4800	18,35	862	4787	18,01	0,672		
Wodniste stolce									
Block 2007	2	650	0,30	9	660	1,40	0,064	0,23 (0,05; 1,04) p=0,06	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,04
Wyciek wodnisty z nosa									
Block 2007	59	649	9,09	42	658	6,38	0,067	1,11 (0,75; 1,66) p=0,60	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,51
NCT00092456	42	679	6,19	5	111	4,50	0,665		
Vesikari 2006	222	4800	4,63	254	4787	5,31	0,132		

Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Wydzielina z oka									
Kim 2008	6	114	5,26	1	63	1,59	0,424	3,32 (0,41; 26,93) p=0,26	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,16
Wymioty									
Block 2007	81	649	12,48	77	658	11,70	0,666	0,97 (0,89; 1,05) p=0,45	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,45
Iwata 2013	31	380	8,16	29	381	7,61	0,790		
Kim 2008	65	114	57,02	33	63	52,38	0,636		
Mo 2017	54	2015	2,68	71	2019	3,52	0,125		
NCT00092456	236	679	34,76	34	111	30,63	0,395		
NCT00953056	9	24	37,50	12	24	50,00	0,561		
Vesikari 2006	615	4806	12,80	643	4799	13,40	0,397		
Wysypka									
Ciarlet 2009	4	201	1,99	0	202	0,00	0,061	9,04 (0,49; 166,9) p=0,14	0,02 (-0,00; 0,04) p=0,07
Wzdęcia									
Block 2007	52	649	8,01	49	658	7,45	0,702	0,99 (0,85; 1,14) p=0,87	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,87
NCT00092456	37	679	5,45	5	111	4,50	0,822		
Vesikari 2006	273	4800	5,69	282	4787	5,89	0,694		
Zapalenie jelit									
Ciarlet 2009	27	201	13,43	29	202	14,36	0,886	0,94 (0,58; 1,52) p=0,79	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,79
Zapalenie nosogardzieli									
Iwata 2013	37	380	9,70	37	381	8,70	1,000	0,99 (0,86; 1,14) p=0,86	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,86
NCT00092456	124	679	18,26	22	111	19,82	0,695		
NCT00953056	2	24	8,33	2	24	8,33	1,000		
Vesikari 2006	276	4800	5,75	277	4787	5,79	0,965		
Zapalenie oskrzeli									
Kim 2008	12	114	10,53	3	63	4,76	0,262	2,21 (0,65; 7,54) p=0,21	0,06 (-0,02; 0,13) p=0,14
Zapalenie oskrzelików									
Kim 2008	13	114	11,40	5	63	7,94	0,606	1,28 (0,70; 2,33) p=0,43	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,40
NCT00092456	51	679	7,51	7	111	6,31	0,844		
Zapalenie spojówek									
Block 2007	50	649	7,70	46	658	6,99	0,672	0,96 (0,84; 1,10) p=0,55	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,55
Ciarlet 2009	8	201	3,98	1	202	0,50	0,020		
NCT00092456	33	679	4,86	7	111	6,31	0,486		
Vesikari 2006	315	4800	6,56	339	4787	7,08	0,331		
Zapalenie ucha środkowego									
Block 2007	119	649	18,34	111	658	16,87	0,486	1,05 (0,96; 1,15) p=0,30	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,30
NCT00092456	150	679	22,09	20	111	18,02	0,333		
Vesikari 2006	624	4800	13,00	602	4787	12,58	0,541		
Zapalenie zatok									
Block 2007	1	650	0,20	7	660	1,10	0,07	0,15 (0,02; 1,18) p=0,07	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,03
Zapalenie żołądka i jelit									
Block 2007	91	649	14,02	106	658	16,11	0,292	1,06 (0,82; 1,36) p=0,68	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,55
Iwata 2013	27	380	7,11	14	381	3,67	0,038		

Badanie	RV5			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kim 2008	13	114	11,40	4	63	6,35	0,425		
Vesikari 2006	447	4800	9,31	454	4787	9,48	0,780		
Zaparcie									
Block 2007	35	649	5,39	34	658	5,17	0,902	0,97 (0,67; 1,42) p=0,88	-0,00 (-0,02; 0,02) p=0,88
Kim 2008	5	114	4,39	4	63	6,35	0,723		
NCT00092456	38	679	5,60	7	111	6,31	0,824		
Zwracanie pokarmu (ulewanie)									
Block 2007	44	649	6,78	41	658	6,23	0,737	1,09 (0,72; 1,64) p=0,69	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,69
Ból kończyn									
NCT00092456	29	679	4,27	3	111	2,70	0,606	1,58 (0,49; 5,10) p=0,44	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,36
Infekcja wirusowa									
NCT00092456	23	679	3,39	4	111	3,60	0,783	0,94 (0,33; 2,67) p=0,91	-0,00 (-0,04; 0,04) p=0,91

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki skuteczności z badań obserwacyjnych

W analizie efektywności praktycznej szczepionki przeciw rotawirusowi uwzględniono 12 badań obserwacyjnych. Badania przeprowadzono na terenie krajów Europy (7 badań), Ameryki Północnej (3 badania) i Australii (1 badanie) oraz jedno, badanie międzykontynentalne, przeprowadzono w krajach Europy, Ameryki Północnej i Azji.

Cztery badania dotyczyły stosowania wyłącznie szczepionki RV5. W pozostałych 10 badaniach oceniano łącznie oba rodzaje szczepionek: RV5 i RV1. W badaniach opisano wpływ szczepień na zapadalność, liczbę hospitalizacji, liczbę wizyt ambulatoryjnych lub/i liczbę wizyt w oddziale zakaźnym ze względu na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, ostre zapalenie żołądka i jelit oraz biegunkę.

Znaczną redukcję liczby hospitalizacji względem RVGE (>50%) zanotowano w 6 badaniach przeprowadzonych na terenie:

- Finlandii: 92,9% (95%CI: 91,0; 94,5) wśród dzieci w wieku < 5 lat (Leino 2017)
- Izraela: 59,7% (95%CI: 59,8; 62,6) wśród dzieci do 59 miesiąca życia (Muhsen 2015)
- Austrii: 79% wśród niemowląt <1 roku życia i 76% u dzieci między 1 a 2 rokiem życia (Paulke-Korinek 2011)
- Australii: 71% wśród dzieci <5 lat (Dey 2012)
- USA: 87% (95%CI: 83; 90) wśród dzieci <4 lat (Baker 2019) i 75% (95%CI: 72; 77), 60% (95%CI: 58; 63), 94% (95%CI: 93; 95), 80% (95%CI: 78; 81) odpowiednio w 1, 2, 3 i 4 roku po wprowadzeniu szczepionek wśród dzieci <5 roku życia (Leshem 2014)
- Francji: 98% (95% CI: 83; 100) wśród dzieci <2 lat (Gagneur 2011).

Redukcję zapadalności z powodu RVGE (≥50%) zanotowano w 4 badaniach przeprowadzonych na terenie:

- Belgii: 50% wśród dzieci <2 lat (Braeckman 2011)
- Izraela: 59,7% wśród dzieci do 59 miesiąca życia (Muhsen 2015)

- Austrii: 70% i 64% odpowiednio w 1 i 2 roku po wprowadzeniu szczepionek do Narodowego Programu Immunizacji wśród dzieci <15 lat; 74% i 73% odpowiednio w 1 i 2 roku po wprowadzeniu szczepionek do Narodowego Programu Immunizacji wśród dzieci <5 lat (Paulke-Korinek 2013) i >50% w każdej grupie wiekowej ≤18 r.ż, w tym 88,4% i 74,1% odpowiednio dla dzieci od 43 dnia do roku i od 1 do 2 lat (Prelog 2016).

Redukcję liczby wizyt ambulatoryjnych względem RVGE zaprezentowano w badaniu przeprowadzonym na terenie:

- Finlandii: 91.4% (95%CI: 82,4; 96,6) wśród dzieci <5 lat (Leino 2017).

Spośród włączonych badań obserwacyjnych redukcję liczby hospitalizacji względem AGE zanotowano w 4 badaniach przeprowadzonych na terenie:

- Finlandii: 68.5% (95%CI: 66,6–70,3) wśród dzieci w wieku <5 lat (Leino 2017)
- Australii: 38% wśród dzieci < 5 roku życia i 7,5% u dzieci i młodzieży od 5 do 19 lat (Dey 2012)
- USA: 56% (95%CI: 50; 61) i 33% (95%CI: 19; 45) odpowiednio u dzieci <4 lat i od 5 do 9 roku życia (Baker 2019) oraz 31% (95%CI: 30; 31) i 55% (95%CI: 54; 55) odpowiednio po 2 i 6 latach od wprowadzenia szczepionek (Leshem 2017).

Redukcję zapadalności względem AGE zaprezentowano w badaniu przeprowadzonym na terenie:

- Izraela: 14,8% (95%CI: 13,5; 16,1) u dzieci <5 lat (Muhsen 2015).

Największy spadek liczby hospitalizacji, wizyt w oddziałach ratunkowych i wizyt ambulatoryjnych z powodu biegunki o dowolnej etiologii odnotowano po 3 latach od wprowadzenia szczepionki i wynosił on odpowiednio: 54%, 31% i 20% w odniesieniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionki (Leshem 2014).

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-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.

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.

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych

Oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciw rotawirusowej dokonano w oparciu o 4 badania obserwacyjne: Escolano 2015, Gagneur 2011, Paulke-Korinek 2011 i Paulke-Korinek 2013. W badaniach raportowano o zdarzeniach niepożądanych, natomiast nie odnoszono ich do dzieci, które nie były szczepione, z wyjątkiem badania (Gagneur 2011) oraz RCT Libster 2016.

W badaniu Escolano 2015 dokonano analizy bezpieczeństwa 502 pacjentów z wgłobieniem jelita. Zanotowano 188, 190 i 124 przypadki wgłobienia jelita odpowiednio po 1, 2 i 3 dawce szczepionki. Wyniki z badania wskazały na zwiększone ryzyko wgłobienia jelita w ciągu 3-7 dni wynoszące odpowiednio 3,45 (95%CI: 1,84; 6,55), 1,63 (0,86; 3,13) i 1,73 (0,86; 3,51) po 1, 2 i 3 dawce szczepionki w odniesieniu do 15-30 dni po szczepieniu. Po drugiej i trzeciej dawce szczepionki nie zaobserwowano znaczących zmian w liczbie przypadków wgłobienia jelita w żadnym przedziale czasowym.

W badaniu Gagneur 2011 spośród 4684 dzieci, które przyjęły co najmniej jedną dawkę, zareportowano 229 przypadków zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych jako ciężkie, z uwagi na odbyłą hospitalizację w ciągu

6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki. Głównymi przyczynami hospitalizacji tych dzieci były: choroby zakaźne (56%, w tym: zapalenie oskrzelików, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie żołądka i jelit), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17%) oraz inne choroby zakaźne. Nie zanotowano przypadków dzieci z chorobą Kawasaki. Zgłoszono 2 przypadki wżłobienia jelita wśród zaszczepionych i 4 przypadki wśród niezaszczepionych dzieci. Wżłobienie jelita u dwójki zaszczepionych dzieci pojawiło się po 14 dniach od momentu przyjęcia ostatniej dawki szczepionki u jednego dziecka i po 13 dniach po drugiej dawce u drugiego dziecka.

W badaniu Paulke-Korinek 2011 przeprowadzonym na populacji liczącej 14 665 wskaźnik raportowanych zdarzeń niepożądanych przeliczonych na przyjętą dawkę szczepionki w drugim roku po jej wprowadzeniu wyniósł $5,4 \cdot 10^{-5}$. Zdarzenia niepożądane obejmowały (po jednym przypadku): wzdęcia, ból brzucha, zapalenie żołądka i jelit, krwawą biegunkę, krzykliwość, napad toniczno-kloniczny, wżłobienie jelita, chorobę Kawasaki oraz zgon.

Z kolei w badaniu Paulke-Korinek 2013 przeprowadzonym na mniejszej populacji (823 dzieci) w ciągu dwóch lat od wprowadzenia szczepionki zanotowano 9 przypadków zdarzeń niepożądanych, z czego 4 stanowiły poważne zdarzenia niepożądane. 6 zdarzeń niepożądanych dotyczyło szczepionki Rotarix®, 2 RotaTeq® i 1 o nieznanym typie szczepionki. W pierwszym roku po wprowadzeniu szczepionki wskaźnik raportowanych zdarzeń niepożądanych przeliczonych na przyjętą dawkę szczepionki wyniósł $3,5 \cdot 10^{-5}$ i $3,2 \cdot 10^{-5}$ odpowiednio dla szczepionki: RotaTeq i Rotarix oraz $1,3 \cdot 10^{-5}$ dla obu szczepionek.

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 sekwencję 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 niepożądanim wśród wszystkich grup. W czasie trwania badania 70 niemowląt było hospitalizowanych, ale tylko 1 z nich sklasyfikowano jako hospitalizację związane z szczepionką. Hematochezję 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 wżłobienia 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 26. 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 27. 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 celsjusza 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 28. Spodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania RV1 vs RV5

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

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 29. Częstość występowania AEs po podaniu szczepionki RotaTeq

Reakcje niepożądane występujące po podaniu szczepionki RotaTeq w badaniach klinicznych oraz działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu (wyszczególniono kursywą)		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Reakcja/działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Infekcja górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła,
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	<i>Reakcja anafilaktyczna†</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty
	Niezbyt często	<i>Obecność krwi w kale†</i> , ból w nadbrzuszu
	Bardzo rzadko	<i>Wgłobienie jelita α *</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	<i>Pokrzywka†</i>
	Nieznana	<i>Obrzęk naczyń ruchomy†</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Nieznana	<i>Drażliwość†</i>

Źródło: ChPL RotaTeq

† Te działania niepożądane odnotowano w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Kategorię częstości określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych. α Kategorię częstości określono na podstawie danych pochodzących z badań obserwacyjnych.. ‡ Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Na stronie internetowej URPL, nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono informację o potrzebie monitorowania wszelkich objawów wskazujących na wglóbiecie jelita (silny ból brzucha, uporczywe wymioty, krwawe stolce wzdęcia brzucha i/lub wysoką gorączkę). Na podstawie danych pochodzących z badań obserwacyjnych zwiększone ryzyko pojawienia się wglóbiecia jelita zanotowano w ciągu 7 dni po szczepieniu.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rota-teq> (dostęp: 02.09.2019).

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 30. Komunikaty bezpieczeństwa/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rotateq

Źródło informacji	Treść komunikatu/ostrzeżenia
FDA	<p>Komunikaty dotyczące zanieczyszczenia szczepionki Rotarix® wirusem PCV1 oraz szczepionki RotaTeq wirusem PCV1 oraz PCV2 (1.IX.2010) (III.2010):</p> <p>W marcu 2010 r. FDA uzyskała informację o obecności DNA wirusa PCV1 w szczepionce Rotarix i DNA wirusa PCV1 oraz PCV2 w szczepionce RotaTeq. Wirusy te nie powodują żadnej infekcji lub choroby u ludzi. Opierając się na dokładnym przeglądzie różnych informacji naukowych, FDA ustaliła, że klinicyści i pracownicy służby zdrowia w Stanach Zjednoczonych powinni stosować te szczepionki. Wszystkie dostępne dowody potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek Rotarix i RotaTeq, co zostało dokładnie potwierdzone w pracach badawczych przeprowadzonych zarówno przed, jak i po wprowadzeniu szczepionek do użycia.</p> <p>Komunikaty dotyczące ryzyka wglóbiecia: Aktualizacja charakterystyki produktu / ulotki dla pacjenta: - Komunikat z dnia 24.II.2011 dot. dodania przeciwwskazania do szczepienia – wystąpienie wglóbiecia - Komunikat z dnia 1.V.2014 dot. ryzyka wglóbiecia na podstawie badań postmarketingowych</p>
EMA	<p>Informacje dotyczące aktualizacji ChPL oraz profilu bezpieczeństwa, w tym ryzyka wglóbiecia</p> <p>III.2010 / VII.2010 EMA nie podjęła żadnych działań w związku z doniesieniami o zanieczyszczeniu szczepionki Rotarix i Rotateq fragmentami wirusa PCV. Wirus ten jest powszechnie znajdowany w mięsie i innych produktach żywnościowych i nie stwierdzono wpływu tego faktu na chorobowość ani u ludzi ani u zwierząt. 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>19.I.2018 Wykazano, że występuje najprawdopodobniej zwiększone ryzyko wglóbiecia 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 wglóbiecia. Zwiększone ryzyko wglóbiecia 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 [dostęp: 17.09.2019]

EMA 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-medical-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/ [dostęp: 17.09.2019].

4.3. **Komentarz Agencji**

Ocena skuteczności szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 RotaTeq została wykonana w oparciu o wyniki 9 badań klinicznych RCT: Block 2007, Iwata 2013, Kim 2009, Mo 2017, Vesikari 2006, Zaman 2010, Ciarlet 2009, NCT00092456, NCT00953056. We wszystkich badaniach komparatorem RV5 było placebo.

Ograniczenia wg AOTMiT

- Wnioskodawca dokonał porównania Rotateq vs brak szczepienia/placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby uzasadniając swój wybór brakiem refundowanego komparatora. Według analityków użyteczne byłoby wykonanie porównania pośredniego szczepionek RotaTeq vs Rotarix.

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 efektywności kosztowej szczepionki RotaTeq® w populacji polskich dzieci w 5-letnim horyzoncie czasowym w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), gdzie koszt zakupu preparatu do szczepienia będzie finansowany ze środków budżetowych będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia.”

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji - Rotateq (szczepionka przeciwko rotawirusom, żywa zawierająca 5 reasortantów ludzko bydlęcych rotawirusa typu: G1, G2, G3, G4, P1A) jest brak szczepienia.

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. Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej, w której uwzględniono koszty pośrednie.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA).

Horyzont czasowy

Przyjęto 5-letni horyzont czasowy, który odpowiada okresowi największej zachorowalności na zakażenia rotawirusowe u dzieci.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w programie Microsoft Excel modelu Markowa, dotyczącego finansowania ze środków publicznych szczepionki Rotateq wśród dzieci od ukończenia 6. do 32. tygodnia życia.

Model dostarczony przez Wnioskodawcę (opisany pierwotnie w pracy Itzler 2013) autorzy analiz dostosowali do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie: danych kosztowych, demograficznych i epidemiologicznych oraz wprowadzono zmiany pozwalające dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analiz ekonomicznych.

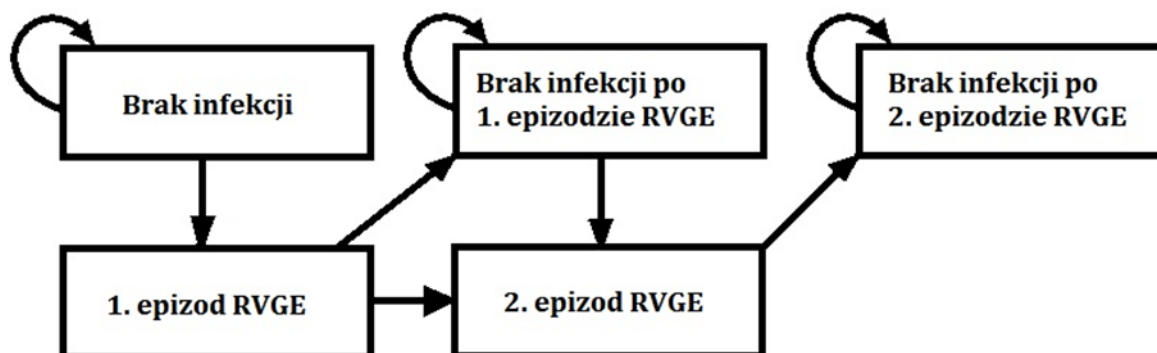
Model szacuje bezpośrednie efekty interwencji w populacji objętej zaszczepieniem, w porównaniu do populacji, w której nie podaje się pacjentom szczepionki. Wyniki analizy przedstawiono na jedno „przeciętne” zaszczepione dziecko.

W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 1 miesiąc dla dzieci w wieku poniżej 1 roku życia, dla starszych dzieci przyjęto cykl wynoszący 1 kwartał. Założono wystąpienie maksymalnie dwóch objawowych epizodów zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem (ang. rotavirus gastroenteritis, RVGE).

W modelu wyróżniono 5 stanów zdrowotnych:

- brak infekcji;
- brak infekcji po pierwszym epizodzie RVGE;
- brak infekcji po drugim epizodzie RVGE;
- pierwszy epizod RVGE;
- drugi epizod RVGE.

Przedstawiony model dodatkowo uwzględnia możliwość wystąpienia: hospitalizacji, konsultacji ostrodyżurowych oraz porad lekarza POZ spowodowanych zakażeniem rotawirusowym. Schemat struktury modelu przedstawiono poniżej.



Rysunek 9. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Populacja

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego określono liczebność kohorty - populację urodzonych dzieci oraz prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Odsetek dzieci z przebyłym zakażeniem rotawirusowym, zaimplementowano do modelu jako skumulowany odsetek zakażonych w kolejnych latach życia, oszacowano na podstawie danych, otrzymanych od ekspertów klinicznych, wykorzystanych przy opracowaniu analiz HTA do Zlecenia nr 123/2014 w BIP AOTMiT, Stanowiska Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) z 2017 roku oraz pracy Parashar 2003, dotyczącej zachorowań i zgonów spowodowanych chorobą wywołaną rotawirusami na świecie.

Odsetek objawowych zakażeń rotawirusem określono na podstawie badania Velazquez 1996, w której oceniano ochronę przed zakażeniem rotawirusem spowodowane wcześniejszym zakażeniem rotawirusem przeprowadzone w grupie 200 niemowląt z Meksyku. Przyjęto, że odsetek objawowych zakażeń rotawirusem dla grupy powyżej 2. roku życia jest taki sam, jak dla najstarszej grupy wiekowej (tj. dla dzieci w wieku 22-24. miesięcy) z badania Velazquez 1996.

Odsetek dzieci w Polsce z infekcją powodowaną przez genotypy wirusa, w stosunku do których wykazano skuteczność, ustalono na podstawie abstraktu konferencyjnego Mrukowicz 2003, w którym przedstawiono dane na temat epidemiologii i obciążenia chorobą z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w Polsce.

Dane wejściowe dotyczące wyszczepialności

W modelu założono 100% wyszczepialność wśród kohorty zaszczepionej, natomiast w kohorcie niezaszczepionej, której nie podaje się szczepionki, przyjęto wyszczepialność na poziomie 0%.

W modelu uwzględniono możliwość przyjęcia niepełnego cyklu szczepienia, na poziomie ustalonym przez pierwotnych autorów modelu (Itzler 2013) - 3% dzieci przyjmuje dwie dawki szczepionki, 3% jedną dawkę.

Dane wejściowe dotyczące zgonów z powodu RVGE

Na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny oraz pracy Meszner 2013 nie uwzględniono występowania zgonów z powodu RVGE. Dane epidemiologiczne nie wskazują na występowanie zgonów z powodu RVGE w Polsce.

Dane wejściowe dotyczące wyników zdrowotnych

Przedstawiony model określa skuteczność szczepionki w zapobieganiu infekcjom rotawirusowym względem:

- objawowych zakażeń rotawirusowych:
- zakażeń rotawirusowych powodujących konieczność skorzystania z opieki medycznej (hospitalizacja, konsultacja ostrodyżurowa, porada lekarza POZ).

Skuteczność szczepienia względem objawowych zakażeń rotawirusowych dotyczyła zachorowań na RVGE bez względu na ciężkość choroby. Skuteczność w pierwszym roku po 3 dawkach szczepionki określono na podstawie wyników badania REST dla pacjentów w 5. i 6. miesiącu życia, także na podstawie wyników badania REST opisanych w pracy Vesikari 2006 dla drugiego sezonu epidemicznego określono skuteczność względem objawowych zakażeń od 2. roku od zaszczepienia pełnym schematem. Skuteczność w 1. roku od zaszczepieniu pełnym schematem wyznaczono na podstawie wyników analizy klinicznej dla punktu końcowego odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym.

Dla niepełnych schematów szczepień przyjęto, że skuteczność dla schematu dwudawkowego i jednodawkowego będzie stanowiła odpowiednio 50% i 25% skuteczności pełnego schematu.

Skuteczność szczepionki po pełnym trójdawkowym cyklu szczepień określono na podstawie danych z analizy per protocol, tj. uwzględniającej dzieci zaszczepione pełnym schematem szczepień w badaniu REST. Za danymi z przedłużonej fazy badania REST (Vesikari 2010) założono, że skuteczność szczepienia względem ciężkich zakażeń, tj. wymagających konsultacji ostrodyżurowej lub hospitalizacji nie zmniejsza się w czasie. Założono, że skuteczność szczepień względem zakażeń wymagających porady u lekarza POZ w kolejnych latach nie zmieni się.

Dane o skuteczności pomiędzy kolejnymi dawkami szczepionki (między 1. a 2. oraz między 2. a 3. dawką) dla hospitalizacji i konsultacji ostrodyżurowych uzyskano z analizy post hoc badania REST – Dennehy 2011. Dane dla skuteczności względem zakażeń wymagających porady u lekarza POZ pochodziły z badania REST- dane te zostały podane przez autorów analizy ekonomicznej – Itzler 2013.

Do określenia skuteczności szczepionki po dwudawkowym i jednodawkowym schemacie szczepień poza czas podania trzeciej dawki szczepionki określono na podstawie badania Boom 2010, w którym badano skuteczność pięciowalentnej szczepionki u dzieci mieszkających w dużych miastach w USA. Założono, że skuteczność szczepień w kolejnych latach nie zmieni się.

Autorzy modelu założyli skuteczność względem zakażeń spowodowanych genotypami, w stosunku do których wykazano skuteczność – G1P, G2P, G3P, G4P i G9P (ChPL Rotateq) na poziomie 50% skuteczności dla szczepów, dla których nie wykazano skuteczności, za autorami oryginalnego modelu (Itzler 2013).

Szczegółowe wartości dot. wyników zdrowotnych uwzględnionych w modelu przedstawione zostały w AE Wnioskodawcy w rozdziale 2.7.4 „Dane wejściowe dotyczące wyników zdrowotnych”

Perspektywa społeczna

W wariacie analizie dla perspektywy społecznej dodatkowo uwzględniono w modelu: liczbę utraconych dni pracy opiekunów dzieci chorujących na RVGE i odsetek opiekunów korzystających ze zwolnień lekarskich z tytułu opieki nad dzieckiem.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- Koszt nabycia szczepionki
- Koszt hospitalizacji

W analizie nie uwzględniono kosztów podania szczepionki, kosztów porad u lekarza w warunkach POZ, ze względu na ich rozliczanie poprzez stawkę kapitacyjną oraz kosztów konsultacji na izbie przyjęć z powodu ich rozliczania na podstawie określonej miesięcznej kwoty.

Koszt nabycia szczepionki

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Rotateq w ramach powszechnego szczepienia realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko rotawirusom. Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Rotateq nie zawierają propozycji instrumentów dzielenia ryzyka.

Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji związanej z zakażeniem rotawirusowym przyjęto na podstawie wyceny świadczenia – „Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit”, JPG P22 (Załącznik 1a 38/2019/DSOZ Zarządzenia Prezesa NFZ).

Liczba hospitalizacji z powodu RVGE

Liczbę hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci określono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w 2017 roku w ramach grupy P22. Biorąc pod uwagę możliwe niedoszacowanie liczby potwierdzonych przypadków zakażeń i hospitalizacji z powodu RVGE, wskazane w pracy Jackowska 2014, w modelu liczbę hospitalizacji określono poprzez uwzględnienie pacjentów z kodem ICD-10 A08.0 (nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy) oraz pacjentów z kodem A09 (biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu).

Liczba porad u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultacji ostrodyżurowych

Liczba porad u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultacji ostrodyżurowych przyjęto na podstawie średniego współczynnika korzystania z opieki medycznej, oszacowanego poprzez uśrednienie współczynników występowania porad u lekarza POZ, konsultacji na izbie przyjęć, hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami w populacji dzieci do 5 roku życia z 6 państw europejskich przedstawionych w pracy Van Damme 2007 (badanie REVEAL). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – Koszty [PLN]

Parametr		Wartość		Źródło
Koszty szczepionki – 1 podanie szczepionki Rotateq [PLN]				
Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Urzędowa cena hurtowa	Dopłata pacjenta	Dane Wnioskodawcy
■	■	■	■	
Koszty związane z zakażeniem rotawirusowym [PLN]				
Koszt podania szczepionki w warunkach POZ	0,00		Założenie Wnioskodawcy: podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną NFZ - Statystyka JGP – P22.	
Koszt hospitalizacji*	2 700		Kod Świadczenia 5.51.01.0014022 Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit	
Liczba zdarzeń związanych z RVGE				
Liczba hospitalizacji z powodu RVGE w 2017 r.	53 707		Dane NFZ, JGP, łączna liczba: ICD-10 A09 - Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu; ICD-10 A08.0 - Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy	
Współczynnik korygujący względem liczby wystąpień hospitalizacji	Porada u lekarza POZ	3,48	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie pracy Van Damme 2007	
	Hospitalizacje	1,0		
	Konsultacje ostrodyżurowe	1,94		

*Zgodnie z uzasadnieniem do 66/2018/DSOZ Zarządzenia Prezesa NFZ, przyjęto jedną wycenę hospitalizacji, bez względu na czas jej trwania.

Dodatkowo dla oszacowań z perspektywy społecznej uwzględniono koszty wynikające z utraconej produktywności spowodowanej absencją chorobową wynikającą z nieobecności w pracy spowodowanej chorobą dziecka z RVGE.

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.

Wnioskodawca ostatecznie przyjął, że podczas epizodu związanego z zakażeniem rotawirusami naliczane będzie obniżenie użyteczności na podstawie badania Martin 2008, dot. oceny użyteczności w populacji brytyjskiej.

Model wymagał wprowadzenia wartości utraconych QALY w trakcie choroby. Czas trwania epizodu określono wg wyników badania Kantar 2019, gdzie mediana czasu hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusem wyniosła 5 dni (łącznie infekcja trwa dni). Tę samą wartość przyjęto dla infekcji wymagającej konsultacji ostrodyżurowej. Mediana czasu trwania infekcji rotawirusowej wymagającej porady u lekarza POZ określono na podstawie badania Van den Brandhof 2004. Długość infekcji niezgłoszonej do lekarza POZ wyznaczono za pracą Korycka 2006. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

Stan zdrowia	Czas trwania	Utrata QALY za epizod	Źródło
Infekcja wymagająca hospitalizacji,	8 dni w tym 5 dni hospitalizacji	■	

Stan zdrowia	Czas trwania	Utrata QALY za epizod	Źródło
Infekcja wymagająca konsultacji ostrożyrurowej,	8 dni	■	Oszacowanie Wnioskodawcy na podstawie badania: Martin 2008, Kantar 2019, Van den Brandhof 2004, Korycka 2006
Infekcja wymagająca porady u lekarza POZ	8 dni	■	
Infekcja niezgłoszona do lekarza POZ	4 dni	■	

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 33. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – PPP

Parametr	Brak szczepień	Szczepienie	Różnica (%)
Liczba unikniętych zdarzeń związanych z infekcją rotawirusową			
Objawowe zakażenia	■	■	■
Zgony	■	■	■
Hospitalizacje	■	■	■
Konsultacja ostrożyrurowa	■	■	■
Porada u lekarza POZ	■	■	■
Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu			
Koszt szczepienia [PLN]	■	■	■
Pozostałe koszty medyczne [PLN]	■	■	■
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■
QALY*	■	■	■
ICUR [PLN/QALY]	■		

PPP - Perspektywa Płatnika Publicznego

*Utracone QALY

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie szczepienia przeciwko rotawirusom w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), ■■■■■■■■■■

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – Perspektywa społeczna

Parametr	Brak szczepień	Szczepienie	Różnica (%)
Liczba unikniętych zdarzeń związanych z infekcją rotawirusową			
Objawowe zakażenia	■	■	■
Zgony	■	■	■
Hospitalizacje	■	■	■
Konsultacja ostrożyrurowa	■	■	■
Porada u lekarza POZ	■	■	■
Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu			
Koszt szczepienia [PLN]	■	■	■
Pozostałe koszty medyczne [PLN]	■	■	■
Koszty pośrednie [PLN]	■	■	■
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■

Parametr	Brak szczepień	Szczepienie	Różnica (%)
QALY*	████████	████████	████████
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>	████████████████████		

*Utracone QALY

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie szczepienia przeciwko rotawirusom w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) ██████████

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej określona przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ██████████ z perspektyw płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy społecznej. ██████████

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 (jedno- lub wielokierunkową). Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 35. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości	Wartość parametru / założenie w analizie podstawowej	Źródło / uzasadnienie
1	Stopa dyskontowa	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.
2	Długość zwolnienia lekarskiego z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE*	Dla epizodów związanych z hospitalizacją: 7 dni (mediana); dla epizodów niezwiązanych z hospitalizacją: 6 dni (mediana)	Dla epizodów związanych z hospitalizacją: 9,23 dni (średnia); dla epizodów niezwiązanych z hospitalizacją: 6,95 dni (średnia)	Przetestowano wariant dla median długości zwolnienia lekarskiego, zamiast wartości średnich, wg wyników badania Kantar 2019.
3	Utrata QALY dla hospitalizacji z powodu RVGE	Mediana czasu trwania epizodu – 8 dni; średnia czasu hospitalizacji – 5,23 dnia; ██████████	Mediana czasu trwania epizodu – 8 dni; Mediana czasu hospitalizacji – 5 dni; Utrata ██████████	Przetestowano wariant dla średniego czasu trwania hospitalizacji z powodu zakażenia równego 5,23 wg wyników badania Kantar 2019
4a	Liczba hospitalizacji	Zwiększenie liczby hospitalizacji z powodu RVGE o 20%: liczba hospitalizacji: 64 448; liczba konsultacji ostrożyrowych: 125 185; liczba porad u lekarza POZ: 224 051	Liczba hospitalizacji: 53 707; liczba konsultacji ostrożyrowych: 104 321; liczba porad u lekarza POZ: 186 709	Liczba hospitalizacji z powodu RVGE oszacowano na podstawie danych JGP, dla grupy P22. Przetestowano wpływ zmiany tego parametru o możliwie 20%. Testowanie alternatywnej liczby hospitalizacji wiązało się z przeliczeniem liczby porad POZ i konsultacji ostrożyrowych
4b		Zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu RVGE o 20%: liczba hospitalizacji : 42 966; liczba konsultacji ostrożyrowych: 83 457; liczba porad u lekarza POZ: 149 367		

*scenariusz analizy wrażliwości dot. perspektywy społecznej

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów modelu dotyczącego wprowadzenia szczepienia przeciwko rotawirusom w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ 139 953 PLN/QALY

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości

Scenariusz analizy	Całkowity koszt inkrementalny PPP / p. społeczna [PLN]	Całkowity efekt inkrementalny PPP / p. społeczna [QALY]	ICUR PPP / p. społeczna [PLN/QALY]
Scenariusz podstawowy	██████████	██████	██████████
1	██████████	██████	
2	██████	██████	
3	██████████	██████	
4a	██████████	██████	
4b	██████████	██████	

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 37. 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	Określona populacja w modelu jest szersza niż wnioskowana, w modelu założenie 100% wyszczepialność. Nie uwzględniono braku szczepienia pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania szczepionki Rotateq. Należy zaznaczyć, iż liczba takich pacjentów będzie stosunkowo niska.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	nd	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Rotateq są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Jako komparator uwzględniono brak szczepienia. Wg analityków Agencji preparat Rotateq należałoby dodatkowo porównać ze szczepionką Rotarix, która wg danych Wnioskodawcy jest stosowana u 57,5% dzieci szczepionych przeciwko zakażeniom rotawirusami. 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	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy braku współpłaceni świadczeniobiorcy, przyjęto wyłącznie perspektywę płatnika publicznego. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane na temat skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z brakiem szczepienia pochodzą z analizy klinicznej opartej na przeglądzie systematycznym. W modelu wykorzystano założenia dot. skuteczności szczepionki u dzieci niepoddanych pełnemu cyklowi szczepienia, u dzieci zakażonych wirusami o genotypach, dla których nie udowodniono skuteczności szczepionki Rotateq oraz skuteczności w 2-5. roku od 3. dawki szczepionki. Dane na temat bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione w modelu.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 5-letni horyzont czasowy, który odpowiada okresowi największej zachorowalności na zakażenia rotawirusowe u dzieci.
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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przeegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/?	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla ograniczonej liczby scenariuszy. 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

- „Ograniczeniem analizy jest brak niektórych polskich danych, tj. liczby konsultacji na izbie przyjęć i porad u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wynikających z infekcji rotawirusowych. Wykorzystano dane z badania przeprowadzonego w kilku państwach europejskich (badanie REVEAL). Niemniej jednak oszacowana liczba wizyt u lekarza POZ z powodu zakażenia rotawirusowego w niniejszej analizie jest zbliżona do oszacowanej na podstawie innych źródeł liczby konsultacji, prezentowanej przez Korycką i wsp. (2014).”
- „Koniecznym było przyjęcie założeń dotyczących skuteczności szczepionki w przypadku niepełnych schematów szczepień, których udział jest jednak niewielki w populacji zaszczepionych (ok. 6%). Tym samym wpływ tego parametru na wyniki analizy jest marginalny. Założono również 50% skuteczność szczepionki względem genotypów nie szczepionkowych. Według badania przeprowadzonego w polskiej populacji udział genotypów chorobotwórczych, nie zawartych w szczepionce RotaTeq®, nie przekracza 3,5% (Mrukowicz 2003).”
- „Opublikowane dane wskazują na możliwość występowania odporności zbiorowiskowej (Lopman 2011, Paulke-Korinek 2013, Baker 2019). Ze względu na typ modelu nie uwzględniono skuteczności pośredniej szczepień na inne grupy wiekowe niż populacja zaszczepiona.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania szczepionki RotaTeq w populacji polskich dzieci w 5-letnim horyzoncie czasowym w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), gdzie koszt zakupu preparatu do szczepienia będzie finansowany ze środków budżetowych będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Dostarczono model kohortowy. Wyniki analizy przedstawiono na jedno „przeciętne” zaszczepione dziecko. Model kohortowy nie uwzględnia występowania efektów pośrednich, dlatego odporność stadna, efekt populacyjny nie były przedmiotem rozważań analizy.

Technologie alternatywne

Jako komparator uwzględniono brak szczepienia. Wg analityków Agencji preparat RotaTeq należałoby dodatkowo porównać ze szczepionką Rotarix, która wg danych Wnioskodawcy jest stosowana u 57,5% dzieci szczepionych przeciwko zakażeniom rotawirusami. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych). Patrz uwagi Agencji zawarte w rozdziale AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Struktura modelu

Przedstawiony model porównywał wariant, w którym wszyscy 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 wpływu na budżet Wnioskodawca wskazuje, że 24,8% populacji kwalifikującej się do szczepienia jest obecnie szczepionych przeciwko zakażeniu rotawirusem, tym samym w modelu, z perspektywy płatnika publicznego, pominięto efekty zdrowotne uzyskiwane przez 24,8% 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.

Wyszczepialność

W modelu założono 100% wyszczepialność populacji docelowej. Nie uwzględniono przez to dzieci, którzy mają przeciwwskazania do stosowania szczepionki lub nie zostaną zaszczepieni z innych powodów. W analizie wpływu na budżet Wnioskodawca założył wyszczepialność na poziomie 95,3%.

Odsetek dzieci w Polsce z infekcją powodowaną przez genotypy wirusa, w stosunku do których wykazano skuteczność ustalono na podstawie abstraktu konferencyjnego Mrukowicz 2003, w którym przedstawiono dane na temat dystrybucji genotypów rotawirusa u dzieci hospitalizowanych z powodu zapalenia żołądka i jelit w Polsce w latach 1996-2000. Założono, że do 96,5% infekcji dochodzi genotypami szczepionkowymi.

Z danych EuroRotaNet opublikowanych w sierpniu 2018 roku wynika, że w Europie w latach 2006-2017 zmianie uległy odsetki raportowanych genotypów wywołujących infekcja rotawirusowe, natomiast dla 2017 r. raportowane infekcje spowodowane genotypami, w stosunku do których wykazano skuteczność szczepionki: G1P, G2P, G3P, G4P i G9P (ChPL Rotateq), stanowiły powód 87,6% wszystkich zakażeń.

Założenie o wysokim odsetku krążących wirusów, co do których wykazano skuteczność szczepionki na podstawie nieaktualnych danych i 100% wyszczepialności może prowadzić do przeszacowania uzyskiwanych w modelu efektów zdrowotnych. Nie odnaleziono aktualnych danych na temat rozkładu genotypu rotawirusów powodujących RVGE w Polsce.

ChPL Rotateq

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

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

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność szczepionki

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z brakiem szczepienia pochodzą z analizy klinicznej. W modelu wykorzystano założenia dot. skuteczności szczepionki u dzieci niepoddanych pełnemu cyklowi szczepienia, u dzieci zakażonych wirusami o genotypach, dla których nie udowodniono skuteczności szczepionki Rotateq oraz skuteczności w 2-5. roku od 3. dawki szczepionki. Brak jest danych najwyższej jakości dotyczących skuteczności szczepionki dla okresu równoważnego horyzontowi przedstawionej analizy ekonomicznej, tj. 5 lat.

Nie wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł, w analizie wykorzystano dane niepublikowane z badania REST zamieszczone w publikacji Itzler 2013.

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. Biorąc pod uwagę możliwe niedoszacowanie liczby potwierdzonych przypadków zakażeń i hospitalizacji z powodu RVGE, wskazane w pracy Jackowska 2014, w modelu liczbę hospitalizacji określono poprzez uwzględnienie pacjentów z kodem ICD-10 A08.0 (nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy) oraz pacjentów z kodem A09 (biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu). Ostatecznie w modelu uwzględniono 53 707 hospitalizacji na rok epidemiologiczny.

Wnioskodawca wskazuje, iż zdecydowano się uwzględnić dodatkowo hospitalizacje oznaczane kodem A09, ze względu na możliwe niedoszacowane ze względu na niepełną diagnostykę i raportowanie danych wskazane w pracy Jackowska 2014. Należy mieć na uwadze, że praca Jackowska 2014 dotyczy danych NIZP-PZH. Komentarz nt. niedoszacowania dotyczy raportowanych rotawirusowych nieżytów żołądkowo-jelitowe z lat 2005-2012, gdzie liczba hospitalizacji wynosiła od 9 996 do 30 769 (min-max).

Zgodnie z aktualnymi danymi NIZP-PZH liczba zachorowań na ostre biegunki rotawirusowe jest różna w poszczególnych latach (w ciągu ostatnich 5- lat odnotowano najmniej 21 258 zachorowań w 2016 roku do 33 944 zachorowań w 2015 roku). W 2017 roku zachorowało 32 993 dzieci, z zapadalnością wynoszącą 85,9 osób na 100 000 i hospitalizacją na poziomie 91,5%. Zdaniem ekspertów NIZP-PZH powyższe dane mogą

być niedoszacowane ze względu na to, że nie wszyscy pracownicy medyczni i placówki zgłaszają takie przypadki.*

*<http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/rotawirusy/2/#jak-wiele-zachorowan-na-infekcje-rotawirusowe-wystepuje-w-polsce> [dostęp: 17.09.2019 r.]

Powyższe dane NIZP-PZH i zaimplementowane w modelu dane NFZ nie uwzględniają struktury wiekowej zakażeń. 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.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy NFZ udostępnionej Agencji 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).

W opinii Agencji uwzględnienie hospitalizacji pacjentów z kodem ICD-10 A08.0 oraz wszystkich hospitalizacji pacjentów z kodem A09, a także pominięcie struktury wiekowej zakażeń prowadzi do przeszacowania kosztów obecnie ponoszonych na hospitalizację pacjentów z powodu zakażeń rotawirusowych.

Użyteczności

Czas trwania epizodu związanego z hospitalizacją z powodu RVGE (5 dni) określono na podstawie badania opinii społecznej Kantar 2019. Wg danych NFZ, na podstawie których w modelu szacowano koszty hospitalizacji, mediana dni pobytu w szpitalu to 3 dni. Zgodnie danymi pochodzącymi z bazy NFZ udostępnionej Agencji średni czas hospitalizacji u pacjentów, u których wykonano świadczenie zgodnie z kodem A08.0 i A09, wyniósł 3,43 dni w 2018 roku i 3,42 w 2017 roku. Tym samym oszacowanie spadku użyteczności związanej z 5-dniową hospitalizacją prowadzi do przeszacowania efektów zdrowotnych związanych z wprowadzeniem szczepionki przeciwko rotawirusom.

Czas trwania infekcji wymagającej konsultacji ostrodyżurowej i infekcji wymagającej porady u lekarza POZ wyznaczono na 8 dni, na podstawie pracy De Wit 2000 oraz Van den Brandhof 2004. W pracy Jackowska 2014, wskazano, iż „przebieg zakażenia bywa różny, od bezobjawowego po ciężki. Do głównych objawów choroby należą: wymioty, często gwałtowne, trwające około 2 dni, wodnista biegunka trwająca 4–8 dni (...)”. Przyjęty czas trwania ww. epizodów w modelu może prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych związanych z wprowadzeniem szczepionki przeciwko rotawirusom.

Uwzględnione koszty

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości dla ograniczonej liczby scenariuszy (łącznie 5). 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, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Do analizy nie załączono raportu z walidacji wewnętrznej.

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

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności wyników modelowania z danymi pochodzącymi z Austrii (Paulke-Korinek 2013), gdzie wprowadzono powszechne szczepienia przeciwrotawirusowe w 2007 roku. Uzyskana w modelu redukcja hospitalizacji wg modelu z uwzględnieniem wyszczepialności wydaje się być spójna z wynikami przedstawionymi w pracy Paulke-Korinek 2013,

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 szczepionki RotaTeq w populacji polskich dzieci w 5-letnim horyzoncie czasowym w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), gdzie koszt zakupu preparatu do szczepienia będzie finansowany ze środków budżetowych będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Dostarczony model kohortowy. Wyniki analizy przedstawiono na jedno „przeciętne” zaszczepione dziecko. Model kohortowy nie uwzględnia występowania efektów pośrednich, dlatego odporność stadna, efekt populacyjny nie były przedmiotem rozważań analizy.

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z brakiem szczepienia pochodzą z analizy klinicznej. W modelu wykorzystano założenia dot. skuteczności szczepionki u dzieci niepoddanych pełnemu cyklowi szczepienia, u dzieci zakażonych wirusami o genotypach, dla których nie udowodniono skuteczności szczepionki Rotateq oraz skuteczności w 2-5. roku od 3. dawki szczepionki. Brak jest danych najwyższej jakości dotyczących skuteczności szczepionki dla okresu równoważnego horyzontowi przedstawionej analizy ekonomicznej, tj. 5 lat.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie szczepienia przeciwko rotawirusom w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO)

W związku z przyjętą liczbą i kosztem hospitalizacji, poziomem wyszczepialności oraz wartościami użyteczności uwzględnionymi w modelu wyniki analizy charakteryzują się dużą niepewnością i należy traktować je z ostrożnością.

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 jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym na budżet płatnika publicznego finansowania 5-walentnej szczepionki przeciwko rotawirusom RotaTeq® w ramach szczepień obowiązkowych ujętych w Programie Szczepień Ochronnych (PSO). Finansowaniem szczepień obowiązkowych miałyby zostać objęte nowonarodzone dzieci w wieku od 6. do 32. tygodnia życia w celu profilaktyki rotawirusowego zakażenia żołądka i jelit (RVGE)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny). Oceniane jest finansowanie szczepionki RotaTeq w ramach Programu Szczepień Ochronnych, wobec czego szczepienie to będzie bezpłatne dla świadczeniobiorcy; perspektywa płatnika jest tożsama z perspektywą wspólną;
- w związku z kosztami pośrednimi wynikającymi z absencji w pracy opiekunów dzieci z powodu zakażeń rotawirusowych przeprowadzono również analizę z perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2020-2023.

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 szczepionki RotaTeq 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 RotaTeq w ramach PSO.

W scenariuszu nowym populację dzieci kwalifikującą się do szczepienia przeciwko rotawirusom oszacowano na podstawie średnich liczebności kohort w wieku do ukończenia 1. roku życia z lat 2015-2018 wg danych GUS. Przyjęto efektywność szczepienia w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu RVGE w populacji dzieci wg danych z Austrii tj. 41% w 1. roku i około 74% w kolejnych latach.

W scenariuszu podstawowym, przyjęto najbardziej prawdopodobną wyszczepialność, odpowiadającą aktualnej średniej wyszczepialności obserwowanej dla bezpłatnych szczepień obowiązkowych realizowanych w Polsce w populacji dzieci do ukończenia 1. roku życia tj. 95,3%.

Obecnie szczepienia przeciwko zapaleniu żołądka i jelit wywołanego rotawirusami wykonywane są na rynku prywatnym, zatem pacjenci ponoszą pełne koszty zakupu szczepionki. Średnia wyszczepialność na podstawie danych z lat 2015-2017 wynosi ok 25%. Według Wnioskodawcy ze względu na brak kosztu ponoszonego przez rodziców za szczepienie obowiązkowe dziecka w ramach PSO, można założyć, że wyszczepialność docelowa będzie zbliżona do wyszczepialności obserwowanej dla bezpłatnych szczepień obowiązkowych, w szczególności gdy weźmie się pod uwagę, że szczepionka RotaTeq jest podawana doustnie.

Docelową wyszczepialność oraz czas do osiągnięcia docelowej wyszczepialności określono na podstawie polskich danych dotyczących szczepionek wprowadzonych w ostatnich latach do kalendarza szczepień, dla których dostępne są dane o wyszczepialności w kolejnych latach po ich wprowadzeniu do PSO.

Kryteria te spełnia szczepionka przeciwko Haemophilus Influenzae typu B (Hib), która została wprowadzona w 2007 roku do obowiązkowego szczepienia dzieci w wieku do ukończenia 2. roku życia w ramach Programu Szczepień Ochronnych. Przed 2007 rokiem szczepienia przeciwko Hib realizowane były w wybranych grupach ryzyka (Mrożek-Budzyn 2012). Szczepienie przeciwko Hib realizowane jest w 3 dawkach cyklu podstawowego w 1. roku życia i jednej dawce przypominającej w 2. roku życia (GIS 2018). Analiza poziomu zaszczepienia populacji dzieci w 2. roku życia w stosunku do liczby dzieci w roczniku przeciwko Hib wskazuje, że wyszczepialność w 1. roku wyniosła 85,5% a od 2008 roku ustalił się stan równowagi. Średnia wyszczepialność przeciwko Hib w latach 2012-2017 wyniosła 95,3% (NIZP-PZH 2018).

Wobec powyższego w analizie Wnioskodawcy zaimplementowano wyszczepialność docelową wg obserwowanej średniej wyszczepialności z lat 2013-2017 dla szczepień przeciwko Hib. Według zaprezentowanych danych NIZP-PZH wyszczepialność w 1. roku od wprowadzenia szczepień do PSO wyniesie 85,5% a od 2. roku będzie równa wyszczepialności docelowej.

Warianty analizy

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

- w scenariuszu minimalnym przyjęto konserwatywne założenie, że wyszczepialność będzie równa wyszczepialności obserwowanej w Austrii, gdzie wprowadzono powszechne szczepienia przeciwko rotawirusom i wynosiła ona w 1. i 4. roku odpowiednio 72% i 84% (Karafillakis 2015).
- w scenariuszu maksymalnym przyjęto hipotetyczną 100% wyszczepialność populacji docelowej od 1. roku wprowadzenia finansowania szczepionki RotaTeq.

Tabela 38. Zestawienie poziomu zaszczepienia populacji zaszczepionej szczepionką RotaTeq w poszczególnych latach w analizowanych wariantach scenariusza nowego

Wariant scenariusza nowego	Wyszczepialność populacji docelowej w kolejnych latach			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
najbardziej prawdopodobny	85,5%	95,3%	95,3%	95,3%
minimalny	72%	76%	80%	84%
maksymalny	100%	100%	100%	100%

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową zdefiniowano jako dzieci przed ukończeniem 1. roku życia. Zgodnie z ChPL dzieci do szczepienia będą kwalifikowane najpóźniej do 32 tygodnia życia i otrzymają pełen cykl szczepienia czyli 3 dawki szczepionki.

W oszacowaniu populacji docelowej odstąpiono od wykorzystania *Prognozy ludności Polski na lata 2014- 2050* opracowanej przez GUS w 2014 roku (GUS 2014), ze względu na rozbieżności pomiędzy rzeczywistą a prognozowaną liczbą urodzeń. Niedooszacowanie liczby urodzeń względem danych rzeczywistych obserwowane jest dla każdego roku prognozy a błąd względny wynosi od 4% dla roku 2014 do 16,5% w 2017 roku (Waligórska 2018).

W związku z powyższym w scenariuszu podstawowym w 1. roku ze szczepień szczepionką RotaTeq w ramach PSO

Tabela 39. Zestawienie liczebności populacji zaszczepionej szczepionką RotaTeq w poszczególnych latach w analizowanych wariantach scenariusza nowego

Wariant scenariusza nowego	Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
najbardziej prawdopodobny	██████	██████	██████	██████
minimalny	██████	██████	██████	██████
maksymalny	██████	██████	██████	██████

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty ocenianej technologii medycznej,
- koszty medyczne związane z zakażeniami rotawirusowymi,
- koszty społeczne.

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

Tabela 40. Koszt dawki szczepionki RotaTeq na podstawie ceny zadeklarowanej przez zleceniodawcę [PLN]

Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Urzędowa cena hurtowa	Koszt dla płatnika	Koszt dla pacjenta
██████	██████	██████	██████	0,00

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 NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w 2017 roku w ramach grupy JGP P22 oszacowaną w analizie ekonomicznej.

Tabela 41. Liczba hospitalizacji z powodu zakażenia o potwierdzonym lub prawdopodobnym infekcyjnym podłożu w 2017 roku w grupie JGP P22 (NFZ 2019)

Rozpoznanie	Liczba hospitalizacji w 2017 roku
ICD-10: A08.0: Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy; ICD-10 A09: Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu	53 707

Liczbę hospitalizacji spowodowanych zakażeniami rotawirusami określono poprzez uwzględnienie liczby hospitalizacji z kodem ICD-10 A08.0 (nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy) oraz z kodem A09 (biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu). Na podstawie danych NFZ z lat 2012-2017 prognozowano liczbę hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych (ICD-10 A08.0 i A09) w populacji dzieci, która wyniosła około 55 tys.

Tabela 42. Tabelaryczne podsumowanie założeń analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość				Źródło
Perspektywa analizy	Płatnika publicznego, społeczna				Założenie
Horyzont czasowy	4 lata				Założenie
Wyszczepialność docelowa					
Scenariusz podstawowy	95,3%				NIZP-PZH 2013 NIZP-PZH 2018
Scenariusz minimalny	84,0%				Paulke-Korinek 2011, Paulke-Korinek 2013, Karafillakis 2015
Scenariusz maksymalny	100%				Założenie
Liczba hospitalizacji z powodu RVGE					
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	NFZ 2019
Scenariusz istniejący	55 540	55 473	55 412	55 358	

Parametr	Wartość				Źródło
Skuteczność szczepionki RotaTeq					
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	
Scenariusz najbardziej prawdopodobny, podstawowy	41%	74%	75%	73%	Paulke-Korinek 2011 Paulke-Korinek 2013 Karafillakis 2015
Scenariusz minimalny					
Scenariusz maksymalny					
Dane kosztowe [PLN]					
Koszt finansowania szczepionki z perspektywy płatnika [dawka]	■				Założenie
Koszt hospitalizacji	2 700				Zarządzenie 38/2019/DSOZ
Jednostka utraconej produktywności	■				Oszacowanie własne na podstawie GUS 2019, EY 2013
Odsetek opiekunów prawnych dzieci korzystających ze zwolnienia lekarskiego	65%				Kantar 2019
Długość zwolnienia lekarskiego z powodu hospitalizacji dziecka z RVGE	9,23 dnia				Kantar 2019

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	41 623			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy, oszacowania Wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty z perspektywy płatnika				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty z perspektywy społecznej				
■	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty z perspektywy płatnika				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty z perspektywy społecznej				
■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty z perspektywy płatnika				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty całkowite	████████	████████	████████	████████
Koszty z perspektywy społecznej	████████	████████	████████	████████

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu RotaTeq 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 45. 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	Populację docelową zdefiniowano jako dzieci przed ukończeniem 1. roku życia. Zgodnie z ChPL dzieci do szczepienia będą kwalifikowane najpóźniej do 32 tygodnia życia i otrzymają pełen cykl szczepienia czyli 3 dawki szczepionki. Liczbę dzieci kwalifikujących się do szczepienia szczepionką RotaTeq oszacowano na podstawie średniej liczby dzieci w wieku przed ukończeniem 1. roku życia w Polsce z 4 kolejnych lat poprzedzających dany rocznik. Wobec powyższego populacja docelowa wskazana we wniosku będzie zależna od liczby urodzeń w danym roku ██████████ Wnioskodawca przyjął liczbę zaszczepionych produktem RotaTeq, uwzględniając założenia dot. wyszczepialności populacji docelowej, kolejno ██████████ osób w PSO – scenariusz podstawowy. 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 spowodowanego 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. Według eksperta Prof. dr hab. Teresa Jackowska - 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 spowodowanego zakażeniem rotawirusem to 388 tys.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2020-2023.
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 RotaTeq jest zalecana, ale nie finansowana ze środków publicznych. Świadczeniobiorcy mogą nabyć RotaTeq za pełną odpłatnością, tj. po cenie detalicznej. Ponadto szczepionka RotaTeq nie jest objęta refundacją w żadnej grupie wiekowej, w związku z czym jej cena nie jest regulowana sztywnymi marżami urzędowymi.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie przyjęto, że produkt leczniczy Rotarix nie będzie finansowany ze środków publicznych w horyzoncie czasowym analizy. Przyjęto, że szczepionka RotaTeq będzie posiadać tym samym 100% udziału w rynku, zakładając brak finansowania szczepionki Rotarix ze środków publicznych, w sytuacji dostępu do finansowanej ze środków publicznych szczepionki RotaTeq.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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 RotaTeq w polskich warunkach przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Według Agencji jako komparator dodatkowy należy uwzględnić stosowaną obecnie w Polsce szczepionkę przeciwko rotawirusom Rotarix, zgodnie z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w BIA, stosowaną u ok. 57,5% dzieci zaszczepionych przeciwko bieguncie rotawirusowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	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. Średni koszt świadczenia oznaczonego kodem ICD-10 A08.0 i A09 w latach 2014-2018 wyniósł 2 610 (2 472 w 2017 roku). Dane w powyższym zakresie przedstawione przez Wnioskodawcę zostały przeszacowane.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Nie dotyczy	RotaTeq 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	RotaTeq będzie dostępny bezpłatnie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	RotaTeq będzie dostępny bezpłatnie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca 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)

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

„Do pewnych ograniczeń niniejszej analizy należy oszacowanie populacji docelowej na podstawie własnej prognozy na podstawie wielkości poszczególnych kohort wiekowych wg danych GUS. Odstąpiono od oszacowania wielkości populacji docelowej na podstawie Prognozy ludności Polski na lata 2014-2050 opracowanej przez GUS w 2014 roku (GUS 2014), ze względu na niższą prognozowaną przez GUS liczbą urodzeń względem danych empirycznych w latach 2014-2017. Tym samym przyjęcie w analizie prognozowanej przez GUS liczby urodzeń mogłoby spowodować niedoszacowanie zarówno po stronie analizowanych kosztów jak i kalkulowanych oszczędności. Przedstawiona w niniejszej analizie prognoza populacji w poszczególnych grupach wiekowych jest oparta na uśrednionej wielkości populacji w ciągu 4 kolejnych lat i stanowi pewne uproszczenie jednak lepiej odzwierciedlające przyszłą wielkość populacji dzieci w wieku 0-4 lata niż aktualnie dostępna prognoza GUS.

W analizie przyjęto założenie o skuteczności szczepionki RotaTeq® na podstawie efektów populacyjnych szczepień przeprowadzonych w Austrii. Założenie to jest konserwatywne, ponieważ w Austrii wyszczepialność w ciągu pierwszych 4 lat od wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko rotawirusom była na poziomie od 72% do 84% podczas gdy w Polsce wg danych NIZP-PZH można spodziewać się wyszczepialności na poziomie odpowiadającym poziomowi obserwowanemu dla innych szczepień obowiązkowych realizowanych w ramach Programu Szczepień Ochronnych, czyli ponad 95%. Tym samym w Polsce efekt populacyjny szczepienia prawdopodobnie będzie większy niż obserwowany w Austrii. Przemawia za tym również fakt, że zgodnie z badaniami Kantar 2019 świadomość dotycząca tego czym są rotawirusy, jakie są konsekwencje zakażenia i jaka jest rola szczepień jest bardzo znaczne. Wymownym jest, że 97% matek jest świadomych chorób powodowanych zakażeniem rotawirusem, 91% matek zna szczepienia przeciw rotawirusom a ¼ z nich deklaruje, że zaszczepiłaby swoje dziecko przeciw rotawirusom, gdyby były one bezpłatne dla rodziców, wpisane na listę szczepień obowiązkowych (Kantar 2019).

W ramach niniejszej analizy, nie uwzględniono zjawiska wystąpienia odporności stadnej (ang. herd immunity), która dotyczy populacji niezaszczepionej. Dane dotyczące efektywności praktycznej szczepienia przeciwko

rotawirusom wskazują na możliwość występowania takiego efektu po wprowadzeniu powszechnych szczepień noworodków szczepionką RotaTeq® (Pollard 2015, Rosettie 2018). Nie uwzględnienie odporności stadnej w niniejszej analizie jest więc podejściem konserwatywnym i wpływa na niedoszacowanie możliwych pozytywnych efektów zdrowotnych wynikających z powszechnego stosowania szczepionki.

Koszty pośrednie w niniejszej analizie szacowano wyłącznie na podstawie absenteizmu w pracy rodziców z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE, które wymaga hospitalizacji. Takie uproszczenie prowadzi do niedoszacowania kosztów pośrednich zakażeń rotawirusowych ponieważ część rodziców pozostaje na zwolnieniach lekarskich w przypadku zakażenia rotawirusowego u dziecka, które nie wymagało hospitalizacji. Ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie liczby takich zwolnień odstąpiono od szacowania kosztów pośrednich z nich wynikających. W analizie nie uwzględniono też kosztów wynikających z przebywania rodziców na zwolnieniu lekarskim z powodu zakażenia się rotawirusem od dziecka. Jak wskazują badania Kantar 2019, 53% rodziców zaraża się od dziecka chorującego na RVGE (Kantar 2019), tak więc zakres unikniętych kosztów utraconej produktywności a tym samym oszczędności z perspektywy społecznej mogą być niedoszacowane również z tego powodu.

Podsumowując, niniejsza analizę przeprowadzono w oparciu o konserwatywne założenia, które pozwalają zakładać, że z dużym prawdopodobieństwem, przedstawione korzyści dla płatnika publicznego oraz społeczeństwa zmaterializują się w przyjętym krótkim horyzoncie czasowym”.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano jako dzieci przed ukończeniem 1. roku życia. Zgodnie z ChPL dzieci do szczepienia będą kwalifikowane najpóźniej do 32 tygodnia życia i otrzymają pełen cykl szczepienia czyli 3 dawki szczepionki.

Jako komparator dla szczepionki RotaTeq w polskich warunkach przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Według Agencji jako dodatkowy komparator należy uwzględnić stosowaną obecnie w Polsce szczepionkę przeciwko rotawirusom Rotarix, zgodnie z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w BIA, stosowaną u ok. 57,5% dzieci zaszczepionych przeciwko biegunce rotawirusowej (dane Wnioskodawcy pochodzące z Niemiec z landów zachodnich, w których szczepienie przeciwko rotawirusom nie było refundowane w momencie przygotowywania publikacji, udział szczepionki RotaTeq w rynku wyniósł 42,5%).

W scenariuszu nowym analizy wpływu na budżet przyjęto założenie o skuteczności szczepionki RotaTeq na podstawie efektów populacyjnych szczepień przeprowadzonych w Austrii (przyjęto efektywność szczepienia w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu RVGE w populacji dzieci tj. 41% w 1. roku i około 74% w kolejnych latach). Jednocześnie należy zauważyć, że spadek częstości hospitalizacji z powodu potwierdzonego RVGE był widoczny również przed wprowadzeniem powszechnych szczepień przeciwko rotawirusom w Austrii – patrz Ryc. 4. AW. W związku z tym brak jest precyzyjnych informacji nt. wpływu wprowadzenia powszechnych szczepień w Austrii na spadek liczby hospitalizacji z powodu RVGE. Tym samym stwierdzenie Wnioskodawcy, że efekt populacyjny szczepienia w Polsce prawdopodobnie będzie większy niż obserwowany w Austrii (twierdzenie oparte na podstawie aktualnej średniej wyszczepialności obserwowanej dla bezpłatnych szczepień obowiązkowych realizowanych w Polsce w populacji dzieci do ukończenia 1. roku życia tj. 95,3%), należy traktować z ostrożnością.

Obok kosztów ocenianej technologii medycznej, Wnioskodawca analizował koszty leczenia zakażeń rotawirusowych (w tym koszty hospitalizacji). Wnioskodawca posiłkując się publikacją Jackowska 2014 wskazał, że dane NIZP-PZH o liczbie potwierdzonych przypadków zakażeń rotawirusowych i hospitalizacji z tej przyczyny, mogą być niedoszacowane ze względu na niepełną diagnostykę i raportowanie. Ponadto Wnioskodawca na podstawie publikacji Jackowska 2014, biorąc pod uwagę niepełną diagnostykę ostrych biegunek u dzieci, uznał, że rozpoznania o prawdopodobnie infekcyjnym podłożu dotyczą głównie infekcji rotawirusowych są niedoszacowane. Wnioskodawca przyjął, że dane NFZ o liczbie hospitalizacji dzieci z powodu biegunki o potwierdzonej lub prawdopodobnie zakaźnej przyczynie w sposób wiarygodny odzwierciedlają realne obciążenie płatnika hospitalizacjami z powodu zakażeń rotawirusowych. Wobec powyższego Wnioskodawca przyjął liczbę hospitalizacji spowodowanych zakażeniem rotawirusami poprzez uwzględnienie liczby hospitalizacji z kodem ICD-10 A08.0 (nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy) oraz z kodem A09 (biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu). Na podstawie danych NFZ z lat 2012-2017 oszacowano liczbę hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych (ICD-10 A08.0 i A09) w populacji dzieci, która wyniosła około 55 tys.

Według AOTMiT istnieją rozbieżności w argumentacji dot. niedoszacowania w liczbie potwierdzonych przypadków zakażeń rotawirusowych i hospitalizacji z tej przyczyny, które według publikacji Jackowska 2014 mogą być niedoszacowane z powodu słabości systemu nadzoru epidemiologicznego (według Wnioskodawcy niedoszacowanie wynika z niepełnej diagnostyki ostrych biegunek). Dodatkowo Wnioskodawca wskazuje na niedoszacowanie danych JGP NFZ, natomiast w publikacji Jackowska 2014 niedoszacowanie dotyczy wyłącznie danych PZH. 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). 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 należy wskazać, że 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.

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. Dane w powyższym zakresie przedstawione przez Wnioskodawcę zostały przeszacowane.

Wobec powyższego według AOTMiT wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy zostały przeszacowane, tj. wyższa liczba hospitalizacji założona przez Wnioskodawcę oraz uwzględniane w szacunkach pacjentów z kodami ICD-10 A08.0 oraz A09 i w związku z tym wyższy koszt hospitalizacji, przy jednoczesnym nieuwzględnieniu 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), wpływa na uzyskanie oszczędności, co biorąc pod uwagę powyższe jest wątpliwe.

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 i perspektywy społecznej.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny, oszacowania Wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty z perspektywy płatnika				
████████████████████	█	█	█	█
████████████████████	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████	██████	██████
Koszty z perspektywy społecznej				
████████████████████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz nowy				
Koszty z perspektywy płatnika				
████████████████████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████	██████	██████
Koszty z perspektywy społecznej				
████████████████████	██████	██████	██████	██████
Koszty inkrementalne				
Koszty z perspektywy płatnika				
████████████████████	██████	██████	██████	██████

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty z perspektywy społecznej				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu RotaTeq ze środków publicznych w ramach PSO, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą [REDAKTOWANE]

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalny, oszacowania Wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszty z perspektywy płatnika				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty z perspektywy społecznej				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy				
Koszty z perspektywy płatnika				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty z perspektywy społecznej				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne				
Koszty z perspektywy płatnika				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty z perspektywy społecznej				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu RotaTeq ze środków publicznych w ramach PSO, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą [REDAKTOWANE]

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.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową zdefiniowano jako dzieci przed ukończeniem 1. roku życia. Zgodnie z ChPL dzieci do szczepienia będą kwalifikowane najpóźniej do 32 tygodnia życia i otrzymają pełen cykl szczepienia czyli 3 dawki szczepionki.

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

Jako komparatory dla szczepionki RotaTeq w polskich warunkach przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Według Agencji jako komparator dodatkowy należy uwzględnić stosowaną obecnie w Polsce szczepionkę przeciwko rotawirusom Rotarix, zgodnie z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w BIA, stosowaną u ok. 57,5% dzieci zaszczepionych przeciwko biegunce rotawirusowej.

Według AOTMiT wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy zostały przeszacowane, tj. wyższa liczba hospitalizacji założona przez Wnioskodawcę oraz uwzględnienie w szacunkach pacjentów z kodami ICD-10 A08.0 oraz A09 i w związku z tym wyższy koszt hospitalizacji, przy jednoczesnym nieuwzględnieniu perspektywy wspólnej w scenariuszu istniejącym (finansowanie szczepionek przeciw rotawirusom przez świadczeniobiorców przy jednoczesnym zapobieganiu hospitalizacji z powodu potwierzonego RVGE, co skutkuje nieuwzględnieniem w obliczeniach kosztów i wyników zdrowotnych [redukcji liczby hospitalizacji] aktualnie stosowanych szczepionek przez świadczeniobiorców). Brak uwzględnienia obecnie stosowanych szczepionek jest podejście konserwatywnym.

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 RotaTeq ze środków publicznych w ramach PSO, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do Programu Szczepień Ochronnych (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 48. Rekomendacje refundacyjne dla stosowania szczepionek przeciwko rotawirusom

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
ZIN 2017 (Holandia)	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.
HAS 2015 (Francja)	Dokument dotyczy szczepionek przeciwko rotawirusom Rotarix i Rotateq. Korzyść ze stosowania produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Rzeczywista korzyść ze stosowania szczepionek przeciw rotawirusom Rotarix i Rotateq jest niewystarczająca, aby uzasadnić ich refundowanie w ramach narodowego ubezpieczenia zdrowotnego. • HAS nie zaleca włączenia szczepionek przeciw rotawirusom Rotarix i Rotateq do wykazu leków refundowanych w obrocie aptecznym i do użytku szpitalnego. Dane kliniczne. <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne wykazały skuteczność szczepionek w redukcji: <ul style="list-style-type: none"> ○ 87.1% [95% CI (79.6; 92.1); $p < 0.001$], 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); ○ 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). • Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu doustnej szczepionki przeciwko rotawirusom są biegunka, wymioty, gorączka i drażliwość. • 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. • 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 kilku tygodni po szczepieniu. • Ponadto obecnie dostępne dane nie zawierają odpowiedzi na pytania dotyczące: <ul style="list-style-type: none"> ○ potencjalnego ryzyka selekcji krążących szczepów wirusa ze względu na wprowadzenie masowych szczepień; ○ czynników ryzyka dla wystąpienia powikłań RV-AGE i możliwej korzyści ze zidentyfikowania populacji, która byłaby celem szczepienia;

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> o poziomu wyszczepialności, które zostaną osiągnięte w populacji objętej szczepieniem; o ryzyka pomylenia poszczególnych szczepionek przeciwko rotawirusom.
PHARMAC 2013 (Nowa Zelandia)	<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>
NCPE 2010 (Irlandia)	<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>
PBAC 2006 (Australia)	<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>
PBAC 2006a (Australia)	<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 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) :

- Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, jedna dawka zawiera:
 - rotawirus typu G1 nie mniej niż 2,2 x 10⁶ IU;
 - rotawirus typu G2 nie mniej niż 2,8 x 10⁶ IU;
 - rotawirus typu G3 nie mniej niż 2,2 x 10⁶ IU;
 - rotawirus typu G4 nie mniej niż 2,0 x 10⁶ IU;
 - rotawirus typu P1A[8] nie mniej niż 2,3 x 10⁶ IU;

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

Wybór braku szczepienia/placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby jako komparatorów uznano za zasadny. Jako komparatory dla RotaTeq w polskich warunkach należy przyjąć brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Jednakże według analityków ze względu

na dostępność na rynku szczepionki przeciwko rotawirusom Rotarix i jej duży udział w rynku, użyteczne byłoby uwzględnienie ww. szczepionki jako dodatkowy komparator.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność szczepionki przeciw rotawirusom RotaTeq ze szczepionką Rotarix. Do przeglądu systematycznego włączono 9 badań klinicznych dotyczących szczepionki przeciw rotawirusowi RV5 (RotaTeq). We wszystkich badaniach komparatorem RV5 było placebo.

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił także wyniki 10 badań obserwacyjnych. Dane dotyczące efektywności praktycznej szczepionek przeciw rotawirusowi w zapobieganiu RVGE pochodziły z badań przeprowadzonych na terenie Europy (7 badań), Ameryki Północnej (2 badania) i Australii (1 badanie). W 7 z 10 badań obserwacyjnych efektywność szczepionek przeciw rotawirusowi względem RVGE oceniano w odniesieniu do okresu przed ich wprowadzeniem do Narodowego Programu Immunizacji.

Przewaga RotaTeq

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 88% (95%CI: 80; 93; $p < 0,001$; 5 badań; 11 097 dzieci; NNT=50). W drugim roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 wyniosła 81% (95%CI: 50; 93; $p < 0,001$; 2 badania; 24571259 dzieci; NNT=50).

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 79% (95%CI: 59; 90; $p < 0,001$; 1 badanie, 3864 dzieci, NNT=50).

- Umiarkowane do ciężkiego zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 80% (95%CI: 74; 85; $p < 0,001$; 3 badania; 6369 dzieci).

- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 72% (95%CI: 66; 77; $p < 0,001$; 4 badania; 5065 dzieci).

W drugim roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 wyniosła 62% (95%CI: 45, 74; $p < 0,001$; 1 badanie; 813 dzieci; NNT=14).

- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 69% (95%CI: 55; 80; $p < 0,001$; 1 badanie; 3864 dzieci; NNT=50).

- Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym

W pierwszym roku po szczepieniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo (95%CI: <0; 99; $p = 0,198$; 1 badanie; 761 dzieci).

Analiza danych z okresu do dwóch lat po zaszczepieniu wskazała na skuteczność szczepionki RV5 na poziomie 94% (95%CI: 91; 96; $p < 0,001$; 1 badanie; 57 134 dzieci; NNT=100).

- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G1

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 75% (95%CI: 68; 80; $p < 0,001$; 3 badania; 10 652 dzieci).

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G1

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 64% (95%CI: -5; 90; $p = 0,040$; 1 badanie; 3864 dzieci).

- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G2

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 67% (95%CI: 21; 86; $p = 0,01$; 2 badania; 9537 dzieci).

- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G9

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 67% (95%CI: 46; 80; $p < 0,001$; 2 badania; 9537dzieci).

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G9

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 88% (95%CI: 67; 96; $p < 0,0011$ badanie; 3864 dzieci; NNT=50).

- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie P1A[8]

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 69% (95%CI: 54; 79; $p < 0,001$; 1 badanie; 3864 dzieci; NNT=25).

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie P1A[8]

W pierwszym roku po szczepieniu wykazano skuteczność ochronną szczepionki RV5 na poziomie 79% (95%CI: 59; 89; $p < 0,001$; 1 badanie; 3864 dzieci; NNT=50).

Nie odnotowano znamiennej różnicy

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G2

W pierwszym roku po szczepieniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo (95%CI: 94; 418; $p = 0,300$; 1 badanie; 3864 dzieci; NNT=40 000).

- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G3

W pierwszym roku po szczepieniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo (95%CI: <0; 81; $p = 0,300$; 3 badania; 10 652 dzieci).

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G3

W pierwszym roku po szczepieniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo (95%CI: 76; 10 462; $p = 0,300$; 1 badanie; 3864 dzieci).

- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G4

W pierwszym roku po szczepieniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo (95%CI: 88; 143; $p = 0,300$; 2 badania; 9537 dzieci).

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie G4

W pierwszym roku po szczepieniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo (95%CI: 99; 418; $p = 0,300$; 1 badanie; 3864 dzieci).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza danych z całego okresu badań klinicznych nie wykazała istotnej różnicy między grupą szczepionych RV5 a grupą placebo pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, poważnego zdarzenia niepożądanego, poważnego działania niepożądanego związanego ze szczepieniem oraz wgłobienia jelita.

W okresie do 7 dni po dawce szczepionki/placebo nie wykazano różnicy w częstości występowania gorączki, biegunki, wymiotów i rozdrażnienia między grupami. W okresie do 42 dni po szczepieniu grupa RV5 i grupa placebo nie różniły się pod względem częstości występowania jakiegokolwiek raportowanego w badaniach zdarzenia niepożądanego, zdarzeń niepożądanych łącznie oraz częstości przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania szczepionki RotaTeq w populacji polskich dzieci w 5-letnim horyzoncie czasowym w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), gdzie koszt zakupu preparatu do szczepienia będzie finansowany ze środków budżetowych będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Dostarczono model kohortowy. Wyniki analizy przedstawiono na jedno „przeciętne” zaszczepione dziecko. Model kohortowy nie uwzględnia występowania efektów pośrednich, dlatego odporność stadna, efekt populacyjny nie były przedmiotem rozważań analizy.

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z brakiem szczepienia pochodzą z analizy klinicznej. W modelu wykorzystano założenia dot. skuteczności szczepionki u dzieci niepoddanych pełnemu cyklowi szczepienia, u dzieci zakażonych wirusami o genotypach, dla których nie udowodniono skuteczności szczepionki Rotateq oraz skuteczności w 2-5. roku od 3. dawki szczepionki. Brak jest danych najwyższej jakości dotyczących skuteczności szczepionki dla okresu równoważnego horyzontowi przedstawionej analizy ekonomicznej, tj. 5 lat.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie szczepienia przeciwko rotawirusom w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej określona przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy społecznej. [REDAKTOWANE]

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

W związku z przyjętą liczbą i kosztem hospitalizacji, poziomem wyszczepialności oraz wartościami użyteczności uwzględnionymi w modelu wyniki analizy charakteryzują się dużą niepewnością i należy traktować je z ostrożnością.

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

Populację docelową zdefiniowano jako dzieci przed ukończeniem 1. roku życia. Zgodnie z ChPL dzieci do szczepienia będą kwalifikowane najpóźniej do 32 tygodnia życia i otrzymają pełen cykl szczepienia czyli 3 dawki szczepionki.

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

Jako komparatory dla szczepionki RotaTeq w polskich warunkach przyjęto brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych. Według Agencji jako komparator dodatkowy należy uwzględnić stosowaną obecnie w Polsce szczepionkę przeciwko rotawirusom Rotarix, zgodnie z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w BIA, stosowaną u ok. 57,5% dzieci zaszczepionych przeciwko biegunce rotawirusowej.

Według AOTMiT wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy zostały przeszacowane, tj. wyższa liczba hospitalizacji założona przez Wnioskodawcę oraz uwzględnienie w szacunkach pacjentów z kodami ICD-10 A08.0 oraz A09 i w związku z tym wyższy koszt hospitalizacji, przy jednoczesnym nieuwzględnieniu 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). Brak uwzględnienia obecnie stosowanych szczepionek jest podejściem konserwatywnym.

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 RotaTeq ze środków publicznych w ramach PSO, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

² 139 953 PLN/QALY

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

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych, w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, nie zawiera porównania z inną technologią opcjonalną. Według Agencji jako komparator należy uwzględnić stosowaną obecnie w Polsce szczepionką przeciwko rotawirusom Rotarix, zgodnie z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w BIA, stosowaną u ok. 57,5% dzieci zaszczepionych przeciwko biegunce rotawirusowej.	NIE	Patrz komentarz AOTMiT zawarty w rozdziale 3.6. "Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę"
W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono perspektywy wspólnej w scenariuszu istniejącym, co skutkuje nieuwzględnieniem w obliczeniach kosztów i wyników zdrowotnych (redukcji liczby hospitalizacji) aktualnie stosowanych szczepionek przez świadczeniobiorców.	NIE	Patrz komentarz AOTMiT zawarty w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna, ekonomiczna

Wnioskodawca dokonał porównania RotaTeq vs brak szczepienia/placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby uzasadniając swój wybór brakiem refundowanego komparatora.

Jako komparatory dla RotaTeq w polskich warunkach należy przyjąć brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Jednakże według analityków ze względu na dostępność na rynku szczepionki przeciwko rotawirusom Rotarix i jej duży udział w rynku użyteczne byłoby uwzględnienie ww. szczepionki jako dodatkowy komparator.

Analiza wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono perspektywy wspólnej w scenariuszu istniejącym, co skutkuje nieuwzględnieniem w obliczeniach kosztów i wyników zdrowotnych (redukcji liczby hospitalizacji) aktualnie stosowanych szczepionek przez świadczeniobiorców.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Block 2007** Block SL, Vesikari T, Goveia MG et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics* 2007;119:11-8. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00092443?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=4§=X4605
- Ciarlet 2009** Ciarlet M, He S, Lai S et al. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine: Immunogenicity and reactogenicity. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;28:177-81. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00258154?sect=X4015>
- Iwata 2013** Iwata S, Nakata S, Ukae S et al. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2013;9:1626-33. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00718237?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=2§=X4015
- Kim 2008** Kim DS, Lee TJ, Kang JH et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy infants in Korea. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008;27:177-8. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00166517?term=rotateq&rslt=With&lup_s=01%2F05%2F2012&lup_e=12%2F12%2F2013&rank=7§=X1405
- Libster 2016** Libster R, McNeal M, Walter EB, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152603
- Mo 2017** Mo Z, Mo Y, Mingqiang I et al. Efficacy and safety of a pentavalent live human-bovine reassortant rotavirus vaccine (RV5) in healthy Chinese infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 2017;35:5897-904.
- Soares-Weiser 2010** Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD008521.
- Soares-Weiser 2019** Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;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.
- Vesikari, Karvonen 2010** Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Kuter BJ, Ciarlet M. Sustained efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RV5, up to 3.1 years following the last dose of vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:957-63.
- Vesikari 2006** Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *The New England journal of medicine* 2006;354:23-33. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00090233?sect=X4015>
Szersze przedstawienie wyn ków dotyczących korzystania z opieki medycznej z powodu RVGE opublikowano w: Vesikari T, Itzler R, Matson DO et al. Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). *International Journal of Infectious Diseases* 2007;11:S29-S35.
- Vesikari 2009** Vesikari T, Itzler R, Karvonen A et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine* 2009;28:345-51.
- Vesikari 2010** Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq(R), in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr* 2010;169:1379-86.
- Vesikari, Clark 2006** Vesikari T, Clark HF, Offit PA et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006;24:4821-9.
- Zaman 2010** Zaman K, Anh DD, Victor JC et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010;376:615-23. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00362648?sect=X436015>

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 Vesikari T., et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe Update 2014. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015, 34, 635-643.

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 [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.

NCPE 2010 National Centre for Pharmacoeconomics. Economic evaluation of universal rotavirus vaccination of infants in Ireland. 15/01/2010. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Rotavirus-Vaccine-summary.pdf> [dostęp: 05.09.2019 r.]

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 Standardy opieki medycznej nad noworodkami w Polsce 2019. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Polskie Towarzystwo Neonatologiczne, 2019, 129-134.

PTN 2019 Mrukowicz J., et al. Szczepienia wcześniaków przeciwko rotawirusom w szpitalu. Wyttyczne Polskiego Towarzystwa Wakcynologii. *Medycyna Praktyczna*, 2019. <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wyttyczne/208336.szczepienie-wczesniakov-przeciwko-rotawirusom-w-szpitalu-wyttyczne-ptw> [dostęp 15.08.2019]

PZEdsPSO 2018 Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEPSO) przy Ministrze Zdrowia w sprawie wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych. Profilaktyka RVGE (rotavirus gastroenteritis) – niezytu żołądkowo-jelitowego wywołanego zakażeniem rotawirusem. Propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych w 2019 roku. Analiza Przepadków. *Pediatría*. 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/ [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

Boom 2010 Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rensch MA, Hull JJ, Gentsch JR, Patel MM, Baker CJ, Para-shar UD. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):e199-207.

ChPL Rotateq Charakterystyka produktu leczniczego Rotateq. 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 [dostęp: 19.09.2019 r.]

Dennehy 2011 Dennehy PH, Vesikari T, Matson DO, Itzler RF, Dallas MJ, Goveia MG, DiNubile MJ, Heaton PM, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen). *Hum Vaccin*. 2011 May;7(5):563-8.

EuroRotaNet 2018 EuroRotaNet: Annual report 2017. September 2018 https://www.eurorotanet.com/wp-content/uploads/2019/03/EuroRotaNet_report-Sept_2017_Final.pdf [dostęp: 13.09.2019 r.]

Itzler 2013 Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J ZUS Econ* 2013; 16(10):1216-1227.

Jackowska 2014 Jackowska T i wsp. Zakażenia rotawirusowe – aktualne zalecenia i propozycje dotyczące zapobiegania. *Pediatr. Pol*. 89 (2014) 176 – 184.

Kantar 2019 Kantar Polska. Postawy rodziców wobec szczepień przeciwko rotawirusom. Maj 2019. <https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/07/Badanie-w%C5%9Br%C3%B3d-mam-KantarPolska-maj2019.pdf> [dostęp: 11.09.2019 r.]

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.

Meszner 2013 Mészner Z, Anca I, André F, Chlibek R, Čížman M, Grzesiowski P, Mangarov A, Pokorn M, Prymula R, Richter D, Salman N, Šimurka P, Tamm E, Tešović G, Urbancikova I, Usonis V, Zavadská D; Central European Vaccine Awareness Group (CEVAG). Rotavirus vaccination in central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):586-96.

- Mrukowicz 2003** Mrukowicz J, Kowalska-Duplaga K, Krobicka B, et ZUS. The epidemiology and disease burden of rotavirus gastroenteritis in Poland: prospective sentinel surveillance at 6 pediatric hospitals. P017 (abstrakt pracy przedstawionej na 36th ESPHAGAN Annual Meeting, Prague, 4-7 czerwca 2003; P028). JPN 2003;36:540.
- Parashar 2003** Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis. 2003 May;9(5):565-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2972763/pdf/02-0562.pdf> [dostęp: 06.09.2019 r.]
- Paulke-Korinek 2013** Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, Zwazl I, Schmidle-Loss B, Vécsei A, Kundi M. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. Vaccine. 2013 May 31; 31(24):2686-91.
- PZEEdsPSO 2017** Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEEdsPSO) przy Ministrze Zdrowia w sprawie wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych. Warszawa, 12.10.2017.
<http://www.ogolnopolskidzienszczepien.pl/og%F3lnopolski%20dzie%F1%20szczepie%F1/Stanowisko%20PZEEdsPSO%20przy%20Ministrze%20Zdrowia%20w%20sprawie%20wprowadzenia%20szczepien%20przeciwko%20rotawirusom%20do%20obowiazkowego%20Programu%20Szczepien%20Ochronnych.pdf> [dostęp: 06.09.2019 r.]
- 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 gastroen-teritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. J Infect Dis. 2007 May 1;195 Suppl 1:S4-S16.
- Van den Brandhof 2004** Brandhof WE, Wit GA, Wit MA, Duynhoven YT:Costs of gastroenteritis inthe Netherlands.Epidemiol Infect2004,132:211–221.
- Velazquez 1996** Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med. 1996 Oct 3;335(14):1022-8. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199610033351404?articleTools=true> [dostęp: 06.09.2019 r.]
- Vesikari 2010** Ves kari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. Eur J Pediatr. 2010 Nov;169(11):1379-86.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. ██████████. Warszawa, 2019r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej. Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. ██████████. Warszawa, 2019 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. ██████████. Warszawa, 2019 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. ██████████. Warszawa, 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
Suma	100 832	253 475 832	108 104	275 918 846	202 761	529 394 678

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