



Rekomendacja nr 83/2019

z dnia 4 października 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko rotawirusom

Prezes Agencji rekomenduje stosowanie w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko rotawirusom **pod warunkiem** obniżenia kosztu szczepień oraz rozważenia możliwości wprowadzenia, w pierwszej kolejności, szczepień w grupach wysokiego ryzyka z jednoczesną oceną efektywności klinicznej i kosztowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe i wytyczne kliniczne, uważa za zasadne stosowanie w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko rotawirusom.

Jednocześnie mając na uwadze opinię Rady Przejrzystości, opinie ekspertów klinicznych, wytyczne refundacyjne z Francji i Holandii oraz dostępne dane Prezes Agencji wskazuje, że możliwe jest wprowadzenie szczepień w ramach PSO, w pierwszej kolejności w grupach szczególnego ryzyka (m.in. dzieci urodzonych przedwcześnie oraz o niskiej masie urodzeniowej), u których ryzyko zachorowania jest większe i korzyść zdrowotna może być wyższa.

Prezes Agencji sugeruje możliwość zaimplementowania do systemu mechanizmu polegającego na finansowaniu (w ramach PSO) w pierwszej kolejności szczepień w ww. grupach ryzyka, z jednoczesnym monitorowaniem efektów klinicznych i kosztów. Przeprowadzone analizy, na podstawie rzeczywistych danych sprawozdawczych, pomogłyby w podjęciu decyzji o rozszerzeniu stosowania szczepień w ramach PSO na całą populację docelową.

W ramach przeprowadzonej oceny otrzymano komplet analizy od dwóch podmiotów odpowiedzialnych, których produkty (Rotarix i RotaTeq) dostępne są na rynku polskim.

Wyniki przeprowadzonych analiz klinicznych wskazują, że stosowanie szczepień przeciwko rotawirusom w populacji niemowląt (w wieku od 6 tygodni do 24 (Rotarix)/32 (RotaTeq)



tygodnia) jest skuteczne w redukcji ryzyka rotawirusowego zapalenie żołądka i jelit (w tym ciężkiego zapalenia) oraz w redukcji ryzyka hospitalizacji z tego powodu w porównaniu z brakiem szczepień. Wyniki badań wskazują również, że oceniane preparaty charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

W zakresie porównania obu preparatów brak jest bezpośrednich badań porównujących szczepionkę Rotarix i RotaTeq. Niemniej jednak wnioskodawca szczepionki Rotarix, przedstawił wyniki porównania pośredniego, które wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy preparatami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają rutynowe szczepienia przeciwko rotawirusom w ocenianej populacji docelowej, wskazując jednocześnie na możliwość zastosowania obydwu preparatów. Warto w tym miejscu wskazać, że wytyczne kliniczne oraz eksperci kliniczni jako grupę szczególnej uwagi w zakresie prewencji zakażeń wirusowych wskazują m.in. dzieci urodzone przedwcześnie oraz z niską masą urodzeniową. W celu zapewnienia w tej grupie możliwie największych korzyści zdrowotnych, szczepienia powinny odbywać się w warunkach oddziału szpitalnego przed wypisem do domu (w przypadku gdy to możliwe i u dzieci, które wymagają przedłużonej hospitalizacji pourodzeniowej).

W zakresie oceny ekonomicznej wyniki analiz (przy uwzględnieniu cen preparatów zaproponowanych przez wnioskodawców) wskazują, że preparat Rotarix jest technologią

[redacted] od braku szczepień, [redacted]
W przypadku produktu RotaTeq, wyniki analizy wskazują, że jest to technologia

W zakresie analizy wpływu na budżet (przy uwzględnieniu cen preparatów zaproponowanych przez wnioskodawców) wyniki dotyczące szczepionki Rotarix wskazują na [redacted]. Natomiast wyniki analizy dla szczepionki RotaTeq wskazują na [redacted]

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że założenia analiz (ekonomicznej i wpływu na budżet) dla obydwu preparatów charakteryzują się ograniczeniami, które wpływają na wiarygodność przedstawionych oszacowań. Głównym ograniczeniem jest założenie dot. liczby hospitalizacji wynikających z rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit, co szczegółowo opisano w dalszej części rekomendacji.

Należy również zwrócić uwagę na konieczność podniesienia jakości monitorowania faktu szczepienia i zakażeń RV (w szczególności hospitalizowanych) w związku z wątpliwościami w odniesieniu do tych danych oraz możliwości oceny efektywności klinicznej i kosztowej w warunkach rzeczywistych po wprowadzeniu szczepień (również w odniesieniu do oceny po wprowadzeniu szczepień w pierwszej kolejności w grupach podwyższonego ryzyka).

Uwzględniając ograniczenia założeń analiz ekonomicznej i wpływu na budżet, mając na uwadze wątpliwości dotyczące prognozowanych wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji rozszerzającej PSO, w opinii Prezesa Agencji zasadne jest obniżenie ceny szczepionek, w celu uniknięcia nadmiernego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepienia przeciwko rotawirusom. Oceny dokonano w odniesieniu do produktów:

- Rotarix, szczepionka przeciw rotawirusom, żywa, zawiesina doustna 1 dawka (1,5 ml) we wskazaniu: Czynne uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 24 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, cena zbytu netto █████ PLN
- Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, we wskazaniu: Czynne uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, cena zbytu netto █████ PLN

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 wywoływana 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

Alternatywna technologia medyczna

Aktualny Program Szczepień Ochronnych na rok 2019 wskazuje szczepienia przeciwko rotawirusom jako zalecane, ale nie finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, jak i opiniami ekspertów alternatywna technologią dla szczepień przeciwko rotawirusom, jest brak szczepienia.

Należy przy tym wskazać, że w ocenianym wskazaniu, na rynku dostępne są dwa preparaty, które tanowią wobec siebie alternatywną technologię medyczną.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rotarix, to żywa, atenuowana szczepionka przeciw rotawirusom (RV1), która po rekonstytucji, 1 dawka (1,5 ml) zawiera: ludzki rotawirus szczep RIX4414 (żywy, atenuowany) nie mniej niż $10^{6,0}$ CCID₅₀.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) RotaTeq jest zarejestrowany do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 32 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem. Szczepionkę należy podawać w schemacie 3-dawkowym. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

RotaTeq to szczepionka przeciw rotawirusowi żywa (RV5) zawierająca reasortanty ludzko-bydłęce rotawirusa, której jedna dawka zawiera:

- rotawirus typu G1 nie mniej niż $2,2 \times 10^6$ IU;
- rotawirus typu G2 nie mniej niż $2,8 \times 10^6$ IU;
- rotawirus typu G3 nie mniej niż $2,2 \times 10^6$ IU;
- rotawirus typu G4 nie mniej niż $2,0 \times 10^6$ IU;
- rotawirus typu P1A[8] nie mniej niż $2,3 \times 10^6$ IU.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) RotaTeq jest zarejestrowany do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 32 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem. Szczepionkę należy podawać w schemacie 2-dawkowym. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza kliniczna została przeprowadzona dla obydwu dostępnych na terenie Polski szczepionek w porównaniu bezpośrednim z brakiem szczepienia. Ponadto wnioskodawca preparatu Rotarix przedstawił wyniki porównania pośredniego ze szczepionką RotaTeq.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne

- NNT (ang. *Number Needed to Treat*) - liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym.
- RD (ang. *Risk Difference*) - bezwzględna różnica ryzyka
- RRR (ang. *Relative Risk Reduction*) - względna redukcja ryzyka
- ARR (ang. *Absolute risk reduction*) - bezwzględna redukcja ryzyka

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Rotarix

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 19 randomizowanych badań klinicznych (RCT) porównujących szczepionkę Rotarix z placebo: Anh 2011a (PHL), Anh 2011b (WNM), Dennehy 2005, Kawamura 2011, Kerdpanich 2010, Kim 2012, Phua 2005, Phua 2009, Rivera 2011, badanie 101555, badanie 104021, Li 2014, Justino 2012, Salinas 2005, Tregnaghi 2011, Vesikari 2007, Vesikari 2011, Rota-041, Omenaca 2012. W badaniach wzięło udział od 150 do 10 708 pacjentów. Najdłuższy zanotowany w badaniach okres obserwacji wynosił 3 lata obserwacji.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono w większości obszarów na niskie. W przypadku badania Kerdpanich 2010 ryzyko oceniono jako wysokie w domenach: błąd wykonania, błąd detekcji. W badaniach Justino 2012 i Salinas 2005 ryzyko oceniono jako wysokie w domenie błąd raportowania.

Skuteczność

W ramach analizy przeprowadzono metaanalizę wyników odnalezionych badań, które wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść szczepienia vs. placebo w zakresie:

- Niższego ryzyka wystąpienia ciężkiego rotawirusowego zapalenie żołądka i jelit ogółem (RVGE)
 - o 87% w okresie obserwacji do 1 roku, RR=0,13 [95% CI 0,04; 0,42], RD=-0,02 [95% CI -0,04; -0,001], NNT=45,18 [95% CI 23,19; 876,42];
 - o 86% w okresie obserwacji do 2 lat RR=0,14 [95% CI 0,07; 0,28], RD=-0,04 [95% CI -0,07; -0,01], NNT=25,54 [95% CI 14,82; 92,53]
- niższego ryzyka wystąpienia rotawirusowego zapalenie żołądka i jelit ogółem
 - o 80% w okresie obserwacji do 1 roku, RR=0,20 [95% CI 0,09; 0,44], RD=-0,04 [95% CI -0,07; -0,01], NNT=24,41 [95% CI 14,33; 82,39]
 - o 70% w okresie obserwacji do 2 lat, RR=0,30 [95% CI 0,14; 0,65], RD=-0,08 [95% CI -0,13; -0,03], NNT=12,14 [95% CI 7,53; 31,38]
- niższego ryzyka hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit
 - o 90% w okresie obserwacji do 1 roku RR=0,10 [95% CI 0,05; 0,20], RD=-0,01 [95% CI -0,01; -0,004], NNT=163,11 [95% CI 128,32; 223,76]
 - o 91% w okresie obserwacji do 1 roku RR=0,09 [95% CI 0,05; 0,17], RD=-0,01 [95% CI -0,01; -0,01], NNT=98,43 [95% CI 80,24; 127,26]
- Niższego ryzyka interwencji medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit
 - o 90% w okresie obserwacji do 1 roku, RR=0,10 [95% CI 0,06; 0,18], RD=-0,04 [95% CI -0,05; -0,03], NNT=23,37 [95% CI 18,63; 31,33]
 - o 85% w okresie obserwacji do 2 lat, RR=0,15 [95% CI 0,11; 0,20], RD= -0,029 [95% CI -0,034; 0,024], NNT=34,57 [95% CI 29,89; 40,98]

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 badań RCT porównujących RV5 z placebo: Block 2007, Iwata 2013, Kim 2009, Mo 2017, Vesikari 2006, Zaman 2010, Ciarlet 2009, NCT00092456, NCT00953056. W badaniach wzięło udział od 48 do 5686 pacjentów. Najdłuższy zanotowany w badaniach okres obserwacji wynosił 2 sezony epidemiczne.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono w większości obszarów na niskie. W domenie zaślepienie oceny efektów, ryzyko określono jako nieznane dla wszystkich badań, zaś w domenie ukrycie kodu randomizacji ryzyko określono jako nieznane dla 7 badań.

Skuteczność

W ramach analizy przeprowadzono metaanalizę wyników odnalezionych badań, które wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść szczepienia vs. placebo w zakresie:

- niższego ryzyka ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem
 - o 88% w okresie obserwacji do 1 roku, RR= 0,12 [95% CI 0,07;0,20]
 - o 81% w okresie obserwacji do 2 lat, RR= 0,19 [95% CI 0,07;0,50]
- niższego ryzyka umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym o 88% w okresie pierwszego sezonu epidemicznego RR= 0,20 [95% CI 0,15;0,26]

Ponadto w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych wykazano:

- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym:
 - metaanaliza wskazała na skuteczność ochronną szczepionki RV5, w pierwszym roku po szczepieniu, na poziomie 88% (95%CI: 80; 93; p<0,001); ARR= 2% (95%CI: 2; 2); NNT=50
 - W drugim roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 wyniosła 81% (95%CI: 50; 93; p<0,001), ARR= 2% (95%CI: 1; 3; p<0,001). NNT=50
- Ciężkie zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu (badanie Mo 2017): skuteczność szczepionki RV5 na poziomie 79% (95%CI: 59; 90; p<0,001), ARR= 2% (95%CI: 1; 3; p<0,001), NNT=50
- Umiarkowane do ciężkiego zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym skuteczność ochronna wyniosła 80% (95%CI: 74; 85; p<0,001)
- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym:
 - W pierwszym roku po szczepieniu, skuteczność ochronna szczepionki RV5 wyniosła 72% (95%CI: 66; 77; p<0,001).
 - Wyniki badania Vesikari 2006 wskazują na skuteczność ochronną szczepionki RV5 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), NNT=14
- Zapalenie żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołane zakażeniem rotawirusem niezależnie od genotypu: skuteczność szczepionki RV5 na poziomie 69% (95%CI: 55; 80; p<0,001). ARR= 4% (95%CI: 3; 5; p<0,001), NNT=50

Analiza wyników z okresu do roku po szczepieniu z badania Iwata 2013 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą RV5 i grupą placebo Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o genotypie szczepionkowym. 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; $p < 0,001$)

Bezpieczeństwo

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 wgłobienia jelita.

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.

Nie wykazano również znamiennej różnicy między dziećmi otrzymującymi szczepionkę RV5 a otrzymującymi placebo pod względem zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądanego, zdarzeń niepożądanych łącznie oraz przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych) w okresie do 42 dni po szczepieniu

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL RotaTeq do działań niepożądanych występujących bardzo często należą biegunka, wymioty, gorączka.

Dodatkowe informacje nt. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek Rotarix i RotaTeq

Takeuchi 2014

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

Libster 2016

W badaniu Libster 2016 wykazano, że mieszane schematy szczepień (np.: RV1-RV5-RV5) charakteryzowały się lepszym bezpieczeństwem. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w przypadku gorączki, biegunki i wymiotów pomiędzy grupami 2 (RV5-RV1-RV1) i 3 (RV5-RV5-RV1) w stosunku do grupy otrzymującej sekwencje tej samej szczepionki (RV5-RV5-RV5). Odsetek osób z gorączką, wymiotami był znacznie wyższy w grupie 5 (RV1-RV5-RV5) w porównaniu z grupą 4 (RV1-RV1). Jednak gdy wyniki zostały stratyfikowane przez dawkę szczepionki, nie było różnic istotnych statystycznie między tymi grupami.

W przypadku porównania RV1 vs RV5 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Drażliwość była najczęstszym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym wśród wszystkich grup. W czasie trwania badania 70 niemowląt było hospitalizowanych, ale tylko 1 z nich sklasyfikowano jako hospitalizację związane z szczepionką. Hematocheję 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

wgłobienia jelita 91 dni po ostatniej dawce szczepionki u niemowlęcia w grupie RV5-RV5-RV1, jednakże ustalono, że nie miało to związku ze szczepieniem.

W badaniu Libster 2016 raportowano spodziewane zdarzenia niepożądane tj. gorączka, biegunka oraz wymioty, które wystąpiły w okresie 8 dni po podaniu każdej dawki szczepionki. 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]).

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. Wyniki z badań wskazują:

- Znaczną redukcję liczby hospitalizacji względem RVGE (>50%) zanotowano w 6 badaniach przeprowadzonych na terenie.
- Redukcję zapadalności z powodu RVGE (≥50%) zanotowano w 4 badaniach przeprowadzonych na terenie.
- Redukcję liczby wizyt ambulatoryjnych względem RVGE zaprezentowano w 1 badaniu
- Redukcję liczby hospitalizacji względem AGE zanotowano w 4 badaniach
- Redukcję zapadalności względem AGE zaprezentowano w 1 badaniu
- 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).

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. Wyniki powyższych badań są spójne z wnioskami płynącymi z analizy klinicznej.

Odnaleziono również komunikat WHO z 2018r., w którym wskazuje się, że występuje najprawdopodobniej zwiększone ryzyko wgłobienia 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 wgłobienia. Zwiększone ryzyko wgłobienia obserwowano w większości, ale nie we wszystkich badaniach porejestracyjnych.

Ponadto odnaleziono komunikaty FDA i EMA dotyczące zanieczyszczenia szczepionek 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną szczepionki Rotarix z efektywnością szczepionki RotaTeq w odniesieniu do takich punktów końcowych jak ciężkie RVGE i RVGE ogółem oraz konieczność hospitalizacji/interwencji medycznej. Odnaleziono jedno badanie kliniczne, w którym przeprowadzono porównanie bezpośrednio obu szczepionek, jednak dotyczyło ono jedynie oceny odpowiedzi immunologicznej oraz profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo w zakresie porównania pośredniego brak jest możliwości porównania obu szczepionek w zakresie części punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ze względu na znaczne różnice w ryzyku wyjściowym (co najmniej dwukrotnie wyższe ryzyko w jednej z grup) pomiędzy ocenianymi szczepionkami.
- Dane dotyczące skuteczności ocenianej w badaniach randomizowanych dostępne są dla okresu do 3 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki Rotarix oraz do 2 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki RotaTeq. Zgodnie z ChPL dla szczepionki Rotarix wykazano jej efektywność w okresie obserwacji do 5 lat, zaś w przypadku szczepionki RotaTeq w okresie 7 r.ż. Nie odnaleziono danych dotyczących okresu utrzymywania się ochrony poszczepiennej. Należy jednak zaznaczyć, iż, zgodnie z danymi epidemiologicznymi, ryzyko ciężkiego RVGE jest największe w pierwszych 5 latach życia dziecka i większość hospitalizacji z powodu RVGE dotyczy właśnie tej grupy wiekowej.
- Do analizy włączano badania kliniczne przeprowadzone zarówno w krajach rozwijających się, jak też w krajach rozwiniętych. Uwzględniono badania prowadzone w krajach o różnym poziomie dochodu narodowego na osobę, biorąc pod uwagę tylko klasyfikację WHO dotyczącą poziomu umieralności u dzieci. Skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom w krajach rozwijających się jest nieco niższa niż w krajach wysoko rozwiniętych, co należy mieć na względzie, interpretując wyniki niniejszej analizy.
- Dwa z badań dot. szczepionki RotaTeq stanowią badania nieopublikowane (NCT00092456, NCT00953056), a informacje o badaniach zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych ClinicalTrials.gov.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocena ekonomiczna szczepionki Rotarix

Ocenę efektywności kosztowej szczepionki Rotarix przeprowadzono względem braku szczepienia z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w 10 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów dla porównania RV1 z RV5.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt nabycia szczepionki, koszt hospitalizacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Rotarix w miejsce braku szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) wyniósł z perspektywy NFZ [REDACTED].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi (w perspektywie płatnika) : [REDACTED] PLN. [REDACTED]

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

Ocena ekonomiczna szczepionki RotaTeq

Ocenę efektywności kosztowej szczepionki RotaTeq przeprowadzono względem braku szczepienia z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w 5 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt nabycia szczepionki, koszt hospitalizacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki RotaTeq w miejsce braku szczepienia jest tańsze i skuteczniejsze (technologia dominująca).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi [REDACTED] PLN. [REDACTED]

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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej dot. szczepionki Rotarix ma wpływ:

- Dane dot. skuteczności zaimplementowane do modelu pochodzą z badania klinicznego opisanego w pracy [REDACTED]

[REDACTED]

- Liczbę hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci określono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w 2017 roku w ramach grupy P22 (grupa JGP P22 – Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit) oraz dodatkowo uwzględniono możliwość wystąpienia zakażeń rotawirusowych wewnątrzszpitalnych na podstawie częstości występowania szpitalnych zakażeń rotawirusowych u dzieci w Polsce przedstawionej w pracy Kuchar 2012. Ostatecznie w modelu uwzględniono łącznie 41 631 hospitalizacji na rok epidemiologiczny. Zgodnie danymi pochodzącymi z bazy NFZ udostępnionej Agencji liczba hospitalizacji pacjentów poniżej 5 r. ż., 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. Biorąc pod uwagę, iż liczba i wartość refundacji poniesionych na wykonanie świadczeń zgodne z kodem A08.0 i A09 obejmuje szerszą populację, niż ta której dotyczy omawiany model, istnieje ryzyko, iż liczba przypadków i wartość hospitalizacji w modelu została przeszacowana.

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej dot. szczepionki RotaTeq ma wpływ:

- 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 (opracowana na podstawie danych NIZP-PZH) , 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.

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

Powyższe dane NIZP-PZH i zaimplementowane w modelu dane NFZ nie uwzględniania struktury wiekowej zakażeń. Zgodnie danymi pochodzącymi z bazy NFZ udostępnionej Agencji liczba hospitalizacji pacjentów poniżej 5 r. ż., 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.

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.

- 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocena wpływu na budżet szczepionki Rotarix

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku stycznia 2020 roku do końca grudnia 2021 roku., z perspektywy NFZ. W scenariuszu podstawowym poziom wszczepialności przyjęto na poziomie: [REDACTED] w 2020r i [REDACTED] ([REDACTED] w 2021r.

[REDACTED]

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

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

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

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

Ocena wpływu na budżet szczepionki RotaTeq

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając 4-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku stycznia 2020 roku do końca grudnia 2023 roku., z perspektywy NFZ. W scenariuszu podstawowym poziom wszczepialności przyjęto na poziomie: [REDAKTOWANE]

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

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

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 [REDAKTOWANE]

Analiza wrażliwości wskazuje, że dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantcie minimalnym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] . W wariantcie maksymalnym wydatki [REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet szczepionki Rotarix mają wpływ ograniczenia przedstawione w ramach analizy ekonomicznej, w szczególności związane z założeniami dot. hospitalizacji. Dodatkowo w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono perspektywy wspólnej w scenariuszu istniejącym (finansowanie szczepionek przeciw rotawirusom przez świadczeniobiorców przy jednoczesnym zapobieganiu hospitalizacji z powodu potwierdzonego RVGE), co skutkuje

nieuwzględnieniem w obliczeniach kosztów i wyników zdrowotnych (redukcji liczby hospitalizacji) aktualnie stosowanych szczepionek przez świadczeniobiorców. W związku z powyższym wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet szczepionki RotaTeq mają wpływ ograniczenia przedstawione w ramach analizy ekonomicznej. Wobec czego 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu szczepień ochronnych

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-tęzec-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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania następujących instytucji:

- Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN) 2019;

- Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW) 2019;
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)
- Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) 2009
- Amerykańska Akademia Pediatria (AAP) 2009
- UK Department of Health 2013
- Środkowoeuropejska Grupa Świadomości Szczepień (CEVAG) 2013
- Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) 2014
- Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID) 2014
- Kanadyjskie Towarzystwo Pediatryczne (CPS) 2017
- Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) 2017
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 2017
- Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2017
- Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (CDC) 2018

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (Pharmaceutical Management Agency, PHARMAC 2013 oraz dwie rekomendacje, oddzielnie dla każdej z ocenianych szczepionek, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2006 i 2006a) i 2 rekomendacje negatywne (Zorginstituut Nederland, ZIN 2017, Haute Autorité de Santé, 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 (National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE 2010).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.04.2019r. Ministra Zdrowia (znak pisma: ZPŚ.073.20.2019.JKU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko rotawirusom. na podstawie art. 31ca ust. z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1376 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 85/2019 z dnia 30 września 2019 roku w sprawie zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych szczepionek przeciw rotawirusom

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2019 z dnia 30 września 2019 roku w sprawie zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych szczepionek przeciw rotawirusom
2. Raport nr OT.4320.3.2019 „Raport na potrzeby przygotowania rekomendacji dotyczącej zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki Rotarix we wskazaniu: «Profilaktyka zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem»”, data ukończenia: 20.09.2019 r.
3. Raport nr OT.4320.3.2019 „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»”, data ukończenia: 20.09.2019 r.