



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu szczepionki Rotateq
(szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa)
we wskazaniu: czynne uodpornienie niemowląt
w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu
zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit
wywołanego zakażeniem rotawirusem**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-17/2014

Data ukończenia: 17.07.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 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 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Wykaz skrótów

AAP	- (ang. - <i>American Academy of Pediatrics</i>) - Amerykańska Akademia Pediatria
ACA	- (ang. - <i>Available Case Analysis</i>) - analiza dostępnych przypadków
ACIP	- (ang. - <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>) - Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych
AE	- analiza ekonomiczna
Agencja, AOTM	- Agencja Oceny Technologii Medycznych
AIDS	- (ang. - <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>) - zespół nabytego niedoboru odporności
AKL	- Analiza Kliniczna Wnioskodawcy
AOTM	- Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	- (ang. - <i>Absolute Risk Reduction</i>) - bezwzględna redukcja ryzyka
AWA	- analiza weryfikacyjna Agencji
BCG	- (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>) - szczepionka przeciwgruźlicza
BIA	- (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>) - analiza wpływu na budżet płatnika publicznego
CADTH	- (ang. - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) – kanadyjska agencja HTA
CEVAG	- ang. - <i>Central European Vaccination Awareness Group</i>
ChPL	- Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	- (ang. - <i>Confidence Interval</i>) – przedział ufności
compliance	- stopień dyscypliny terapeutycznej
CPS	- (ang. - <i>Canadian Paediatric Society</i>) – kanadyjskie stowarzyszenie pediatryczne
CUA	- (ang. - <i>Cost-Utility Analysis</i>) - analiza kosztów użyteczności
DACEHTA	- (ang. - <i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i>) - duńska agencja HTA
DALY	- (ang. - <i>Disability Adjusted Life-Years</i>) - lata życia skorygowane niesprawnością
DTP	- (ang. - <i>Diphtheria-Tetanus-Pertussis</i>) - błonica-tężec-krztusiec
EMA	- (ang. - <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja ds. Leków
ESPGHAN	- ang. - <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
ESPID	- ang. - <i>European Society for Paediatric Infectious Diseases</i>
FDA	- (ang. - <i>Food and Drug Administration</i>) – amerykańska agencja ds. żywności i leków
FinOHTA	- (ang. - <i>Finnish Office for Health Technology Assessment</i>) - fińska agencja HTA
GUS	- Główny Urząd Statystyczny
HAS/ANAES	- (fr. <i>Haute Autorite de Sante/Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé</i>) - francuska agencja HTA
HBsAq	- antygen powierzchniowy WZWB
Hib	- (ang. - <i>Haemophilus Influenzae Type b</i>) - bakteria wywołująca zapalenia płuc
HIV	- (ang. - <i>Human Immunodeficiency Virus</i>) - ludzi wirus upośledzenia odporności
HTA	- (ang. - <i>Health Technology Assessment</i>) - ocena technologii medycznych
ICER	- (ang. - <i>Incremental - cost-effectiveness ratio</i>) - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ICUR	- (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) - inkrementalny wskaźnik kosztów- użyteczności
IgA	- (ang. - <i>Immunoglobulin type A</i>) - immunoglobuliny klasy A
INAHTA	- (ang. - <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>) - międzynarodowa sieć agencji HTA
IPV	- (ang. - <i>Inactivated Polio Vaccine</i>) - inaktywowana szczepionka przeciw wirusowi polio
ITT	- (ang. - <i>Intention-To-Treat</i>) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU	- (ang. - <i>Infection Units</i>) - jednostka infekcyjna
JGP	- jednorodne grupy pacjentów
Komparator	- interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	- produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

LYG	- (ang. - <i>Life Years Gained</i>) - zaoszczędzone lata życia, wolne od objawów choroby
MITT	- zmodyfikowana analiza <i>intention-to-treat</i>
MZ	- Ministerstwo Zdrowia
N	- liczba pacjentów w grupie
n	- liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NFZ	- Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	- (ang. - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) - brytyjska agencja HTA
NIHR	- ang. - <i>National Institute for Health Research</i>
NZHTA	- (ang. - <i>New Zealand Health Technology Association</i>) - nowozelandzka agencja HTA
p	- poziom istotności statystycznej
PBAC	- (ang. - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>) - australijska agencja
POZ	- Podstawowa opieka zdrowotna
PP	- (ang. - <i>Per Protocol</i>) - analiza zgodna z protokołem
PSO	- Program Szczepień Ochronnych
QALY	- (ang. - <i>quality-adjusted life year</i>) - liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	- (ang. - <i>Randomized Control Trial</i>) – randomizowane badanie z grupą kontrolną
RNA	- (ang. - <i>Ribonucleic acid</i>) - kwas rybonukleinowy
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	- (ang. - <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RRR	- (ang. - <i>Relative Risk Reduction</i>) - względna redukcja ryzyka
RRV-TV	- (ang. - <i>Rhesus Rotavirus Tetravalent</i>) - czterowalenta szczepionka przeciwrotawirusowa pochodzenia małpiego
RT-PCR	- (ang. - <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>) - reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą
RV	- (ang. - <i>Rotavirus Vaccine</i>) - szczepionka przeciw rotawirusowi
RV1	- (ang. - <i>Monovalent Rotavirus Vaccine</i>) - monowalentna szczepionka przeciwrotawirusowa
RV5	- (ang. - <i>Pentavalent Rotavirus Vaccine</i>) - pięciowalentna szczepionka przeciwrotawirusowa
RVGE	- (ang. - <i>Rotavirus Gastroenteritis</i>) - rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit
Technologia	- technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	- Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO	- (ang. - <i>World Health Organization</i>) – Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne	- „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
WZWB	- Wirusowe Zapalenie Wątroby typu B

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	36
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
4. Ocena analizy ekonomicznej	43
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	44
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	48
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	48
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	48
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	49
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	50
5. Ocena analizy wpływu na budżet	50
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	55
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	55
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	58
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	58
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	58
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	59
9.1. Rekomendacje kliniczne	59
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	61
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	61
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	62
11. Opinie ekspertów.....	63
12. Kluczowe informacje i wnioski	64
13. Źródła.....	68
14. Załączniki	71

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

27.05.2014
MZ-PLR-460-21022-1/MG/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, 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.

Kod EAN: 5909990609277

Wnioskowane wskazanie:

Czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)



Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)



Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Sanofi Pasteur MSD, SNC

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2014 r. znak MZ-PLR-460-21022-1/MG/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją preparatu Rotateq, szczepionka przeciw rotawirusowi żywa, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, 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, 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.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 01 lipca 2014 r., znak AOTM-OT-4350-17(16)/[REDAKCYJNY]/2014. Następnie pismem z dnia 01 lipca 2014 r., znak MZ-PLR-460-21022-2/MG/14, MZ zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 11 lipca 2014 r., pismem znak MZ-PLR-460-21022-3/MG/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Wszystkie uwagi zostały uzupełnione. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

[REDAKCYJNY] Szczepionka RotaTeq w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa 2014;

[REDAKCYJNY] Szczepionka RotaTeq w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa 2014

- [REDAKCYJNY] Szczepionka RotaTeq w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa 2014 – analiza przedłożona w ramach uzupełnień;
- [REDAKCYJNY] Szczepionka RotaTeq w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa 2014 – analiza przedłożona w ramach uzupełnień;
- [REDAKCYJNY] Szczepionka RotaTeq w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa 2014.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas żadna technologia mogąca być technologią alternatywną wobec technologii wnioskowanej nie była przedmiotem oceny AOTM.

W roku 2013 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych pozytywnie zaopiniował samorządowe programy szczepień przeciwko zakażeniom rotawirusem u dzieci (5 ocenionych). Były to opinie nr: 154/2011, 156/2011, 211/2012, 211/2013, 212/2013. Powyższe programy samorządowe realizowane w latach 2011-2013 roku obejmują gminę Grębocice. We wszystkich ocenianych programach proponowaną szczepionką był Rotarix (szczepionka przeciw rotawirusom). Różnica pomiędzy programami polegała jedynie na roku wprowadzenia szczepienia oraz docelowej populacji, która w zależności od roku ulegała zmianie.

Źródło: www.aotm.gov.pl

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

2.4. 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.

Źródło: Korycka 2007 (Korycka M., „Szczepionka przeciwko zakażeniu rotawirusami”, „Wakcynologia”, wyd. II, red. W. Magdzik i wsp., J Medica Press, 2007, str. 499-502.)

Epidemiologia

Na podstawie danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), ponad pół miliona dzieci poniżej 5. roku życia umiera każdego roku z powodu zakażenia rotawirusem. Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit (RVGE) u niemowląt i dzieci w krajach rozwijających się stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów.

Źródło: Korycka 2006 (Korycka M. Biegunki rota wirusowe u dzieci 0-14 lat w powiecie żyrdowskim w latach 2000-2002 ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń szpitalnych. *Przeegl Epidemiol* 2006;60:759-768)

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.

Źródło: Soriano-Gabarro 2006

W 2013 r. zgłoszono 42 671 wirusowych zakażeń pokarmowych (39 462 przypadków zgłoszono w 2012 r.), w większości wywołanych przez rotawirusy. 23 511 stanowiły w 2013 r. przypadki wywołane przez rotawirusy. Zapadalność wyniosła 61,01/ 100 tys mieszkańców.

Źródło: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_12B.pdf (data dostępu: 30.06.2014 r.)

Według danych NFZ w 2013 roku z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit (grupa JGP P22; ICD-10 A08.0) hospitalizowano 20 429 dzieci poniżej 18 r.ż. Mediana czasu pobytu w szpitalu w tej grupie dzieci wyniosła 3 dni. W 2013 r. duża grupa dzieci (ok. 32 tys.) została przyjęta do szpitala z powodu biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu.

Źródło: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=VAqbPDjk3s0%3d> (data dostępu: 30.06.2014 r.)

W okresie trzyletnim (2008-2010) w Polsce nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu zapalenia żołądka i jelit bez względu na etiologię oraz wywołanych przez rotawirusy u dzieci w wieku do 5 lat.

Źródło: Mészner 2013 (Mészner Z, Anca I, André F, et al. Rotavirus vaccination in central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):586-96.)

Poniżej przedstawiono również, przekazaną do AOTM opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Mieczysławy Czerwionki-Szaflarskiej dotyczącą szczepionki Rotateq:

„Należy szacować, że liczba osób objętych refundacją mogłaby sięgnąć liczby urodzeń w Polsce lub byłaby nieco niższa, tj w granicach 300-400 tys. rocznie. W Polsce dochodzi rocznie do ponad 26 tys. zakażeń rotawirusowych, wymagających pobytu w szpitalu (ponad 20 tys. na oddziałach pediatrycznych i ponad 170 tys. wymagających porad ambulatoryjnych. Zgony spowodowane przez rotawirusy są w Polsce rzadkie (kilkanaście przypadków rocznie). Ryzyko hospitalizacji dziecka w pierwszych 2 latach życia wynosi 20/1000/rok. RV jest odpowiedzialny za 55% hospitalizacji z powodu ostrej biegunki pozaszpitalnej.”

Źródło: opinia ekspercka przekazana do AOTM

Etiologia i patogenez

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 miesięcy. Właściwości zakaźne rotawirusów redukują m.in. preparaty zawierające związek chloru.

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

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

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 dożylnego podawania płynów.

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

Formą zapobiegania są prowadzone szczepienia przeciwko rotawirusom. W Polsce dostępne są szczepionki 2 (Rotarix) lub 3- dawkowe (RotaTeq). Szczepionka podawana jest dzieciom w wieku 6-24 tygodnia życia. Obie szczepionki zawierają aktywny wirus i przeznaczone są do podania doustnego.

Źródło: ChPL Rotarix (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf data dostępu: 30.06.2014 r., data aktualizacji: 14.05.2014 r.)

ChPL RotaTeq (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf data dostępu: 30.06.2014 r., data aktualizacji: 14.05.2014 r.)

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. Przegl Gastroentero 2011;6(2):60-68*)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	RotaTeq, roztwór doustny, 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, jedna dawka zawiera: rotawirus typu G1 nie mniej niż 2,2x10 ⁶ IU; rotawirus typu G2 nie mniej niż 2,8x10 ⁶ IU; rotawirus typu G3 nie mniej niż 2,2x10 ⁶ IU; rotawirus typu G4 nie mniej niż 2,0x10 ⁶ IU; rotawirus typu P1A[8] nie mniej niż 2,3x10 ⁶ IU, kod EAN: 5909990609277
Substancja czynna	Szczepionka przeciw rotawirusowi, żywa
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Mechanizm immunologicznego działania szczepionki RotaTeq zapobiegającej wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem nie jest całkowicie poznany.

Źródło: ChPL Rotateq

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 27 czerwca 2006 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 27 czerwca 2006 r.
Wnioskowane wskazanie	Czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dzieci od urodzenia do 6. tygodnia życia 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. Dzieci w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni Cykl szczepień składa się z trzech dawek. Pierwszą dawkę można podać w wieku od 6 tygodni, lecz nie później niż w 12. tygodniu życia. 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
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> •Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. •Nadwrażliwość po wcześniejszym podaniu szczepionki przeciw rotawirusowi. •Występowanie w przeszłości wglębienia jelita. •U osób z wrodzonymi wadami rozwojowymi przewodu pokarmowego, które mogłyby predysponować do powstania wglębienia jelita. •U dzieci, u których występuje lub spodziewany jest niedobór odporności. •Należy przełożyć termin stosowania szczepionki RotaTeq u dzieci, u których występuje ostra biegunka lub wymioty.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Rotateq

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych klinicznych odnoszących się do zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem odnaleziono 7 rekomendacji: Program Szczepień Ochronnych (PSO 2014), *American Academy of Pediatrics* (AAP 2009), *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP 2009), *Central European Vaccination Awareness Group* (CEVAG 2013), *Canadian Paediatric Society* (CPS 2010), *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases* (ESPGHAN/ESPID 2008) i *World Health Organization* (WHO 2013).

Najważniejsze informacje odnoszące się do przedmiotowego wskazania zebrano poniżej (patrz Tabela 4). Wszystkie z odnalezionych wytycznych rekomendują stosowanie szczepionek przeciwrotawirusowych w zapobieganiu zakażeń żołądkowo-jelitowych i biegunek spowodowanych rotawirusami. Jednocześnie wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie obu szczepionek – preparatów Rotarix i Rotateq.

Zalecany w wytycznych schemat szczepień dotyczący preparatu Rotateq jest zgodny z ChPL. WHO rekomenduje podanie pierwszej dawki szczepionki razem ze szczepionką DTP (błonica-tężec-krztusiec). Szczepionka przeciw rotawirusom może być podana jednocześnie z innymi szczepionkami obecnymi w programie szczepień niemowląt. Podobnie wg wytycznych ESPGHAN/ESPID i CEVAG obie szczepionki przeciwrotawirusowe mogą być podawane osobno lub razem z inaktywowanymi szczepionkami wieku dziecięcego podawanymi w iniekcjach. Ponadto w tych rekomendacjach podkreślono, że w krajach europejskich, gdzie nadal stosowana jest doustna szczepionka przeciw wirusowi polio, jednoczesne podanie szczepionki przeciwrotawirusowej nie jest zalecane.

Opinię eksperta klinicznego, do którego z prośbą zwróciła się AOTM, potwierdziły wnioski płynące z analizy wytycznych (patrz Tabela 5).

Nie odnaleziono żadnych polskich wytycznych odnoszących się do szczepień przeciwrotawirusowych w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit, jednakże zgodnie z obowiązującym Programem Szczepień Ochronnych na rok 2014, szczepienia przeciwko biegunce (rotawirusom) znajdują się na liście szczepień zalecanych i niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia. Są one szczególnie zalecane dzieciom od 6 tygodnia do 24 tygodnia życia w dawkowaniu wg wskazań producenta szczepionki (doustnie). Wg ChPL Rotateq „zaleca się, aby trzydawkowy cykl szczepień zakończyć przed ukończeniem 20.-22. tygodnia życia”, zaś wg ChPL Rotarix „dwudawkowy cykl szczepienia musi zostać ukończony przed upływem 24. tygodnia życia dziecka, ale najlepiej, aby został ukończony przed 16. tygodniem życia”, zatem można uznać, że Program Szczepień Ochronnych na rok 2014 odnosi się do obu preparatów. Szczepionkę przeciw rotawirusom można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami.

Źródło: PSO 2014, ChPL Rotateq (dokumenty refundacyjne), ChPL Rotarix dostępna na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf (dostęp 03.07.2014 r.)

Aktualnie w Polsce żadna szczepionka nie jest refundowana w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem u dzieci. Jediną, oprócz preparatu Rotateq, dostępną w Polsce szczepionką jest nierefundowany preparat Rotarix - monowalentna szczepionka przeciwrotawirusowa.

Źródło:

- http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006022110930/axn_10930_pl.pdf (data dostępu: 20.06.2014 r.)
- <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (data dostępu: 20.06.2014 r.)
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=rotavirus&searchType=ti&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics (data dostępu: 20.06.2014 r.)

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Program Szczepień Ochronnych 2014 (PSO)	<p>Szczepienia przeciwko bieguncie (rotawirusom) znajdują się na liście szczepień zalecanych i niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia. Są one szczególnie zalecane dzieciom od 6 tygodnia do 24 tygodnia życia w dawkowaniu wg wskazań producenta szczepionki (doustnie). Szczepionkę przeciw rotawirusom można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami.</p> <p>Uwagi AOTM: wg ChPL Rotateq „zaleca się, aby trzydawkowy cykl szczepień zakończyć przed ukończeniem 20.-22. tygodnia życia”, zaś wg ChPL Rotarix „dwudawkowy cykl szczepienia musi zostać ukończony przed upływem 24. tygodnia życia dziecka, ale najlepiej, aby został ukończony przed 16. tygodniem życia”, zatem można uznać, że Program Szczepień Ochronnych na rok 2014 odnosi się do obu zarejestrowanych szczepionek – Rotateq i Rotarix.</p>
Amerykańskie	American Academy of Pediatrics 2009 (AAP)	<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>Uwagi AOTM: wytyczne wymieniają nazwy handlowe obu szczepionek: Rotateq i Rotarix.</p> <p>Rekomendacja dotycząca obu szczepionek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepionkę Rotateq podaje się w 3 doustnych dawkach w 2, 4 i 6 miesiącu życia (AI*). • Szczepionkę Rotarix podaje się doustnie w dwóch dawkach – w 2 i 4 miesiącu życia (AI*). • Pierwsza dawka szczepionki powinna być podana pomiędzy 6 a 14 tygodniem i 6 dniem życia (CIII*). • Szczepienie nie powinno być rozpoczynane u niemowląt starszych niż 15 tygodni z powodu braku wystarczających danych na temat bezpieczeństwa szczepionki (CIII*). • Kolejne dawki powinny być podawane w odstępie 4 tygodni. Wszystkie 3 dawki powinny zostać podane do 8 miesiąca życia (Rotateq: AI*; Rotarix: CIII*). • Dla niemowląt, u których pierwsza dawka szczepionki została podana przypadkowo w 15 tygodniu życia lub później, pozostałe dawki szczepionki powinny zostać podane zgodnie ze schematem szczepienia, ponieważ czas podania pierwszej dawki nie powinien wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo dawki drugiej i trzeciej (BIII*). • Niemowlęta z rotawirusowym zapaleniem żołądka i jelit w wywiadzie, które wystąpiło przed podaniem kompletu dawek szczepionki, powinny rozpocząć/ukończyć serię szczepień, ponieważ początkowa infekcja zapewnia tylko częściową odporność (AII*). • Zachęca się do karmienia piersią niemowląt przed i po szczepieniu. Niemowlęta karmione piersią powinny być szczepione tym samym schematem co niemowlęta niekarmione piersią (AI*). • Tak jak inne szczepionki, szczepionka przeciwrotawirusowa może być podawana chorym niemowlętom (np. zapalenie żołądka i jelit lekkiego stopnia, zapalenie górnych dróg oddechowych lekkiego stopnia bez/z gorączką) (AI*). • Podanie wraz z innymi szczepionkami: szczepionka może być podana równocześnie z anatoksyną tężcową i błonicową, szczepionką przeciwkrztuścową, Hib, inaktywowaną szczepionką przeciw wirusowi polio, HBV i skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom (AI*). • Szczepionka przeciwrotawirusowa może być podawana jednocześnie ze trivalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie u niemowląt starszych niż 6 miesięcy (BIII*). Odpowiedź immunologiczna niemowląt na trivalentną inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie podaną w tym samym czasie co szczepionka przeciwrotawirusowa nie była przedmiotem badań, jednakże inaktywowane szczepionki mogą być podawane w tym samym czasie, przed lub po co inne inaktywowane lub żywe szczepionki. • Rekomenduje się zakończenie schematu szczepień tą samą szczepionką (AIII*) • Nie zaleca się przerwania schematu szczepień z powodu niedostępności szczepionki lub nieznamości nazwy handlowej poprzedniej dawki szczepionki. W takich okolicznościach zaleca się kontynuację lub dokończenie schematu szczepień dostępną szczepionką. Jeżeli którekolwiek podanie miało miejsce przy wykorzystaniu szczepionki Rotateq lub nieznaną jest którakolwiek dawka w schemacie szczepienia, należy podać 3 dawki (CIII*). • Przedwcześnie urodzone niemowlęta (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży) powinny być szczepione tym samym schematem i z taką samą ostrożnością co niemowlęta urodzone o czasie, z zastrzeżeniem, że wiek kalendarzowy powinien być zgodny z zarejestrowanymi wskazaniami dla obu szczepionek (Rotateq: AI*; Rotarix: BIII*). • Regurgitacja szczepionki: nie zaleca się ponownego podania tej samej dawki szczepionki niemowlętom, które ją wypluły, zwróciły lub zwymiotowały (BIII*).

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się rozważenie zasadności szczepień u niemowląt zakażonych wirusem HIV lub ekspozowanych na zakażenie wirusem HIV. Szczepienie przeciwrotawirusowe może być wykonane razem, przed lub po podaniu jakichkolwiek produktów krwiopochodnych, w tym zawierających przeciwciała (BIII*). <p>Uwagi AOTM: Brak informacji na temat źródła finansowania wytycznych. Wytyczne przygotowano równoległe z wytycznymi i raportami <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) włączając wytyczne <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> 2006. Metodyka wytycznych: przegląd literatury (b.d. na temat metodyki przeglądu), analiza danych nieopublikowanych, konsensus ekspertów CDC oraz ACIP i AAP</p> <p>*Siła dowodów: A: silna rekomendacja oparta na dobrych dowodach naukowych; B: rekomendacja oparta na dowodach o umiarkowanej jakości; C: słaba rekomendacja, oparta na dowodach słabej jakości. Jakość dowodów: I: dowody z ≥ 1 RCT; II: dowody z \geq badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub badania typu <i>case-control</i> (preferowane >1 ośrodków), badania serii przypadków lub dobrych wyników z badań bez próby kontrolnej; III: dowody z opinii autorytetów naukowych, komitetu ekspertów, bazujących na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach.</p> <p>W zapobieganiu rotawirusowym zakażeniom żołądka i jelit rekomenduje się rutynową immunizację niemowląt. 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> <ul style="list-style-type: none"> Preparat Rotateq podawany jest w 3 dawkach doustnych w 2, 4 i 6 miesiącu życia, zaś Rotarix podawany jest w 2 doustnych dawkach w 2 i 4 miesiącu życia. Minimalny wiek, w którym można podać pierwszą dawkę to 6 tygodni; maksymalny 14 tygodni i 6 dni. Szczepienia nie powinno rozpoczynać się u niemowląt w wieku 15 tygodni lub starszych z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa. Minimalny odstęp czasu pomiędzy kolejnymi dawkami to 4 tygodnie, nie ustalono maksymalnego. Wszystkie dawki powinny być podane w wieku do 8 miesięcy. U niemowląt, którym pierwsza dawka została podana przypadkowo w wieku 15 tygodni i starszych, pozostałe dawki powinny być podane zgodnie ze schematem do 8 miesiąca życia, gdyż czas podania pierwszej dawki nie powinien wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność dawek następnych. Niemowlęta z rotawirusowym zapaleniem żołądka i jelit w wywiadzie, które wystąpiło przed podaniem kompletu dawek szczepionki, powinny rozpocząć/ukończyć serię szczepień z tego powodu, że początkowa infekcja zapewnia tylko częściową odporność. Niemowlęta karmione piersią powinny być szczepione w tym samym schemacie co niemowlęta niekarmione piersią. Skuteczność szczepionki jest podobna u dzieci karmionych i niekarmionych piersią. Tak jak inne szczepionki, szczepionka przeciwrotawirusowa może być podawana niemowlętom np. z zapaleniem żołądka i jelit niewielkiego stopnia lub zapaleniem górnego odcinka dróg oddechowych lekkiego stopnia, z/bez gorączki. Podanie wraz z innymi szczepionkami: szczepionka może być podana równocześnie ze szczepionkami DTP, Hib, IPV, WZWB i skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową. Dostępne dowody wskazują, że szczepionka nie interferuje z odpowiedzią immunologiczną na te szczepionki. Jednoczesne podanie szczepionki przeciwrotawirusowej i przeciw grypowej nie było badane, jednakże ACIP rekomenduje podanie wcześniejsze lub późniejsze szczepionki przeciwrotawirusowej niż inaktywowanej szczepionki przeciw grypie. <p>Uwagi AOTM: Brak informacji na temat źródła finansowania wytycznych.</p> <p>Metodyka wytycznych: przegląd danych publikowanych i niepublikowanych dotyczących epidemiologii w USA, skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek Rotateq i Rotarix i analiza kosztów-efektywności oraz konsensus ekspertów ACIP i innych ekspertów.</p>
Europejskie	Central European Vaccination Awareness Group 2013	<ul style="list-style-type: none"> Szczepienia przeciwko rotawirusom powinny być oferowane wszystkim noworodkom w Europie, Obie szczepionki przeciwrotawirusowe zarejestrowane w Europie (Rotarix i Rotateq) mogą być podawane jednocześnie lub osobno z inaktywowanymi szczepionkami wieku dziecięcego podawanymi w iniekcjach. Szczepienie przeciwko rotawirusom powinno być zintegrowane z większością europejskich programów szczepień,

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	(CEVAG)	<ul style="list-style-type: none"> • W krajach europejskich, w których ciągle używa się doustnej szczepionki przeciw wirusowi polio, nie rekomenduje się jednoczesnego podania tej szczepionki ze szczepionką przeciwrotawirusową, • Pierwsza dawka szczepionki przeciwrotawirusowej powinna być podana w wieku 6-12 tygodni, zaś pełen schemat szczepienia (2 dawki dla szczepionki monowalentnej lub 3 dla pięciowalentnej) powinien być ukończony przed 6 miesiącem życia, • Dla specjalnych populacji dzieci, takich jak przedwcześnie urodzone lub zarażone wirusem HIV, szczepienie przeciwrotawirusowe może zostać rozważone zgodnie z wiekiem kalendarzowym i gestią lekarza, • Dla niemowląt z niedoborami odporności, nie rekomenduje się szczepień przeciwrotawirusowych, • Rekomenduje się ciągle monitorowanie zdarzeń niepożądanych. <p>Uwagi AOTM: zadeklarowano, iż niektórzy autorzy wytycznych są konsultantami firm farmaceutycznych (w tym podmiotów odpowiedzialnych dla szczepionek).</p> <p>Rekomendacja zgodna z wytycznymi ESPGHAN/ESPID 2008</p>
	<p>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases 2008 (ESPGHAN/ESPID)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się, aby szczepienia przeciwrotawirusowe były dostępne dla wszystkich zdrowych niemowląt w Europie (dane wysokiej jakości, korzyść netto; silna rekomendacja; poziom dowodów 1A – oparte na RCT bez znaczących ograniczeń). • Obie szczepionki przeciwrotawirusowe zarejestrowane w Europie (uwaga AOTM: Rotateq i Rotarix) mogą być podawane osobno lub razem z inaktywowanymi szczepionkami wieku dziecięcego podawanymi w iniekcjach (dane wysokiej jakości, korzyść netto; silna rekomendacja; poziom dowodów 1C+ brak badań RCT ale silne dowody z innych RCT mogą być jednoznacznie ekstrapolowane lub silne dowody z badań obserwacyjnych). • W krajach europejskich, gdzie nadal stosowana jest doustna szczepionka przeciw wirusowi polio, jednoczesne podanie szczepionki przeciwrotawirusowej nie jest rekomendowane (dowody niskiej jakości, korzyść netto niejasna, słaba rekomendacja; poziom dowodów 2B – oparta na RCT ze znaczącymi ograniczeniami). • Rekomenduje się, aby pierwsza dawka szczepionki była podana pomiędzy 6 a 12 tygodniem a pełen schemat szczepienia (2 dawek w przypadku Rotarix i 3 dawek w przypadku Rotateq) był ukończony w 6 miesiącu życia (dane wysokiej jakości, korzyść netto; silna rekomendacja; poziom dowodów 1A – oparte na RCT bez znaczących ograniczeń). • Sugeruje się, że dla specjalnych populacji dzieci, takich jak przedwcześnie urodzone lub zarażone wirusem HIV, szczepienie przeciwrotawirusowe zostało rozważone zgodnie z wiekiem kalendarzowym i gestią lekarza (dane niskiej jakości, mniej pewna wie kość korzyści, bardzo słaba rekomendacja, poziom dowodów 2C – oparte na badaniach obserwacyjnych). • Dla niemowląt z głębokimi niedoborami odporności nie rekomenduje się szczepienia przeciwrotawirusowego (dane niskiej jakości; niepewna korzyść netto, silna rekomendacja, poziom dowodów 1C – oparte na badaniach obserwacyjnych). • Rekomenduje się ciągle monitorowanie zdarzeń niepożądanych (dane wysokiej jakości, korzyść netto; silna rekomendacja; poziom dowodów 1C+ brak badań RCT ale silne dowody z innych RCT mogą być jednoznacznie ekstrapolowane lub silne dowody z badań obserwacyjnych). <p>Uwagi AOTM: niektórzy autorzy otrzymywali wynagrodzenie z firm GlaxoSmithKline Biologicals i Merck (podmiotów odpowiedzialnych dla produktów Rotarix i Rotateq)</p> <p>Metodyka wytycznych: przegląd literatury wg GRADE, konsensus ekspertów.</p>
Kanadyjskie	<p>Canadian Paediatric Society 2010 (CPS)</p>	<p>Wytyczne dotyczą szczepień przeciwrotawirusowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się szczepienia przeciw rotawirusom dla wszystkich niemowląt z powodu znaczącego obniżenia częstości występowania zakażeń oraz śmiertelności powiązanej z infekcją rotawirusową. Szczepienia nie zapobiegają wystąpieniu wszystkich przypadków biegunki spowodowanej rotawirusami, ale zapobiegają ostrej postaci choroby i znacząco zmniejszają ryzyko odwodnienia i hospitalizacji u szczepionych niemowląt. Szczepionki są bezpieczne i skuteczne, nie są dostępne dane na temat wymienności obu szczepionek (uwaga AOTM: Rotarix i Rotateq), zatem, gdy jest to możliwe, zaleca się zakończenie schematu szczepienia tym samym preparatem (poziom rekomendacji IA*) • Szczepienie musi być rozpoczęte pomiędzy 6 a 14 tygodniem życia +6 dni i zakończone w 8 miesiącu życia. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących czasu podawania, ze względu na fakt, iż nieznanne jest bezpieczeństwo podania szczepionki poza tymi ramami czasowymi. Kanadyjscy lekarze opowiadają się za

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>powszechnym finansowaniem i włączeniem szczepienia do programów dla każdej prowincji w celu zapewnienia równego dostępu do szczepienia dla wszystkich dzieci.</p> <ul style="list-style-type: none"> Opowiadanie się za dostępnością programu szczepień przeciwrotawirusowym w krajach rozwijających się powinno być priorytetem, gdyż w tym kontekście będzie miał miejsce największy wpływ na globalną śmiertelność i chorobowość z powodu infekcji rotawirusami <p>Uwagi AOTM: Brak informacji na temat źródła finansowania wytycznych i metodyki.</p>
Światowe	World Health Organization 2013 (WHO)	<p>Wytyczne dotyczą szczepień przeciwrotawirusowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Szczepienia przeciwko rotawirusom powinny być włączone do narodowych programów szczepień ochronnych i uznane za priorytetowe, szczególnie w krajach o wysokiej częstości zakażeń żołądkowo-jelitowych obciążonych dużą śmiertelnością, takich jak południowo-wschodnia Azja i Afryka subsaharyjska. Stosowanie szczepień przeciwrotawirusowych powinno być częścią ogólnej strategii kontroli chorób biegunkowych z intensyfikacją działań prewencyjnych i leczniczych. Plan wprowadzenia szczepień przeciwrotawirusowych powinien uwzględniać epidemiologię wg wieku, aktualną wszczepialność wg wieku oraz ocenę wydatków publicznych ponoszonych na ten cel, a także ocenę potencjalnego ryzyka. W nawiązaniu do przeglądu nowych dowodów na temat zależnych od wieku przypadków zakażenia rotawirusami i zgonów nimi spowodowanymi, czasem szczepienia, bezpieczeństwem i efektywnością innych schematów szczepień, WHO rekomenduje podanie pierwszej dawki szczepionki w wieku 6 tygodni razem ze szczepionką DTP celem zapewnienia ochrony przed zakażeniem rotawirusem. Mimo, iż preferowane są wczesne szczepienia, producenci szczepionek wprowadzają standardowe ograniczenia wiekowe dotyczące pierwszej i ostatniej dawki szczepionki przeciwrotawirusowej, co może ograniczać liczbę szczepień w wielu miejscach, gdzie szczepionkę DTP podano zbyt późno (np. po 15 tygodniu dla DTP1 i po 32 tygodniach w przypadku DTP2 i DTP3). Zakładając szczepienie niemowląt przeciw rotawirusom razem ze szczepionką DTP niezależnie od czasu szczepienia, program szczepień przeciw rotawirusom byłby dostępny dla dzieci, które wcześniej były z niego wykluczone. Z powodu związanej z wiekiem częstości występowania zakażeń żołądkowo-jelitowych szczepienie dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy nie jest rekomendowane. Monowalentna szczepionka przeciwrotawirusowa (Rotarix) powinna być podana doustnie w schemacie 2 dawek wraz z podaniem DTP1 i DTP2 z przerwą minimum 4 tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami. Szczepionka pięciowalentna (Rotateq) powinna być podana doustnie w schemacie 3 dawek wraz z podaniem DTP1, DTP2 i DTP3 z przerwą minimum 4 tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami. W przypadku obu szczepionek przedwcześnie urodzone dzieci powinny otrzymać je zgodnie ze swoim wiekiem kalendarzowym. Szczepionka przeciw rotawirusom może być podana jednocześnie z innymi szczepionkami obecnymi w programie szczepień niemowląt. <p>Uwagi AOTM: Brak informacji na temat źródła finansowania wytycznych. Metodyka wytycznych: panel ekspertów.</p>

*Poziomy rekomendacji wg *Canadian Task Force* (aktualizacja dostępna na <http://canadiantaskforce.ca/ctfphc-guidelines/2003-grade/?lang=en-CA&content=pcp> dostęp 20.06.2014 r.): A: istnieją dobre dowody dla wydania rekomendacji; B – istnieją dostateczne dowody dla wydania rekomendacji; C – istniejące dowody są sprzeczne ze sobą i nie można na ich podstawie wydać rekomendacji ani nie rekomendować; D – istnieją dostateczne dowody przeciwko wydaniu rekomendacji; E – istnieją dobre dowody przeciwko wydaniu rekomendacji; I – istniejące dowody są niewystarczające dla wydania rekomendacji

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

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

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6. do 32. tygodnia życia w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w analizie wnioskodawcy wskazano placebo lub brak szczepienia rozumiane jako naturalny przebieg choroby. Zestawienie komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Z opinii ankietowanego eksperta klinicznego wynika, iż technologią alternatywną rekomendowaną w wytycznych praktyki klinicznej, obecnie stosowaną, ale nier refundowaną w ramach szczepień przeciwrotawirusowych jest szczepionka Rotarix, o podobnej skuteczności, jednakże „z uwagi na różnice metodologiczne badań nad szczepionkami uzyskanymi osobno dla ich wyników nie można bezpośrednio porównywać”.

W opinii AOTM z uwagi na fakt, że szczepionka Rotarix nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych (prócz wybranych programów zdrowotnych realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego – patrz *Problem decyzyjny*), wybór placebo lub braku szczepienia, rozumianego jako naturalny przebieg choroby za komparator uznano za poprawny.

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby	„W związku z tym, iż obecnie na terenie Polski brak jest refundowanych szczepień ochronnych przeciwko rotawirusom, komparatorem dla badanej technologii będzie placebo lub brak szczepienia, rozumiany jako naturalny przebieg choroby.”	<ul style="list-style-type: none"> • Założenie zgodne ze stanem faktycznym na dzień złożenia wniosku oraz na dzień przekazania niniejszej AWA; • jedyną szczepionką przeciwrotawirusową przeznaczoną do czynnego uodpornienia niemowląt dopuszczoną do obrotu na terytorium Polski jest produkt Rotarix – monowalentna szczepionka wskazana do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6. do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, jednakże nie jest ona refundowana i zawiera szczep RIX4414 (ty ko jeden serotyp tj. G1P)

Źródło:

- dokumenty refundacyjne
- ChPL Rotarix dostępna na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf (dostęp 23.06.2014 r.)
- BIL_Aptek_2014 (dostęp 23.06.2014 r.)
- Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 3 badania wtórne - przeglądy systematyczne: Soares-Weisser 2012 (przegląd Cochrane Collaboration), Soares-Weisser 2012 (raport dla WHO) i Giaquinto 2011.

Agencja, w dniu 11.06.2014 r. przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo szczepionki Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w języku polskim lub angielskim (uwzględniono bazy: Medline, Embase, Cochrane Library), opublikowanych po 2008 r. Nie stwierdzono różnic względem wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, w którym nie pominięto aktualnych przeglądów, które powinny zostać przedstawione w analizie klinicznej.

Nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń obniżających wiarygodność wewnętrzną (jakość) lub zewnętrzną (możliwość zastosowania wyników) istniejących przeglądów systematycznych.

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii są spójne pomiędzy sobą. Wszystkie przeglądy wskazują na skuteczność szczepionki Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem

rotawirusem. Z wniosków autorów dwóch przeglądów *Soares-Weiser 2012* wynika, iż skuteczność ochronna szczepionki jest niższa w państwach o wyższym poziomie umieralności. Szczepienie dzieci szczepionką Rotateq wiązało się z mniejszą zapadalnością na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, rzadsze korzystanie z pomocy medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit (zmniejszenie hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem do 90%), zmniejszenie nasilenia i czasu trwania sezonu zwiększonej zapadalności na biegunki wirusowe oraz prawdopodobnie na indukcję odporności.

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Tabela 7. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną szczepionki Rotateq w czynnym uodpornieniu niemowląt w wieku od 6. do 32. tygodnia życia w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Soares-Weiser 2012 (Issue 11) przegląd Cochrane Collaboration</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom dopuszczonych do obrotu</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy: The Cochrane Library (2012, Issue 5); Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register (maj 2012) Medline (1966 - maj 2012); Embase (1974 - maj 2012); Lilacs (1982 - maj 2012); Biosis (1926 - maj 2012); International Clinical Trials Registry Platform (maj 2012); Clinicaltrials.gov (maj 2012)</p>	<p>Populacja: dzieci</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko rotawirusom dopuszczone do obrotu w dowolnym państwie na świecie</p> <p>Komparator: placebo, brak szczepienia, inna szczepionka</p> <p>Punkty końcowe m.in.: biegunki rotawirusowe o ciężkim przebiegu; biegunki o ciężkim przebiegu i dowolnej etiologii; zgony; poważne zdarzenia niepożądane; wgłobienie jelita</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 41 badań RCT przeprowadzonych z udziałem 186 236 dzieci, w tym 12 badań RV5 (Rotateq) oraz 29 badań RV1 (Rotarix)</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo RV5 (Rotateq): w populacji państw o niskiej umieralności (A i B wg klasyfikacji WHO*):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W populacji dzieci poniżej 1. roku życia szczepionka RV5 zapobiega 87% przypadków ciężkiej biegunki rotawirusowej (RR=0,13; 95% CI: 0,04; 0,45; 3 badania; 2344 dzieci). Na podstawie wyników badania w Finlandii można stwierdzić, że szczepionka RV5 zapobiega 72% przypadków ciężkiej biegunki o dowolnej etiologii (RR=0,28; 95% CI: 0,16; 0,48; 1029 dzieci). • W populacji dzieci poniżej 2. roku życia szczepionka RV5 zapobiega 82% przypadków ciężkiej biegunki rotawirusowej (RR=0,18; 95% CI: 0,07; 0,50; 3 badania; 3190 dzieci). Wyniki badania przeprowadzonego w Finlandii sugerują, że szczepionka RV5 w populacji dzieci do 2. roku życia zapobiega 96% przypadków ciężkiej biegunki o dowolnej etiologii (RR=0,04; 95% CI: 0,00; 0,70; 1029 dzieci). • Analiza bezpieczeństwa nie wykazała aby szczepionka RV5 w porównaniu z placebo zwiększała ryzyko wystąpienia zgonu (RR=1,18; 95% CI: 0,67; 2,08; 8 badań; 73 603 dzieci), poważnego zdarzenia niepożądanego (RR=0,92; 95% CI: 0,84; 1,01; 7 badań; 71 638 dzieci) oraz wgłobienia jelita (RR=0,67; 95% CI: 0,34; 1,31; 11 badań; 74 874 dzieci). <p>Wnioski z analizy 12 badań szczepionki RV5 (Rotateq) przeprowadzonych w państwach o wysokiej i niskiej umieralności: Szczepionka RV5 skutecznie zapobiega występowaniu biegunki rotawirusowej. Skuteczność ochronna szczepionki jest niższa w państwach o wyższym poziomie umieralności. Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym także wgłobienia jelita po szczepieniu.</p>
<p>Soares-Weiser 2012 (raport dla WHO)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych programów szczepień z użyciem szczepionek RV1 i RV5 na podstawie wyników badań RCT i badań obserwacyjnych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy: w celu odnalezienia badań obserwacyjnych przeszukano bazy: Medline (1988 - kwiecień 2011; aktualizacja do lutego 2012); Embase (1988 - kwiecień 2011); Cochrane Library (2011, Issue 3); ISI Citation Indexes at Web of Science (do kwietnia 2011); LILACS (1988 - kwiecień 2011); Uppsala Monitoring System,</p>	<p>Populacja: dzieci</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko rotawirusom dopuszczone do obrotu w dowolnym państwie na świecie</p> <p>Komparator: placebo, brak szczepienia, inna szczepionka</p> <p>Punkty końcowe: zgony ogółem; zgony z powodu biegunek; ocena zależności między liczbą dawek szczepionki przeciwrotawirusowej a śmiertelnością; ocena wpływu wieku, w którym podano pierwszą dawkę szczepionki i wpływu przerwy między dawkami na śmiertelność; ocena wpływu jednoczesnego</p>	<p>Włączone badania: 43 badania RCT, w tym 12 badań RV5 (Rotateq) oraz 31 badań RV1 (Rotarix); 46 badań obserwacyjnych, w tym 17 badań RV5, 21 badań RV1 oraz 14 badań przedstawiających łącznie wyniki dla RV1 i RV5</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo RV5 (Rotateq) w łącznej populacji badań klinicznych (wszystkie poziomy umieralności wg WHO*):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie wykazano większego ryzyka zgonu w łącznej populacji dzieci szczepionych RV5, a także w populacjach dzieci z państw o różnych poziomach umieralności. • U dzieci poniżej 1 roku życia. szczepionka RV5 zapobiegała od 93% (95% CI: 49; 99; 2 badania; 1485 dzieci) przypadków ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w państwach z grupy o poziomie umieralności A wg klasyfikacji WHO do 64% (95% CI: 41; 78; 1 badanie; 4705 dzieci) w państwach z grupy E wg klasyfikacji WHO.

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	WHO (do czerwca 2011); wyniki badań RCT zaczerpnięto z przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Cochrane Collaboration: Soares-Weiser 2012 (Issue 2)	podania innych szczepionek razem ze szczepionkami przeciwrotawirusowymi na śmiertelność; poważne zdarzenia niepożądane; wgłobienia jelita Metodyka badań: RCT i obserwacyjne	<ul style="list-style-type: none"> • Wśród dzieci do 2. roku życia szczepionka RV5 zapobiegała od 91% (95% CI: 66; 97; 2 badania; 2277 dzieci) przypadków ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w państwach z grupy o poziomie umieralności A wg klasyfikacji WHO do 39% (95% CI: 20; 54; 1 badanie; 4705 dzieci) w państwach z grupy E wg klasyfikacji WHO. <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań RCT wskazują na większą skuteczność ochronną szczepionki RV5 względem ciężkiego rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit w państwach o niższych wskaźnikach umieralności (poziom A i B wg WHO) niż w państwach o wyższych wskaźnikach umieralności (poziom D i E wg WHO). Wyniki badań kliniczno-kontrolnych wskazują na to, że skuteczność ochronna RV5 jest większa po podaniu 3 dawek szczepionki niż po niepełnym cyklu szczepienia. • Nie wykazano większego ryzyka zgonu, ani wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (także wgłobienia jelita) w łącznej populacji dzieci szczepionych RV5. Takiego ryzyka nie wykazano również w populacjach dzieci z państw o różnych poziomach umieralności.
<p>Giaquinto 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> podano informację o otrzymaniu wsparcia finansowego autorów przeglądu z firm Sanofi-Pasteur MSD, GlaxoSmithKline Biologicals, Merck</p>	<p>Cel: ocena skuteczności praktycznej szczepionki RV5 i wpływu szczepień na zdrowie publiczne populacji USA, Europy i Australii</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy: Embase (01.2006 – 02.2010), PubMed (01.2006 – 02.2010)</p>	<p>Populacja: dzieci zamieszkałe w USA, Europie i Australii</p> <p>Interwencja: RV5 (Rotateq)</p> <p>Komparator: brak szczepienia</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność praktyczna szczepionki</p> <p>Metodyka badań: prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne</p> <p>Ograniczenia językowe: publikacje w języku angielskim, niemieckim, włoskim, francuskim i hiszpańskim</p> <p>Stan publikacji: publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne</p>	<p>Włączone badania: 6 badań przedstawiających skuteczność praktyczną, 3 badania przedstawiające skuteczność praktyczną i wpływ na zdrowie publiczne, 20 przedstawiających wyłącznie wpływ na zdrowie publiczne</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność praktyczna szczepionki RV5 względem rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit osiągała w badaniach wartość do 100% (95% CI: 85-100) i różniła się w zależności od populacji badania. Wysoka skuteczność szczepionki RV5 wiązała się ze zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. • Wyniki badań raportujących wpływ szczepionki RV5 na zdrowie publiczne, wskazują na mniejszą zapadalność na rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit od momentu rozpoczęcia szczepień, rzadsze korzystanie z pomocy medycznej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit (zmniejszenie hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem nawet do 90%), zmniejszenie nasilenia i czasu trwania sezonu zwiększonej zapadalności na biegunki wirusowe oraz prawdopodobnie na indukcję odporności.

* Poziom umieralności wśród dzieci do lat 5: A – bardzo niski, B, C – niski, D,E - wysoki

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia opracowań (badań) pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów szczepienia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych: *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* (nie podano wykorzystanego interfejsu) i *Cochrane Library*.

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych), przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych: *Cochrane Library*, bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* oraz bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w *INAHTA* (*NICE*, *NIHR*, *CADTH*, *NZHTA*, *DACEHTA*, *FinOHTA*, *HAS/ANAES*, *PBAC*).

W analizie wnioskodawcy data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 10.12.2013 r.

W ramach przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego (11.06.2014 r.) nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji, które należałoby włączyć do przeglądu wnioskodawcy. Wyszukiwanie przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych. Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 8. 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”; „Niemowlęta, u których pierwszą dawkę szczepionki podano później niż w 12. tygodniu życia lub u których ostatnią dawkę szczepionki podano później niż w 32. tygodniu życia”. 	Patrz komentarz pod tabelą.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> „Pięciodawkowa szczepionka przeciw rotawirusowi (RV5) dawkowana zgodnie z ChPL.” 	<ul style="list-style-type: none"> „Inna szczepionka przeciwrotawirusowa.” 	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> „Placebo oraz brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.” 	<ul style="list-style-type: none"> „Inna szczepionka przeciwrotawirusowa.” 	Brak uwag.
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 leczenia otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem”; „Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej/wizyty w 	<ul style="list-style-type: none"> „Immunogenność”; „Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.” 	<ul style="list-style-type: none"> „Nie pominięto punktów końcowych istotnych klinicznie”; „Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów”

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>placówkach leczenia otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii”,</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Zgony”, • „Poważne zdarzenia niepożądane, m.in. wgłobienie jelita”, • „Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie cyklu szczepień”, • „Inne zdarzenia niepożądane i działania niepożądane i szczepionki”. 		
Typ badań	„Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych”.	<ul style="list-style-type: none"> • „Badania kliniczne bez randomizacji”, • „Opisy przypadków”, • „Artykuły przeglądowe i poglądowe”. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia nie wykluczały badań o najwyższej jakości.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • „Badania opublikowane w formie pełnotekstowej”, • „Badania nieopublikowane, których wyniki dot. skuteczności lub bezpieczeństwa RV5 zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych”, • „Publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim” 	<ul style="list-style-type: none"> • „Badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych”, • „Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych”, • „Listy do redakcji”. • „Publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski „ 	<ul style="list-style-type: none"> • Wnioskowanie na podstawie badań nieopublikowanych obarczone jest niepewnością.

* Poziom umieralności wśród dzieci do lat 5: A – bardzo niski, B, C – niski, D, E - wysoki

Komentarz AOTM do kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie populacji.

Wnioskodawca wyjaśnia, iż ze względu na fakt, że „skuteczność szczepionki różni się w krajach o różnych wskaźnikach umieralności” zdecydowano o ograniczeniu populacji do państw o poziomie umieralności: A, B i C wg klasyfikacji WHO (tj. „populacji najbardziej zbliżonej poziomem umieralności do populacji Polski”) celem „bezpośredniego odniesienia wyników (...) do populacji, w której szczepionka (...) ma być zastosowana”. Ponadto wnioskodawca podkreśla, że „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)”. Polska wg tej klasyfikacji należy do grupy B wg WHO tj. państw o niskiej umieralności wśród dzieci do lat 5.

Źródło: http://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf (dostęp: 26.06.2014 r.)

Skutkiem tak zdefiniowanej populacji jest wykluczenie z AKL wnioskodawcy publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Rotateq z badania *NCT00362648* (przeprowadzonego w Azji i Afryce w latach 2007-2009) dotyczących krajów afrykańskich (poziom umieralności wg WHO: D i E), Mali (poziom umieralności wg WHO: D) i Bangladeszu (poziom umieralności wg WHO: D). Należy zauważyć, że wyniki dotyczące skuteczności szczepionki Rotateq w krajach wykluczonych na skutek tak przyjętych kryteriów selekcji populacji były gorsze niż wyniki skuteczności przedstawione w publikacjach dotyczących krajów o poziomie umieralności A, B i C wg klasyfikacji WHO (np. zgodnie z publikacją *Zaman 2010* skuteczność szczepionki w pierwszym sezonie epidemicznym w Wietnamie określono na 72,3% [95% CI: -45,2; 97,2], zaś wg publikacji *Armah 2010* opisującej wyniki skuteczności z Afryki skuteczność wyniosła 64,2% [95% CI: 40,2; 79,4]). Ostatecznie do AKL wnioskodawcy nie włączono wyników dla żadnego kraju afrykańskiego z badania *NCT00362648*, włączono natomiast wyłącznie jedną publikację z tego badania (*Zaman 2010*), dotycząca Wietnamu (poziom umieralności wg WHO: B).

Należy zauważyć, że pomimo tak przyjętych kryteriów włączenia badań w zakresie populacji wnioskodawca włączył do AKL badanie przeprowadzone w 12 krajach Europy, Azji, Ameryki Łacińskiej i na Karaibach (*Vesikari 2006*), które dotyczyło populacji z Gwatemali (poziom umieralności wg WHO: D). W analizach wnioskodawcy zawarto informację, że „populacja z Gwatemali w porównaniu z populacją całego badania jest

niewielka (odpowiednio N=350 i N=69 274), dlatego badanie zostało włączone do (...) analizy". W opinii AOTM takie podejście uznano za prawidłowe.

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, ubożenie 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, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00362648> (dostęp: 26.06.2014 r.)

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.

Kryterium włączenia ze względu na wiek niemowląt, który nie może przekraczać 12 tygodnia życia jest zgodne z ChPL Rotateq, zgodnie z którym „pierwsza dawkę można podać w wieku od 6 tygodni, lecz nie później niż w 12 tygodniu życia”.

Źródło: ChPL Rotateq

Mając na uwadze powyższe uznano założenia wnioskodawcy dotyczące wyboru populacji za zasadne.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy dotyczącej szczepionki Rotateq włączono 8 randomizowanych badań kontrolowanych placebo. 4 z nich (*Block 2007*, *Iwata 2013*, *Vesikari 2006* i *Zaman 2010*) włączono do analizy skuteczności, zaś dodatkowe 4 (*Ciarlet 2009*, *Kim 2008*, *NCT00092456* i *NCT0953056*) do analizy bezpieczeństwa.

Wnioskodawca przedstawił ponadto dane dotyczące przedłużonej fazy badania *Vesikari 2006* (badanie FES – publikacja *Vesikari 2010* i *Vesikari Karvonen 2010*) w Finlandii obejmującą 20736 dzieci obserwowanych do 3,1 roku od momentu zaszczepienia.

Tabela 9. Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy

Analiza skuteczności	
Badanie	Źródła
<i>Block 2007</i>	publikacja <i>Block 2007</i>
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/show/NCT00092443 data dostępu: 27.06.2014 r.
<i>Iwata 2013</i>	publikacja <i>Iwata 2013</i>
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718237?term=NCT00718237&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
<i>Vesikari 2006</i>	publikacja <i>Vesikari 2006</i> i <i>Vesikari 2007</i>
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00090233?term=NCT00090233&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
<i>Zaman 2010</i>	publikacja <i>Zaman 2010</i>
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00362648?term=NCT00362648&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
Dodatkowo włączone do analizy bezpieczeństwa	
Badanie	Źródła
<i>Ciarlet 2009</i>	publikacja <i>Ciarlet 2009</i>
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00258154?term=NCT00258154&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
<i>Kim 2008</i>	publikacja <i>Kim 2008</i>
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00166517?term=00166517&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
NCT00092456	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00092456?term=NCT00092456&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
NCT0953056	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00953056?term=rotavirus+vaccine+AND+rotateq&rank=1&sect=X436015 data dostępu: 27.06.2014 r.

Zakres predefiniowanych punktów końcowych obejmował m.in. „hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej/wizyty w placówkach lecznictwa otwartego z powodu zapalenia żołądka i jelit o dowolnej etiologii”, jednakże nie odnaleziono badań raportujących wybrany punkt końcowy.

Analiza zawiera punkty końcowe, których definicje/sposób pomiaru mogą się różnić w poszczególnych badaniach tj.:

- stopień pomiaru nasilenia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w skali zmodyfikowanej przez *Vesikari* (wykorzystanej w badaniu *Zaman 2010*) i skali Clark'a (wykorzystanej w badaniach *Block 2007*, *Iwata 2013* i *Vesikari 2006*) - patrz tabela 11. Skale te nie są równoważne (oceniają inne parametry, inna liczba oraz odsetek uzyskanych punktów decyduje o zakwalifikowaniu choroby jako ciężkiej, ponadto różne definicje powodują, że w obu skalach ciężka biegunka oznacza trochę inny stan kliniczny). Ponadto należy zauważyć, że punkty w skali oceniającej ciężkość przebiegu zapalenia żołądka i jelit w skali zmodyfikowanej przez *Vesikari* i w skali Clark'a zazębiają się.
- metoda zbierania informacji o działaniach niepożądanych: pasywna (dzienniczki prowadzone przez rodziców) – w badaniach *Iwata 2013* i *Kim 2008* oraz aktywna (bezpośredni kontakt lekarza z rodzicami) – w badaniu *Vesikari 2006*; w pozostałych badaniach używano obu metod.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Włączone do analizy skuteczności				
<p>Block 2007</p> <p><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 zaślepienie, okres obserwacji: jeden sezon epidemiczny; okres oceny skuteczności do 1 roku po szczepieniu; okres oceny immunogenności do 42 dni po 3 dawce szczepionki; okres oceny bezpieczeństwa wynosił do 7 i 42 dni po każdej dawce szczepionki (zgony oraz poważne zdarzenia niepożądane, w tym wgłobienia jelita dokumentowano do końca trwania badania) 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, wgłobienia 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; Chorobę diagnozowano wg kryteriów: a) ≥ 3 wodniste lub luźniejsze niż zwykle stolce w ciągu 24 godz. i/lub silne wymioty; b) wykrycie antygenu rotawirusa w próbce kału za pomocą testu immunoenzymatycznego (EIA). <p>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</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (32 ośrodki w Japonii), dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie, okres obserwacji: jeden sezon epidemiczny; mediana czasu obserwacji wynosiła 191 dni w grupie RV5 i 189 dni w grupie placebo; okres oceny 	<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 	<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, wgłobienia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, przewlekła biegunka, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>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</p>

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>bezpieczeństwa wynosił 7 i 14 dni po każdej dawce 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>interwencji</p>	<p>zaburzenia prawidłowego rozwoju, czynna choroba przewodu pokarmowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 placebo, zgodnie z japońskimi wytycznymi szczepień ochronnych; • poza OPV i BCG nie było przeciwwskazań co do innych szczepień ochronnych podczas trwania badania; <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rotateq N=381, • Placebo N=381 	<p>kału uzyskanej w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów choroby (obecność antygenu rotawirusa potwierdzano za pomocą testu immunoenzymatycznego, a serotypy rotawirusa identyfikowano metodą RT-PCR).</p> <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</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe (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 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2 ml zawiera od 6,7x10⁷ do 12,4x10⁷ jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych • placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>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>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>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. <p>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>

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dawce szczepionki; immunogenność oceniono 14 dni po 3 dawce szczepionki (poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem, zgony oraz wgłobienia jelita dokumentowano przez rok po pierwszej dawce szczepionki)</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: superiority dla skuteczności, noninferiority dla bezpieczeństwa 			<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 ciężkiego, które wystąpiło co najmniej 14 dni od podania 3 dawki szczepionki/placebo; • 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; <p>Nasilenie choroby oceniano w skali Clarka.</p>
<p>Zaman 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe (b.d. na temat liczby ośrodków, Wietnam), • dwuramiennie, • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2 ml. zawiera ok. 2×10^7 jednostek infekcyjnych w przeliczeniu na reasortant rotawirusa) podane ok. 6., 10. i 14. tygodnia życia dziecka • placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>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. Dziki szczep rotawirusa potwierdzano metodą RT-PCR, przez identyfikację genotypu VP6. Nasilenie objawów choroby oceniano wg skali zmodyfikowanej przez Ves kari.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <p>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 Ves kari;

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>związane ze szczepieniem oraz zgony dokumentowano do końca trwania badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: superiority 			<ul style="list-style-type: none"> 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.
Włączone do analizy bezpieczeństwa				
<p>Ciarlet 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (26 ośrodków w Austrii, Belgii, Niemczech), dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie, 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 wglóbenia 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. $1,0 \times 10^8$ jednostek infekcyjnych) + 3 dawki szczepionki sześciowalentnej (Infanrix Hexa, 0,5 ml). Szczepionki podano w 2, 3 i 4 miesiącu życia dzieci (przerwy między dawkami wynoszą 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, wglóbenia jelita, operacje jamy brzusznej, rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit, przewlekła biegunka, zaburzenia prawidłowego rozwoju, napady padaczkowe; niemowlęta urodzone przez kobiety z wynikiem pozytywnym dla antygeny wirusowego HBsAg; podjęcie 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (8 ośrodków w Korei Południowej), 	<ul style="list-style-type: none"> 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (jedna dawka 2 ml zawiera ok. od 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Immunogenność szczepionki pod kątem antygenów specyficznych wobec serotypów G1-G4, P1A i</p>

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dwuramiennie, • 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 	<p>6,9x10⁷ do 8,6x10⁷ jednostek infekcyjnych) podane w odstępach 4-10 tygodniowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji 	<p>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>przeciwwirusowych IgA.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki.</p>
<p>NCT00092456</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>(10 ośrodków w USA),</p> <ul style="list-style-type: none"> • dwuramiennie, • 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>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; • podejrzenie 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>Drugorzędowe:</u> Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki</p>
<p>NCT00953056</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme</p>	<ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe (Chiny), • dwuramiennie, • randomizowane, • podwójnie zaślepione, • okres obserwacji: okres 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 doustne dawki szczepionki Rotateq (2 ml) podane w odstępach 28-70-dniowych; 3 dawka podana przed 	<p>zdrowe niemowlęta między 6 a 12 tygodniem życia pochodzenia chińskiego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Bezpieczeństwo m.in. poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane szczepionki</p>

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Corp.	oceny bezpieczeństwa wynosił do 14 dni po każdej dawce szczepionki • typ hipotezy: b.d.	ukończeniem przez dziecko 32. tygodnia życia, • placebo dawkowane zgodnie ze schematem dla interwencji	<u>Kryteria wykluczenia:</u> <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. <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> Rotateq N=24, Placebo N=24 	<u>Drugorzędowe:</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).

Tabela 11. Opis skal stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali	Opis skali	Komentarz oceniającego																																																				
Skala Clark'a	Skala służy ocenie nasilenia objawów rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Wynik końcowy stanowi sumę punktów dla poszczególnych objawów. Wynik >8 uznano za umiarkowany do ciężkiego przebiegu choroby, wynik >16 uznano za ciężki przebieg choroby. Maksymalna liczba punktów wynosi 24.	Obie skale częściowo oceniają te same parametry: biegunkę (liczbę stolców na dzień i czas trwania), wymioty (liczbę na dzień i czas trwania) oraz temperaturę. Skala Clark'a dodatkowo ocenia czas trwania gorączki oraz zmiany w zachowaniu, zaś skala zmodyfikowana przez Vesikari – odwodnienie oraz leczenie zakażenia. Wynik >16 pkt w skali Clark'a uznano za ciężki przebieg choroby (tj. powyżej 16/24 pkt, co stanowi ok. 66,6% możliwych punktów), zaś wynik ≥ 11 punktów w skali zmodyfikowanej przez Vesikari (tj. powyżej 11/20 pkt, co stanowi ok. 55% możliwych punktów) przyjmuje się jako ciężkie nasilenie objawów choroby. Skale te nie są zatem równoważne (oceniają inne parametry, inna liczba oraz odsetek uzyskanych punktów decyduje o zakwalifikowaniu choroby jako ciężkiej, ponadto różne definicje powodują, że w obu skalach ciężka biegunka oznacza trochę inny stan kliniczny). Ponadto należy zauważyć, że punkty w skali oceniającej ciężkość przebiegu zapalenia żołądka i jelit w skali zmodyfikowanej przez Vesikari i w skali Clark'a zazębiają się.																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Objaw / Punktacja</th> <th>1 pkt</th> <th>2 pkt</th> <th>3 pkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Biegunka</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liczba stolców/dzień*</td> <td>2 do 4</td> <td>5 do 7</td> <td>≥ 8</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania w dniach**</td> <td>1 do 4</td> <td>5 do 7</td> <td>≥ 8</td> </tr> <tr> <td>Wymioty</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liczba wymiotów/dzień***</td> <td>1 do 3</td> <td>4 do 6</td> <td>≥ 7</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania w dniach**</td> <td>2</td> <td>3 do 5</td> <td>≥ 6</td> </tr> <tr> <td>Temperatura mierzona w odbytym</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stopnie Celsjusza****</td> <td>38,1 do 38,2</td> <td>38,3 do 38,7</td> <td>$\geq 38,8$</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania w dniach**</td> <td>1 do 2</td> <td>3 do 4</td> <td>≥ 5</td> </tr> <tr> <td>Zmiany w zachowaniu</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Objaw*****</td> <td>rozdrażnienie/ mniejsza chęć zabawy</td> <td>senność/apatia</td> <td>Drgawki</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania w dniach**</td> <td>1 do 2</td> <td>3 do 4</td> <td>≥ 5</td> </tr> </tbody> </table>		Objaw / Punktacja	1 pkt	2 pkt	3 pkt	Biegunka				Liczba stolców/dzień*	2 do 4	5 do 7	≥ 8	Czas trwania w dniach**	1 do 4	5 do 7	≥ 8	Wymioty				Liczba wymiotów/dzień***	1 do 3	4 do 6	≥ 7	Czas trwania w dniach**	2	3 do 5	≥ 6	Temperatura mierzona w odbytym				Stopnie Celsjusza****	38,1 do 38,2	38,3 do 38,7	$\geq 38,8$	Czas trwania w dniach**	1 do 2	3 do 4	≥ 5	Zmiany w zachowaniu				Objaw*****	rozdrażnienie/ mniejsza chęć zabawy	senność/apatia	Drgawki	Czas trwania w dniach**	1 do 2	3 do 4	≥ 5
	Objaw / Punktacja		1 pkt	2 pkt	3 pkt																																																	
	Biegunka																																																					
	Liczba stolców/dzień*		2 do 4	5 do 7	≥ 8																																																	
Czas trwania w dniach**	1 do 4	5 do 7	≥ 8																																																			
Wymioty																																																						
Liczba wymiotów/dzień***	1 do 3	4 do 6	≥ 7																																																			
Czas trwania w dniach**	2	3 do 5	≥ 6																																																			
Temperatura mierzona w odbytym																																																						
Stopnie Celsjusza****	38,1 do 38,2	38,3 do 38,7	$\geq 38,8$																																																			
Czas trwania w dniach**	1 do 2	3 do 4	≥ 5																																																			
Zmiany w zachowaniu																																																						
Objaw*****	rozdrażnienie/ mniejsza chęć zabawy	senność/apatia	Drgawki																																																			
Czas trwania w dniach**	1 do 2	3 do 4	≥ 5																																																			

*Maksymalna liczba wodnistych lub luźniejszych niż zwykle stolców/dzień odnotowana dowolnego dnia trwania epizodu choroby.

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Nazwa skali	Opis skali	Komentarz oceniającego																																																		
	<p>**Liczba dni, w których u dziecka wystąpił dany objaw. Zliczane dni nie muszą następować po sobie. ***Maksymalna liczba wymiotów odnotowana dowolnego dnia trwania epizodu choroby. ****Najwyższa temperatura zmierzona w odbytnicy podczas trwania epizodu choroby (uwzględniana, jeśli temperatura w odbytnicy przekroczyła 38°C). *****Jeśli wystąpiły co najmniej dwa zachowania inne niż zwykle sumowano ten o wyższej punktacji.</p>																																																			
Skala zmodyfikowana przez Vesikari [^]	<p>Skala zmodyfikowana przez Vesikari, służy ocenie nasilenia objawów rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Wynik końcowy stanowi suma punktów dla poszczególnych objawów. Wynik ≥ 11 punktów przyjmuje się jako ciężkie nasilenie objawów choroby. Maksymalna ilość punktów wynosi 20.</p> <table border="1" data-bbox="331 496 1431 1109"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 496 640 523">Objaw</th> <th data-bbox="640 496 943 523">Punktacja</th> <th data-bbox="943 496 1431 523">Wartość punktu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 523 640 679" rowspan="3">Biegunka</td> <td data-bbox="640 523 943 544">Liczba stolców/dzień</td> <td data-bbox="943 523 1431 544">1-3 4-5 ≥ 6</td> <td data-bbox="943 523 1431 544">1 2 3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="640 544 943 679" rowspan="3">Czas trwania w dniach</td> <td data-bbox="943 544 1431 564">1-4</td> <td data-bbox="943 544 1431 564">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="943 564 1431 585">5</td> <td data-bbox="943 564 1431 585">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="943 585 1431 606">≥ 6</td> <td data-bbox="943 585 1431 606">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 679 640 855" rowspan="3">Wymioty</td> <td data-bbox="640 679 943 778" rowspan="3">Liczba wymiotów/dzień</td> <td data-bbox="943 679 1431 700">0</td> <td data-bbox="943 679 1431 700">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="943 700 1431 721">1</td> <td data-bbox="943 700 1431 721">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="943 721 1431 742">2-4</td> <td data-bbox="943 721 1431 742">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="640 742 943 762">≥ 5</td> <td data-bbox="640 742 943 762">3</td> <td data-bbox="640 742 943 762"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 855 640 954" rowspan="4">Temperatura</td> <td data-bbox="640 855 943 954" rowspan="4">Stopnie Celcjusza</td> <td data-bbox="943 855 1431 876">1</td> <td data-bbox="943 855 1431 876">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="943 876 1431 896">2</td> <td data-bbox="943 876 1431 896">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="943 896 1431 917">≥ 3</td> <td data-bbox="943 896 1431 917">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="943 917 1431 938">$>37,0^{\circ}\text{C}$</td> <td data-bbox="943 917 1431 938">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 954 640 1031" rowspan="3">Odwodnienie</td> <td data-bbox="640 954 943 975">Brak</td> <td data-bbox="943 954 1431 975">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="640 975 943 995">1-5%</td> <td data-bbox="943 975 1431 995">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="640 995 943 1016">$\geq 6\%$</td> <td data-bbox="943 995 1431 1016">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1031 640 1109" rowspan="3">Leczenie</td> <td data-bbox="640 1031 943 1051">Brak</td> <td data-bbox="943 1031 1431 1051">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="640 1051 943 1072">Nawodnienie</td> <td data-bbox="943 1051 1431 1072">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="640 1072 943 1093">Hospitalizacja</td> <td data-bbox="943 1072 1431 1093">2</td> </tr> </tbody> </table>	Objaw	Punktacja	Wartość punktu	Biegunka	Liczba stolców/dzień	1-3 4-5 ≥ 6	1 2 3	Czas trwania w dniach	1-4	1	5	2	≥ 6	3	Wymioty	Liczba wymiotów/dzień	0	0	1	1	2-4	2	≥ 5	3		Temperatura	Stopnie Celcjusza	1	1	2	2	≥ 3	3	$>37,0^{\circ}\text{C}$	0	Odwodnienie	Brak	0	1-5%	2	$\geq 6\%$	3	Leczenie	Brak	0	Nawodnienie	1	Hospitalizacja	2		
Objaw	Punktacja	Wartość punktu																																																		
Biegunka	Liczba stolców/dzień	1-3 4-5 ≥ 6	1 2 3																																																	
	Czas trwania w dniach	1-4	1																																																	
		5	2																																																	
≥ 6		3																																																		
Wymioty	Liczba wymiotów/dzień	0	0																																																	
		1	1																																																	
		2-4	2																																																	
≥ 5	3																																																			
Temperatura	Stopnie Celcjusza	1	1																																																	
		2	2																																																	
		≥ 3	3																																																	
		$>37,0^{\circ}\text{C}$	0																																																	
Odwodnienie	Brak	0																																																		
	1-5%	2																																																		
	$\geq 6\%$	3																																																		
Leczenie	Brak	0																																																		
	Nawodnienie	1																																																		
	Hospitalizacja	2																																																		

[^]skale opisano na podstawie publikacji Ruuska 1990

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę JADAD. Wśród badań włączonych do analizy skuteczności otrzymano następującą punktację:

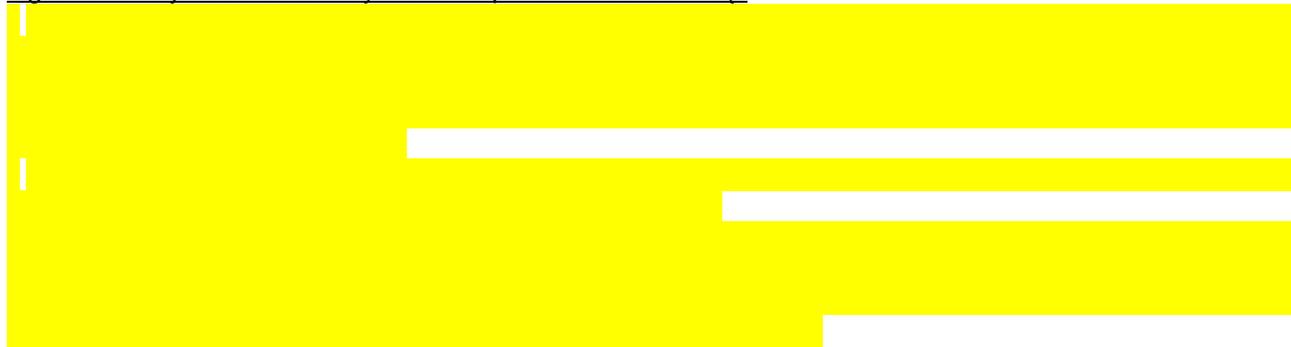
- *Block 2007*: 5/5,
- *Iwata 2013*: 5/5,
- *Vesikari 2006*: 4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody randomizacji),
- *Zaman 2010*: 5/5.

Badania włączone dodatkowo do analizy bezpieczeństwa otrzymały następującą punktację:

- *Ciarlet 2009*: 3/5 (odjęto 2 punkty za brak opisu metody randomizacji i zaślepienia),
- *Kim 2008*: 4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody randomizacji),
- *NCT00092456*: 3/5 (odjęto 2 punkty za brak opisu metody randomizacji i zaślepienia),
- *NCT00953056*: 3/5 (odjęto 2 punkty za brak opisu metody randomizacji i zaślepienia).

Wszystkie badania wg hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych Agencji zostały sklasyfikowane jako IIA (tj. badanie eksperymentalne - poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją).

Ograniczenia jakości badań wymienione przez wnioskodawcę:



Wiarygodność wewnętrzna w ocenie AOTM:

- we wszystkich badaniach pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej interwencję i placebo. W 5 badaniach (*Ciarlet 2009*, *Kim 2008*, *Vesikari 2006*, *NCT00092456* i *NCT00953056*) nie podano metody randomizacji. W 3 badaniach: *Block 2007*, *Iwata 2013* i *Zaman 2010* pacjentów randomizowano za pomocą schematu generowanego komputerowo. Dla badania *Zaman 2010* określono metodę randomizacji jako blokową,
- wszystkie badania były podwójnie zaślepienie, dla badania *Ciarlet 2009*, *NCT00092456* i *NCT00953056* nie był dostępny opis metody zaślepienia,
- w badaniach włączonych do analizy skuteczności (*Block 2007*, *Iwata 2013*, *Vesikari 2008* i *Zaman 2010*) dla punktów końcowych odnoszących się do skuteczności testowano hipotezę *superiority*, tj. wyższości szczepionki nad placebo, w przypadku badania *Vesikari 2006* dla punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa testowano hipotezę *non-inferiority*. W 2 badaniach włączonych dodatkowo do analizy bezpieczeństwa dla punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa testowano hipotezę *non-inferiority* (*Ciarlet 2009* i *Kim 2008*), natomiast dla 2 badań (*NCT00092456* i *NCT00953056*) nie podano typu hipotezy badawczej,
- wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych (grupa otrzymująca szczepionkę i grupa otrzymująca placebo). W badaniu *NCT00092456* grupa otrzymująca szczepionkę była podzielona na 3 szarże (szczepionka była podawana w różnych dawkach infekcyjnych),
- w badaniach włączonych do analizy skuteczności zastosowano analizę PP – *per protocol* (uwzględniającą niemowlęta, które nie złamały protokołu, np. otrzymały 3 dawki szczepionki), dodatkowo w 3 badaniach zastosowano analizę ITT/ACA – *intention-to-treat/available case analysis* uwzględniającą wszystkie niemowlęta, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (badania *Block 2007*, *Vesikari 2006* i *Zaman 2010*). Wnioskodawca przedstawił w analizie skuteczności AKL dane uzyskane z analiz *per protocol*. W opinii AOTM wyniki skuteczności uzyskane wskutek zastosowania analizy *per protocol* nie będą odzwierciedlać rzeczywistych wyników w warunkach pozaklinicznych (szczególna rola braku *compliance* wśród niemowląt, tj. wypluwania/zwracania szczepionki przyjmowanej doustnie).

Ponadto w publikacji *Itzler 2010* analizowano różnice pomiędzy wynikami skuteczności badania REST (część wyników tego badania dotyczących populacji z krajów o niskiej wg WHO umieralności przedstawia w niniejszej AWA publikacja *Vesikari 2006*) uzyskanymi za pomocą analizy PP i MITT (zmodyfikowana analiza *intention-to-treat* polegająca na ocenie skuteczności od 1 dawki szczepionki/placebo z okresem obserwacji rozpoczynającym się po podaniu 1 dawki). Autorzy publikacji wskazują na porównywalne choć gorsze wyniki skuteczności (rozumianej jako zmodyfikowany odsetek hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit) uzyskane wskutek analizy MITT niż PP (stopień redukcji w odniesieniu do tego punktu wyniósł odpowiednio: 88,9% [95% CI: 84,9-91,9] i 94,5% [95% CI: 91,2-96,6]). Dla punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa zastosowano analizę ITT lub ITT/ACA we wszystkich badaniach,

- we wszystkich badaniach, oprócz *Zaman 2010*, w AKL podano informację na temat odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania (w publikacji *Zaman 2010* nie podano odsetka pacjentów z Wietnamu, którzy nie ukończyli badania),
- w danych opublikowanych na stronie ClinicalTrials.gov dla każdego badania podano przyczyny wykluczenia pacjentów z toku badań z podziałem na poszczególne grupy,
- stopień „utruty” pacjentów z badania i jego przyczyny były podobne w porównywanych grupach,
- badania różniły się między sobą liczebnością dzieci w nich uczestniczących (zakres od 48 do 69 274); proporcje liczebności prób w poszczególnych ramionach wynosiły 1:1 lub 2:1 (*Kim 2008*) dla 2 badań (*NCT00092456* i *NCT00953056*) nie podano proporcji osób w obu ramionach badania,
- grupy porównywane w poszczególnych badaniach były porównywalne klinicznie i demograficznie, z następującymi wyjątkami:
 - w badaniach *Kim 2008* oraz *NCT00092456* i *NCT00953056* duży odsetek stanowili chłopcy, tj. *Kim 2008* – ramię interwencji 60,0% i ramię placebo 52,4%; *NCT00092456* – ramię interwencji szarża 1: 47,8%, szarża 2: 56,4%, szarża 3: 52,8%, ramię placebo – 61,9%; *NCT00953056* – ramię interwencji: 66,7%, ramię placebo – 54,2%,
 - badania różniły się między sobą wiekiem niemowląt w momencie włączenia do badania, jednakże wiek, w którym podano pierwszą dawkę szczepionki był zgodny z ChPL Rotateq (tj. wynosił od 6 do 12 tygodni życia). Do badania *Zaman 2010* włączano niemowlęta w wieku od 4 tygodnia życia, jednakże otrzymywały one pierwszą dawkę szczepionki po ukończeniu 6 tygodnia życia,
 - populacja w badaniach była zróżnicowana pod względem etnicznym. W badaniach *Iwata 2013*, *Kim 2008*, *Zaman 2010* i *NCT00953056* wszystkie włączone dzieci były rasy żółtej, natomiast w pozostałych badaniach populację stanowiły dzieci rasy białej, latynoskiej, czarnej, mieszanej, azjatyckiej, rdzenni Amerykanie i innej. Największy odsetek w badaniach *Block 2007*, *Ciarlet 2009*, *Vesikari 2006* i *NCT00092456* stanowiła rasa biała (odpowiednio: ponad 80%, 90%, 68%, 60%). Duży odsetek w badaniach stanowili Latynosi tj. ponad 10% w badaniu *Block 2007*, ponad 10% w badaniu *Ciarlet 2009* i ponad 20% w badaniu *NCT00092456*,
 - badanie *Vesikari 2006* przeprowadzono w 12 państwach, z czego jeden (Gwatemala) miał wysoką wg WHO (tj. poziom D) umieralność niemowląt, jednakże wnioskodawca argumentował, że: „populacja z Gwatemali w porównaniu z populacją całego badania jest niewielka (odpowiednio N=350 i N=69 274 dzieci), dlatego badanie zostało włączone do (...) analizy”,
- w jednym z badań (*Kim 2008*) obie grupy otrzymywały jednocześnie szczepionkę Infanrix Hexa. W przypadku innych badań osoby uczestniczące nie otrzymywały w tym samym czasie innych szczepionek,
- w badaniach włączonych do oceny skuteczności różnił się sposób oceny stopnia pomiaru nasilenia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem (zagadnienie to opisano szerzej w tabeli 11 – *Komentarz oceniającego*); badania różniły się także metodą zbierania informacji o działaniach niepożądanych (zagadnienie to opisano szerzej w rozdz. 3.3.1.3. *Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy* niniejszej AWA),
- okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy skuteczności był krótki i wynosił 1 sezon epidemiczny (*Block 2007*, *Iwata 2013*), w przypadku badania *Vesikari 2006* część populacji była obserwowana przez dwa sezony epidemiczne lub w przypadku badania *Zaman 2010* - 496 dni od 14 dnia po podaniu 3 dawki. Wnioskodawca przedstawił dane dotyczące przedłużonej fazy badania *Vesikari 2006* (badanie FES – publikacja *Vesikari 2010* i *Vesikari Karvonen 2010*) w Finlandii obejmującą 20736 dzieci obserwowanych do 3,1 roku od momentu zaszczepienia, zgodnie z którymi skuteczność ochronna szczepionki była podobna w pierwszym (RRR=94,0% [95% CI: 90,0-96,5]) i drugim roku (RRR=94,7% [95% CI: 90,7-97,2]), ale zmniejszyła się w 3 roku (RRR=85,9% [95% CI: 51,6-97,2]) pod względem liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusowym.

Wiarygodność zewnętrzna (możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany) w ocenie AOTM:

- wśród badań włączonych do przeglądu nie było badań przeprowadzonych w polskiej populacji,
- 4 z 8 badań włączonych do przeglądu było przeprowadzonych wyłącznie wśród populacji azjatyckiej, jednakże odsetek tej populacji w populacji ogólnej badań włączonych do analizy wnioskodawcy był niewielki i wyniósł ok. 4%,
- do analizy wnioskodawcy zakwalifikowano wyłącznie te badania, które raportowały wyniki skuteczności/bezpieczeństwa uzyskane w krajach o zbliżonej do Polski umieralności wg WHO, tj. o bardzo niskiej i niskiej umieralności dzieci (zagadnienie to opisano szerzej w rozdz. 3.3.1.2. *Kryteria włączenia/wykluczenia* niniejszej AWA).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, była ona czytelna, przejrzysta i kompletna. Przeprowadzono także ilościową syntezę wyników (metaanalizę). Stosowano model z efektami stałymi (ang. *fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (ang. *random effect*). Przy znacznej niejednorodności badań ($I^2 > 75\%$) nie przeprowadzono łącznej analizy danych.

W analizie wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. Nie pominięto istotnych różnic pomiędzy badaniami, mogącymi wypaczyć wyniki metaanalizy.

Ograniczenia analizy wymienione przez wnioskodawcę:



Ograniczenia analizy w opinii AOTM:

- inne ograniczenia analizy przedstawiono w podrozdz. 1.3.1.2. *Kryteria włączenia/wykluczenia* - uwagi AOTM do kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie populacji;
- wnioskowanie na podstawie wyników badań nieopublikowanych (*NCT00092456* i *NCT00953056*) obciążone jest niepewnością.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		p	Metaanaliza	
			Rotateq	Placebo		RRR (95% CI)	ARR (95% CI)
Odsetek pacjentów z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym	Pierwszy sezon epidemiczny	<i>Block 2007</i>	0/551 (0,00%)	6/564 (1,06%)	0,031	95% (85; 98); p<0,001	2% (1; 2); p<0,001
		<i>Iwata 2013</i>	0/380 (0,00%)	10/381 (2,62%)	0,002		
		<i>Vesikari 2006</i>	1/2198 (0,05%)	51/2271 (2,25%)	<0,001		
		<i>Zaman 2010</i>	2/446 (0,45%)	7/442 (1,58%)	0,106		
	Drugi sezon epidemiczny	<i>Vesikari 2006</i>	2/813 (0,25%)	17/756 (2,25%)	<0,001	81% (50; 93); p<0,001	2% (1; 3); p<0,001
		<i>Zaman 2010</i>	3/446 (0,67%)	8/442 (1,81%)	0,142		
Odsetek pacjentów	Pierwszy	<i>Block 2007</i>	10/551	42/564	<0,001	80% (74; 85);	$I^2 > 75\%$

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		p	Metaanaliza	
			Rotateq	Placebo		RRR (95% CI)	ARR (95% CI)
z umiarkowanym do ciężkiego zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym	sezon epidemiczny		(1,81%)	(7,45%)		p<0,001	
		<i>Iwata 2013</i>	5/380 (1,32%)	25/381 (6,56%)	<0,001		
		<i>Vesikari 2006</i>	49/2201 (2,23%)	265/2292 (11,56%)	<0,001		
Odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanym zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym	Pierwszy sezon epidemiczny	<i>Block 2007</i>	15/551 (2,72%)	54/564 (9,57%)	<0,001	73% (66; 78); p<0,001	I ² >75%
		<i>Iwata 2013</i>	7/380 (1,84%)	27/381 (7,09%)	0,001		
		<i>Vesikari 2006</i>	82/2207 (3,72%)	315/2305 (13,67%)	<0,001		
	Drugi sezon epidemiczny	<i>Vesikari 2006</i>	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
Hospitalizacje/wizyty w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym	Do 1 roku po szczepieniu	<i>Iwata 2013</i>	0/380 (0,00%)	3/381 (0,79%)	0,249	86% (<0; 99); p=0,198	-
	Do 2 lat po szczepieniu	<i>Vesikari 2006</i>	19/28646 (0,07%)	329/28488 (1,15%)	<0,001	94% (91; 96); p<0,001	1,1% (1,0; 1,2); p<0,001

Wyniki metaanalizy skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z grupą otrzymującą placebo dla serotypów szczepionkowych wirusa wykazały, iż wnioskowana technologia wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o przebiegu ciężkim, umiarkowanym do ciężkiego oraz o dowolnym nasileniu w pierwszym i drugim sezonie epidemicznym oraz w odniesieniu do liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit do 2 lat po szczepieniu. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi szczepionki nad placebo w zakresie zmniejszenia liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit do jednego roku po szczepieniu.

Szczegółowe wyniki skuteczności przedstawiono poniżej:

- metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Iwata 2013*, *Vesikari 2006* i *Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 95% (RRR=95% [95% CI: 85; 98]; p<0,001),
- metaanaliza danych z badań *Vesikari 2006* i *Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w drugim sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 81% (RRR=81% [95% CI: 50; 93]; p<0,001),
- metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Iwata 2013* i *Vesikari 2006* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 80% (RRR=80% [95% CI: 74; 85]; p<0,001),
- metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Iwata 2013*, *Vesikari 2006* i *Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 73% (RRR=73% [95% CI: 66; 78]; p<0,001). Dane z badania *Vesikari 2006* wskazują również na istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo odnośnie tego punktu końcowego w drugim sezonie epidemicznym.

Skuteczność określono na poziomie 62% w drugim sezonie epidemicznym (RRR=62% [95% CI: 45; 74]; $p < 0,001$),

- dane z badania *Vesikari 2006* wskazują na istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie redukcji o 94% liczby hospitalizacji/wizyt na oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego rotawirusem o serotypie szczepionkowym do 2 lat po szczepieniu (RRR=94% [95% CI: 91; 96]; $p < 0,001$). Dane z badania *Iwata 2013* również wskazują na przewagę szczepionki nad placebo (nieistotną statystycznie) do 1 roku po szczepieniu w zakresie redukcji o 86% liczby hospitalizacji/wizyt na oddziale pomocy doraźnej (RRR=86% [95% CI: <0; 99]; $p = 0,198$).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności szczepionki Rotateq względem placebo dla poszczególnych serotypów rotawirusa.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności w pierwszym sezonie epidemicznym dla poszczególnych serotypów rotawirusa

Punkt końcowy	Typ rotawirusa	Badanie	n/N (%)		p	Metaanaliza	
			Rotateq	Placebo		RRR (95% CI)	ARR (95% CI)
Odsetek pacjentów z zapaleniem żołądka i jelit o dowolnym nasileniu	G1	<i>Block 2007</i>	13/551 (2,36%)	53/564 (9,40%)	<0,001	75% (68; 80) $p < 0,001$	7% (6; 9); $p < 0,001$
		<i>Vesikari 2006</i>	72/2834 (2,54%)	286/2839 (10,07%)	<0,001		
	G2	<i>Vesikari 2006</i>	6/2834 (0,21%)	17/2836 (0,60%)	0,034	65% (10,86); $p = 0,028$	0,4% (0,1; 0,7); $p = 0,022$
	G3	<i>Block 2007</i>	2/551 (0,36%)	1/564 (0,18%)	0,620	45% (<0; 95); $p = 0,630$	-
		<i>Vesikari 2006</i>	1/2834 (0,04%)	6/2839 (0,21%)	0,124		
	G4	<i>Vesikari 2006</i>	3/2834 (0,11%)	6/2839 (0,21%)	0,508	50% (<0; 87); $p = 0,328$	-
G9	<i>Vesikari 2006</i>	1/2834 (0,04%)	3/2839 (0,11%)	0,625	67% (<0; 97); $p = 0,342$	-	

Wyniki analizy skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z grupą otrzymującą placebo dla poszczególnych serotypów wirusa wykazały, iż wnioskowana technologia wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G1 i G2 w pierwszym sezonie epidemicznym. W przypadku pozostałych serotypów wirusa (G3, G4 i G9) szczepionka nie wykazała istotnej statystycznie przewagi nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu w pierwszym sezonie epidemicznym.

Skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G1 w porównaniu z placebo oszacowano za pomocą metaanalizy badań *Block 2007* i *Vesikari 2006* na poziomie 75% (RRR=75% [95% CI=68; 80] $p < 0,001$) w pierwszym sezonie epidemicznym, zaś jej skuteczność w przypadku rotawirusa o serotypie G2 oszacowano na podstawie danych z badania *Vesikari 2006* na 65% w porównaniu z placebo w pierwszym sezonie epidemicznym (RRR=65% [95% CI: 10,86]; $p = 0,028$).

Szczepionka wykazała nieistotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G3, G4 i G9 w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność szczepionki w zakresie serotypów G3, G4 i G9 określono odpowiednio:

- w metaanalizie danych z badania *Block 2007* i *Vesikari 2006* na 45% (RRR=45% [95% CI: <0; 95]; $p = 0,630$),
- na podstawie danych z badania *Vesikari 2006* na 50% (RRR=50% [95% CI: <0; 87]; $p = 0,328$),
- na podstawie danych z badania *Vesikari 2006* na 67% (RRR=67% [95% CI: <0; 97]; $p = 0,342$).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Rotateq najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych (tj. występującymi $\geq 1/10$) były: gorączka (20,9%), biegunka (17,6%) i wymioty (10,1%). Do często (tj. $\geq 1/100$, $< 1/10$) zgłaszanych działań niepożądanych należą infekcje górnych dróg oddechowych.

Wnioskodawca w AKL przedstawił dane dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Rotateq u niemowląt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo w 3 okresach obserwacji: najkrótszym (7 dni po dawce szczepionki/placebo), dłuższym (14 dni w badaniach *Iwata 2013* i *Ciarlet 2009/42* dni po dawce szczepionki/placebo w pozostałych badaniach) i najdłuższym (do roku po szczepieniu). Dane dotyczące bezpieczeństwa dla całego okresu trwania badania przedstawiono w tabeli poniżej, zaś wyniki dla krótszych okresów obserwacji w tabeli 15.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa w całym okresie trwania badania

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		p	Metaanaliza
			Rotateq	Placebo		RR (95% CI)
Poważne zdarzenia niepożądane	Cały okres trwania badania	<i>Block 2007</i>	21/650 (3,23%)	27/660 (4,09%)	0,463	0,92 (0,83; 1,00); p=0,06
		<i>Ciarlet 2009</i>	3/201 (1,49%)	6/202 (2,97%)	0,503	
		<i>Iwata 2013</i>	7/380 (1,84%)	9/381 (2,36%)	0,802	
		<i>Kim 2008</i>	6/114 (5,26%)	7/63 (11,11%)	0,227	
		<i>NCT00092456</i>	10/679 (1,47%)	3/111 (2,70%)	0,409	
		<i>NCT00953056</i>	0/24 (0,00%)	3/24 (12,50%)	0,234	
Działania niepożądane związane ze szczepieniem	Cały okres trwania badania	<i>Iwata 2013</i>	55/380 (14,47%)	34/381 (8,90%)	0,018	$I^2 > 75\%$
		<i>NCT00092456</i>	505/679 (74,37%)	78/111 (70,27%)	0,362	
Poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem	Cały okres trwania badania	<i>Ciarlet 2009</i>	0/201 (0,00%)	0/202 (0,00%)	1,00	0,30 (0,01; 8,85); p=0,49
		<i>Iwata 2013</i>	0/380 (0,00%)	0/381 (0,00%)	1,00	
		<i>Kim 2008</i>	1/114 (0,88%)	0/63 (0,00%)	1,00	
		<i>NCT00092456</i>	0/679 (0,00%)	1/111 (0,90%)	0,141	
Zgon	Cały okres trwania badania	<i>Block 2007</i>	1/650 (0,15%)	0/660 (0,00%)	0,496	1,29 (0,73; 2,27); p=0,39
		<i>Ciarlet 2009</i>	0/201 (0,00%)	0/202 (0,00%)	1,00	
		<i>Iwata 2013</i>	1/380 (0,26%)	0/381 (0,00%)	0,499	
		<i>Vesikari 2006</i>	24/34035 (0,07%)	20/34003 (0,06%)	0,652	
Wgłobienie jelita	Cały okres trwania badania	<i>Block 2007</i>	0/650 (0,00%)	0/660 (0,00%)	1,00	0,76 (0,36; 1,58); p=0,46
		<i>Ciarlet 2009</i>	0/201 (0,00%)	0/202 (0,00%)	1,00	
		<i>Iwata 2013</i>	0/380 (0,00%)	0/381 (0,00%)	1,00	
		<i>Kim 2008</i>	0/114 (0,00%)	0/63 (0,00%)	1,00	
		<i>Vesikari 2006</i>	12/34035 (0,04%)	15/34003 (0,04%)	1,00	
		<i>Zaman 2010</i>	0/450 (0,00%)	1/450 (0,22%)	1,00	
Przerwanie udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	Cały okres trwania badania	<i>Block 2007</i>	1/650 (0,15%)	5/660 (0,76%)	0,218	0,22 (0,05; 1,01); p=0,05
		<i>Ciarlet 2009</i>	0/201 (0,00%)	0/202 (0,00%)	1,00	
		<i>Kim 2008</i>	0/114 (0,00%)	0/63 (0,00%)	1,00	
		<i>NCT00092456</i>	1/679 (0,15%)	1/111 (0,90%)	0,261	
		<i>NCT00953056</i>	0/24 (0,00%)	1/24 (4,17%)	1,00	
Przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem	Cały okres trwania badania	<i>Iwata 2013</i>	0/380 (0,00%)	0/381 (0,00%)	1,00	0,05 (0,00; 1,34); p=0,07
		<i>NCT00092456</i>	0/679 (0,00%)	1/111 (0,90%)	0,141	
Przerwanie udziału w badaniu z powodu poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem	Cały okres trwania badania	<i>NCT00092456</i>	0/679 (0,00%)	1/111 (0,90%)	0,141	0,05 (0,00; 1,34); p=0,08

Wyniki metaanalizy sugerują, iż w całym okresie trwania badania nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem, zgonów, wgłobienia jelita, przerwania udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz przerwania udziału w badaniu z powodu poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem. Istotnie statystycznie wyniki uzyskano jedynie w odniesieniu do przerwania udziału w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki bezpieczeństwa dotyczące działań niepożądanych związanych ze szczepieniem charakteryzowały się znaczną heterogenicznością, dlatego nie przeprowadzono łącznej analizy danych.

Metaanaliza danych wykazała, iż nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej Rotateq niż w grupie placebo występowały:

- poważne zdarzenia niepożądane (RR=0,92 [95% CI: 0,83; 1,00]; p=0,06),
- poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem (RR=0,30 [95% CI: 0,01; 8,85]; p=0,06),
- wgłobienie jelita (RR=0,76 [95% CI: 0,36; 1,58]; p=0,46).

Ponadto nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej szczepionkę Rotateq niż w grupie placebo dochodziło do przerwania udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 1,34]; p=0,07) oraz z powodu poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 1,34]; p=0,08).

Metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Ciarlet 2009*, *Iwata 2013* i *Vesikari 2006* wykazała, że nieistotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę Rotateq niż w grupie placebo dochodziło do zgonów (RR=1,29 [95% CI: 0,73; 2,27]; p=0,39).

Metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Ciarlet 2009*, *Kim 2008*, *NCT00092456* i *NCT00953056* wykazała natomiast, iż istotnie statystycznie częściej przerywano udział w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej placebo niż w grupie otrzymującej preparat Rotateq (RR=0,22 [95% CI: 0,05; 1,01]; p=0,05).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania szczepionki Rotateq i placebo w okresie obserwacji do 7 i do 42 dni po podaniu szczepionki/placebo. Ze względu na obszerność danych zawartych w AKL w tabeli przedstawiono tylko te zdarzenia niepożądane, których częstość występowania w którymkolwiek ramieniu badania była większa niż 15%. Pod tabelą omówiono wszystkie wyniki (także te nieujęte w tabeli).

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa w okresie obserwacji do 7 i do 14/42 dni po szczepieniu

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		P	Metaanaliza RR (95% CI)
			Rotateq	Placebo		
Biegunka	Do 7 dni po szczepieniu	<i>Ciarlet 2009</i>	57/201 (28,36%)	65/202 (32,18%)	0,448	0,96 (0,75; 1,22); p=0,71
		<i>Iwata 2013</i>	41/380 (10,79%)	38/381 (10,00%)	0,723	
Gorączka (≥38,1°C)	Do 7 dni po szczepieniu	<i>Ciarlet 2009</i>	106/201 (52,74 %)	115/202 (56,93%)	0,398	0,92 (0,79; 1,06); p=0,25
		<i>Iwata 2013</i>	95/380 (25,10%)	105/381 (27,60%)	0,423	
Wymioty	Do 7 dni po szczepieniu	<i>Ciarlet 2009</i>	62/201 (30,85%)	49/202 (24,26%)	0,148	1,20 (0,92; 1,57); p=0,19
		<i>Iwata 2013</i>	30/380 (7,90%)	28/381 (7,30%)	0,787	
Zdarzenia niepożądane łącznie (bez poważnych zdarzeń niepożądanych)	Do 14/42 dnia po szczepieniu	<i>Block 2007</i>	558/649 (85,98%)	565/658 (85,87%)	0,954	0,99 (0,98; 1,01); p=0,25
		<i>Ciarlet 2009</i>	166/201 (82,59%)	167/202 (82,67%)	1	
		<i>Iwata 2013</i>	179/380 (47,11%)	175/381 (45,93%)	0,746	
		<i>Kim 2008</i>	110/114 (96,49%)	63/63 (100,00%)	0,379	
		<i>NCT00092456</i>	629/679 (92,64%)	101/111 (90,99%)	0,561	
		<i>NCT00953056</i>	18/24 (75,00%)	14/24 (58,33%)	0,359	
Biegunka	Do 14/42 dnia po szczepieniu	<i>Vesikari 2006</i>	4000/4800 (83,33%)	4047/4787 (84,54%)	0,113	1,03 (0,96; 1,10); p=0,44
		<i>Block 2007</i>	103/649 (15,87%)	110/658 (16,72%)	0,679	
		<i>Iwata 2013</i>	46/380 (12,10%)	47/381 (12,30%)	1	
		<i>Kim 2008</i>	59/114 (51,75%)	34/63 (53,97%)	0,875	
		<i>NCT00092456</i>	335/679 (49,34%)	50/111 (45,05%)	0,402	
		<i>NCT00953056</i>	13/24 (54,17%)	8/24 (33,33%)	0,244	
Gorączka	Do 14/42 dnia po szczepieniu	<i>Vesikari 2006</i>	947/4806 (19,70%)	917/4799 (19,10%)	0,47	0,97 (0,93; 1,01); p=0,19
		<i>Block 2007</i>	283/649 (43,61%)	265/658 (40,27%)	0,222	
		<i>Iwata 2013</i>	29/380 (7,63%)	31/381 (8,14%)	0,893	
		<i>Kim 2008</i>	25/114 (21,93%)	17/63 (26,98%)	0,465	

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		p	Metaanaliza RR (95% CI)
			Rotateq	Placebo		
		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 górnych dróg oddechowych	Do 14/42 dnia po szczepieniu	Block 2007	150/649 (23,11%)	143/658 (21,73%)	0,55	0,96 (0,90; 1,02); p=0,20
		Kim 2008	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	
Pobudzenie	Do 14/42 dnia po szczepieniu	Block 2007	102/649 (15,72%)	99/658 (15,05%)	0,737	1,04 (0,81; 1,35); p=0,737
Rozdrażnienie	Do 14/42 dnia po szczepieniu	Block 2007	155/649 (23,88%)	172/658 (26,14%)	0,346	1,01 (0,94; 1,08); p=0,82
		Kim 2008	97/114 (85,09%)	53/63 (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	
Wymioty	Do 14/42 dnia po szczepieniu	Block 2007	81/649 (12,48%)	77/658 (11,7%)	0,666	0,98 (0,90; 1,07); p=0,73
		Iwata 2013	31/380 (8,16%)	29/381 (7,61%)	0,79	
		Kim 2008	65/114 (57,02%)	33/63 (52,38%)	0,636	
		NCT00092456	236/679 (34,76%)	34/111 (30,63%)	0,395	
		NCT00953056	9/24 (37,5%)	12/24 (50,00%)	0,561	
		Vesikari 2006	615/4806 (12,80%)	12/24 (13,4%)	0,397	
Zapalenie nosogardzieli	Do 14/42 dnia po szczepieniu	Iwata 2013	37/380 (9,70%)	37/381 (8,7%)	1	0,99 (0,86; 1,14); p=0,86
		NCT00092456	124/679 (18,26%)	22/111 (19,82%)	0,695	
		NCT00953056	2/24 (8,33%)	2/24 (8,33%)	1	
		Vesikari 2006	276/4800 (5,75%)	277/4787 (5,79%)	0,965	
Zapalenie ucha środkowego	Do 14/42 dnia po szczepieniu	Block 2007	119/649 (18,34%)	111/658 (16,87%)	0,486	1,05 (0,96; 1,15); 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 żołądka i jelit	Do 14/42 dnia po szczepieniu	Block 2007	91/649 (14,02%)	106/658 (16,11%)	0,292	1,06 (0,82; 1,36); p=0,68
		Iwata 2013	27/380 (7,11%)	14/381 (3,67%)	0,038	
		Kim 2008	13/114 (11,40%)	4/63 (6,35%)	0,425	
		Vesikari 2006	447/4800 (9,31%)	454/4787 (9,48%)	0,78	

Przedstawione dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w okresie do 7 dni po szczepieniu w odniesieniu do biegunki, gorączki, wymiotów i rozdrażnienia (dane nieprzedstawione w tabeli). Metaanaliza danych z badań *Ciarlet 2009* i *Iwata 2013* wykazała, że:

- nieistotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie Rotatequ występuje biegunka (RR=0,96 [95% CI: 0,75; 1,22]; p=0,71) i gorączka (RR=0,92 [95% CI: 0,79; 1,06]; p=0,25);
- nieistotnie statystycznie częściej w grupie Rotatequ niż w grupie placebo występują wymioty (RR=1,20 [95% CI: 0,92; 1,57]; p=0,19) i rozdrażnienie (dane nieujęte w tabeli – RR=1,15 [95% CI: 0,42; 3,13]; p=0,79).

Metaanaliza danych dla okresu obserwacji 14 dni (badania *Iwata 2013* i *Ciarlet 2009*) oraz 42 dni (pozostałe badania) wykazała brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych w grupie placebo i w grupie szczepionki. Dane dotyczące atopowego zapalenia skóry charakteryzowały się znaczną heterogenicznością, dlatego nie przeprowadzono łącznej analizy danych i nie przedstawiono ich w tabeli powyżej.

Wśród wyników metaanaliz dotyczących zdarzeń niepożądanych nieistotnie statystycznie częściej występujących w grupie szczepionki niż w grupie placebo są:

- przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (dane nieujęte w tabeli – RR=1,04 [95% CI: 0,87; 1,26]; p=0,65),
- biegunka (RR=1,03 [95% CI: 0,96; 1,10]; p=0,44),
- ból brzucha (dane nieujęte w tabeli – RR=1,15 [95% CI: 0,42; 3,11]; p=0,79),
- infekcje dróg oddechowych (dane nieujęte w tabeli – RR=1,48 [95% CI: 0,93; 2,37]; p=0,10),
- kaszel (dane nieujęte w tabeli – RR=1,03 [95% CI: 0,92; 1,215]; p=0,62),

- obecność krwi w kale (dane nieujęte w tabeli – RR=3,33 [95% CI: 0,92; 12,09]; p=0,07),
- pobudzenie (RR=1,04 [95% CI: 0,81; 1,35]; p=0,737),
- przeziębienie (dane nieujęte w tabeli – RR=1,38 [95% CI: 0,45; 4,23]; p=0,57),
- rozdrażnienie (RR=1,01 [95% CI: 0,94; 1,08; p=0,82),
- wyciek wodnisty z nosa (dane nieujęte w tabeli – RR=1,11 [95% CI: 0,75; 1,66; p=0,60),
- wydzielina z oka (dane nieujęte w tabeli – RR=3,32 [95% CI: 0,41; 26,93; p=0,26),
- wysypka (dane nieujęte w tabeli – RR=9,04 [95% CI: 0,949; 166,9; p=0,14),
- zapalenie oskrzeli (dane nieujęte w tabeli – RR=2,21 [95% CI: 0,65; 17,54; p=0,21) oraz oskrzelików (dane nieujęte w tabeli – RR=1,28 [95% CI: 0,70; 2,33; p=0,43),
- zapalenie ucha środkowego (RR=1,05 [95% CI: 0,96; 1,15; p=0,30) oraz żołądka i jelit (RR=1,06 [95% CI: 0,82; 1,36; p=0,68),
- ulewianie (dane nieujęte w tabeli – RR=1,09 [95% CI: 0,72; 1,6; p=0,69).

Tak samo często w obu grupach występowała płaczliwość dzieci po podaniu szczepionki/placebo, natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej szczepionkę Rotateq niż w grupie placebo raportowano następujące zdarzenia niepożądane:

- zdarzenia niepożądane łącznie (RR=0,99 [95% CI: 0,98; 1,01]; p=0,25),
- gorączka (RR=0,97 [95% CI: 0,93; 1,01]; p=0,19),
- infekcje górnych dróg oddechowych (RR=0,96 [95% CI: 0,90; 1,02]; p=0,20),
- kandydoza jamy ustnej (dane nieujęte w tabeli – RR=0,68 [95% CI: 0,29; 1,62]; p=0,39),
- katar (dane nieujęte w tabeli – RR=0,98 [95% CI: 0,87; 1,12]; p=0,81),
- niepokój (dane nieujęte w tabeli – RR=0,65 [95% CI: 0,31; 1,35]; p=0,25),
- ostre zapalenie gardła (dane nieujęte w tabeli – RR=0,44 [95% CI: 0,12; 1,59]; p=0,21),
- przekrwienie błony śluzowej nosa (dane nieujęte w tabeli – RR=0,96 [95% CI: 0,83; 1,11]; p=0,57),
- wodniste stolce (dane nieujęte w tabeli – RR=0,23 [95% CI: 0,05; 1,04]; p=0,06),
- wymioty (RR=0,98 [95% CI: 0,90; 1,07]; p=0,73),
- wzdęcia (dane nieujęte w tabeli – RR=0,99 [95% CI: 0,85; 1,14]; p=0,87),
- zapalenie jelit (dane nieujęte w tabeli – RR=0,94 [95% CI: 0,58; 1,52]; p=0,79), nosogardzieli (RR=0,99 [95% CI: 0,86; 1,14]; p=0,86), spojówek (dane nieujęte w tabeli – RR=0,96 [95% CI: 0,84; 1,10]; p=0,55) i zatok (dane nieujęte w tabeli – RR=0,15 [95% CI: 0,02; 1,18]; p=0,07),
- zaparcia (dane nieujęte w tabeli – RR=0,97 [95% CI: 0,67; 1,42]; p=0,88).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Rotateq na stronach FDA (Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency) i URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), jednakże nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących szczepionki Rotateq i informacji o poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych po szczepieniu.

W wyniku wyszukiwania Agencji w dniu 17.06.2014 r. na stronach internetowych EMA, FDA i URPL również nie zidentyfikowano innych ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, niż te uwzględnione w ChPL.

Ze względu na informacje przedstawione w publikacji *Korycka 2002*, dotyczące historii szczepionki przeciwwirusowej RotaShield, którą wycofano z obrotu po podaniu 1,5 mln dawek ze względu na spowodowanie wgłobienia jelita u 15 zaszczepionych dzieci, przeszukiwanie rozszerzono.

Źródło: *Korycka 2002*

W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono informację, iż bezpieczeństwo preparatu Rotateq względem ryzyka wystąpienia wgłobienia jelita oceniano w 2 dużych badaniach obserwacyjnych w Australii (lata 2007-2010) i Stanach Zjednoczonych - raport z programu Mini-Sentinel PRISM, *The Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring* (lata 2004-2011). Odnaleziono komentarz WHO odnoszący się do tych danych, zgodnie z którym szczepionki Rotateq i Rotarix charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa, ale mogą wiązać się z 6-krotnym zwiększeniem ryzyka wgłobienia jelita po pierwszej dawce w niektórych populacjach. Za danymi z Australii stwierdzono, że obie szczepionki mają zbliżony profil bezpieczeństwa i znacząco zwiększają ryzyko wgłobienia jelita po pierwszej (1-21 dni) i drugiej dawce (1-7 dni). Ryzyko wystąpienia wgłobienia jelita wynosi średnio 5,6 dodatkowych przypadków na 100 tys. zaszczepionych niemowląt. Dane ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że od 2006 do 2012 r. odnotowano 584 przypadków wgłobienia jelita po podaniu szczepionki Rotateq na 47 mln dawek. Najwięcej przypadków odnotowano pomiędzy 3 a 6 dniem po podaniu pierwszej i drugiej dawki. Dane z badania PRISM wskazują, że ryzyko

wystąpienia wgłobienia jelita wynosi 1 na 100 tys. zaszczepionych niemowląt. Zagadnienie to zostało także opisane w ChPL Rotateq, zgodnie z którą „pracownicy służby zdrowia powinni obserwować pacjentów pod kątem wszelkich objawów wskazujących na wgłobienie jelita (...), ponieważ dane pochodzące z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wgłobienia jelita, szczególnie w okresie 7 dni po podaniu szczepionki (...)”. Ryzyko to określono na „6 dodatkowych przypadków na 100 000 niemowląt w ciągu 7 dni po szczepieniu”. Ponadto podkreślono, iż „opierając się na danych z dłuższych okresów obserwacji pozostaje niejasne, czy szczepionki przeciwko rotawirusom wpływają na ogólną częstość występowania wgłobienia jelita”.

Źródło:

Prescrire 2013,

http://www.mini-sentinel.org/work_products/PRISM/Mini-Sentinel_PRISM_Rotavirus-and-Intussusception-Protocol.pdf (data dostępu: 03.07.2014 r.),

http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-rotavirus-130828.htm#U7UclT_fRIE (data dostępu: 03.07.2014 r.)

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/dec_2013/en/ (data dostępu: 03.07.2014 r.)

ChPL Rotateq (dokumenty refundacyjne)

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 11 analiz ekonomicznych dotyczących kosztów i efektów zdrowotnych szczepionki RotaTeq w porównaniu do szczepionki Rotarix bądź braku szczepienia (braku interwencji) w populacji chorych z RVGE. Wyniki analiz sponsorowanych przez podmiot odpowiedzialny wskazują, że terapia szczepionką RotaTeq jest kosztowo efektywna w porównaniu do braku leczenia. Wyniki analizy *Atkins 2012* przeprowadzonej w Anglii i Walii wskazują, że szczepionka uzyskuje efektywność kosztową w scenariuszu podstawowym przy cenie 60 funtów za cykl szczepień, natomiast ICUR wynosi 27 133 funtów za QALY. W przypadku analizy *Itzler 2013* ICER z perspektywy społecznej wynosi 2 015 122 jenów/QALY.

W wyniku niezależnej analizy *Jit 2010* (uaktualnienie *Jit 2009*) autorzy wskazują, że efektywność kosztową uzyskano jedynie w jednym z analizowanych krajów tj. w Finlandii gdzie ICER wyniósł 27 000 euro/ QALY.

Tabela 16. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Wyniki/Wnioski
Jit 2010 (uaktualnienie Jit 2009) Źródła finansowania: Sixth Framework Programme of the European Commission, nr: SSP22-CT-2004-502084	Belgia, Anglia i Walia, Finlandia, Francja, Holandia	RotaTeq vs. Rotarix	Belgia = 75000 euro/QALY Anglia i Walia = 150000 euro/QALY Finlandia = 27000 euro/QALY Francja = 84000 euro/QALY Holandia = 94000 euro/QALY Efektywność kosztową określoną przez próg 30000 euro/QALY zaobserwowano tylko dla Finlandii
Atkins 2012 Źródła finansowania: Sanofi-Pasteur MSD	Anglia i Walia	RotaTeq vs. brak szczepień	Stwierdzono efektywność kosztową w scenariuszu podstawowym przy cenie 60 funtów za cykl szczepień, ICUR=27 133 funtów za QALY
Syriopouolu 2011 Źródła finansowania: Jeden z autorów jest zatrudniony w Sanofi-Pasteur MSD	Grecja	RotaTeq/ Rotarix vs. brak szczepień	Koszt całkowity leczenia bez szczepień: 7582206 euro Koszt całkowity leczenia ze szczepieniem: 1645441 euro Koszt szczepień: 9,7 mln euro Liczba unikniętych hospitalizacji: 1698 Liczba unikniętych zachorowań: 37692 Nie przedstawiono analizy inkrementalnej
Imaz 2011 Źródła finansowania: B.d.	Hiszpania	RotaTeq/ vs. brak szczepień	Perspektywa płatnika: ICUR=280338 euro/QALY (brak efektywności kosztowej) Perspektywa społeczna: ICUR=210167 euro/QALY (brak efektywności kosztowej). Efektywność kosztowa obserwowana po zmniejszeniu kosztu dawki szczepionki o połowę, tj. do 21 euro.
Zomer 2008 Źródła finansowania: B.d.	Holandia	RotaTeq vs. Rotarix	Szczepienie nie jest efektywne kosztowo przy założonej cenie szczepionki. Wartość ICUR z perspektywy płatnika to 124000 euro/DALY i 211000 euro/LYG, a z perspektywy społecznej 119000 euro/DALY and 204000 euro/LYG. Oszczędności rejestrowane są przy koszcie szczepienia dziecka <24 euro.

Badanie	Kraj	Porównania	Wyniki/Wnioski
Itzler 2013 Źródła finansowania: Merck Sharp & Dohme Corp	Japonia	RotaTeq/ Rotarix vs. brak szczepień	Perspektywa płatnika: ICER=4 014 001 jenów/QALY (efektywna kosztowo) Perspektywa społeczna: ICER=2 015 122 jenów/QALY (efektywna kosztowo)
De la Hoz 2010 Źródła finansowania: Ministry of Health (Kolumbia)	Kolumbia	RotaTeq/ Rotarix vs. brak szczepień	W przypadku perspektywy płatnika ICER =7787\$/DALY; Koszt wizyt dla szczepionki Rotateq wyniósł 7,523,491\$; koszt hospitalizacji: 1,385,192 \$.
Muanchanga 2012 Źródła finansowania: Wsparcie National Vaccine Institute, brak podanego źródła finansowania	Tajlandia	RotaTeq/ Rotarix vs. brak szczepień	Koszt jednego DALY z perspektywy płatnika wyniósł: 135036 dolarów dla szczepionki 2-dawkowej 149118 dolarów dla szczepionki 3-dawkowej. Cena progowa za dawkę (próg=1GDP) to 2,9\$ dla szczepionki 2-dawkowej i 1,93\$ dla szczepionki 3-dawkowej. Koszt jednego DALY z perspektywy społecznej wyniósł: 128063 dolarów dla szczepionki 2-dawkowej 142144 dolarów dla szczepionki 3-dawkowej. Cena progowa za dawkę (próg=1GDP) to 4,98\$ dla szczepionki 2-dawkowej i 3,32\$ dla szczepionki 3-dawkowej.
Chang 2013 Źródła finansowania: Finansowanie z grantu	Tajwan	RotaTeq/ Rotarix vs. brak szczepień	Z perspektywy płatnika oszczędności obserwowane są dla ceny 7,98\$ za dawkę szczepionki RotaTeq, natomiast kosztowo efektywne do ceny 29,59\$ za dawkę szczepionki RotaTeq. ICUR przy cenie 20\$ za dawkę wyniósł 27443\$/DALY
Hacimustafaoglu 2013 Źródła finansowania: B.d.	Turcja	RotaTeq/ Rotarix vs. brak szczepień	W przypadku szczepionki Rotarix ICER wyniósł =1600 euro/LYG. W przypadku szczepionki RotaTeq ICER został oszacowany na 1175 euro/LYG.
Tu 2012 Źródła finansowania: B.d.	Wietnam	RotaTeq vs. brak szczepień	Perspektywa płatnika ICER=665\$ (efektywna kosztowo) Perspektywa społeczna ICER=556\$ (efektywna kosztowo)

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej szczepionki RotaTeq w populacji polskich dzieci w 5-letnim horyzoncie czasowym.”

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

Porównano terapię szczepionką RotaTeq z brakiem szczepień bądź placebo (naturalny przebieg choroby).

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej (połączonej) perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Wyniki przedstawiono dla 5-letniego horyzontu czasu.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszt hospitalizacji;
- koszt konsultacji na izbie przyjęć;

Nie uwzględniano kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności).

Model

Analizę wykonano w oparciu o model decyzyjny Markowa, dostarczony wykonawcy analiz przez Wnioskodawcę, przy użyciu oprogramowania MS Excel. W modelu wyróżniono 5 stanów zdrowia:

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

W modelu kohorta urodzeniowa jest analizowana w cyklu miesięcznym do 6. miesiąca życia, tj. do momentu otrzymania szczepienia, a następnie kwartalnie do 5. roku życia.

Model przedstawiony przez Wnioskodawcę dopuszczał wystąpienie maksymalnie dwóch objawowych epizodów zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem (RVGE), kolejne infekcje zostały określone jako bezobjawowe. Takie założenie zostało przyjęte na podstawie publikacji *Velazquez 1996*.

Model przedstawiony przez Wnioskodawcę uwzględniał występowanie:

- hospitalizacji,
- konsultacji ostrodyżurowej
- porad lekarza POZ spowodowanych zakażeniem rotawirusowym.

Rozkład występowania tych zdarzeń jest proporcjonalny do rozkładu występowania objawowych zakażeń rotawirusowych.

Tabela 18. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek dzieci, które otrzymały określoną liczbę dawek szczepionki		
Trzy dawki	94%	Itzler 2013
Dwie dawki	3%	
Jedna dawka	3%	
Skuteczność szczepienia względem zakażeń objawowych na podstawie wyników analizy klinicznej oraz badania REST wyrażona w RRR (redukcja ryzyka względnego)		
w 5. i 6. miesiącu życia	30%	Badanie REST
w 1. roku od zaszczepieniu pełnym schematem	73%	Wynik metaanalizy na podstawie badań Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006
od drugiego roku od zaszczepienia pełnym schematem	62%	Badanie REST

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Parametr	Wartość		Źródło			
Skuteczność szczepionki RotaTeq w zapobieganiu zakażeniom rotawirusowym						
Wiek (do ukończenia)	Odsetek skumulowany		Parashar 2003 oraz opinia eksperta			
0,5	33,1%					
1	55,3%					
2	80,0%					
3	91,1%					
4	96,0%					
5	98,2%					
Odsetek objawowych epizodów infekcji rotawirusowej w zależności od wieku						
Wiek	Odsetek z objawowym epizodem infekcji rotawirusowej		Valazquez 1996			
	Pierwszy epizod	Drugi epizod				
1-3. miesiąc	39%	20%				
4-6. miesiąc	70%	35%				
7-9. miesiąc	60%	30%				
10-12. miesiąc	41%	21%				
13-15. miesiąc	43%	22%				
16-18. miesiąc	37%	19%				
19-21. miesiąc	54%	27%				
22-24. miesiąc	35%	18%				
3. rok życia	35%	18%				
4. rok życia	35%	18%				
5. rok życia	35%	18%				
Liczba hospitalizacji spowodowanych zakażeniem rotawirusem w grupie dzieci do 5. roku życia						
	dane za 2012 r. – analiza podstawowa (dla średniego kosztu grupy 2 100,96 PLN)	dane za 2013 r. – analiza wrażliwości (oszacowania przedstawione w ramach uzupełnień dla średniego kosztu grupy 2 234,17 PLN)				
Liczba hospitalizacji dzieci (0-18 lat)	86 724	89 179	dane NFZ JGP P22			
Liczba hospitalizacji dzieci (0-18 lat) spowodowanych zakażeniem rotawirusem	35 529	37 683	dane NFZ JGP P22			
Liczba hospitalizacji dzieci w wieku do 5. roku życia z powodu zakażenia rotawirusem	28 565	30 297	Patrzalek 2008			
Oszacowanie liczby porad u lekarza POZ i konsultacji na izbie przyjęć w Polsce						
Parametr	Porada u lekarza POZ	Hospitalizacje	Konsultacje na izbie przyjęć	Korzystający z opieki medycznej	Źródło	
Liczba wystąpień na 100 dzieci	1,62	1,39	1,08	4,09	Van Damme 2007	
Liczba wystąpień w Polsce w 2012	33 249	28 565	22 218	84 032		
Skuteczność szczepionki RotaTeq w zapobieganiu zakażeniom rotawirusowym						
Nazwa	Schemat trójdawkowy		Schemat dwudawkowy		Schemat jednodawkowy	
	RR	Źródło	RR	Źródło	RR	Źródło
Między 1. a 2 dawką szczepionki						
Skuteczność względem zakażeń rotawirusowych wymagających:						
hospitalizacji (lub w przypadku zgonu)	0,125	Dennehy 2011	0,125	Dennehy 2011	0,125	Dennehy 2011
konsultacji ostrożyżurowej	0,333		0,333		0,333	
porady u lekarza POZ	0,450	Itzler 2013	0,450	Itzler 2013	0,450	Itzler 2013
Między 2. a 3 dawką szczepionki						
Skuteczność względem zakażeń rotawirusowych wymagających:						
hospitalizacji (lub w przypadku zgonu)	0,100	Dennehy 2011	0,100	Dennehy 2011	0,125	Dennehy 2011
konsultacji ostrożyżurowej	0,200		0,200		0,333	
porady u lekarza POZ	0,310	Itzler 2013	0,310	Itzler 2013	0,450	Itzler 2013
W pierwszym roku od 3. dawki szczepionki						
Skuteczność względem zakażeń rotawirusowych wymagających:						
hospitalizacji (lub w przypadku zgonu)	0,042	Vesikari 2006	0,190	Boom 2010	0,31	Boom 2010
konsultacji ostrożyżurowej	0,063		0,190		0,31	
porady u lekarza POZ	0,139		0,310	Itzler 2013	0,45	Itzler 2013

Parametr	Wartość				Źródło	
W 2-5. roku od 3. dawki szczepionki						
Skuteczność względem zakażeń rotawirusowych wymagających:						
hospitalizacji (lub w przypadku zgonu)	0,042	Vesikari 2010	0,190	Boom 2010	0,31	Boom 2010
konsultacji ostrożyrurowej	0,063		0,190		0,31	
porady u lekarza POZ	0,139	Vesikari 2006	0,310	Itzler 2013	0,45	Itzler 2013

Ograniczenia według wnioskodawcy



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2 perspektywy: NFZ oraz NFZ+ pacjent.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag

Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Nie przeprowadzono analizy w horyzoncie dożywnym, natomiast przyjęto 5-letni horyzont czasu w analizie podstawowej (na podstawie badań <i>Patrzalek 2008, Korycka 2006, Prashar 2003</i>).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił informację na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, która polegała na wielokrotnym wprowadzaniu do modelu wartości zerowych. W celu przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu przez AOTM, sprawdzono zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz sprawdzono zgodność wartości wejściowych w kalkulatorach z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

Założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem na dzień złożenia wniosku, a wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i efektywności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Dodatkowo Wnioskodawca wykonał walidacje konwergencji wykorzystując publikacje odnalezione w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. Model przekazany przez Wnioskodawcę podobnie jak:

- modele w odnalezionych analizach ekonomicznych uwzględnia hospitalizacje, konsultacje ostrożeń oraz porady u lekarza POZ;
- większość modeli w odnalezionych analizach ekonomicznych jest modelem kohortowym z horyzontem 5-letnim.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania szczepionki Rotateq z placebo/ brakiem szczepień w 5-letnim horyzoncie czasowym (na jednego pacjenta)

Efekty zdrowotne	Rotateq	Placebo/ brak szczepień
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		

Tabela 21. Zestawienie kosztów dla porównania szczepionki Rotateq z placebo/ brakiem szczepień w 5-letnim horyzoncie czasowym (na jednego pacjenta)

Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w 5- letnim horyzoncie czasowym (na jednego pacjenta)

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]



Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono własnych obliczeń.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych pięciowalentnej szczepionki przeciwko zakażeniom rotawirusowym (RotaTeq), stosowanej u dzieci od 6. do 32. tygodnia życia.”

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana Wnioskodawca oszacował w oparciu o wskazania zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego RotaTeq oraz o dane Głównego Urzędu Statystycznego o strukturze ludności Polski, według wieku (dane GUS z 2012 roku).

Według ChPL RotaTeq szczepienie dzieci przeciwko rotawirusom przeprowadzane jest do ukończenia 1. roku życia, a moment podania pierwszej dawki przypada na 6. tydz. życia. Nie zalecane jest szczepienie dzieci w wieku od 33. tyg. do 18 lat w przypadku niezaszczepienia w rekomendowanym czasie.

Prognozy dotyczące liczby urodzeń na następne lata zostały zawarte w publikacji GUS „Prognoza ludności na lata 2008-2035”. Prognozy niosą za sobą ryzyko błędnego oszacowania populacji. Na podstawie liczby urodzeń na lata 2008-2013 odnotowano iż:

- w latach 2008 – 2009 liczba urodzeń była o ok. 2,6 – 3,0% wyższa niż prognozowana w 2008 roku,
- w roku 2010 – liczba urodzeń była zbliżona do prognozowanej,
- w latach 2011 – 2013 liczba urodzeń była o ok. 5,2 – 9,1% niższa od prognozowanej.

Wnioskodawca na podstawie opinii eksperckiej demografa ██████████ zmodyfikował założenia dotyczące prognozowanej populacji tj.:

- rokiem, w którym miało być najwięcej urodzeń miał być rok 2011, a w rzeczywistości okazał się nim być rok 2009 (przesunięcie prognozy o 2 lata);
- dla roku 2014 Wnioskodawca przyjął dane z prognozy dla roku 2016, skorygowane o odpowiedni współczynnik;
- współczynnik korekty został oszacowany na 0,9265;
- w kolejnych latach prognozy „przyspieszonej” Wnioskodawca przyjął wartości z prognozy GUS z 2008 roku, przesunięte o 2 lata w przód i skorygowane (przemnożone) o współczynnik korekty 0,9265.

Przy założeniach przedstawionych powyżej liczbę urodzeń w Polsce w latach 2015-2021, Wnioskodawca oszacował na ok. 360 tys. w roku 2015 do ok. 309 tys. dzieci w roku 2021.

W przypadku liczby zaszczepionych dzieci w Polsce, Wnioskodawca przyjął założenie na podstawie liczby dzieci w Polsce zaszczepionych przeciwko biegunce rotawirusowej w 2012 r. (ok. 74 tys. dzieci), publikacji *Dudareva-Vizule 2012* (wzięty pod uwagę udział szczepionki Rotateq w rynku na poziomie 42,5%), że liczba zaszczepionych dzieci szczepionką Rotateq w 2012 r. wyniosła ok. 32 tys.

Poziom wyszczepialności w Polsce w przypadku biegunki rotawirusowej w 2012 r. wyniósł 19,1%, średnia z trzech ostatnich lat wyniosła 18,9% (oszacowano na podstawie danych PZH oraz skorygowanych danych GUS).

Docelową wyszczepialność Wnioskodawca oszacował, zakładając proporcjonalny wzrost odsetka zaszczepionych dzieci wraz ze zmniejszeniem dopłaty pacjenta za pełen cykl szczepienia, w stosunku do średniej wyszczepialności z ostatnich 3 lat i obecnych cen rynkowych. W przypadku wprowadzenia refundacji szczepionki Rotateq z ██████████, według oszacowań Wnioskodawcy, docelowa wyszczepialność będzie wahać się od ██████████

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego oszacował wielkość sprzedaży szczepionki Rotateq na 325 902 dawek (108 634 cykli) w 2015 r. do 483 367 dawek (161 122 cykli) w 2021 r.

Poniżej przedstawiono podsumowanie oszacowań Wnioskodawcy, dotyczących rocznej liczebności populacji.

Tabela 25. Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji – na podstawie BIA

Populacja	Oszacowanie	Źródło
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	378 882	ChPL Rotateq oraz dane GUS
Maksymalna populacja docelowa, wskazana we wniosku	od 360 113 w roku 2015 do 309 256 w roku 2021	Korekta opracowania GUS: „Prognoza ludności na lata 2008-2035” oparta o opinie eksperta ██████████
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	31 660	PZH 2012; <i>Dudareva-Vizule 2012</i> ; oszacowania Wnioskodawcy
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	Od 108 634 w roku 2015 do 161 122 w roku 2021	oszacowania Wnioskodawcy

Według eksperta, od którego Agencja otrzymała opinię, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej, szacunkowa liczba osób objętych refundacją to 300 – 400 tys. rocznie. Należy zauważyć, że maksymalna populacja docelowa przyjęta w analizach wnioskodawcy jest niższa i wynosi maksymalnie około 360 tys. w 2014 roku.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Przyjęto 7-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy, w scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego stanu tj. braku finansowania z budżetu NFZ szczepionki Rotateq [redacted].

W scenariuszu nowym założono wprowadzenie [redacted] szczepionki Rotateq dla dzieci w 1 r.ż.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe założenia scenariusza nowego w wariantach podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym.

Tabela 26. Przedstawienie założeń scenariusza nowego

Założenie	Wariant		
	podstawowy	minimalny	maksymalny
Wprowadzenie [redacted] szczepionki RotaTeq	dla dzieci w 1. r.ż.		
Określenie wielkości populacji w kolejnych latach na podstawie zmodyfikowanych danych GUS	od 360 113 w roku 2015 do 309 256 w roku 2021		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osiągnięcie wyszczepialności docelowej	w 3. roku od wprowadzenia [redacted] szczepionki		
Skuteczność szczepionki RotaTeq w zapobieganiu hospitalizacji z powodu zakażenia żołądka i jelit spowodowanego rotawirusem	91,7%		
Poziom odpłatności pacjenta	[redacted]		
Cena producenta netto jednej dawki szczepionki	[redacted]		

W analizie wnioskodawcy uwzględniono hospitalizację z powodu RVGE w poszczególnych grupach wiekowych wśród dzieci do ukończenia 5. roku życia. W tym celu, na podstawie danych NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w 2012 oraz w 2013 roku w ramach jednorodnej grupy pacjentów (JGP) określonej kodem P22: Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit (katalog chorób dziecięcych), oszacowano liczbę hospitalizacji z powodu RVGE wśród dzieci do ukończenia 5. roku życia. Następnie oszacowano ryzyko hospitalizacji z powodu RVGE w poszczególnych grupach wiekowych, które zaimplementowano w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. Oszacowania wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Parametry wejściowe przyjęte analizie wnioskodawcy wg danych JGP z 2012 oraz 2013 roku

Zmieniany parametr/założenie	wg danych JGP z 2012 r.	wg danych JGP z 2013 r.
Prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu RVGE w poszczególnych grupach wiekowych	0 r.ż. - 0,01554	0 r.ż. - 0,01727
	1 r.ż. - 0,02701	1 r.ż. - 0,02855
	2 r.ż. - 0,01254	2 r.ż. - 0,01416
	3 r.ż. - 0,00869	3 r.ż. - 0,00932
	4 r.ż. - 0,00800	4 r.ż. - 0,00842
Średnia wartość hospitalizacji dla grupy JGP P22 [PLN]	wg danych z 2012 r. - 2 100,96	wg danych z 2013 r. - 2 234,17

Na podstawie danych pochodzących z zasobów NFZ, Wnioskodawca oszacował odsetek hospitalizacji spowodowanych zakażeniem rotawirusem. W 2012 r. odsetek hospitalizacji spowodowanych zakażeniem rotawirusem wyniósł 41% co odpowiada 35 529 chorych. W 2013 r. odsetek wyniósł 42,3% co stanowi 37 683 chorych.

Po uwzględnieniu odsetka hospitalizowanych dzieci na podstawie publikacji *Patrzalek 2008*, Wnioskodawca oszacował że w 2012 r. doszło do 28 565 hospitalizacji dzieci do 5 roku życia z powodu zakażenia rotawirusem natomiast w 2013 r. ich liczba wyniosła 30 297 przypadków.

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel.

Wnioskodawca w analizie wnioskuje [redacted] dla szczepionki Rotateq, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej [redacted].

Na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, żadna szczepionka przeciwko rotawirusom nie jest refundowana na dzień 1 lipca 2014 r.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 7 letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Nie dotyczy	Brak.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyjęto że preparat Rotateq przejmie 100% udziałów w rynku leków z uwagi na fakt iż byłaby to jedyna szczepionka przeciw rotawirusom.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Żadna szczepionka nie była dotąd refundowana przez NFZ w ocenianym wskazaniu.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet płatnika uwzględnił koszty hospitalizacji, które związane są przede wszystkim z cięższymi postaciami infekcji rotawirusowej. Według danych NFZ średnia wartość hospitalizacji dla grupy JGP P22 (infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit) w 2012 roku wyniosła 2 100,96 PLN, natomiast w 2013 roku 2 234,17 PLN. W analizie wnioskodawcy, w wariancie podstawowym uwzględniono dane za 2012 rok, gdyż w chwili przygotowywania analizy były one najbardziej aktualnymi, dostępnymi danymi opublikowanymi przez NFZ. Natomiast w ramach uzupełnień przedstawiono również oszacowania uwzględniające koszt świadczenia (JGP P22) z 2013 roku, a także zaktualizowane prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu RVGE w poszczególnych grupach wiekowych wg danych JGP P22 z 2013 roku.

Poniżej przedstawiono jedynie oszacowania dla najbardziej aktualnych danych z 2013 r.

Scenariusz podstawowy

W scenariuszu podstawowym Wnioskodawca przyjął założenie, że odsetek wyszczepialności wyniesie

W scenariuszu aktualnym w latach 2015-2021 liczba dzieci zaszczepionych w ramach preparatu Rotateq wyniesie 0. W przypadku dzieci niezaszczepionych ich liczba będzie wahać się od 1 869 203 w 2015 r. do 1 629 711 w 2021 r.

W scenariuszu nowym liczba dzieci zaszczepionych w ramach refundacji preparatu Rotateq wyniesie od 108 634 w 2015 r. do 849 079 w 2021 r. W przypadku dzieci niezaszczepionych ich liczba będzie wahać się od 1 760 569 w 2015 r. do 780 631 w 2021 r.

Tabela 30. Liczba dzieci zaszczepionych oraz nie zaszczepionych w scenariuszu istniejącym/nowym

Sc.	Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Scenariusz aktualny	Liczba zaszczepionych dzieci w ramach							
	0 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0
	1 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0
	2 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0
	3 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0
	4 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0
	razem	0	0	0	0	0	0	0
	Liczba dzieci niezaszczepionych							
	0 r.ż.	360 113	352 829	344 838	336 340	327 494	318 405	309 256
	1 r.ż.	364 853	358 438	351 188	343 235	334 776	325 971	316 924
	2 r.ż.	370 174	364 758	358 345	351 097	343 145	334 689	325 886
	3 r.ż.	387 709	370 100	364 685	358 274	351 027	343 077	334 622
	4 r.ż.	386 354	387 647	370 041	364 626	358 216	350 971	343 022
	razem	1 869 203	1 833 772	1 789 097	1 753 571	1 714 658	1 673 112	1 629 711
Scenariusz nowy	Liczba zaszczepionych dzieci w ramach							
	0 r.ż.	108 634	145 130	179 661	175 233	170 624	165 889	161 122
	1 r.ż.	0	108 129	144 455	178 825	174 418	169 831	165 118
	2 r.ż.	0	0	108 101	144 418	178 779	174 373	169 787
	3 r.ż.	0	0	0	108 079	144 389	178 743	174 338
	4 r.ż.	0	0	0	0	108 062	144 366	178 714
	razem	108 634	253 259	432 217	606 555	776 272	833 202	849 079
	Liczba dzieci niezaszczepionych							
	0 r.ż.	251 479	207 699	165 177	161 107	156 870	152 516	148 134
	1 r.ż.	364 853	250 310	206 733	164 409	160 358	156 140	151 807
	2 r.ż.	370 174	364 758	250 244	206 679	164 367	160 316	156 100
	3 r.ż.	387 709	370 100	364 685	250 194	206 638	164 334	160 284
	4 r.ż.	386 354	387 647	370 041	364 626	250 154	206 605	164 307
	razem	1 760 569	1 580 513	1 356 880	1 147 016	938 386	839 911	780 631

czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

W scenariuszu aktualnym liczba hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci zaszczepionych do 5 r.ż. wyniesie 0. Wśród dzieci niezaszczepionych liczba hospitalizacji z powodu RVGE będzie wahać się od 28 744 w 2015 r. do 25 011 w 2021 r.

W scenariuszu nowym liczba hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci zaszczepionych do 5 r.ż. będzie kształtować się na poziomie 156 w 2015 r. do 1 082 w 2021 r. W przypadku niezaszczepionych dzieci liczba hospitalizacji z powodu RVGE będzie wynosić 26 868 w 2015 r., a w 2021 r. wyniesie 11 980.

Tabela 31. Liczba hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci do 5 r.ż. w scenariuszu istniejącym/ nowym

Sc.	Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Scenariusz aktualny	Hospitalizacje z powodu RVGE wśród dzieci zaszczepionych								
	0 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0	0
	3 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 r.ż.	0	0	0	0	0	0	0	0
	razem	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hospitalizacje z powodu RVGE wśród dzieci niezaszczepionych								
	0 r.ż.	6 219	6 093	5 955	5 809	5 656	5 499	5 341	
	1 r.ż.	10 417	10 233	10 026	9 799	9 558	9 306	9 048	
	2 r.ż.	5 242	5 165	5 074	4 972	4 859	4 739	4 615	
3 r.ż.	3 613	3 449	3 399	3 339	3 272	3 197	3 119		
4 r.ż.	3 253	3 264	3 116	3 070	3 016	2 955	2 888		
razem	28 744	28 205	27 571	26 989	26 360	25 697	25 011		
Scenariusz nowy	Hospitalizacje z powodu RVGE wśród dzieci zaszczepionych								
	0 r.ż.	156	208	258	251	245	238	231	
	1 r.ż.	0	256	342	424	413	402	391	
	2 r.ż.	0	0	127	170	210	205	200	
	3 r.ż.	0	0	0	84	112	138	135	
	4 r.ż.	0	0	0	0	76	101	125	
	Razem	156	464	727	928	1 055	1 084	1 082	
	Hospitalizacje z powodu RVGE wśród dzieci niezaszczepionych								
	0 r.ż.	4 343	3 587	2 853	2 782	2 709	2 634	2 558	
	1 r.ż.	10 417	7 146	5 902	4 694	4 578	4 458	4 334	
	2 r.ż.	5 242	5 165	3 543	2 927	2 327	2 270	2 210	
3 r.ż.	3 613	3 449	3 399	2 332	1 926	1 532	1 494		
4 r.ż.	3 253	3 264	3 116	3 070	2 106	1 740	1 383		
razem	26 868	22 612	18 813	15 805	13 647	12 633	11 980		

Tabela 32. Koszty z perspektywy NFZ oraz pacjenta w scenariuszu aktualnym/nowym

[Redacted text block]

Tabela 33. Koszty inkrementalne w scenariuszu podstawowym

Scenariusz minimalny

[Redacted text block]

Tabela 34. Koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym – obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy

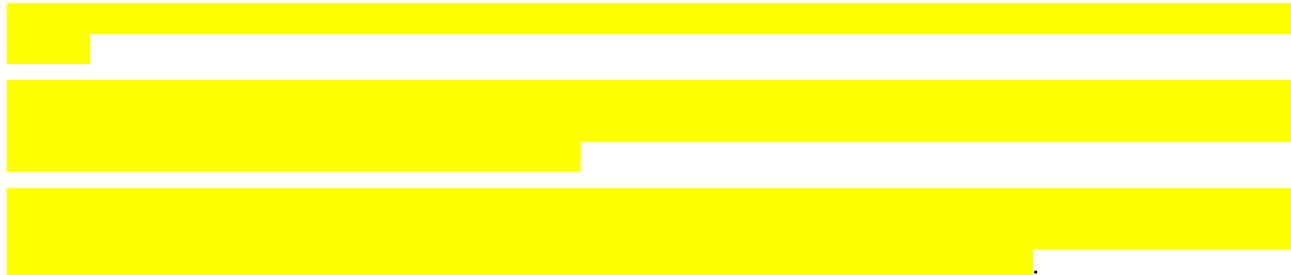
Scenariusz maksymalny

Tabela 35. Koszty inkrementalne w scenariuszu maksymalnym - obliczenia własne Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania szczepionki Rotateq w czynnym uodpornieniu niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, oszacowano [Redacted]

[Redacted]

Poniższa tabela przedstawia rozwiązania zaproponowane przez Wnioskodawcę, mające zapewnić uwolnienie środków w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów inkrementalnych oszacowanych w analizie wpływu na budżet.

Tabela 36. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków na 1 rok [PLN]
[Redacted]	[Redacted]



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 pozytywnych wytycznych klinicznych odnoszących się do zastosowania preparatu Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie obu szczepionek – preparatów Rotarix i Rotateq. Zalecany w wytycznych schemat szczepień dotyczący preparatu Rotateq jest zgodny z ChPL.

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Program Szczepień Ochronnych (PSO) polskie 2014 rok <u>Źródła finansowania:</u> _brak informacji na temat źródła finansowania wytycznych	Program Szczepień Ochronnych na rok 2014	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego	Szczepienia przeciwko bieguncie (rotawirusom) są szczególnie zalecane dzieciom od 6 tygodnia do 24 tygodnia życia w dawkowaniu wg wskazań producenta szczepionki (doustnie).
American Academy of Pediatrics (AAP) amerykańskie 2009 rok <u>Źródła finansowania:</u> _brak informacji na temat źródła finansowania wytycznych	Zapobieganie rotawirusowym zakażeniom żołądka i jelit	Przegląd literatury (b.d. na temat metodyki przeglądu), analiza danych nieopublikowanych, konsensus ekspertów CDC oraz ACIP i AAP	W zapobieganiu zakażeń rotawirusowych rekomenduje się rutynową immunizację niemowląt. Wytyczne wymieniają dwa preparaty – Rotarix i Rotateq ale nie rekomendują konkretnej nazwy handlowej.
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) amerykańskie 2009 rok <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji na temat	Zapobieganie rotawirusowym zakażeniom żołądka i jelit	Przegląd danych publikowanych i niepublikowanych dotyczących epidemiologii w USA, skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek Rotateq i Rotarix i analiza kosztów-efektywności oraz konsensus ekspertów ACIP i innych ekspertów	W zapobieganiu rotawirusowym zakażeniom żołądka i jelit rekomenduje się rutynową immunizację niemowląt. Wytyczne wymieniają dwa preparaty – Rotarix i Rotateq ale nie rekomendują konkretnej nazwy handlowej.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>źródła finansowania wytycznych</p> <p>Central European Vaccination Awareness Group 2013 (CEVAG)</p> <p>2013 rok</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niektórzy autorzy otrzymywali wynagrodzenie z firm GlaxoSmithKline Biologicals i Merck (podmiotów odpowiedzialnych dla produktów Rotarix i Rotateq)</p>	<p>Zapobieganie rotawirusowym zakażeniom żołądka i jelit</p>	<p>przegląd literatury wg GRADE, konsensus ekspertów.</p>	<p>Rekomenduje się, aby szczepienia przeciwrotawirusowe były dostępne dla wszystkich zdrowych niemowląt w Europie. Wytyczne wymieniają dwa preparaty – Rotarix i Rotateq ale nie rekomendują konkretnej nazwy handlowej.</p>
<p>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPGHAN/ESPID)</p> <p>europejskie</p> <p>2008 rok</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niektórzy autorzy otrzymywali wynagrodzenie z firm GlaxoSmithKline Biologicals i Merck (podmiotów odpowiedzialnych dla produktów Rotarix i Rotateq)</p>	<p>Wytyczne dotyczą szczepień przeciwrotawirusowych</p>	<p>przegląd literatury wg GRADE, konsensus ekspertów.</p>	<p>Rekomenduje się, aby szczepienia przeciwrotawirusowe były dostępne dla wszystkich zdrowych niemowląt w Europie. Wytyczne wymieniają dwa preparaty – Rotarix i Rotateq ale nie rekomendują konkretnej nazwy handlowej.</p>
<p>Canadian Paediatric Society (CPS)</p> <p>kanadyjskie</p> <p>2010 rok</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji na temat źródła finansowania wytycznych</p>	<p>Wytyczne dotyczą szczepień przeciwrotawirusowych</p>	<p>Brak danych</p>	<p>Rekomenduje się szczepienia przeciw rotawirusom dla wszystkich niemowląt z powodu znaczącego obniżenia częstości występowania zakażeń oraz śmiertelności powiązanej z infekcją rotawirusową. Wytyczne wymieniają dwa preparaty – Rotarix i Rotateq ale nie rekomendują konkretnej nazwy handlowej.</p>
<p>World Health Organization (WHO)</p> <p>światowe</p> <p>2013 rok</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji na temat źródła finansowania wytycznych</p>	<p>Wytyczne dotyczą szczepień przeciwrotawirusowych.</p>	<p>Panel ekspertów</p>	<p>Szczepienia przeciwko rotawirusom powinny być włączone do narodowych programów szczepień ochronnych i uznane za priorytetowe, szczególnie w krajach o wysokiej częstości zakażeń żołądkowo-jelitowych obarczonych dużą śmiertelnością, takich jak południowo-wschodnia Azja i Afryka subsaharyjska.</p> <p>Stosowanie szczepień przeciwrotawirusowych powinno być częścią ogólnej strategii kontroli chorób biegunkowych z intensyfikacją działań prewencyjnych i leczniczych.</p> <p>Wytyczne wymieniają dwa preparaty – Rotarix i Rotateq ale nie rekomendują konkretnej nazwy handlowej.</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących szczepionki Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną australijską z 2006 roku. W opinii PBAC, Rotateq powinien być podawany wszystkim niemowlętom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia 2006	Rotateq	Rekomenduje się włączenie szczepionki RotaTeq do narodowego programu szczepień. Rekomendowane jest podawanie szczepionki RotaTeq wszystkim niemowlętom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy. PBAC miał uwagi w kwestii pojawienia się niepewności oszacowań przedstawionych w modelu. Zidentyfikowano niepewności dotyczące: leczenia, wskaźnika umieralności, czy też braku ujęcia w modelu kosztu podania szczepionki.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące zastosowania szczepionki Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
polskie	PSO, 2014	+			Wytyczne wymieniają dwa preparaty – Rotarix i Rotateq ale nie rekomendują konkretnej nazwy handlowej.
amerykańskie	AAP, 2009	+			
	ACIP, 2009	+			
europejskie	CEVAG, 2013	+			
	ESPGHAN/ESPID, 2008	+			
kanadyjskie	CPS, 2010	+			
światowe	WHO, 2013	+			
Rekomendacje refundacyjne					
Australia	PBAC 2006	+			Brak.

11. Opinie ekspertów

Poniżej przedstawiono jedyną opinię od eksperta klinicznego otrzymaną w toku prac nad AWA.

Tabela 41. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania szczepionki Rotateq w zapobieganiu wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

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

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją szczepionki Rotateq (szczepionka przeciw rotawirusowi żywa), 1 tubka 2 ml, roztwór doustny, 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.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

Wręcz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA.

Problem zdrowotny

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. Rotawirusy mogą powodować wodniste biegunki z obecnością śluzu wskazujące na ostre zapalenie żołądka i jelita cienkiego, wymioty, gorączkę 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.

W 2013 r. zgłoszono w Polsce 42 671 wirusowych zakażeń pokarmowych. 23 511 stanowiły w 2013 r. przypadki wywołane przez rotawirusy. Według danych NFZ w 2013 r. z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit (grupa JGP P22; ICD-10 A08.0) hospitalizowano 20 429 dzieci poniżej 18 r.ż.

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 dożylnego podawania płynów.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6. do 32. tygodnia życia w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem w analizie wnioskodawcy wskazano placebo lub brak szczepienia rozumiane jako naturalny przebieg choroby. Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych rekomendujących stosowanie szczepionek przeciwrotawirusowych u dzieci w zapobieganiu zakażeniom żołądka i jelit. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie dwóch zarejestrowanych szczepionek – preparatów Rotarix i Rotateq. Aktualnie w Polsce żadna szczepionka nie jest refundowana w zapobieganiu wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem u dzieci. W opinii AOTM z uwagi na fakt, że szczepionka Rotarix nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych (prócz wybranych programów zdrowotnych realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego), wybór placebo lub braku szczepienia, rozumianego jako naturalny przebieg choroby za komparator uznano za poprawny.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 randomizowanych badań kontrolowanych placebo. 4 z nich (*Block 2007, Iwata 2013, Vesikari 2006 i Zaman 2010*) włączono do analizy skuteczności, zaś dodatkowe 4 (*Ciarlet 2009, Kim 2008, NCT00092456 i NCT0953056*) do analizy bezpieczeństwa. Wnioskodawca przedstawił ponadto dane dotyczące przedłużonej fazy badania *Vesikari 2006* (badanie FES – publikacja *Vesikari 2010 i Vesikari Karvonen 2010*) w Finlandii obejmującą 20736 dzieci obserwowanych do 3,1 roku od momentu zaszczepienia.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki metaanalizy dotyczące skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, które wykazały, iż wnioskowana technologia wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit o przebiegu ciężkim, umiarkowanym do ciężkiego oraz o dowolnym nasileniu w pierwszym i drugim sezonie epidemicznym oraz w odniesieniu do liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit do 2 lat po szczepieniu. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi szczepionki nad placebo w zakresie zmniejszenia liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit do jednego roku po szczepieniu.

Szczegółowe wyniki skuteczności przedstawiono poniżej:

- metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Iwata 2013*, *Vesikari 2006* i *Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 95% (RRR=95% [95% CI: 85; 98]; $p<0,001$),
- metaanaliza danych z badań *Vesikari 2006* i *Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w drugim sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 81% (RRR=81% [95% CI: 50; 93]; $p<0,001$),
- metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Iwata 2013* i *Vesikari 2006* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania umiarkowanego do ciężkiego zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 80% (RRR=80% [95% CI: 74; 85]; $p<0,001$),
- metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Iwata 2013*, *Vesikari 2006* i *Zaman 2010* wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie zapobiegania zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego zakażeniem rotawirusem o serotypie szczepionkowym w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 73% (RRR=73% [95% CI: 66; 78]; $p<0,001$). Dane z badania *Vesikari 2006* wskazują również na istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo odnośnie tego punktu końcowego w drugim sezonie epidemicznym. Skuteczność określono na poziomie 62% (RRR=62% [95% CI: 45; 74]; $p<0,001$),
- dane z badania *Vesikari 2006* wskazują na istotną statystycznie przewagę szczepionki Rotateq nad placebo w zakresie redukcji o 94% liczby hospitalizacji/wizyt na oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego rotawirusem o serotypie szczepionkowym do 2 lat po szczepieniu (RRR=94% [95% CI: 91; 96]; $p<0,001$). Dane z badania *Iwata 2013* również wskazują na przewagę szczepionki nad placebo (nieistotną statystycznie) do 1 roku po szczepieniu w zakresie redukcji o 86% liczby hospitalizacji/wizyt na oddziale pomocy doraźnej (RRR=86% [95% CI: <0; 99]; $p=0,198$).

Wyniki dla poszczególnych serotypów szczepionkowych

Wyniki analizy skuteczności szczepionki Rotateq w porównaniu z grupą otrzymującą placebo dla poszczególnych serotypów wirusa wykazały, iż wnioskowana technologia wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G1 i G2 w pierwszym sezonie epidemicznym. W przypadku pozostałych serotypów wirusa (G3, G4 i G9) szczepionka nie wykazała istotnej statystycznie przewagi nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu w pierwszym sezonie epidemicznym.

Skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G1 w porównaniu z placebo oszacowano za pomocą metaanalizy badań *Block 2007* i *Vesikari 2006* na poziomie 75% (RRR=75% [95% CI: 68; 80] $p<0,001$) w pierwszym sezonie epidemicznym, zaś jej skuteczność w przypadku rotawirusa o serotypie G2 oszacowano na podstawie danych z badania *Vesikari 2006* na 65% w porównaniu z placebo w pierwszym sezonie epidemicznym (RRR=65% [95% CI: 10,86]; $p=0,028$).

Szczepionka wykazała nieistotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia zapalenia żołądka i jelit o dowolnym nasileniu wywołanego rotawirusem o serotypie G3, G4 i G9 w pierwszym sezonie epidemicznym. Skuteczność szczepionki w zakresie serotypów G3, G4 i G9 określono odpowiednio:

- w metaanalizie danych z badania *Block 2007* i *Vesikari 2006* na 45% (RRR=45% [95% CI: <0; 95]; $p=0,630$),
- na podstawie danych z badania *Vesikari 2006* na 50% (RRR=50% [95% CI: <0; 87]; $p=0,328$),
- na podstawie danych z badania *Vesikari 2006* na 67% (RRR=67% [95% CI: <0; 97]; $p=0,342$).

Przedstawione dane dotyczące przedłużonej fazy badania *Vesikari 2006* (badanie FES – publikacja *Vesikari 2010* i *Vesikari Karvonen 2010*) w Finlandii obejmującego 20736 dzieci obserwowanych do 3,1 roku od momentu zaszczepienia wykazały, że skuteczność ochronna szczepionki była podobna w pierwszym (RRR=94,0% [95% CI: 90,0-96,5]) i drugim roku (RRR=94,7% [95% CI: 90,7-97,2]), ale zmniejszyła się w 3 roku (RRR=85,9% [95% CI: 51,6-97,2]) pod względem liczby hospitalizacji/wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusowym.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną

Bezpieczeństwo stosowania

Metaanaliza danych dla całego okresu obserwacji badań włączonych do analizy bezpieczeństwa wykazała, iż nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej Rotateq niż w grupie placebo występowały:

- poważne zdarzenia niepożądane (RR=0,92 [95% CI: 0,83; 1,00]; p=0,06),
- poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem (RR=0,30 [95% CI: 0,01; 8,85]; p=0,06),
- wgłobienie jelita (RR=0,76 [95% CI: 0,36; 1,58]; p=0,46).

Ponadto nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej szczepionkę Rotateq niż w grupie placebo dochodziło do przerwania udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 1,34]; p=0,07) oraz z powodu poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 1,34]; p=0,08).

Metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Ciarlet 2009*, *Iwata 2013* i *Vesikari 2006* wykazała, że nieistotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę Rotateq niż w grupie placebo dochodziło do zgonów (RR=1,29 [95% CI: 0,73; 2,27]; p=0,39).

Metaanaliza danych z badań *Block 2007*, *Ciarlet 2009*, *Kim 2008*, *NCT00092456* i *NCT00953056* wykazała natomiast, iż istotnie statystycznie częściej przerywano udział w badaniu z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej placebo niż w grupie otrzymującej preparat Rotateq (RR=0,22 [95% CI: 0,05; 1,01]; p=0,05).

Wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Rotateq najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych (tj. występującymi $\geq 1/10$) były: gorączka (20,9%), biegunka (17,6%) i wymioty (10,1%). Do często (tj. $\geq 1/100$, $< 1/10$) zgłaszanych działań niepożądanych należą infekcje górnych dróg oddechowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej została wykonana analiza kosztów-użyteczności, w 5-letnim horyzoncie czasowym. Porównano podanie szczepionki RotaTeq z zastosowaniem braku szczepień bądź placebo (naturalny przebieg choroby).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Rotateq (szczepionka przeciw rotawirusowi żywa) stosowanej u dzieci w wieku od 6. do 32. tygodnia życia w celu profilaktyki zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem.



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 pozytywnych wytycznych klinicznych odnoszących się do zastosowania preparatu Rotateq w zapobieganiu wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem, w tym polski Program Szczepień Ochronnych na 2014 r. Wszystkie odnalezione wytyczne, rekomendują stosowanie obu szczepionek – preparatów Rotarix i Rotateq. Zalecany w wytycznych schemat szczepień dotyczący preparatu Rotateq jest zgodny z ChPL.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną australijską - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2006 r. - opowiadająca się za włączeniem szczepionki Rotateq do narodowego programu szczepień. Rekomendowane jest podawanie szczepionki RotaTeq wszystkim dzieciom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Strony internetowe	
ChPL Rotarix dostępna na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf (dostęp 03.07.2014 r.)	
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006022110930/anx_10930_pl.pdf (data dostępu: 20.06.2014 r.)	
http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search (data dostępu: 20.06.2014 r.)	
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Fanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=rotavirus&searchType=ti&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics (data dostępu: 20.06.2014 r.)	
http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm205375.pdf (data dostępu: 20.06.2014 r.)	
Canadian Task Force (http://canadiantaskforce.ca/ctfphc-guidelines/2003-grade/?lang=en-CA&content=pcp) data dostępu: 20.06.2014 r.)	
http://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf (data dostępu: 26.06.2014 r.)	
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00362648 (data dostępu: 26.06.2014 r.)	
http://www.mini-sentinel.org/work_products/PRISM/Mini-Sentinel_PRISM_Rotavirus-and-Intussusception-Protocol.pdf (data dostępu: 03.07.2014 r.)	
http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-rotavirus-130828.htm#U7UclT_fRIE (data dostępu: 03.07.2014 r.)	
http://www.who.int/vaccine_safety_committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/dec_2013/en/ (data dostępu: 03.07.2014 r.)	
http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_12B.pdf (data dostępu: 30.06.2014 r.)	
https://proq.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=VAqBPdjk3s0%3d (data dostępu: 27.06.2014 r.)	
https://proq.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=%2brLUxBEeXw4%3d (data dostępu 09.07.2014 r.)	
Rekomendacje kliniczne / refundacyjne	
AAP 2009	Prevention of Rotavirus Disease: Updated Guidelines for Use of Rotavirus Committee on Infectious Diseases Vaccine, Pediatrics 2009;123;1412
ACIP 2009	Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Recommendations and Reports February 6, 2009 / Vol. 58 / No. RR-2
CEVAG 2013	Meszner Z, Anca I, Chlibek R, et. al. Rotavirus vaccination In central Europe. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2013;56(6):586-596.
CPS 2010	Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Recommendations for the use of rotavirus vaccines in infants. <i>Paediatr Child Health</i> 2010;15(8):519-523.
ESPGHAN/ESPID 2008	Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, et. al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Evidence-Based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. <i>J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.</i> 2008;46 (supl. 2):38-48.
PBAC 2006	Public summary document Rotateq http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/42D59DB52E528F02CA257BF000209B95/\$File/rotavirus.pdf (data dostępu: 1.07.2014 r.)
PSO 2014	Komun kat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2014.
WHO 2013	Rotavirus vaccines – WHO position paper. <i>Wkly Epidemiol Rec.</i> 2007;82(32):285-296.
Opracowania wtórne	
Giaquinto 2011	Giaquinto C, et. al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine – A systematic review of the experience in industrialized countries. <i>Human Vaccines</i> 2011;7:734-748
Soares-Weiser 2012 (Issue 11)	Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 11. Art. No.: CD008521.
Soares-Weiser 2012 (raport dla WHO)	Soares-Weiser K. Rotavirus Vaccines Schedules: A systematic review of safety and efficacy from randomized controlled trials and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines. WHO Rotavirus report. Feb 2012.
Analiza kliniczna	
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. <i>Pediatrics</i> 2007;119:11-18. dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/show/NCT00092443 data dostępu: 27.06.2014 r.
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. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 2009;28:177-181.
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00258154?term=NCT00258154&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
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. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> 2013;9:1626-1633.
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718237?term=NCT00718237&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
Itzler 2010	Itzler R, Koch G, Matson DO, Gothefors L, Van Damme P, Dinubile MJ, et al. Robustness of the healthcare utilization results from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) 110/111 evaluating the human-bovine (WC3) reassortant pentavalent rotavirus vaccine (RV5). <i>BMC Pediatrics</i> 2010;10:42.
Jiang 2010	Jiang A. et al: Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries, <i>Human Vaccines</i> 6:7, 532-542; July 2010;
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. <i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i> 2008;27:177-178.
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00166517?term=00166517&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
Korycka 2002	Korycka M.: Szczepionki rotawirusowe, <i>Przegl. Epidemiol.</i> 2002; 56: 115-21
Łoś-Rychalska 2011	Łoś-Rycharska E, Czerwionka-Szaflarska M. Biegunki rota wirusowe – dlaczego warto im zapobiegać. <i>Przegl Gastroentero</i> 2011;6(2):60-68.
NCT00092456	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00092456?term=NCT00092456&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
NCT0953056	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00953056?term=rotavirus+vaccine+AND+rotateq&rank=1&sect=X436015 data dostępu: 27.06.2014 r.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie MZ z dnia 24 lutego 2014 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
PATH 2014	Rosen, CJ. <i>Rotavirus Disease and Vaccines: Frequently Asked Questions</i> . Seattle: PATH; 2013.
Prescrire 2013	Rotavirus vaccines and intussusception, <i>Rev Prescrire</i> December 2013; 33 (361): 907
Ruuska 1990	Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. <i>Scand J Infect Dis</i> 1990;22:259-67.
badanie FES	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. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 2010;29:957-963.
	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. <i>Eur J Pediatr</i> 2010;169:1379-1386.
Vesikari 2006	Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. <i>The New England journal of medicine</i> 2006;354:23-33.
	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). <i>International Journal of Infectious Diseases</i> 2007;11:S29-S35.
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00090233?term=NCT00090233&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
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. <i>The Lancet</i> 2010;376:615-623.
	dane opublikowane na http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00362648?term=NCT00362648&rank=1 data dostępu: 27.06.2014 r.
Analiza ekonomiczna/ Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego/ Analiza racjonalizacyjna	
Atkins 2012	Atkins KE, Shim E, Carroll S, Quilici S, Galvani AP. The cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in England and Wales. <i>Vaccine</i> 2012;30:6766-76.
Boom 2010	Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. <i>Pediatrics</i> . 2010 Feb;125(2):e199-207.
Chang 2013	Chang WC, Yen C, Chi CL, Wu FT, Huang YC, Lin JS et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination programs in Taiwan. <i>Vaccine</i> 2013;31:5458-65.
De La Hoz 2010	De La Hoz F, Alvis N, Narvaez J, Cediell N, Gamboa O, Velandia M. Potential epidemiological and economical impact of two rotavirus vaccines in Colombia. <i>Vaccine</i> 2010;28:3856-64.
Dennehy 2011 (badanie REST)	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). <i>Hum Vaccin</i> . 2011 May;7(5):563-8.
Parashar 2003	Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. <i>Emerg Infect Dis</i> 2003;9:565-72.

Korycka 2004	Korycka M. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń rota wirusowych dzieci w Polsce. Przegl Epidemiol 2004;58:649-653.
PZH 2012	Główny Inspektorat Sanitarny. Stan sanitarny w kraju w roku 2012. dane opublikowane na http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/stan%20sanitarny%20kraju%202012(1).pdf data dostępu: 09.01.2014 r.
Patrzalek 2008	Patrzalek M, Patrzalek MP. Zachorowania Dzieci Na Biegunkę O Etiologii Rotawirusowej Z Terenu Kielc I Powiatu Kieleckiego Leczone W Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym W Kielcach W Latach 2002-2006. Przegl Epidemiol 2008;62:557-563.
Mrukowicz 2003	Mrukowicz J, Kowalska-Duplaga K, Krobicka B, et al. The epidemiology and disease burden of rotavirus gastroenteritis in Poland: prospective sentinel surveillance at 6 pediatric hospitals (abstrakt pracy przedstawionej na 36th ESPHAGAN Annual Meeting, Prague, 4-7 czerwca 2003; P028). JPGN 2003;36:540.
Mrukowicz 2006	Mrukowicz J. Epidemiologia i konsekwencje zakażeń rotawirusowych u dzieci w Polsce. Abstrakt pracy wygłoszonej na II Konferencji Polskiego Towarzystwa Wakcynologii – Szczepienia w społeczności lokalnej, Wrocław, 24-26.09.2006).
Mullard 2012	Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? Nat Rev Drug Discov. 2012 Jun 1;11(6):426-8.
Vesikari 2010 (badanie REST)	Vesikari 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.
Vesikari 2006 (badanie REST)	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.
Dudareva-Vizule 2012	Dudareva-Vizule S, Koch J, An der Heiden M, et al. Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. Hum Vaccin Immunother. 2012 Oct;8(10):1407-15.
GUS 2009	Prognoza ludności na lata 2008–2035, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych Warszawa 2009
Hacimustafaoglu 2013	Hacimustafaoglu M, Celebi S, Akin L, Agin M, Sevensan F. Cost effectiveness of both (Monovalent and Pentavalent) rotavirus vaccines. Cocuk Enfeksiyon Derg 2013;7:13-20.
Imaz 2011	Imaz I, Cornejo AM, Rubio B, González EJ. Cost-utility analysis of the introduction of universal infant rotavirus vaccination in Spain (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2011.
Itzler 2013	Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. J Med Econ 2013; 16(10):1216-1227.
Jit 2010	Jit M, Mangen MJJ, Melliez H, Yazdanpanah Y, Bilcke J, Salo H et al. An update to " The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe". Vaccine 2010;28:7457-9.
Muangchana 2012	Muangchana C, Riewpa boon A, Jiamsiri S, Thamapornpilas P, Warinsatian P. Economic analysis for evidence-based policy-making on a national immunization program: A case of rotavirus vaccine in Thailand. Vaccine 2012;30:2839-47.
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;9:565-72.
Syriopoulou 2011	Syriopoulou V, Kafetzis D, Theodoridou M, Syrogiannopoulos GA, Mantagos S, Trimis G et al. Evaluation of potential medical and economic benefits of universal rotavirus vaccination in Greece. Acta Paediatr Int J Paediatr 2011;100:732-9.
Tu 2012	Tu HA, Rozenbaum MH, Coyte PC, Li SC, Woerdenbag HJ, Postma MJ. Health economics of rotavirus immunization in Vietnam: potentials for favorable cost-effectiveness in developing countries. Vaccine. 2012 Feb 14;30(8):1521-8.
Van Damme 2007	Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. J Infect Dis. 2007 May 1;195 Suppl 1:S4-S16.
Velazquez 1996	Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med 1996;335: 1022-8.
Zomer 2008	Zomer TP, van Duynhoven YTHP, Mangen MJJ, van der Maas NAT, Vennema H, Boot H et al. Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands. Vaccine 2008;26:3757-64.

