

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
7 maart 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P 2755046

Datum
22 oktober 2007

Ons kenmerk
PAK/27060218

Behandeld door
dr. M.H.J. Eijgelshoven

Doorkiesnummer
(020) 797 85 54

Onderwerp
CFH-rapport beoordeling
rotavirus RIX4414 (Rotarix®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 7 maart 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren van het middel Rotarix® (rotavirus RIX4414), waarvoor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering is aangevraagd. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 07/33 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van Rotarix® (rotavirus RIX4414) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om rotavirusvaccin RIX 4414 niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Rotarix® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Achtergrond

Rotavirusinfectie is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van ernstige gastro-enteritis bij kinderen onder de vijf jaar. Meestal verdwijnt de aandoening vanzelf en verminderen de symptomen binnen enkele dagen. Hierbij zijn met name jonge kinderen (<1 jaar) kwetsbaar voor de gevolgen van een infectie.

Het rotavirus is zeer besmettelijk en kan in vitro dagen tot weken overleven. Hierdoor is het moeilijk om verspreiding van de ziekte tegen te gaan. Hoewel de mortaliteit wereldwijd afneemt, is de incidentie van de ziekte niet verminderd. Daarom wordt vaccinatie gezien als een effectieve manier om de ziekte terug te dringen.

In Europa is een beperkt aantal rotavirusstammen verantwoordelijk voor het merendeel van de infecties. Hierbij de kanttekening dat er sprake is van een zeer grote regionale variatie in het voorkomen van de verschillende virustypen.

De piekincidentie van rotavirusinfectie ligt tussen de leeftijd van 6 en 24 maanden. Na 24 maanden vermindert de incidentie doordat bij kinderen die één of meerdere infecties hebben doorgemaakt, de immuunrespons is opgebouwd en de kans op ziekte afneemt. Bij een leeftijd van 3 jaar hebben vrijwel alle kinderen een infectie doorlopen en is beschermende immuniteit tegen het rotavirus opgebouwd.

Het huidige behandelbeleid van rotavirus-geassocieerde gastro-enteritis is symptoomgericht en bestaat vooral uit beheersing van diarree, aanvulling van vochttekorten en vermindering of voorkoming van overdracht van het virus. Hiernaast kan secundaire preventie worden toegepast om grootschalige uitbraken te voorkomen.

Rotarix®, een rotavirusvaccin, is geregistreerd voor de actieve immunisatie van zuigelingen vanaf de leeftijd van zes weken tegen gastro-enteritis veroorzaakt door rotavirus. Het vaccin bestaat uit levend verzwakt rotavirus en beschermt tegen gastro-enteritis veroorzaakt door een vijftal rotavirustypen.

Uitkomsten CFH beoordeling.

In de vergadering van 24 september 2007 heeft de CFH zich uitgesproken over het toepassen van rotavirus RIX4414 (Rotarix®) bij de preventie van rotavirusinfectie. De Commissie heeft onder andere het volgende geconcludeerd:

Het rotavirusvaccin is effectief in het voorkomen van ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis en het aantal ziekenhuisopnamen als gevolg hiervan. In absolute zin is het effect echter bescheiden, aangezien het aantal ernstige gevallen van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis in Nederland klein is en de gevolgen ervan over het algemeen beperkt zijn. Er is geen sprake van een significante invloed op de afname van de mortaliteit. Het effect van een vaccinatie op individueel niveau is dan ook weinig klinisch relevant. Daarnaast verdient de externe validiteit van de studies op het gebied van de in Nederland voorkomende virustypologie nader onderzoek. Er zijn vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde te kunnen vaststellen. De CFH concludeert verder dat de geclaimde doelmatigheid van het rotavirus vaccin door de gehanteerde modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd.

De kosten voor een vaccinatie met Rotarix® bedragen €127,66 per kind. Het is moeilijk te voorspellen in welke mate het rotavirusvaccin in de praktijk toegepast zal worden. In de door de CFH gehanteerde kostenconsequentieraming worden de aannames van de fabrikant overgenomen waarin het aantal te vaccineren zuigelingen per jaar 10% toeneemt tot maximaal 50% na vijf jaar en de daarop volgende jaren. Op basis van deze aannames bedragen de jaarlijkse kosten voor het rotavirusvaccin na vijf jaar circa 14,5 miljoen euro. Hiervan komt 12,5 miljoen euro ten laste van het farmaciebudget en 2 miljoen ten laste van het zorgbudget. Deze raming gaat uit van de situatie dat het rotavirusvaccin niet in het Rijksvaccinatieprogramma wordt opgenomen.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een uitgebreide consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant. Ook de Gezondheidsraad is om een reactie gevraagd.

Alle geconsulteerde partijen behalve de fabrikant zijn het eens met het CVZ standpunt om Rotarix® niet op te nemen in het GVS. Daarnaast geven meerder partijen aan dat onderzoek gewenst is naar de in Nederland voorkomende virustypen en ook naar aan rotavirus gerelateerde ziekenhuisopnamen en opnameduur. Hierdoor wordt mogelijk een beter beeld verkregen over de effectiviteit en doelmatigheid van de inzet van Rotarix® in Nederland.

De fabrikant is van mening dat de beoordeling door de CFH en het CVZ onvoldoende onderbouwd is en vermengd is met argumenten die niets te maken hebben met de GVS-aanvraag, maar met de advisering ten aanzien van opname van Rotarix® in het Rijksvaccinatieprogramma.

Volgens het CVZ is de inhoudelijke beoordeling door de CFH op de gebruikelijke wijze verlopen op basis van vastgestelde criteria en procedures. Ieder geneesmiddel wordt op zijn eigen waarde beoordeeld. Hierbij neemt het CVZ kennis van bestaande feiten, past hoor- en wederhoor toe en laat zich informeren over relevante zaken. Op basis de uitkomsten van de CFH en eigen beleidsmatige overwegingen stelt het CVZ vervolgens het definitieve advies op over het al dan niet opnemen in het GVS. Mochten er nieuwe onderzoeksgegevens bekend zijn, dan behoort een herbeoordeling natuurlijk tot de mogelijkheden.

Overwegingen CVZ:

- De CFH heeft geoordeeld dat er vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om een therapeutische meerwaarde vast te kunnen stellen. Verder is de doelmatigheid onvoldoende onderbouwd en zijn er duidelijke vraagtekens geplaatst bij de door de fabrikant gehanteerde aannames voor wat betreft de kostenberekening. Wel is duidelijk dat opname van Rotarix® in het GVS zal leiden tot aanzienlijke meerkosten voor de zorgverzekering.
- Door het ontbreken van gegevens over de Nederlandse virustypologie en de grote regionale variatie in virustypen zijn er vraagtekens geplaatst bij de extrapolatie van de gevonden resultaten naar de Nederlandse situatie. Ook is het niet mogelijk om een specifieke populatie aan te wijzen die het meeste baat heeft bij behandeling met dit vaccin. Zowel de CFH als de kinderartsen zijn van mening dat dit verder onderzocht moet worden. Dit punt wordt ook gedeeld door het RIVM en de Gezondheidsraad. In haar recente rapport *"De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden"* zegt de Gezondheidsraad dat, "gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst, het beschikbaar komen van vaccins tegen diarree door het rotavirus als een belangrijke ontwikkeling wordt beoordeeld. Echter door het ontbreken van de gegevens over de in Nederland voorkomende virustypen is het moeilijk om de effectiviteit en doelmatigheid voor de Nederlandse situatie vast te stellen." Het RIVM verricht op verzoek van de Gezondheidsraad een kosteneffectiviteitsanalyse hieromtrent. Dit in het kader van de advisering van de GR over eventuele opname van Rotarix® in het RVP.
- In het verlengde hiervan ligt ook de vraag naar de (cumulatieve) ziektelast van deze aandoening. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) schat dat in Nederland van de geïnfecteerde kinderen onder de 5 jaar, er elk jaar ruim 3.000 worden opgenomen in het ziekenhuis. Twee tot drie jonge kinderen per jaar sterven als gevolg van de complicaties van een rotavirusinfectie. Door de onduidelijkheid over de in Nederland voorkomende virustypen is momenteel helaas niet aan te geven hoeveel van deze sterfte en hospitalisaties daadwerkelijk kan worden voorkomen door vaccinatie.
- Indien de effectiviteit voor de Nederlandse situatie wordt aangetoond, ligt, ook vanuit doelmatigheidsoogpunt, een zo vroeg mogelijke vaccinatie (eerste 6 maanden na geboorte) van zoveel mogelijk zuigelingen voor de hand. Gezien de omvang van deze groep is een landelijke aanpak hierbij meer passend. Het GVS heeft immers een individuele aanspraak als invalshoek en is voor een grootschalige collectieve preventie (op leeftijd) geen geëigend instrument. Ook de CFH geeft in haar advies aan dat vaccinatie op individueel niveau vooralsnog niet is aan te raden.

Op basis van de uitkomsten van de beoordeling door de CFH als ook de bovenstaande overwegingen adviseert het CVZ u om rotavirusvaccin RIX 4414 niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Rotarix® niet op te nemen in het GVS. Hierbij wijst het CVZ u er op dat het GVS niet het meest geëigende beoordelingskader biedt voor dit type interventies. Indien toch een beoordeling gewenst is, dan is de meest logische volgorde om eerst het advies van de Gezondheidsraad over opname van deze vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma af te wachten. Indien het advies van de Gezondheidsraad daartoe aanleiding geeft kan een herbeoordeling plaatsvinden in het kader van opname in het GVS.

Hoogachtend,

M. van Brouwershaven MPA RA
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 07/33
rotavirusvaccin (Rotarix®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 24 september 2007

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

27019024

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting	
2	1. Inleiding	
2	2. Nieuwe chemische verbinding	
2	2.a. rotavirusvaccin (Rotarix®)	
2	2.a.1. Voorstel fabrikant	
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS	
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid	
3	2.b. Therapeutische waardebeoordeling	
3	2.b.1. Conclusie therapeutische waarde	
3	2.c. Beoordeling onderbouwing doelmatigheid	
4	2.c.1. Conclusie beoordeling onderbouwing doelmatigheid	
4	2.d. Kostenconsequentieraming	
4	2.d.1. Conclusie kostenconsequentieraming	

1. Inleiding

In de brief van 7 maart 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Rotarix®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. rotavirusvaccin (Rotarix®)

Samenstelling

Levend, verzwakt humaan rotavirus (RIX4414 stam), niet minder dan 10^6 CCID₅₀ (median cell-culture infective doses), toegediend als orale suspensie.

Geregistreerde indicatie

Actieve immunisatie van zuigelingen vanaf de leeftijd van zes weken tegen gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirus.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Rotavirusvaccin is geregistreerd voor de actieve immunisatie van zuigelingen vanaf de leeftijd van zes weken tegen gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirus. Er is geen ander geneesmiddel opgenomen in het GVS met een vergelijkbare indicatie.

Conclusie: er is geen sprake van een geneesmiddel met een gelijksoortig indicatiegebied binnen het GVS.

Gelijke toedieningsweg

Niet van toepassing.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Niet van toepassing.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van toepassing.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Ten aanzien van de onderlinge vervangbaarheid kan geconcludeerd worden dat geen enkel rotavirusvaccin momenteel is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Daarom is rotavirusvaccin RIX4414 niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan het daarom alleen worden opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Daarvoor zijn een therapeutische waardebeoordeling, een kostenconsequentieraming en een beoordeling van de onderbouwing van de doelmatigheid nodig.

2.b. Therapeutische waardebeoordeling

De therapeutische waarde van rotavirusvaccin is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het rotavirusvaccin is effectief in het voorkomen van ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis en het aantal ziekenhuisopnamen als gevolg hiervan. In absolute zin is het effect echter bescheiden aangezien het aantal ernstige gevallen van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis in Nederland klein is en de gevolgen ervan over het algemeen beperkt zijn. Er is geen significante invloed op de mortaliteit. Het effect van een vaccinatie op individueel niveau is weinig klinisch relevant. Daarnaast verdient de externe validiteit van de studies op het gebied van de in Nederland voorkomende virustypologie nader onderzoek. Er zijn voornamelijk onvoldoende gegevens beschikbaar om de therapeutische meerwaarde te kunnen vaststellen.

2.b.1. Conclusie therapeutische waarde

Er zijn voornamelijk onvoldoende gegevens beschikbaar om te kunnen spreken van een therapeutische meerwaarde.

2.c. Beoordeling onderbouwing doelmatigheid

De fabrikant claimt dat vaccinatie met rotavirus vaccin in vergelijking met standaard behandeling als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd.

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het rotavirus vaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. De CFH baseert haar oordeel op de volgende punten: 1) het is voornamelijk onvoldoende aangetoond dat de gevonden effectiviteit van het rotavirus vaccin uit het Europese onderzoek (Rota-036) van toepassing is op de Nederlandse

situatie. In het gepresenteerde model wordt het effect van de aanname over de effectiviteit van het vaccin niet getoetst in gevoeligheidsanalyses. Daarnaast is de effectiviteit van het vaccin, met betrekking tot de reductie in huisartsconsulten onvoldoende onderbouwd. 2) de aanname dat de beschermingsduur van het rotavirus vaccin vijf jaar bedraagt wordt onvoldoende onderbouwd; 3) de data voor de kwaliteit van leven is onvoldoende onderbouwd; 4) de kostprijs voor ziekenhuisopname is onvoldoende onderbouwd.

2.c.1. Conclusie beoordeling onderbouwing doelmatigheid

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het rotavirus vaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd.

2.d. Kostenconsequentieraming

Na vijf jaar zullen de jaarlijkse kosten van het rotavirusvaccin circa 14,5 miljoen euro bedragen. Hiervan komt 12,5 miljoen euro ten laste van het farmaciebudget en 2 miljoen ten laste van het zorgbudget. De hier gepresenteerde raming gaat uit van de situatie dat het rotavirusvaccin niet in het Rijksvaccinatieprogramma wordt opgenomen.

2.d.1. Conclusie kostenconsequentieraming

Na vijf jaar bedragen de totale kosten circa 14,5 miljoen euro, waarvan circa 12,5 miljoen euro ten laste van het farmaciebudget.

Conclusie

Er zijn vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar om te kunnen spreken van een therapeutische meerwaarde. De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het rotavirus vaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. Opname van het rotavirusvaccin in het GVS gaat gepaard met meerkosten. Na vijf jaar zullen de jaarlijkse kosten van het rotavirusvaccin circa 14,5 miljoen euro bedragen. Hiervan komt 12,5 miljoen euro ten laste van het farmaciebudget en 2 miljoen ten laste van het zorgbudget.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmaco Economisch rapport rotavirus RIX4414 vaccin (Rotarix®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rotavirus RIX4414 vaccin (Rotarix®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vergelijkende behandeling	In de base-case analyse worden de volgende behandelingen met elkaar vergeleken: <ul style="list-style-type: none">- Vaccinatie met rotavirus RIX4414 vaccin- Standaardbehandeling
Effecten	Het geschatte incrementele effect (verdisconteerd met 1,5 %) is 0.002 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) per kind.
Kosten	De geschatte incrementele kosten (verdisconteerd met 4%) over een levenslange tijdshorizon zijn € 58,56 per kind.
Doelmatigheid	<p>Over een levenslange tijdshorizon bedragen de geschatte incrementele kosten € 25.714 per gewonnen QALY.</p> <p>De resultaten zijn gevoelig voor de kans op een rotavirus infectie, de kans op een consult bij de huisarts en de kans op een ziekenhuisopname. Wanneer deze kansen kleiner worden nemen de IKURs toe.</p>
Eindconclusie	<p>De fabrikant claimt dat vaccinatie met rotavirus vaccin in vergelijking met standaard behandeling als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd.</p> <p>De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het rotavirus vaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. De CFH baseert haar oordeel op de volgende punten: 1) het is vooralsnog onvoldoende aangetoond dat de gevonden effectiviteit van het rotavirus vaccin uit het Europese onderzoek (Rota-036) van toepassing is op de Nederlandse situatie. In het gepresenteerde model wordt het effect van de aanname over de effectiviteit van het vaccin niet getoetst in gevoeligheidsanalyses. Daarnaast is de effectiviteit van het vaccin, met betrekking tot de reductie in huisartsconsulten onvoldoende onderbouwd. 2) de aanname dat de beschermingsduur van het rotavirus vaccin vijf jaar bedraagt wordt onvoldoende onderbouwd; 3) de data voor de kwaliteit van leven is onvoldoende onderbouwd; 4) de kostprijs voor ziekenhuisopname is onvoldoende onderbouwd.</p>

2. Inleiding

Het rotavirus is de meest voorkomende oorzaak van diarree en braken bij kinderen onder de vijf jaar. Het vaccin is geïndiceerd voor actieve immunisatie, bij zuigelingen vanaf 6 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirus infectie. Vergoeding wordt, binnen de geregistreerde indicatie, aangevraagd voor zuigelingen in de leeftijd van 6 tot 24 weken. De fabrikant claimt dat het rotavirus vaccin doelmatig is.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

De standaardbehandeling van gastro-enteritis (al dan niet veroorzaakt door het rotavirus) is gericht op het beheersen van diarree en andere symptomen, de vochtbalans te herstellen door te drinken of het gebruik van ORS (oral rehydration solution) of door middel van een infuus met een glucose-zout oplossing en het verminderen/vermijden van transmissie. Het rotavirus vaccin is gericht op het voorkomen van (ernstige) rotavirus infecties. Een andere vorm van primaire preventie is momenteel niet beschikbaar.

In de base-case analyse worden de volgende strategieën met elkaar vergeleken:

- Vaccinatie met rotavirus RIX4414 vaccin
- Standaardbehandeling

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende interventie.

3.b. Studiepopulatie

De fabrikant geeft aan dat er geen specifieke groep zuigelingen is aan te wijzen gezien de wijze van transmissie. De economische evaluatie is derhalve uitgevoerd voor een geboortecohort van 2006. Aangenomen wordt dat de vaccinatie plaatsvindt in de tweede en derde levensmaand. De studiepoulatie komt overeen met de indicatie.

3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen¹ dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De fabrikant heeft de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

3.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Door de fabrikant wordt in de base-case analyse een geboortecohort gevolgd tot het moment van overlijden. Na het vijfde levensjaar hebben kinderen een natuurlijke afweer tegen het rotavirus ontwikkeld en zijn de aan het rotavirus gerelateerde kosten en effecten na de leeftijd van vijf jaar niet meer in het model opgenomen.

3.e. Modellerings

Er wordt gebruik gemaakt van modellering, gebruik makend van gegevens afkomstig uit uiteenlopende bronnen. Er is gekozen voor een Markov model, met verschillende gezondheidstoestanden ("Markov states") welke het natuurlijk beloop van rotavirus infecties weergeeft. Het model heeft hetzelfde ontwerp als een gepubliceerd Frans model waarin de kosteneffectiviteit van het rotavirus vaccin in Frankrijk is bekeken².

4. Methodes

4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. Volgens de richtlijnen is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is. In het dossier is geen kosten-effectiviteitsanalyse maar wel een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd.

4.b. Effectparameters

Voor de KUA is de gebruikte effectparameter het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs). Utiliteiten zijn gebaseerd op een ongepubliceerd onderzoek onder 25 huisartsen en 25 kinderartsen in vijf plaatsen in het Verenigd Koninkrijk. Voor de huisartsen werden twee gezondheidstoestanden van gastro-enteritis onderscheiden: één toestand waarin geen ziekenhuisopname noodzakelijk is en één toestand waarin ziekenhuisopname wel noodzakelijk is. De kinderartsen kregen twee gezondheidstoestanden gepresenteerd waarin de mate van of risico op uitdroging werd gevarieerd. Deze toestanden werden beschreven voor twee leeftijdscategorieën, namelijk kinderen jonger dan 18 maanden en kinderen van 1,5 tot 5 jaar. De gezondheidstoestanden werden gewaardeerd met behulp van de EuroQoL-5D. De CFH plaatst kanttekeningen bij de methodologie van het gepresenteerde onderzoek. De utiliteiten zijn voor één aandoening bepaald waardoor er geen referentiekader voor de geraadpleegde artsen was met andere aandoeningen waarvoor wel gepubliceerde kwaliteit van leven data beschikbaar is. Ook is het onduidelijk hoe de artsen gerekruteerd zijn voor het onderzoek.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de data voor de kwaliteit van leven onvoldoende is onderbouwd.

4.c. Kosten

Voor elke Markov-toestand en transitie worden de kosten bepaald (uitgedrukt in euro's, prijsjaar 2005) op basis van schattingen van volumina en kostprijzen. Het is onduidelijk waarom de fabrikant het prijsjaar heeft gesteld op 2005 terwijl de analyses worden uitgevoerd voor een geboortecohort van 2006.

Directe medische kosten:

- Huisartsbezoek: er wordt aangenomen dat 10% van de bezoeken een visite aan huis betreft en 90% van de bezoeken een consult bij de huisarts. Dit is gebaseerd op een RIVM rapport over de ziektelast en kosten van geselecteerde enterale pathogenen³. Er wordt uitgegaan dat in 9% van de gevallen een monster van de ontlasting wordt genomen. Daarnaast wordt aangenomen dat voor elke honderd contacten met de huisarts er 97 telefonische consulten plaatsvinden. Op basis van de kosten van de verschillende contacten en monsters uit de handleiding Kostenonderzoek⁴ is een gewogen kostprijs van € 39.08 gehanteerd.
- Kosten voor opname in het ziekenhuis op een geïsoleerde kinderafdeling zijn gebaseerd op een document van de werkgroep Infectiepreventie. In dit document worden echter alleen maatregelen voor contactisolatie van kinderen gegeven. Een onderbouwing van de hogere kostprijs (€ 543 per ligdag in tegenstelling tot de kostprijs uit de Handleiding kostenonderzoek) waarmee wordt gerekend wordt niet verder onderbouwd. Het aantal opnamedagen is gebaseerd op een Nederlandse studie waarin met behulp van drie databestanden het aantal en de duur van ziekenhuisopnamen wegens een rotavirus infectie is verzameld⁵.
- De kosten van een nosocomiale infectie zijn gebaseerd op een protocol van het Sophia Kinderziekenhuis voor een dergelijke infectie.
- Kosten van de vaccinatie bestaan uit de kosten voor 2 doses en de toediening. De kosten voor 2 doses bedragen € 127.66. De toedieningskosten zijn gebaseerd op de helft van de richtlijn prijs voor een huisartsconsult als kostprijs voor een huisartsassistente en de kostprijs zoals berekend door Postma et al⁶ voor toediening in de huisartspraktijk (€ 10). Vervolgens is aangenomen dat in de praktijk 50% van de kinderen gevaccineerd zullen worden door de ouders en 50% door de huisartsassistente. De kosten voor toediening worden dan op $(50\% * € 10) + € 5$ per toediening gesteld. Deze aanname wordt onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.

Directe niet medische kosten:

- Huishoudelijke kosten van een rotavirus infectie. In tabel A7 (blz. 87) zijn deze kosten gespecificeerd. De kosten zijn berekend op basis van de aannames dat kinderen meer kleren, beddengoed en luiers nodig hebben en dat medicatie als paracetamol en ORS wordt aangeschaft. Deze aannames zijn gebaseerd op een RIVM rapport over de ziektelast en kosten van geselecteerde enterale pathogenen³.
- Reiskosten. Aangenomen wordt dat bij 50% van de huisartsbezoeken en 100% van de ziekenhuisbezoeken reiskosten worden gemaakt. De reiskosten voor het halen van een

vaccinatie worden niet meegenomen omdat ervan wordt uitgegaan dat het recept kan worden uitgegeven door de verloskundige of huisarts bij controle van moeder en kind in de kraamperiode.

Indirecte kosten:

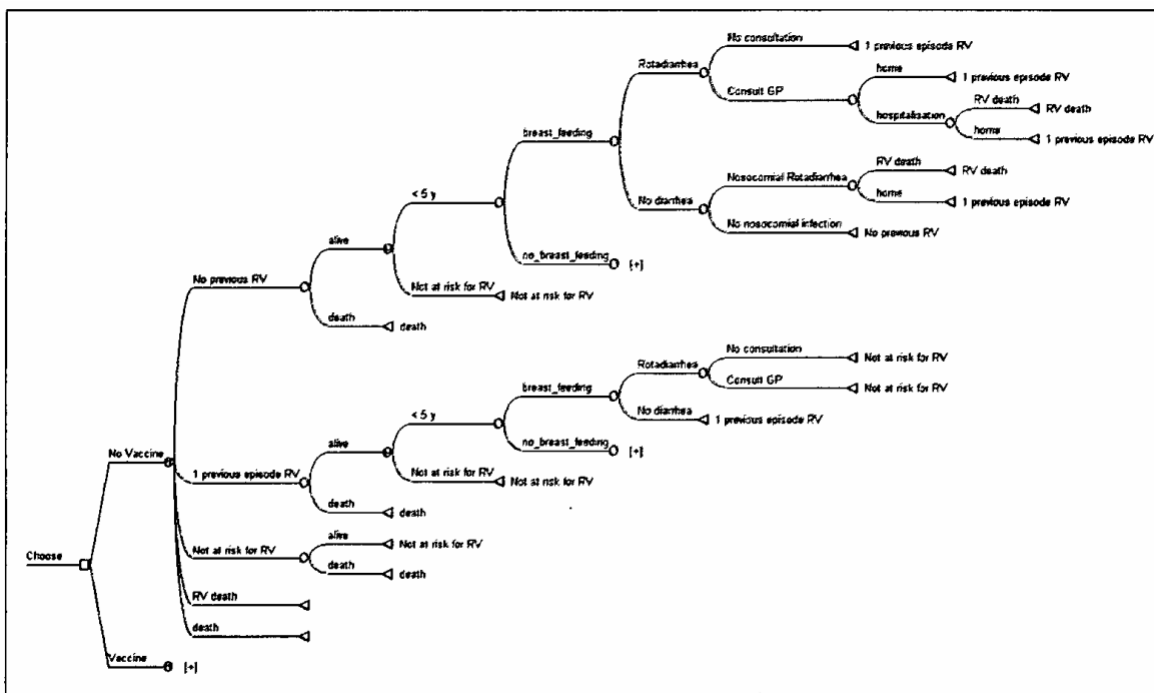
Op basis van een Nederlandse studie uit 1999 en een aanpassing voor toegenomen arbeidsparticipatie van vrouwen wordt aangenomen dat één van de ouders bij 14,7% van de infecties werk miste door het verzorgen van het kind. Het aantal dagen ziekteverzuim is gebaseerd op een RIVM rapport over de ziektelast en kosten van geselecteerde enterale pathogenen³. De fabrikant stelt dat de schatting van 1,79 dagen ziekteverzuim wanneer een kind wordt opgenomen uit het RIVM rapport te laag is aangezien de duur van ziekenhuisopname langer is. De duur van ziekteverzuim wanneer een kind wordt opgenomen in het ziekenhuis is daarom verhoogd met twee dagen zodat deze meer in lijn is met de gemiddelde opnameduur van vier dagen. In de analyses is uitgegaan van een gemiddeld inkomen voor vrouwen tussen de 25 en 34 jaar. Daarnaast is een correctiefactor van 0.5 gehanteerd om rekening te houden met compensatiemechanismen van kortdurend ziekteverzuim zoals ook is beschreven in de publicatie van Jacob-Tacken⁷.

Conclusie: De CFH mist een onderbouwing van de kostprijs voor ziekenhuisopname.

4.d. Methode modellering

Modelstructuur

Het model bestaat uit een beslisboom met een cycluslengte van één maand zodat met seizoensinvloeden rekening kan worden gehouden. Elke maand is er een kans op een eerste periode van diarree als gevolg van een rotavirus infectie. Wanneer sprake is van een periode diarree kan dit al dan niet leiden tot consult bij de huisarts. Wanneer sprake is van een consult bij de huisarts kan al dan niet een bezoek aan de eerste hulpafdeling volgen. Een bezoek aan de eerste hulpafdeling kan al dan niet leiden tot een opname in het ziekenhuis. Een opname kan al dan niet resulteren in overlijden als gevolg van de rotavirus infectie. Na een eerste periode van diarree kan opnieuw een periode van diarree voorkomen. In een tweede periode is opname in een ziekenhuis niet meer mogelijk. In figuur 1 is het model weergegeven. De analyse vindt plaats met behulp van simulatie met het geboortecohort uit 2006 (n=187.910)



Figuur 1. Model rotavirus vaccin

Overgangskansen

De overgangskansen in het model zijn gebaseerd op verschillende bronnen.

- Voor de kans op een rotavirus infectie is gebruik gemaakt van het aantal rotavirus infecties in Nederland. De fabrikant meent dat Nederlandse incidentiecijfers uit verschillende studies te laag zijn en niet realistisch voor de Nederlandse situatie vanwege een toegenomen incidentie in de afgelopen jaren en onderrapportage⁸. Daarvoor zijn data gebruikt uit een aangepast model, ontwikkeld door het Centers for Disease Control and Prevention (CDC). De fabrikant heeft dit model aangepast door alleen gepubliceerde studies uit Europa in het model toe te passen (twee studies uit Australië en één uit de Verenigde Staten zijn eruit gehaald) en zo de ziektelast van de rotavirus infectie voor Europese landen in kaart te brengen⁹. In de Appendix (blz. 84) wordt een toelichting gegeven op de wijze waarop de kansen tot stand zijn gekomen. Het infectie percentage uit de SENSOR studie¹² is gecorrigeerd met een correctiefactor afkomstig uit een Nederlandse studie en vervolgens gehalveerd. Daarnaast wordt in het dossier vermeld dat rekening wordt gehouden met seizoensinvloeden en de maand waarin een kind is geboren. Aangenomen is dat geboortes gelijk zijn verspreid over het hele jaar: het geboortecohort is gelijk verdeeld over 12 deelcohorten. Voor elk maandelijks geboortecohort zijn de kansen op een infectie over de tijd verschillend.
- De kans op een consult bij de huisarts wegens een rotavirus infectie is gebaseerd op een schatting van het totale aantal consulten en deze vervolgens te relateren aan het verwachte aantal rotavirus infecties. Op basis van het CDC model wordt geschat dat de kans op een huisartsbezoek 38% is. In Appendix 1 (blz. 84-86) wordt deze kans ook berekend op basis van drie Nederlandse studies. De in de studies gevonden cijfers voor een consult bij de huisarts werden met een factor van 306% gecorrigeerd vanwege onderrapportage⁸. De gemiddelde waarde op basis van de drie Nederlandse studies leidt tot een kans van 33% op een consult bij de huisarts.
- De kans op een ziekenhuisopname wegens een rotavirus infectie na een consult bij de huisarts is gebaseerd op een schatting van het totale aantal opnamen en deze vervolgens te relateren aan het verwachte aantal rotavirus infecties. De schatting van het aantal opnamen is afkomstig uit het CDC model voor Nederland en de resulterende kans bedraagt 12%.
- De kans op overlijden na opname in het ziekenhuis wegens een rotavirus infectie is gebaseerd op een Amerikaanse schatting wegens het ontbreken van Nederlandse data en bedraagt 0,05%.
- Het percentage nosocomiale infecties bedraagt 35% van de ziekenhuisopnamen wegens rotavirus infecties en is gebaseerd op twee reviews over nosocomiale rotavirus infecties in Europa.

Effectiviteit van de vaccinatie

De reductie in het aantal rotavirus infectie specifieke diarree episodien komt overeen met de gevonden bescherming na twee doses tijdens het eerste levensjaar in de klinische Europese studie (rota-036). De reductie in het aantal bezoeken aan de huisarts, ziekenhuisopnamen en nosocomiale infecties is gebaseerd op percentages uit de Rota-036 studie¹¹. Echter, een ander percentage met bijbehorende betrouwbaarheidsinterval is gehanteerd voor de reductie in het aantal huisartsbezoeken. In de Rota-036 wordt een percentage van 92% (95% BI: 84%; 96%) gerapporteerd terwijl de fabrikant een hoger percentage hanteert: 96% (95% BI: 90%; 99%). De onderbouwing hiervoor ontbreekt in het dossier. Ook is het vooralsnog onvoldoende aangetoond dat de gevonden effectiviteit van het rotavirus vaccin uit het Europese onderzoek (Rota-036) van toepassing is op de Nederlandse situatie, zie hiervoor het farmacotherapeutisch rapport. Daarnaast wordt het effect van deze variabelen op de uitkomsten niet getoetst in gevoeligheidsanalysen.

Parameters voor effectiviteit

Zie onder 4b.

Parameters voor kosten

Zie onder 4c.

Overige aannames

- Het mogelijke effect van groepsimmunitet is niet meegenomen in het model. Dit is een conservatieve aanname.
- Kinderen die borstvoeding krijgen lopen geen kans op het krijgen van een infectie. Nederlandse data zijn gebruikt in het model voor het percentage kinderen dat tot 6 maanden borstvoeding krijgen. Na 6 maanden wordt aangenomen dat het percentage kinderen dat borstvoeding krijgt snel afneemt naar 0% bij het eerste levensjaar. De CFH kan zich niet vinden in de gedane aanname. Uit gegevens van het CBS blijkt dat het percentage zuigelingen dat volledig of gedeeltelijk borstvoeding krijgt, sinds 1989 gestegen is, zowel direct na de geboorte, als na drie en na zes maanden.
- Bezoeken aan de eerste hulpafdeling zijn niet meegenomen in het model aangezien geen data beschikbaar zijn. Dit is ook een conservatieve aanname: afname van het aantal bezoeken aan eerste hulpafdelingen als gevolg van vaccinatie zou kosten kunnen besparen.
- De duur van de rotavirus infecties zijn gebaseerd op twee Nederlandse studies^{5,12}. Wanneer sprake is van een bezoek aan de huisarts, een ziekenhuisopname of een nosocomiale infectie, is de duur verlengd op basis van deze twee studies.
- De fabrikant gaat uit van een beschermingsduur van het rotavirus vaccin van vijf jaar. Om deze bescherming niet als 100% te beschouwen, neemt in het model de effectiviteit van het vaccin af bij bescherming tegen infectie en tegen zorggebruik of overlijden ten gevolge van een infectie na het eerste jaar met 2% per jaar. Echter, in klinische studies is bescherming tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis aangetoond tot twee jaar.
- Na het vijfde levensjaar komen in beide behandelarmen van het model geen rotavirus infecties voor.

Validiteit van het model

Volgens de richtlijnen dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. Het aantal rotavirus infecties, huisartsbezoeken, ziekenhuisopnames, nosocomiale infecties en rotavirus gerelateerde doden zoals berekend door het model zijn vergeleken met cijfers uit Nederlandse studies¹³⁻¹⁵ en een Europese studie⁹. De aantallen uit het model zijn hoger dan cijfers uit Nederlandse studies en lager dan cijfers uit de Europese studie.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het vooralsnog onvoldoende is aangetoond dat de gevonden effectiviteit van het rotavirus vaccin uit het Europese onderzoek (Rota-036) van toepassing is op de Nederlandse situatie (zie het farmacotherapeutisch rapport). Daarnaast oordeelt de CFH dat de effectiviteit van het vaccin, met betrekking tot de reductie in huisartsconsulten en de aanname over de beschermingsduur onvoldoende zijn onderbouwd.

4.e. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. Univariate gevoeligheidsanalyses voor alle modelparameters en een probabilistische multivariate gevoeligheidsanalyse zijn uitgevoerd om de onzekerheid rondom verschillende aannames en parameters te kunnen schatten.

5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders is vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd.

De resultaten zijn zowel verdisconteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als onverdisconteerd weergegeven, voor een levenslange tijdshorizon.

5.a. Effecten

In tabel 1 is de uitkomst voor het in de base-case gerapporteerde effect samengevat.

Tabel 1. Gemiddelde totale en incrementele effecten per kind, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's).

Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
Vaccinatie	Standaard-behandeling	Vershil	Vaccinatie	Standaard behandeling	Vershil
45,43	45,43	0.002	?	?	?

5.b. Kosten

In tabel 2 zijn de kosten uit de base-case analyse samengevat.

Tabel 2. Totale kosten per kind, in euro's (2005).

	Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
	Vaccinatie	Standaard behandeling	Vershil	Vaccinatie	Standaard behandeling	Vershil
Medische kosten	€ 1,25	€ 65	€ -63,75	€ ?	€ ?	€ ?
Huishoudelijke kosten	€ 1,10	€ 5,45	€ -4,35	€ ?	€ ?	€ ?
Productiviteitskosten	€ 1,17	€ 8,72	€ -7,55	€ ?	€ ?	€ ?
Vaccinatie kosten	€ 134,21	€ 0	€ 134,21	€ ?	€ ?	€ ?
Totale kosten	€ 137,73	€ 79,17	€ 58,56	€ ?	€ ?	€ ?

De totale kosten zijn het hoogste in de vaccinatiearm van het model en dit wordt veroorzaakt door de kosten van de vaccinatie zelf. In de standaard behandelingsarm van het model bestaat een belangrijk deel van de kosten uit direct medische kosten.

5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

Zie tabel 3 voor de in de base-case analyse gerapporteerde incrementele kostenutiliteit.

Tabel 3. Incrementele kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen QALY (IKUR).

Met discontering	Zonder discontering
IKUR	IKUR
€ 25.714	€ 19.180

5.d. Gevoeligheidsanalyse

De univariate gevoeligheidsanalyses tonen aan dat de resultaten het meest gevoelig zijn voor de kans op een infectie met het rotavirus, de kans op een ziekenhuisopname, de kans op een huisarts bezoek en de variatie in de toedieningskosten. Wanneer deze kansen kleiner worden en de toedieningskosten hoger worden, nemen de IKURs toe. De resultaten van de probabilistische multivariate gevoeligheidsanalyse zijn samengevat in een cost-effectiveness plane en een acceptability curve. Alle puntschattingen zijn gelokaliseerd in het noordoostelijk kwadrant: vaccinatie met het rotavirus is zowel duurder als effectiever.

Conclusie: De CFH mist gevoeligheidsanalyses waarin het effect van de variabelen die betrekking hebben op de effectiviteit van het vaccin worden onderzocht,

6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat vaccinatie met rotavirus vaccin in vergelijking met standaard behandeling als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd.

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het rotavirus vaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. De CFH baseert haar oordeel op de volgende punten: 1) het is vooralsnog onvoldoende aangetoond dat de gevonden effectiviteit van het rotavirus vaccin uit het Europese onderzoek (Rota-036) van toepassing is op de Nederlandse situatie. In het gepresenteerde model wordt het effect van de aanname over de effectiviteit van het vaccin niet getoetst in gevoeligheidsanalyses. Daarnaast is de effectiviteit van het vaccin, met betrekking tot de reductie in huisartsconsulten onvoldoende onderbouwd. 2) de aanname dat de beschermingsduur van het rotavirus vaccin vijf jaar bedraagt wordt onvoldoende onderbouwd; 3) de data voor de kwaliteit van leven is onvoldoende onderbouwd; 4) de kostprijs voor ziekenhuisopname is onvoldoende onderbouwd.

7. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006
2. Melliez H, Boelle P-Y, Baron S, et al. [Morbidity and cost of rotavirus infections in France]. *Med Mal Infect*, 2005; 35(10): 492-499.
3. Kemmeren JM, Mangen M-JJ, van Duynhoven YTHP, et al. Priority setting of foodborne pathogens. Disease burden and costs of selected enteric pathogens. RIVM rapport 330080001/2006 Bilthoven.
4. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek (geactualiseerde versie 2004) Rotterdam: iMTA; 2004
5. de Wit MAS, Koopmans MPG, van der Blij JF and van Duynhoven YTHP. Hospital admissions for rotavirus infections in the Netherlands. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 698-704
6. Postma MJ, Jansema P, Scheijbeler HWKFH and van Genugten MLL. Scenarios on costs and savings of influenza treatment and prevention for Dutch healthy working adults. *Vaccine* 2005; 23z; 5365-5371
7. Jacob-Tacke KHM, Koopmanschap MA, Meerding WJ and Severens JL. Correcting for compensating mechanisms related to productivity cost in economic evaluations of health care programmes. *Health Economics* 2005; 14: 435-443.
8. de Wit MAS, Kortbeek LM, Koopmans MPG, et al. A comparison of gastroenteritis in a general practice-based study and a community-based study. *Epidemiol Infect.* 2001; 127: 389-397.
9. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T and Verstraeten T. Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: S7-S11.
10. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 11-22
11. Scientific discussion, variation 12-04-2006
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/Rotarix-H-639-II-01-AR.pdf>
12. Van den Brandhof WE, et al. Costs of gastroenteritis in the Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2004; 132(2): 211-221
13. de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM *et al.* Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001; 154(7):666-74.
14. van Pelt W, Wannet WJB, van de Giessen AW, Mevius DJ, Koopmans MPG, van Duynhoven YTHP. Trends in gastro-enteritis van 1996 tot en met 2004 . *Infectieziekten Bulletin* 2005; 16(7):250-6.
15. de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Bartelds AI, van Duynhoven YT. Gastroenteritis in sentinel general practices, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(1):82-91.

Farmacotherapeutisch rapport rotavirus RIX4414 (Rotarix®) bij de actieve immunisatie van zuigelingen tegen gastro-enteritis veroorzaakt door rotavirus

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rotavirus RIX4414 (Rotarix®). Uit de onderzoeken komt naar voren dat oraal toepasbaar rotavirusvaccin leidt tot een significante afname van ernstige vormen van gastro-enteritis en het aantal ziekenhuisopnamen als gevolg hiervan. In absolute zin is het effect echter bescheiden aangezien het aantal ernstige gevallen van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis in Nederland klein is en de gevolgen ervan over het algemeen beperkt zijn. Er is geen significante invloed op de afname van de mortaliteit. Van het rotavirusvaccin is een beschermingsduur tot tenminste twee jaar aangetoond. In hoeverre de gevonden resultaten extrapoleerbaar zijn naar de situatie in ons land wat betreft virustypologie verdient nader onderzoek.

Er is voornamelijk bij toepassing op relatief grote schaal geen relatie aangetoond tussen toepassing van dit rotavirusvaccin en het optreden van darminvaginatie bij vaccinatie tussen 6 en 20 weken. Het aantal gevallen bij toepassing van het rotavirusvaccin was geringer dan de achtergrondincidentie. Wereldwijd is de nodige ervaring opgedaan met toediening van rotavirusvaccin, maar aangezien het middel nog geen drie jaar op de markt is, is de ervaring met het rotavirusvaccin voornamelijk beperkt. Rotavirusvaccin kan aan zuigelingen vanaf 6 weken tot een leeftijd van uiterlijk 24 weken worden toegediend. Rotavirusvaccin kan gelijktijdig met alle belangrijke kindervaccins worden toegediend. Het is niet goed mogelijk een precies te definiëren risicogroep aan te duiden van kinderen die een relatief grote kans lopen op besmetting met rotavirus.

Eindconclusie therapeutische waarde

Het rotavirusvaccin is effectief in het voorkomen van ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis en het aantal ziekenhuisopnamen als gevolg hiervan. In absolute zin is het effect echter bescheiden aangezien het aantal ernstige gevallen van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis in Nederland klein is en de gevolgen ervan over het algemeen beperkt zijn. Er is geen significante invloed op de mortaliteit. Het effect van een vaccinatie op individueel niveau is weinig klinisch relevant. Daarnaast verdient de externe validiteit van de studies op het gebied van de in Nederland voorkomende virustypologie nader onderzoek. Er zijn voornamelijk onvoldoende gegevens beschikbaar om de therapeutische meerwaarde te kunnen vaststellen.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Rotarix®
Samenstelling	Levend, verzwakt humaan rotavirus (RIX4414 stam), niet minder dan 10^6 CCID ₅₀ (median cell-culture infective doses). Poeder en oplosmiddel voor 1 ml orale suspensie (1 dosis).
Geregistreerde indicatie	Actieve immunisatie van zuigelingen vanaf de leeftijd van zes weken tegen gastro-enteritis veroorzaakt door rotavirus.
Dosering	<i>Vanaf de leeftijd van 6 weken:</i> 2 doses met een interval van ten minste 4 weken. De tweede dosis bij voorkeur voor de leeftijd van 16 weken, maar uiterlijk voor de leeftijd van 24 weken.
Werkingsmechanisme	Het vaccin bestaat uit levend verzwakt rotavirus geproduceerd op Vero-cellen, en beschermt (in meer of mindere mate) tegen gastro-enteritis veroorzaakt door rotavirustypen G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8]. Het immunologische

	werkingsmechanisme is niet volledig opgehelderd.
Bijzonderheden	Vaccin met orale toedieningsweg.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Rotavirusinfectie is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van ernstige gastro-enteritis bij kinderen onder de vijf jaar.^{1,2} Vooral in ontwikkelingslanden met slechte voedingstoestand en hygiëne leidt het rotavirus tot veel slachtoffers; jaarlijks overlijden ten minste een half miljoen kinderen onder de vijf jaar aan de gevolgen van een infectie. Vooral jonge kinderen (<1 jaar) zijn kwetsbaar voor de gevolgen van een infectie. Een rotavirus infecteert enterocyten in het epitheel van de villi in de dunne darm. Dit resulteert in ontsteking, verkleining en atrofie van de villi. Het geïnfecteerde epitheel wordt necrotisch en loslating van weefsel zorgt voor een verslechterde vertering en verminderde absorptie van voedingsstoffen, waardoor diarree optreedt. Na een incubatietijd van 24 tot 48 uur begint de ziekte acuut met waterige diarree, braken en snelle uitdroging. Meestal verdwijnt de aandoening vanzelf en verminderen de symptomen binnen 5 tot 7 dagen. De meest voorkomende rotavirus serotypes onder mensen zijn G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8].³ In Europa zijn vier rotavirus stammen (G1P[8], G2P[4], G3P[8] en G4P[8]) verantwoordelijk voor 94% van de infecties, waarbij G1P[8] meer dan 70% van de infecties veroorzaakt. Wanneer een natuurlijke rotavirusinfectie wordt doorgemaakt, wordt de bescherming voor andere types ook verhoogd (heterotypische bescherming).

De incidentie van rotavirusinfecties bij kinderen onder de leeftijd van 6 maanden wordt relatief laag geschat omdat maternale antilichamen en mogelijk ook borstvoeding het kind over het algemeen nog beschermen tegen rotavirusinfectie.

De piekincidentie ligt tussen de leeftijd van 6 en 24 maanden. Na 24 maanden vermindert de incidentie doordat bij kinderen die één of meerdere infecties hebben doorgemaakt, de immunrespons is opgebouwd en de kans op ziekte afneemt. Bij een leeftijd van 3 jaar hebben vrijwel alle kinderen een infectie doorlopen en is beschermende immuniteit tegen het rotavirus opgebouwd.^{2,4,5}

In de EU komen naar schatting 3,6 miljoen episodes van gastro-enteritis voor ten gevolge van een rotavirusinfectie bij kinderen in deze leeftijdsgroep, overeenkomend met één symptomatische infectie per zeven kinderen per jaar.¹ Uiteindelijk herstellen de meeste kinderen met een rotavirusinfectie zonder of met beperkte medische hulp, maar toch leidt rotavirus jaarlijks in Nederland tot naar schatting 3000 ziekenhuisopnamen.^{6,20} Rotavirusinfectie komt vooral in de winter voor in gebieden met een gematigd klimaat en in Nederland treedt de piekincidentie meestal op tussen november en april.⁷ De incidentie van rotavirusinfecties en de hieraan gerelateerde huisartsconsulten, ziekenhuisopnamen en ziekenhuisinfecties wordt gekenmerkt door onderrapportage.^{1,8}

Het behandelingsbeleid van rotavirus-geassocieerde gastro-enteritis bestaat uit:

- Beheersing van diarree en andere symptomen;
- Aanvulling van vochttekorten
- Behoud van effectieve vochtelektrolytenbalans met oral rehydration solution (ORS) of een glucosezout oplossing per infuus;
- Vermindering of voorkóming van transmissie.

ORS behandelt alleen de symptomen van de ziekte, maar gaat verspreiding van de infectie niet tegen. Hiernaast kan secundaire preventie (isolatie van ziektegevallen, hygiëne maatregelen) worden toegepast om grootschalige uitbraken te voorkomen.

Het rotavirus is zeer besmettelijk en de overdracht vindt fecaal-oraal plaats, terwijl een recente studie ook transmissie via druppeltjes in de lucht suggereert.⁹ Het virus kan in vitro dagen- tot wekenlang overleven. Hierdoor is het moeilijk om verspreiding van de ziekte tegen te gaan. Door de hoge mate van besmettelijkheid is dit pathogeen een belangrijke veroorzaker van

ziekenhuisinfecties waardoor de ziekenhuisduur wordt verlengd en specifieke verpleegafdelingen soms sluiten.¹⁰

Hoewel de mortaliteit wereldwijd afneemt, is de incidentie van de ziekte niet verminderd. Daarom wordt vaccinatie gezien als de meest effectieve manier om de ziekte terug te dringen.

Al jaren probeert de farmaceutische industrie een vaccin te ontwikkelen. In 1998 werd Rotashield® (levend rotavirus vaccin), goedgekeurd door de FDA. Negen maanden na de introductie werd het gebruik van dit vaccin gestopt vanwege associatie met de potentieel levensbedreigende bijwerking darminvaginatie, een instulping van een proximaal gelegen deel in een lager gedeelte als gevolg van sterke peristaltische bewegingen in het bovenste deel. Sindsdien wordt gezocht naar een vaccin zonder deze bijwerking. In december 2005 is het eerste orale humaan rotavirusvaccin (Rotarix®) door de EU geregistreerd. Een ander oraal rotavirusvaccin (Rotateq®) is sinds juni 2006 in de EU geregistreerd. Dit rapport zal verder niet ingaan op de verschillen tussen deze twee vaccins aangezien Rotateq® nog niet in ons land op de markt is.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Actieve immunisatie met het rotavirusvaccin is de enige preventieve maatregel die beschikbaar is voor de door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis. In ons land is alleen Rotarix® verkrijgbaar. Daarom is bij de beoordeling van de therapeutische waarde vergeleken met placebo.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB-tekst¹¹ van het registratiedossier, de EPAR¹² en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 17 april 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: rotavirus vaccine rotarix. Dit leverde één aanvullend klinisch fase IIb-onderzoek van Araujo et al. op.¹³ Aangezien het hier één van de 15 klinische onderzoeken betreft, relatief klein van omvang was (n=778) en het uitsluitend werd uitgevoerd in Zuid-Amerikaanse landen, blijft het hier verder buiten beschouwing.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van rotavirusvaccin is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid & Effectiviteit

De twee belangrijkste onderzoeken zijn een onderzoek uitgevoerd in Latijns-Amerika/Finland¹⁴ en in Europa.¹⁵ Van deze laatste studie zijn alle en de gegevens in het EPAR beschikbaar.

Latijns-Amerikaanse/Finse studie (rota-023)

Er is een fase III, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd met rotavirusvaccin bij 63.225 zuigelingen tussen 6 en 13 weken oud in Latijns-Amerika en Finland.¹⁴ Doel van deze studie was om de effectiviteit en veiligheid, vooral het risico van darminvaginatie, te onderzoeken. De eerste 20.169 zuigelingen werden geïncludeerd in de effectiviteitsstudie en werden gevolgd tot hun eerste levensjaar. Alle 63.225 kinderen werden betrokken in de veiligheidsanalyse, voor een bespreking van de resultaten word verwezen naar sectie 4.b (Bijwerkingen) van dit rapport.

Primair eindpunt van de effectiviteitsstudie was de preventie van ernstige door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis vanaf twee weken na de tweede dosis tot het bereiken van de leeftijd van één jaar. Ernstige gastro-enteritis werd gedefinieerd als een episode van diarree (drie of meer waterige ontlastingen binnen 24 uur) met of zonder braken, waarbij een ziekenhuisopname of rehydratietherapie (oraal of intraveneus) nodig was.

Het type specifieke bescherming was 91,8% voor G1P[8], 87,7% voor G3P[8], 90,6% voor G9P[8] en over het geheel 90,9% voor stammen met P8-genotype. Het aantal gevallen waarop de werkzaamheid tegen G4P[8] was gebaseerd is te klein om hieraan conclusies te verbinden (1 in de vaccingroep versus 2 in de placebogroep). Op basis van een meta-analyse waarin de resultaten van de verschillende studies gepooled werden heeft de CHMP geconcludeerd dat de bescherming tegen G2P[4] voldoende was aangetoond. De werkzaamheid van het vaccin bedroeg 65,2% (95% BI: 19,8% - 85,%) In de vaccingroep werden significant minder ernstige symptomen (diarree, braken, uitdroging, hypovolemische shock) waargenomen dan in de placebogroep (293,0 versus 331,8

episodes per 10.000 zuigelingen, $p=0,005$). In de vaccingroep waren 12 kinderen met ernstige gastro-enteritis vergeleken met 77 in de placebogroep ($p<0,001$). De vaccineffectiviteit bedroeg 84,7% (95% BI: 71,7-92,4) tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis vanaf 2 weken na de tweede dosis tot de leeftijd van 1 jaar.

In de vaccingroep was ook sprake van een significante afname van ziekenhuisopnamen, willekeurig welke oorzaak, met 0,38%: 279,7 versus 317,9 in de placebogroep). Ziekenhuisopname gedurende tenminste een nacht was noodzakelijk bij 9 kinderen in de vaccingroep versus 59 in de placebogroep ($P<0,001$). De werkzaamheid van het vaccin op basis van het voorkomen van ernstige rotavirus-infecties bedroeg 84,7% (71,7-92,4). De werkzaamheid van het vaccin op basis van het voorkomen van hospitalisaties ten gevolge van ernstige rotavirus-infecties bedroeg 85% (69,6- 93,5). De type-specifieke werkzaamheid op basis van het voorkomen van ernstige door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis varieerde van 45,4% tot 90,8%.

De algehele mortaliteit verschilde niet significant tussen de twee groepen: in de vaccingroep stierven 56 zuigelingen, in de placebogroep 43 ($p=0,2$).

Europese studie (rota-036)

Deze klinische studie werd uitgevoerd in de volgende Europese landen: Tsjechië, Finland, Duitsland, Italië, Spanje en Frankrijk. Het rotavirusvaccin werd toegediend volgens verschillende schema's (2, 3 maanden; 2, 4 maanden; 3, 4 maanden; 3, 5 maanden) bij 4000 proefpersonen.¹⁵ De ernst van de gastro-enteritis werd gedefinieerd volgens de Vesikari 20-punten schaal die het volledig klinische beeld van de rotavirus gastro-enteritis onderzocht door rekening te houden met de ernst en duur van diarree en braken, de hoogte van de koorts en de mate van uitdroging, evenals de noodzaak tot behandelen.

Na twee doses rotavirusvaccin was de bescherming tijdens het eerste levensjaar 87,1% (95% BI: 79,6-92,1) tegen alle vormen van gastro-enteritis, 95,8% (95% BI: 89,6-98,7) tegen ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis (Vesikari score = 11), 91,8% (95% BI: 84,0-96,3) tegen rotavirus gastro-enteritis die medische behandeling behoeft en 100% (95% BI: 81,8-100) tegen ziekenhuisopname vanwege rotavirus gastro-enteritis. De werkzaamheid van het vaccin nam tijdens het eerste levensjaar progressief toe bij toegenomen ernst van de ziekte en bereikte 100% (95% BI: 84,7-100) voor Vesikari scores = 17.

In studie rota-036 werd ook aangetoond dat een statistisch significante reductie plaatsvond van *alle* gastro-enteritis gevallen. De effectiviteit van rotavirusvaccin was 16,5% (95% BI: 4,2-27,2) tegen elke vorm van gastro-enteritis, 52,3% (95% BI: 38,0-63,3) tegen ernstige gastro-enteritis en 74,7% (95% BI: 45,5-88,9) tegen elke vorm van gastro-enteritis waarvoor ziekenhuisopname nodig was.

Discussie

Uit de resultaten van de hierboven beschreven studies blijkt het rotavirus-vaccin, gebaseerd op een humane rotavirus-stam met het G1-genotype en het P[8]-serotype, in meer of mindere mate bescherming biedt tegen infectie met de volgende stammen humaan rotavirus: G1[P8], G2[P4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8]. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is het nodig inzicht te hebben in welke mate deze stammen in Nederland voorkomen. Deze gegevens zijn op dit moment slechts zeer beperkt aanwezig aangezien typering van het rotavirus geen klinisch nut heeft en niet standaard wordt uitgevoerd. Er is slechts één studie¹⁹ beschikbaar waarin uit Nederland afkomstige fecale monsters getypeerd zijn. Uit deze studie blijkt dat van de onderzochte fecale monsters het overgrote deel (> 95%) van de rotavirusinfecties kon worden toegeschreven aan de types waartegen het rotavirus vaccin bescherming biedt. Deze studie is echter zeer klein ($n=110$) en relatief oud (1996-1999) en daarbij uitgevoerd in meerdere jaren waardoor het aantal cases per jaar laag is.

Een grote ($n=4000$), door de fabrikant gesponsorde, studie uit 2004-2005 naar de in België, Frankrijk, Duitsland, Italië, Spanje, Zweden en Engeland voorkomende rotavirustypen (REVEAL-studie¹⁸) laat zien dat er een zeer grote regionale spreiding bestaat in voorkomen van G-genotypen. Zo werd bijvoorbeeld in Duitsland 57,8% van de getypeerde gevallen het G4-genotype gevonden, terwijl in Frankrijk slechts 1,2% van de gevallen werd gekarakteriseerd als zijnde een G4-genotype. De verdeling over de andere genotypen laat eenzelfde beeld zien.

Daarnaast is ook bekend dat er een grote mate van variatie bestaat tussen verschillende seizoenen voor wat betreft de voorkomende types. Gegeven deze grote regionale en seizoensafhankelijke variatie in genotypen kunnen de resultaten uit het buitenland niet vertaald worden naar de Nederlandse situatie. Wel kan worden gesteld dat aangezien in alle onderzochte landen van de

REVEAL-studie, de meeste infecties virustypen worden veroorzaakt door virustypen waartegen het vaccin bescherming biedt. Over de verdeling van de virustypen in Nederland is op basis van de beschikbare gegevens echter weinig te zeggen, hiervoor zijn te weinig gegevens beschikbaar en is de regionale- en seizoensvariatie te groot. Nader onderzoek naar de in Nederland circulerende virustypen is noodzakelijk om de effectiviteit in Nederland te kunnen vaststellen.

Op basis van gegevens van het RIVM wordt geschat dat in Nederland jaarlijks naar schatting 190.000 ziektegevallen door rotavirus worden veroorzaakt. In circa 60.000 van die gevallen gaat het om kinderen onder de vijf jaar. Meestal gaat de infectie na een paar dagen vanzelf over. Zo'n 12.000 mensen per jaar gaan met een rotavirusinfectie naar de huisarts.

Van de geïnfecteerde kinderen onder de 5 jaar worden er elk jaar ruim 3.000 opgenomen in het ziekenhuis²⁰. Twee tot drie jonge kinderen per jaar sterven als gevolg van de complicaties van een rotavirusinfectie. Op basis van de resultaten van de studies die met het rotavirusvaccin zijn uitgevoerd is het aannemelijk gemaakt dat vaccinatie van zuigelingen het aantal ziektegevallen ten gevolge van rotavirusinfecties tot een leeftijd van circa twee jaar vermindert. Het precieze aantal ziektegevallen dat door vaccinatie kan worden voorkomen is seizoensafhankelijk¹⁷ en wordt bepaald door de verdeling van de verschillende virustypen in Nederland.

Het maximale effect van vaccinatie wordt bereikt wanneer alle zuigelingen tegen het rotavirus worden gevaccineerd. Bij een hoge graad van vaccinatie spelen meer factoren een rol dan bij de afweging om een individu al dan niet te vaccineren, zoals bescherming van niet-gevaccineerden (herd-immunity) enerzijds, als wel een verschuiving naar virustypen waartegen het vaccin geen bescherming biedt anderzijds. Bij de afweging om al dan niet te vaccineren op individueel niveau spelen dergelijke factoren geen rol. De ziekteverschijnselen die door middel van vaccinatie kunnen worden voorkomen zijn in verreweg de meeste gevallen niet ernstig, beperkt van duur en zonder blijvende nadelige gevolgen. De meeste kinderen ontwikkelen na verloop van tijd de immuniteit, ook zonder vaccinatie. Het vaccin leidt niet tot een afname in mortaliteit.

Al met al is het maximale effect van vaccinatie op individueel niveau beperkt. Om één aan een door rotavirusinfectie gerelateerde ziekenhuisopname te voorkomen dienen een groot aantal kinderen te worden gevaccineerd. Door de onzekerheid over de in Nederland circulerende virustypen valt voorsnog niet te bepalen hoe hoog de number needed to treat in Nederland precies is.

Beschermingsduur

Kinderen lopen het grootste risico of infectie met het rotavirus in het eerste en tweede levensjaar, met de hoogste incidentie tussen 6 en 24 maanden. De eerste infectie verloopt het meest ernstig, na een eerste natuurlijke infectie wordt immuniteit opgebouwd tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis door volgende infecties. Hierdoor is lange beschermingsduur minder relevant dan bij veel andere vaccins, maar is bescherming voor het eerste contact van belang. Er is een aantal studies in Finland en Latijns-Amerika uitgevoerd, waarbij een bescherming tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis is aangetoond tot tenminste twee jaar.¹²

Conclusie:

Uit de onderzoeken komt naar voren dat rotavirusvaccin leidt tot een significante afname van ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis en het aantal ziekenhuisopnamen als gevolg hiervan. In absolute zin is het effect echter bescheiden aangezien het aantal ernstige gevallen van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis in Nederland klein is en de gevolgen van een dergelijke infectie over het algemeen beperkt zijn. Er is geen sprake van een significante invloed op de afname van de mortaliteit. \ In hoeverre de gevonden resultaten extrapoleerbaar zijn naar de situatie in ons land wat betreft virustypologie verdient nader onderzoek. Het effect van een vaccinatie op individueel niveau is weinig klinisch relevant.

4.b. Bijwerkingen

In elf placebogecontroleerde studies zijn ongeveer 77.800 doses vaccin toegediend aan ongeveer 40.200 zuigelingen. Hierbij was het aantal bijwerkingen in de vaccingroep en de placebogroep vergelijkbaar. De volgende bijwerkingen van rotavirusvaccin worden zeer vaak (frequentie=1/10) waargenomen: prikkelbaarheid en gebrek aan eetlust. Vaak (=1/100 tot <1/10) komen voor: diarree, overgeven, flatulentie, pijn in de onderbuik, regurgitatie van voedsel, koorts en vermoeidheid. Soms (=1/1000 tot <1/100): huilen, verstoorde slaap, slaperigheid en obstipatie. Zelden (=1/1000 tot <1/100): infectie van de bovenste luchtwegen, heesheid, rinorroe, dermatitis, huiduitslag en spierkramp.

Het risico van darminvaginatie is geëvalueerd in een veiligheidsstudie onder 63.225 kinderen in Latijns-Amerika en Finland. In de vaccingroep (n=31.673) kwam binnen 31 dagen na toediening van de eerste dosis één geval van darminvaginatie voor, vergeleken met twee in de placebogroep (n=31.552). Na de tweede dosis bedroeg dit aantal in beide groepen vijf. Dit resulteerde in een relatief risico van 0,50 na de eerste dosis (95% BI: 0,07-3,80) en 0,99 na de tweede dosis (95% BI: 0,31-3,21).

Het risico van darminvaginatie gedurende de gehele studieperiode bedroeg voor rotavirusvaccin en placebo respectievelijk 2,84 en 5,07 per 10.000 zuigelingen (verschil in risico 0,218 per 10.000 zuigelingen, p=0,16). Er werd geen piekincidentie van darminvaginatie waargenomen na een dosis.

Conclusie:

Er is vooralsnog bij toepassing op relatief grote schaal geen relatie aangetoond tussen toepassing van dit rotavirusvaccin en het optreden van darminvaginatie bij vaccinatie tussen 6 en 20 weken. Het aantal gevallen bij toepassing van het rotavirusvaccin was geringer dan de achtergrondincidentie.

De veiligheid op lange termijn is nog niet duidelijk, met name gebruik bij immuungecompromitteerde kinderen (het betreft namelijk een levend verzwakt humaan virus).

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen data beschikbaar met betrekking tot de kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

In totaal hebben ongeveer 40.200 zuigelingen die deelnamen aan klinische studies ongeveer 77.800 doses rotavirusvaccin toegediend gekregen. Rotavirusvaccin is in januari 2005 in Mexico geïntroduceerd en is inmiddels goedgekeurd in 15 Latijns-Amerikaanse landen. Begin 2006 hebben Brazilië, Panama, Venezuela en El Salvador besloten alle pasgeborenen te vaccineren. Inmiddels zijn 1,4 miljoen doseringen rotavirusvaccin verstrekt.

Conclusie:

Er is wereldwijd ervaring opgedaan met de toediening van rotavirusvaccin. Aangezien het middel nog geen drie jaar op de markt is, is er vooralsnog sprake van beperkte ervaring.

4.e. Toepasbaarheid

Rotavirus kan tegelijk worden toegediend met één van de volgende monovalente of combinatievaccins: difterie, tetanus, hele-cel pertussisvaccin, acellulaire pertussisvaccin, geïnactiveerd polio vaccin(in combinatie met DKTP- of DaKTP-vaccin), Haemophilis influenzae type-b vaccin (Hib), hepatitis B-vaccin (HBV) en pneumococcenvaccin. Er zijn geen beperkingen in consumptie van voedsel of drank door het kind voor of na vaccinatie. Gecontraïndiceerd is toediening aan kinderen met darminvaginatie in de medische voorgeschiedenis en kinderen met een aangeboren afwijking van de tractus digestivus die hierdoor gepredisponeerd zijn tot darminvaginatie.

Een bekende of vermoede immuundeficiëntie is een contra-indicatie voor vaccinatie met een levend vaccin zoals rotavirus. Vanwege het ontbreken van voldoende gegevens wordt toediening aan kinderen met asymptomatische hiv-infectie niet aangeraden. Toediening van rotavirusvaccin dient uitgesteld te worden bij kinderen met acute, hoge koorts, diarree of overgeven. De aanwezigheid van een lichte infectie vormt geen contra-indicatie.

Rotavirusvaccin is niet bedoeld voor gebruik door volwassenen. Er zijn aanwijzingen dat borstvoeding de mate van bescherming door het vaccin tegen rotavirus gastro-enteritis verhoogt, borstvoeding kan worden gecontinueerd tijdens vaccinatie.

Conclusie:

Rotavirusvaccin kan aan vrijwel alle zuigelingen vanaf 6 weken tot een leeftijd van uiterlijk 24 weken worden toegediend. Rotavirusvaccin kan gelijktijdig met alle belangrijke kindervaccins worden toegediend.

4.f. Gebruiksgemak

Rotavirusvaccin is oraal toepasbaar. Het vaccin bestaat uit een poeder en oplosmiddel dat na menging via een applicator oraal wordt toegediend door een arts of assistent. De vaccinatie bestaat uit twee doses van 1 milliliter. Er zijn geen beperkingen in voedsel- en drankconsumptie door het kind, voor of na de vaccinatie. De verzorgers van recent gevaccineerde kinderen moeten

goede persoonlijke hygiëne in acht nemen, omdat uitscheiding van het virus via ontlasting kan plaatsvinden.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs (excl. BTW) bedraagt € 63,83 per verpakking (voldoende voor één vaccinatie). De totale kosten (A.I.P.) bedragen daarmee €127,66 per zuigeling voor twee toedieningen.

5.b. Bijzonderheden

Recent is door de Gezondheidsraad een adviesrapport uitgebracht getiteld 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor leeftijden'.¹⁶ Om helder te maken op welke gronden besloten wordt tot toelating in het Rijksvaccinatieprogramma heeft de commissie van de Gezondheidsraad zeven criteria opgesteld. Het juist kiezen van de te vaccineren groep – de gehele bevolking, alle zuigelingen en jonge kinderen, of een of meer specifieke groepen of subpopulaties – is namelijk van doorslaggevend belang bij het beoordelen van de effectiviteit, aanvaardbaarheid en doelmatigheid van vaccinaties.

De criteria zijn te groeperen in vijf thema's: ernst en omvang van de ziektelast (criterium 1); effectiviteit van de vaccinatie (criteria 2 en 3); aanvaardbaarheid van de vaccinatie (criteria 4 en 5); doelmatigheid van de vaccinatie (criterium 6); prioritering van de vaccinatie (criterium 7). Hieronder wordt de toetsing door de Gezondheidsraad van rotavirusvaccin als kandidaat-vaccinatie voor opname in publieke programma's weergegeven.

- 1. De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking.*
 - De infectieziekte is ernstig voor individuen, en:*
 - De infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.*

Ja. Naar schatting 67.000 infecties per jaar (95% BI: 40.000-114.000, 2880 (1920-3520) ziekenhuisopnamen, ca. 1 sterfgeval per jaar bij kinderen onder de 4 jaar.
- 2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking.*
 - Het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.*
 - De benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmuniteit het doel is) wordt gehaald.*

In buitenlandse trials was de werkzaamheid tegen ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis hoog: 84.7% (Rotarix®) respectievelijk 98% (Rotateq®), verschil waarschijnlijk grotendeels veroorzaakt door verschillende onderzoekspopulaties en verschillende afkapwaarde ernstscore: effectiviteit afhankelijk van serotype en tijd sinds vaccinatie, in tweede jaar na vaccinatie in orde van grootte van 60%.
- 3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.*

Er is geen sprake van afbreuk aan de te behalen gezondheidswinst. De bijwerkingen zijn in het algemeen lokaal en voorbijgaand, de frequentie is laag.
- 4. De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.*

Dit is niet zeker, de gezondheidsbaten bij gebruik in Nederland staan niet vast.
- 5. De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.*

Dit is niet zeker, weliswaar is er geen conflict met andere vaccinaties in het RVP, maar de gezondheidsbaten bij gebruik in Nederland staan niet vast.
- 6. De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.*

Momenteel wordt een kosten-effectiviteitsanalyse uitgevoerd door het RIVM.
- 7. Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volkgezondheidsbelang gediend.*

Nog niet te bepalen.

Het advies van de Gezondheidsraad luidt als volgt: 'Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelt de commissie het beschikbaar komen van vaccins tegen diarree door het rotavirus als een belangrijke ontwikkeling. Mede op basis van de resultaten van de verwachte kosteneffectiviteitsanalyse door het RIVM zal de Gezondheidsraad adviseren over opname in het RVP. De commissie adviseert onderzoek te laten doen naar de vraag welke virus-serotypen in Nederland circuleren.'

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van rotavirus RIX4414

6.a. Claim van de fabrikant

De therapeutische waarde van rotavirusvaccin blijkt onder andere uit de hoge mate van effectiviteit in het voorkómen van (ernstige) rotavirusinfecties, een gunstig bijwerkingenprofiel en het feit dat het een oraal vaccin betreft waardoor het zeer gebruiksvriendelijk is. Omdat alle kinderen voor het derde levensjaar een infectie met rotavirus doormaken is het niet mogelijk een risicogroep aan te duiden van kinderen die grotere kans lopen op besmetting met rotavirus.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Uit in Latijns-Amerikaanse en Europese landen uitgevoerde onderzoeken komt naar voren dat rotavirusvaccin leidt tot een significante afname van ernstige vormen van gastro-enteritis en het aantal ziekenhuisopnamen als gevolg hiervan. In absolute zin is het effect echter bescheiden aangezien het aantal ernstige gevallen van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis in Nederland klein is en de gevolgen ervan over het algemeen beperkt zijn. Er is geen sprake van een significante invloed op de afname van de mortaliteit. Het effect van een vaccinatie op individueel niveau is weinig klinisch relevant. Er is bij toepassing op relatief grote schaal geen relatie aangetoond tussen toepassing van dit rotavirusvaccin en het optreden van darminvaginatie. In hoeverre de gevonden resultaten ten aanzien van de effectiviteit extrapoleerbaar zijn naar de situatie in ons land wat betreft virustypologie verdient nader onderzoek. Er zijn voornamelijk onvoldoende gegevens beschikbaar om de therapeutische meerwaarde te kunnen vaststellen.

I

7. CFH-advies

In hoeverre de in het buitenland gevonden positieve resultaten met het rotavirusvaccin ten aanzien van de effectiviteit extrapoleerbaar zijn naar de situatie in ons land wat betreft virustypologie is niet voldoende duidelijk. Het is niet mogelijk een precieze risicogroep aan te duiden van kinderen die een relatief grotere kans lopen op besmetting met rotavirus. Vaccinatie op individueel niveau valt voornamelijk niet aan te raden.

8. Literatuur

1. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-11.
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
3. Santos M en Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;15:29-56.
4. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.
5. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, et al. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999;17:2207-22.
6. Wit de MAS, Koopmans MPG, Blij van der JF, et al. Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2000;31:698-4.
7. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, et al. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990;68:171-7.
8. Damme van P, Wielen van der M, Ansaldi F, et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* 2006;6:805-12.
9. Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:S103-5.
10. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries. A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S12-S21.
11. SPC Rotarix®
12. EPAR Rotarix®, EMEA, London.
13. Araujo EC, Clemens SAC, Oliveira CS et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy Brazilian infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 82 (3); Epub ahead of print.
14. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.

15. Scientific discussion, variation 12-04-2006 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/Rotarix-H-639-II-01-AR.pdf>
16. Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02. ISBN-10: 978-90-5549-637-2
17. Koopmans, M et. al. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. Acta Paediatr Suppl 426: 14-9, 1999.
18. van Damme, P. et.al. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004-2005: The Reveal study. Journal of infectious diseases 2007;195 (supl. 1).
19. van der Heide, R. et.al. Molecular characterizations of human and animal group A rotaviruses in the Netherlands. Journal of clinical microbiology, feb 2005, p. 669-675.
20. www.rivm.nl Veelgestelde vragen over rotavirusvaccin d.d. 15-09-2007

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenconsequentieraming van opname van rotavirusvaccin (Rotarix®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Het rotavirusvaccin is geregistreerd voor actieve immunisatie, bij zuigelingen vanaf zes weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door rotavirus infectie. De incidentie van rotavirus-infecties is het hoogst in kinderen van 6 tot 24 maanden oud.

Rotavirus infectie is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van ernstige acute gastro-enteritis in (jonge) kinderen. Het rotavirus wordt voornamelijk via oraal-fecale weg overgedragen bij nauw persoonlijk contact. Na besmetting is er een incubatietijd van twee tot vier dagen waarna vrij plotseling waterige diarree en overgeven kunnen optreden welke kunnen leiden tot (ernstige) dehydratie. Andere regelmatig voorkomende verschijnselen zijn koorts en buikpijn. Gewoonlijk houden klachten tussen de drie en negen dagen aan¹.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Strikt genomen kan hier niet gesproken worden van patiënten. Het betreft hier immers een vaccin ter voorkoming van morbiditeit. In principe komt elke pasgeborene in aanmerking voor immunisatie. Afgezien van een initiële 'inhaalslag' zullen er jaarlijks circa 185.000 baby's per jaar² potentieel voor immunisatie in aanmerking komen.

Kosten en duur van behandeling

Het betreft hier een vaccinatie bestaande uit twee doses. Per dosis kost het rotavirusvaccin € 63,83,- Per baby komen de totale geneesmiddelkosten op € 127,66. De totale kosten inclusief claw-back, receptregelvergoeding en BTW komen op € 134,58. Het vaccin wordt zal n door de huisarts worden toegediend, de kosten voor één huisartsconsult bedragen € 21,04³.

Marktpenetratie

Het is moeilijk precies te voorspellen in welke mate het rotavirusvaccin in de praktijk toegepast zal worden. In deze kostenconsequentieraming worden de aannames van de fabrikant overgenomen waarin het aantal te vaccineren zuigelingen per jaar 10% toeneemt tot maximaal 50% na vijf jaar en de daarop volgende jaren. De commissie stelt vraagtekens bij deze nauwkeurigheid van de percentages maar acht de cijfers geschikt om een beeld te krijgen van de potentiële kostenconsequenties van opname van het rotavirusvaccin in het GVS.

3. Kostenconsequentieraming

In onderstaande tabel staan de geschatte patiëntenaantallen en de kosten van vaccinatie met het rotavirusvaccin weergegeven voor de komende vijf jaar.

Tabel 1: Overzicht kostenconsequenties opname rotavirusvaccin in het GVS

Jaar	Aantal te vaccineren zuigelingen (%)	Kosten (€)		
		Farmaciebudget	Zorgbudget	Totaal
1	18.500 (10%)	€2.500.000	€390.000	€2.890.000
2	37.000 (20%)	€5.000.000	€800.000	€5.800.000
3	55.500 (30%)	€7.500.000	€1.200.000	€8.700.000
4	74.000 (40%)	€10.000.000	€1.550.000	€11.550.000
5	92.500 (50%)	€12.500.000	€1.950.000	€14.450.000

Uit bovenstaande tabel blijkt dat na vijf jaar de jaarlijkse kosten van het rotavirusvaccin circa 14,5 miljoen euro bedragen. Hiervan komt 12,5 miljoen euro ten laste van het farmaciebudget en 2 miljoen ten laste van het zorgbudget. De hier gepresenteerde raming gaat uit van de situatie dat het rotavirusvaccin niet in het Rijksvaccinatieprogramma wordt opgenomen.

4. Referenties

1. EPAR rotavirusvaccin, (Rotarix®), EMEA London, 2006
2. CBS-staline, Centraal bureau voor de statistiek. www.cbs.nl
3. Handleiding voor kostenonderzoek, Oostenbrink 2004.