



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Bedrijfsdiensten
Automatisering

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

M. van der Graaff

Datum 27 september 2017
Betreft advisering inzake beschikbare vaccins voor vaccinatie tegen rotavirus infectie

Onze referentie

2017031486

Geachte mevrouw Schippers,

Op 27 juni 2016 verzocht u het Zorginstituut per brief (kenmerk 981618-152001-PG) om advies uit te brengen over de beschikbare producten die ingezet kunnen worden bij de preventie van infecties met het rotavirus.

U verzocht om dit te doen in nauwe samenwerking met de Gezondheidsraad, die zou adviseren over de vaccinatie van kinderen tegen rotavirusinfecties.

Tevens verwees u naar een oud advies van het Zorginstituut voor één van de mogelijk te gebruiken producten, nl. het advies over Rotarix® uit 2007. Uw vraag was in hoeverre dit advies anno 2016 nog relevant is.

Deze brief is onze reactie op uw adviesaanvraag. Ons antwoord maakt deel uit van de rapportage die de Gezondheidsraad en het Zorginstituut gezamenlijk uitbrengen over de rotavirusvaccinatie en de beschikbare producten. In de voorlegger bij dat advies is onze gezamenlijke opvatting verwoord. De bijlagen bij deze brief gaan in op de prestaties van de twee beschikbare producten, t.w. Rotarix® en Rotateq®.

Om met uw tweede vraag te beginnen: met deze rapportage over beide producten vervalt wat ons betreft het Rotarix® advies uit 2007.

Voor het antwoord op de eerste vraag heeft het Zorginstituut de betrokken firma's gevraagd of zij op vrijwillige basis een dossier wilden indienen. Beide firma's hebben aan dit verzoek gehoor gegeven. Op basis van de beschikbare klinische studies en modellering van de kosteneffectiviteit heeft het Zorginstituut zijn rapportage geschreven. Het is van belang te benadrukken dat de cijfers die Gezondheidsraad en Zorginstituut Nederland hebben gerapporteerd niet in alle gevallen één op één naast elkaar gelegd kunnen worden. Hiervoor zijn verschillende redenen te geven. Om te beginnen rapporteert de Gezondheidsraad over de wenselijkheid van de vaccinatie *an sich*, en betreft daarbij ook observationele data en ervaringsgegevens uit landen waar deze vaccinatie reeds in het pakket zit. Het Zorginstituut heeft zich geconcentreerd op de klinische studies die zijn verricht met de afzonderlijke producten. De conceptrapportage hebben wij voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Op basis van de inbreng van de WAR komt het Zorginstituut tot het volgende advies.

De bijwerkingen van vaccinatie zijn niet bijzonder groot. Van de meest gevreesde bijwerking, een darminstulping, kan op basis van de studies niet hard gemaakt worden dat het risico op dit effect verhoogd is. Observationele data wijzen echter wel in deze richting. Beide vaccins leiden bij universele massavaccinatie tot een aanmerkelijke vermindering in ziekenhuisopnames, die van een vergelijkbare orde van grootte is (zie tabel 1). Als de Gezondheidsraad dit effect bestempelt tot klinisch relevant en als wenselijk om te realiseren, dan betekent dit voor het Zorginstituut dat er alsdan sprake is van meerwaarde. Een opname in het GVS is dan een theoretische mogelijkheid.

Het Zorginstituut beschouwt een rotavirusinfectie als een aandoening met een beperkte ziektelast. Dat neemt niet weg dat de aandoening in een beperkt aantal gevallen ernstig kan verlopen. Er komen jaarlijks zelfs enige sterfgevallen voor. Niettemin kunnen we gezien het gemiddeld milde verloop een ziektelast aannemen tussen de 0 en de 0,4. Dat betekent dat de relevante referentiewaarde ten behoeve van eventuele opname in het verzekerde pakket wat ons betreft € 20.000/QALY bedraagt.

Het Zorginstituut meent dat voor beide producten de ICER in de zelfde orde van grootte is en net boven de relevante referentiewaarde ligt. Dit hoeft echter geen negatieve consequenties te hebben, omdat deze ICER berekend is op basis van de vraagprijs. Het is immers bekend dat de overheid dit soort producten via een tender inkoopt, waardoor de prijs in de regel aanzienlijk daalt, zodat ook de ICER fors lager uitvalt.

In het verleden heeft het Zorginstituut in een aantal gevallen geadviseerd om vaccins niet onder te brengen in het GVS. Er is namelijk geen sprake van geïndiceerde preventie. Zie hiervoor bijvoorbeeld de adviesbrief inzake het herpes zoster vaccin. Deze situatie is ook hier aan de orde. Als de Gezondheidsraad universele massavaccinatie aanbeveelt, dan adviseert het Zorginstituut om de beschikbaarheid niet via het GVS te regelen.

Er is echter ook een mogelijkheid dat de Gezondheidsraad adviseert om alleen risicogroepen te vaccineren. Hoewel in studieverband nauwelijks gegevens over verminderde ziekenhuisopnames zijn verzameld, ligt het voor de hand om ook in dit geval van aanzienlijk minder ziekenhuisopnames uit te gaan. De kosteneffectiviteit hiervan is aanzienlijk beter, en mogelijk is deze strategie zelfs kostenbesparend.

Op basis van analoge argumentatie als hierboven voor universele massavaccinatie is opname in het GVS bij vaccinatie van risicogroepen juist wel een optie, omdat dan sprake is van een tot de persoon herleidbaar risico. Dat zou betekenen dat geïndiceerde preventie als argument voor opname in het pakket in beeld zou komen. Het is wel belangrijk om te melden dat voor de prestaties van de vaccins bij risicogroepen weinig studiegegevens beschikbaar zijn.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
27 september 2017

Onze referentie
2017031486

Tabel 1: overzicht van effecten en kosteneffectiviteit van Rotarix® en Rotateq®

vaccin	Rotarix®		Rotateq®	
	ICER	Minder ziekenhuis-opnames (per 100.000)	ICER	Minder ziekenhuis-opnames (per 100.000)
Universele massavaccinatie Groepsbescherming 50% Groepsbescherming 0%	10.386 23.495	495-585	20.844	579-630
Vaccinatie risicogroepen	4.130	Niet in studies onderzocht	Dominant ¹	Niet in studies onderzocht
Number needed to vaccinate (massavaccinatie)	78		69	

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
27 september 2017

Onze referentie
2017031486

ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio (per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar); maatschappelijk perspectief

¹: kostenbesparend en effectiever

Samenvattend adviseren wij U dus om de rotavirusvaccins in het geval van universele massavaccinatie niet in het GVS op te nemen, en in het geval van vaccinatie van risicogroepen opname in het GVS als een mogelijke optie te beschouwen. In dat geval adviseren wij u om de fabrikanten te verzoeken hiertoe een formele GVS aanvraag in te dienen met een op de risicogroepen toegespitst dossier.

Hoogachtend,



Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport humaan
rotavirus, monovalent (Rotarix®) als actieve
immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24
weken, ter voorkoming van gastro-enteritis
veroorzaakt door een rotavirusinfectie

Onderdeel van een gezamenlijk advies met de
Gezondheidsraad aan de Minister van VWS

Datum 20 juli 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016082056
Volgnummer	2017002562
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	mw. Dr. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 13

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 17

- 2.1 Zoekstrategie 17
- 2.2 Databases & websites 17
- 2.3 Seleceren van literatuur 17

3 Resultaten 19

- 3.1 Resultaten zoekactie 19
- 3.2 Kenmerken van de geïncludeerde studies 19
- 3.3 *Risk of bias* van de geïncludeerde studies 20
- 3.4 Samenvatting van de resultaten 20
- 3.5 Ervaring 29
- 3.6 Toepasbaarheid^{16,26} 29
- 3.7 Gebruiksgemak 32
- 3.8 Eindconclusie 33

4 Literatuur 35

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 39

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 43

Bijlage 4: Search strategieën en flow charts 45

Bijlage 5: Risk of bias 49

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van humaan rotavirus, monovalent (RV1) bij de behandeling van actieve immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirusinfectie. RV1 is daarbij vergeleken met niet-vaccineren op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij actieve immunisatie van zuigelingen van 6 tot 24 weken, met RV1, aanmerkelijk minder ziekenhuisopnames plaatsvinden dan zonder immunisatie. Dit geldt bij vaccinatie van alle zuigelingen en wellicht ook wanneer vaccinatie beperkt blijft tot uitsluitend risicogroepen. Vaccinatie met RV1 is een preventieve behandeling. In beginsel komt alleen geïndiceerde preventie in aanmerking voor opname in het pakket. Daarvan is echter geen sprake als het gaat om universele massavaccinatie. Het lijkt ongepast om RV1 op te nemen in het GVS voor vaccinatie van kinderen in het algemeen, omdat dat overeenkomt met universele massa vaccinatie. Misschien is RV1 wel geschikt voor het Rijksvaccinatieprogramma. Anderzijds kan opname van dit vaccin in het GVS opnieuw overwogen worden in het kader van geïndiceerde preventie, mits aanvullende gegevens beschikbaar komen over de effecten van vaccinatie bij hoogrisicogroepen. In dat geval is een opname met een beroep op het principe van geïndiceerde preventie mogelijk verdedigbaar.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 juni 2017.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

De Minister van VWS heeft Zorginstituut Nederland en de Gezondheidsraad gevraagd om advies over rotavirus vaccinatie bij kinderen. Dit rapport draagt bij aan het beantwoorden van de vragen a) of vaccinatie van kinderen gezondheidswinst oplevert, b) zo ja, of een specifieke groep het meest baat zal hebben bij vaccinatie, c) in hoeverre beschikbare vaccins in aanmerking komen met betrekking tot de te verwachten gezondheidswinst of inzetbaarheid binnen deze groep en d) of er aspecten zijn (zoals samenstelling, dosis, moment van toediening en bereik van de doelgroep) die invloed kunnen hebben op de te verwachten gezondheidswinst.

Er zijn twee vaccins tegen rotavirus op de markt in Nederland. Dit rapport is toegespitst op humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuëerd, RIX4414 Stam (Rotarix®) (afgekort als RV1). Het andere product, een pentavalent vaccine (RV5), komt evenwel ter sprake in enkele secties van het rapport.

Op verzoek van de Minister houdt dit rapport rekening met een eerdere beoordeling. In 2007 heeft CVZ, de voorloper van Zorginstituut Nederland, geadviseerd om een vaccin tegen rotavirus (RV1) niet op te nemen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS).¹ Er waren op dat moment onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde vast te kunnen stellen. In de afgelopen 10 jaar zijn nieuwe gegevens gepubliceerd. Er is ook nieuw beleid ontwikkeld over preventie als verzekerde zorg.² Voordat dit rapport een eindconclusie trekt over de therapeutische waarde van RV1, wordt bediscussieerd in hoeverre de in 2007 gebruikte argumenten nog geldig zijn.

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Er zijn diverse rotavirussen in de natuur.³ Infecties bij de mens worden meestal veroorzaakt door rotavirussen uit serogroup A.⁴ Twee eiwitten in de buitenlaag van het virus, VP7 en VP4, stimuleren de productie van neutraliserende antistoffen bij de gastheer. Deze twee antigenen vormen de basis van de classificatie van humane rotavirussen. Typering gebeurt met serologische of moleculair genetische technieken. De nomenclatuur van rotavirus stammen, b.v. G1P[8] bevatten het G type ('G' vanwege het feit dat VP7 een glycoproteïne is) en P type ('P' omdat VP4 een protease-gekleefd eiwit is).³ Haakjes (b.v. P[8]) duiden op genotypering.⁴

De prevalentie van verschillende rotavirus stammen wisselt van jaar tot jaar.³ Sinds 2007 wordt dit geregistreerd door EuroRotaNet. Over het algemeen was G1P[8] de vaakst geïsoleerde stam bij Nederlandse patiënten; in het seizoen 2014/15 was het G4P[8].⁵ G2P [4], G3P[8], en G9P [8] komen ook regelmatig voor.⁶ Er zijn geen aanwijzingen tot nu toe dat vaccinatieprogramma's de verschijning van zogenaamde *escape* stammen drijven.⁵

Er zijn verschillende mechanismen van natuurlijke afweer tegen rotavirus. Kinderen krijgen maternale antilichamen mee, maar moedermelk lijkt slechts in beperkte mate te beschermen. Kruisimmunitet tegen rotavirus blijkt uit het feit dat een opvolgende, natuurlijke infectie gepaard gaat met minder ernstige klachten dan de eerste infectie. Ouderen hebben een verhoogd risico op infectie. De natuurlijke afweer tegen rotavirus berust op humorale immuniteit (antistoffen) en waarschijnlijk ook op cellulaire immuniteit.⁴

Rotavirussen zijn zeer infectieus.⁴ Tijdens een eerste infectie wordt het virus gedurende enkele dagen in hoge concentraties uitgescheiden in ontlasting en braaksel. Transmissie van mens tot mens verloopt via de fecale-orale route of indirect via besmette oppervlakten.³

Rotavirus kan gastro-enteritis veroorzaken. Vooral cellen in de dunne darmvlokken (villi) raken geïnfecteerd. Vernietiging van deze cellen vermindert het absorberend vermogen van de villi, wat resulteert in diarree.³

1.1.2 *Symptomen*

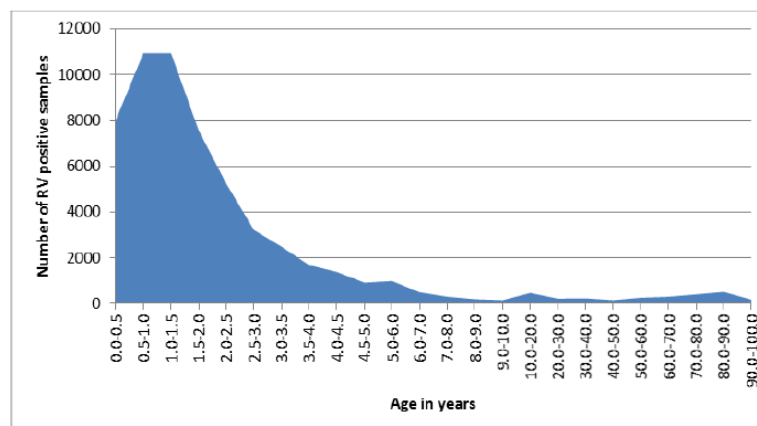
De meeste kinderen maken minstens één rotavirus-infectie mee in de eerste drie levensjaren,⁷ en vrijwel alle kinderen maken een infectie mee voor de leeftijd van 5 jaar.³ Rotavirus-infectie heeft een breed klinisch spectrum, van tijdelijk dunne ontlasting tot ernstige diarree en braken met als gevolg uitdroging, electrolytstoornissen, shock en overlijden. Kenmerkend is een incubatietijd van 1-3 dagen gevolgd door plotseling optreden van koorts en braken gevolgd door ernstige diarree. Laboratoriumonderzoek is nodig om te bevestigen dat rotavirus de oorzaak is van gastro-enteritis.³

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Meestal volgt de incidentie van rotavirusziekte het patroon van een jaarlijkse epidemie in de winter. In de winter van 2014 was er een uitzonderlijk lage incidentie van bevestigde rotavirusinfecties bij kinderen onder de vijf jaar en bij alle leeftijdsgroepen samen.^{8,9} Mogelijke oorzaken van het verschil zijn een lager aantal geboortes, een zachte winter, een hoge incidentie het jaar ervoor en vaccinatie tegen rotavirus in buurlanden.⁸ In 2015 was het aantal rotavirus infecties, bij alle leeftijdsgroepen samen, weer aanzienlijk hoger.⁹

Figuur 1 illustreert de leeftijdsspreiding van rotavirusinfecties zoals gerapporteerd door referentielaboratoria. De verdeling weerspiegelt het feit dat ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus met name voorkomt tussen de leeftijd van 0 tot 36 maanden, wanneer kinderen gevoelig zijn voor uitdroging.¹⁰

Figuur 1 Aantal monsters positief voor rotavirus per leeftijdsgroep (jaren) ingestuurd aan rotavirus referentielaboratoria van 16 EU/EEA landen voor genotypering tussen 2006-2013 en gerapporteerd aan EuroRotaNet. Bron: EuroRotaNet; figuur overgenomen van ECDC¹⁰



Op basis van observationeel onderzoek is geschat dat bij kinderen van 0 tot 15 jaar

in Nederland er jaarlijks 75,000 (95% BI: 58,000 tot 90,000) gevallen zijn van rotavirus-gastro-enteritis met 4,870 (95% BI 4310 tot 5340) ziekenhuisopnames, waaronder 500 nosocomiale infecties. Gemiddeld 7 kinderen (95% BI 3 tot 11) zouden overlijden ten gevolge van rotavirus.⁶

Zoals boven vermeld lopen kinderen het hoogste risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus tussen 0 en 36 maanden. Figuur 2, gebaseerd op Nederlandse gegevens uit 2001-2016, illustreert dat het risico toeneemt tot circa 9 maanden en vervolgens geleidelijk afneemt. Het gemiddelde jaarlijkse aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van rotavirus, bij Nederlandse kinderen van 0 t/m 24 maanden, is in totaal ongeveer 2545.¹

Figuur 2. Geschat jaarlijks aantal ziekenhuisopnames t.g.v. rotavirus in Nederland in kinderen tot 2 jaar (figuur overgenomen van Verberk 2017¹¹)

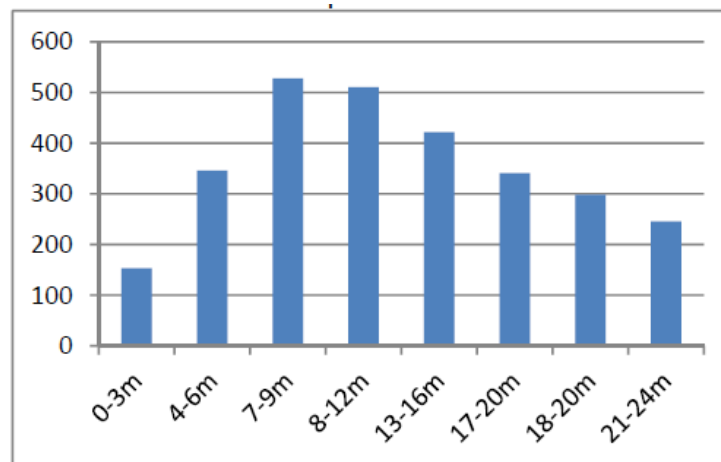


Figure 2.3 Estimated RV hospitalizations in children < 24 months of age, 2001-2016.

Abbreviations: m=months of age.

1.1.4

Ernst

Een rotavirus infectie bij pasgeborenen verloopt meestal asymptomatisch of mild. Bij kinderen is er een breed spectrum van ernst. Het beloop bij volwassenen is meestal subklinisch maar kan ook ernstig zijn. Bij ouderen komt waterige diarree en overgeven voor (leidend tot isotone uitdroging).⁴

Kinderen met vroeggeboorte, laag geboortegewicht en congenitale pathologie hebben een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus en nosocomiale infectie met rotavirus dan andere kinderen. Ook het risico op overlijden ten gevolge van de infectie is groter. In een meerjarig, observationeel onderzoek in Nederland waarin 7 kinderen overleden ten gevolge van rotavirusinfectie, behoorden alle kinderen tot een van de hoogrisicogroepen.⁶ Hetzelfde onderzoek schatte ook de ziektelast ten aanzien van andere parameters. Kinderen uit de hoogrisicogroepen verblijven gemiddeld 1 tot 3 dagen langer in het ziekenhuis t.g.v. rotavirusinfectie en hebben daarbij een 4 tot 8 keer zo hoog risico op opname in de intensive care.

Mortaliteit ten gevolge van rotavirus infectie komt vaker voor bij ouderen dan kinderen. Jaarlijks zijn ongeveer 36 sterfgevallen in Nederland te wijten aan

¹ H. de Melker, persoonlijke mededeling. Het cijfer 2545 is de som van de staven in het histogram, m.u.v. de categorie 18-20 maanden omdat deze overlapt met 17-20 maanden.

rotavirus, waarvan de meerderheid (>25) ouderen betreft en 2 à 3 gevallen bij kinderen jonger dan 5 jaar.¹¹

De ziektelast van rotavirus op het niveau van de Nederlandse populatie wordt geschat op 257 (95% BI 136 tot 422) jaarlijks verloren QALY's. Een aanzienlijk deel hiervan, 170 (95% BI 50 tot 330) verloren QALY's, is toe te schrijven aan fatale gevallen.⁶ Wanneer ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's is ook het grootste deel toe te schrijven aan verloren levensjaren als gevolg van sterfgevallen. Bekeken vanuit het individuele perspectief is de gemiddelde ziektelast 0,6 (95% BI 0,3 tot 1,0) DALY's/100 infecties.⁹ Dit is lager dan de meeste andere aandoeningen waar kinderen tegen gevaccineerd worden via het Rijksvaccinatieprogramma (het is ongeveer vergelijkbaar met bof; voor een overzicht zie Bijkerk 2015, Figuur 5.3).⁹

1.1.5

Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Behandeling van rotavirus infectie

Volgens de WHO is de standaardbehandeling van diarree ten gevolge van rotavirus niet specifiek. Zij bestaat o.a. uit vervanging van vloeistof, ter voorkoming van uitdroging. Laag osmolaire rehydratie zouten (*oral rehydrations salts*, ORS) zouden effectiever zijn dan andere ORS formulaties. Tijdens de diarree moet de voeding doorgaan, inclusief borstvoeding. Als ORS niet beschikbaar is moeten passende vloeistoffen gegeven worden die thuis beschikbaar zijn.³ Een Europese richtlijn over acute diarree bij overigens gezonde kinderen meldt dat de meeste kinderen zonder ziekenhuisopname behandeld kunnen worden. Ziekenhuisopname moet in beginsel beperkt moet blijven tot kinderen die enterale of parenterale rehydratie nodig hebben.¹² Een richtlijn van het RIVM bevat algemene adviezen om de overdracht van rotavirus te beperken, thuis en in het ziekenhuis.⁴

Preventie van rotavirus infectie

De WHO beveelt opname aan van vaccinatie tegen rotavirus in nationale immunisatieprogramma's, waarbij het een prioriteit zou moeten zijn in landen met hoge mortaliteit ten gevolge van rotavirus gastroenteritis.³ In 2008 hebben de European Society for Paediatric Infectious Diseases en de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition aanbevolen om vaccinatie aan te bieden aan alle gezonde kinderen in Europa (eventueel tegelijk met andere, geïnactiveerde vaccins) en om vaccinatie te overwegen voor enkele speciale groepen waaronder prematuren.¹³ Bij een herziening van de richtlijn in 2014 is met meer zekerheid gesteld dat (vroeg) prematuren gevaccineerd moeten worden, volgens kalenderleeftijd.¹⁴

In Europa zijn twee vaccins tegen rotavirus geregistreerd: het monovalente vaccin (RV1) dat de focus is van dit rapport en een pentavalent vaccin (RV5).⁷ In 2008 hebben twee Europese verenigingen voor kindergeneeskunde aanbevolen om rotavirus vaccin aan te bieden aan alle gezonde kinderen in Europa. Zowel RV1 als RV5 kunnen gegeven worden apart of tegelijk met geïnactiveerde, injecteerbare kindervaccins. Gelijktijdige toediening met oraal poliovaccin wordt afgeraden. De eerste dosis rotavirus vaccin moet gegeven worden tussen de leeftijd van 6 en 12 weken, en het hele immunisatieschema (RV1: twee doses; RV5: drie doses) moet afgerond zijn op de leeftijd van 6 maanden.¹³

Een observationeel onderzoek in Nederland vond dat van de kinderen die opgenomen zijn in het ziekenhuis vanwege rotavirus infectie, of een nosocomiale rotavirus infectie met gastro-enteritis hadden opgelopen, 14% jonger was dan 15 weken, dat wil zeggen vóór de leeftijd waarop gevaccineerd kan worden. De groep met nosocomiale infectie was jonger dan die met een buiten het ziekenhuis

opgelopen infectie. Mogelijk zou universele vaccinatie een beschermend effect hebben op deze leeftijdsgroep via kudde-immuniteit.⁶

Het eerste vaccin dat ooit geregistreerd is tegen rotavirus, rhesus-humaan tetravalent reassortant rotavirus, is in 1999 van de markt gehaald vanwege meldingen van intussusceptie (een vorm van darmobstructie). Het risico op intussusceptie was leeftijdgerelateerd, waarbij 80% van de gevallen voorkwam bij kinderen die ouder waren dan 90 dagen toen zij de eerste dosis vaccin kregen.⁷

Vaccins tegen rotavirus worden bijna niet gebruikt in Nederland.¹⁵ Populatiebrede vaccinatie is ingevoerd in een aantal Europese landen of regio's vanaf 2006. Kroatië is het enige land dat vaccinatie aanbeveelt specifiek voor hoogrisicogroepen. Enkele landen hebben een negatief of geen besluit genomen. Tabel 1 geeft een overzicht per land.

Tabel 1. Implementatie van vaccinatie tegen rotavirus in EU/EEA landen. bewerking van Tabel 4 uit European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy (Preliminary Scientific Advice).¹⁰

Land	Status van besluit	Jaar geïntroduceerd in nationaal immunisatieprogramma
België		2006
Luxemburg		2006
Oostenrijk		2006
Finland	Positief besluit door nationale autoriteit	2009
Duitsland		2013
Verenigd Koninkrijk		2013
Estland		2014
Noorwegen		2014
Zweden	Geen nationaal besluit; 2 regio's positief besluit	2014
Griekenland		2015
Letland	Positief besluit door nationale autoriteit	2015
Luxemburg		?
Italië	Geen nationaal besluit; sommige regio's positief besluit	Verschillend
Kroatië	Alleen aanbevolen voor hoogrisico groepen	-
Ierland, Polen	Positief besluit door nationale autoriteit maar nog niet geïmplementeerd	
Bulgarije, Denemarken, Hongarije, IJsland, Liechtenstein, Litouwen, Malta, Portugal, Roemenië, Slowakije, Slovenië, Tsjechië	Geen besluit door nationale autoriteit	
Cyprus, Frankrijk, Nederland ^a , Spanje	Negatief besluit door nationale autoriteit	

^aIn 2007 heeft CVZ geadviseerd om RV1 niet op te nemen in het GVS.¹

Behalve via publieke vaccinatieprogramma's worden in sommige, met name Zuid-Europese, landen kinderen gevaccineerd via particuliere gezondheidszorg. De voornaamste redenen voor een negatief besluit tegen opname van vaccinatie in een nationaal programma waren de kosten of kosteneffectiviteit, onvoldoende verwachte epidemiologische impact of andere gezondheidsprioriteiten.¹⁰

1.1.6 *Humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam (Rotarix®) suspensie voor oraal gebruik*¹⁶

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie
Actieve immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirusinfectie.

De toepassing van Rotarix® moet in overeenstemming zijn met officiële richtlijnen.

1.1.6.2 Dosering
De vaccinatie bestaat uit twee doses. De eerste dosis kan vanaf een leeftijd van 6 weken worden toegediend. Tussen de doses moet een interval van ten minste 4 weken zijn. De vaccinatie moet bij voorkeur vóór de leeftijd van 16 weken afgerond worden, maar uiterlijk voor de leeftijd van 24 weken.
Rotarix® kan worden gegeven aan premature zuigelingen geboren na ten minste 27 weken zwangerschap in dezelfde dosering.

Rotarix® mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 24 weken of ouder.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme
Het immunologische werkingsmechanisme waardoor Rotarix® beschermt tegen rotavirus gastro-enteritis is niet volledig begrepen. Een relatie tussen antilichaamrespons tegen rotavirusvaccin en bescherming tegen rotavirus gastro-enteritis is nog niet aangetoond.

1.1.6.4 Bijzonderheden
Geen.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*
Wat is de therapeutische waarde van humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam (Rotarix®) bij actieve immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirusinfectie vergeleken met niet vaccineren?

Voor het opstellen van de PICO zijn meerdere bronnen geraadpleegd, namelijk systematische reviews over vaccinatie tegen rotavirus en aanbevelingen van de ECDC over de uitvoering van onderzoek naar het effect van vaccinatie tegen rotavirus.^{7,17-19}

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*
-Kinderen, idealiter de leeftijdsperiode 0 tot 36 maanden vanwege het verhoogde risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. De leeftijd is uiteindelijk begrensd van 2 maanden tot 2,5 jaar voor vergelijkbaarheid met de studies (zie sectie Resultaten) en ook omdat in de eerste twee maanden het aantal ziekenhuisopnames t.g.v. rotavirus betrekkelijk laag is. Daarnaast, als belangrijk (niet cruciaal) bewijs is gekeken naar effecten bij kinderen ouder dan 2,5 jaar (maar niet ouder dan 5).
-Subgroepen met een verhoogd risico op ernstig beloop van een rotavirus infectie. Dit betreft kinderen met vroeggeboorte, een laag geboortegewicht of congenitale anomalieën.

Het meest relevant zijn studies uit landen met lage kindersterfte (WHO strata A en B).^{3,7}

1.2.3 Interventie

Vaccinatie met RV1. Zowel universele vaccinatie als vaccinatie van hoogrisicogroepen worden onderzocht.

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Geen vaccinatie of placebo

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Cruciaal

1) Risico op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus gastro-enteritis

Toelichting: in de literatuur wordt de ernst van gastro-enteritis meestal uitgedrukt met de schaal van Clark of de schaal van Vesikari. Deze twee schalen zijn echter niet goed vergelijkbaar.²⁰ Dit beperkt de mogelijkheid voor meta-analyse. Daarom is ziekenhuisopname gekozen als uitkomstmaat voor ernstig beloop.

2) Mortaliteit ongeacht de oorzaak

3) intussusceptie

Belangrijk

4) Risico op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus gastro-enteritis op de leeftijd $\geq 2,5$ jaar

5) Overige ongunstige uitkomsten indien ernstig of frequent

Toelichting: De informatiebron voor deze uitkomsten was de samenvatting van productkenmerken.

1.2.6 Relevante follow-up duur

Voor werkzaamheid (efficacy) is een follow-up van minstens 1 jaar wenselijk omdat rotavirusinfecties het patroon van een jaarlijkse epidemie volgen.

1.2.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken

Voor bewijs over werkzaamheid (efficacy) is gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek wenselijk omdat het risico op (ernstige) rotavirus infectie afhankelijk is van leeftijd en seizoen; met randomisatie worden deze factoren gelijk verdeeld over de groepen. Blindering is wenselijk omdat kennis van de behandeling invloed zou kunnen hebben op de zorgvraag (door ouders) en het aanvragen van virusdiagnostiek (door de behandelaar). Blindering van de effectbeoordelaar is minder van belang.

Voor werkzaamheid op de langere termijn is het moeilijker om gerandomiseerd onderzoek uit te voeren. Daarom komen observationele studies in aanmerking. Cohort-en voor-na studies (d.w.z. vóór en na invoering van een vaccinatieprogramma) hebben de voorkeur boven case-control studies vanwege de hogere bewijskracht.

Het is ook minder haalbaar om gerandomiseerd onderzoek te doen naar werkzaamheid bij hoogerisicogroepen, omdat deze groepen relatief zeldzaam zijn. Case-control onderzoek is een alternatief.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

Tevens is er een literatuursearch verricht met zoektermen waaronder "rotavirus vaccines" en "high-risk" + "infant" + "rotavirus vaccines". Details van de zoektermen zijn vermeld in Bijlage 4.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 01/01/2012 tot 27/2/2017 voor populatiebrede vaccinatie, en zonder begindatum 21/02/2017 voor vaccinatie van hoogrisicogroepen.

De begindatum van de search over populatiebrede vaccinatie kon beperkt worden tot 2012 dankzij de beschikbaarheid van twee systematische reviews van voldoende kwaliteit. Het betreft een Cochrane review dat zich beperkt tot gerandomiseerd onderzoek (Soares-Weiser 2012)⁷ (AMSTAR score 11/11²) en een rapport dat zowel gerandomiseerd als observationeel onderzoek beschouwt (Koch 2013)²¹ (AMSTAR 7/11).

De websites van de volgende organisatie is gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent actieve immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirusinfectie: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

2.3 Selecteren van literatuur

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden beoordeeld zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen op basis van studie-opzet:

Inclusie: systematische reviews, RCT's, observationele studies (voor hoogrisicogroepen zonder tijdsbeperking, voor kinderen in het algemeen alleen als de follow-up tijd langer dan 2 jaar was mits cohort- of voor-na studie)

Exclusie: studies uit landen met hoge kindermortaliteit, niet-systematische reviews, opinie artikelen, modelstudies, case-control studies behalve bij hoogrisico groepen.

² AMSTAR (acronym voor Assessment of Multiple Systematic Reviews) is een gevalideerd meetinstrument voor de methodologische kwaliteit van systematische reviews. Het heeft 11 items die met 0 of 1 punten gescoord worden. 11/11 is de maximaal haalbare score (hoogste kwaliteit).

3 Resultaten

3.1 Resultaten zoekactie

Er zijn 4 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Kenmerken van de geïnccludeerde studies

3.2.1 *Kinderen in het algemeen*

Systematische reviews

Soares-Weiser 2012⁷ is een Cochrane review van gerandomiseerd onderzoek. Het bevat meta-analyses van verschillende uitkomstmaten die relevant zijn voor dit rapport. De methodologische kwaliteit is hoog (AMSTAR score 11/11). Voor de meeste uitkomstmaten bevat deze review alleen studies over universele vaccinatie. Voor de uitkomstmaten mortaliteit en intussusceptie bespreekt het ook één studie bij prematuren, een hoogrisico groep. De follow-up tijd van de studies is maximaal twee jaar.

Koch 2013²¹ is een achtergrondrapport over universele vaccinatie tegen rotavirus in Duitsland en tevens een systematische review. Hoogrisicogroepen vallen erbuiten. Zowel gerandomiseerd als observationeel onderzoek wordt beschouwd. De methodologische kwaliteit is voldoende (AMSTAR score 7/11). Echter, het artikel bevat geen bewijs uit meta-analyses of individuele studies dat voldeed aan de inclusie-criteria van dit rapport.

Er is aanvullend gezocht naar additionele relevante RCT's en observationele studies vanaf de zoekdatum van de Cochrane review en Koch 2013, respectievelijk.

RCT additioneel aan de Cochrane review

Phua 2012²² beschrijft uitkomsten tot drie jaar follow-up, van een placebogecontroleerde RCT studie die tot twee jaar follow-up is meegenomen in de Cochrane review. Relevante uitkomstmaten zijn ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus gastro-enteritis en intussusceptie. Voor dit rapport zijn alleen de gegevens uit het derde jaar geëxtraheerd. Mortaliteit is niet apart beschreven in het artikel.

3.2.2 *Hoogrisico groepen*

RCT

Omenaca 2012²³ is een RCT onder premature kinderen, met follow-up tot maximaal 83 dagen na de laatste dosis RV1 of placebo. Onder de exclusie criteria waren congenitale afwijkingen. Bruikbare uitkomstmaten voor dit rapport zijn intussusceptie en mortaliteit. De resultaten van deze studie worden in dit rapport besproken i.h.k.v. hoogrisico groepen. Het is echter zo dat deze studie ook onderdeel is van enkele meta-analyses van de Cochrane review, overgenomen in dit rapport bij de beschrijving van kinderen in het algemeen.

3.3 Risk of bias van de geïncludeerde studies

Dit rapport volgt de kwaliteitsbeoordeling van de Cochrane review voor de studies die zijn opgenomen in dat review. De kwaliteitsbeoordeling van de overige studies is beschreven in Bijlage 5.

3.4 Samenvatting van de resultaten

3.4.1 Evidentie

Zie tabel 1a en 1b.

Toelichting over risico's zonder vaccinatie bij kinderen in het algemeen

Het meest relevant zijn de basisrisico's in de leeftijd van 0 tot 36 maanden. Echter, voor vergelijkbaarheid met de studies, zijn basisrisico's geschat voor de leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar. De studies starten op de leeftijd van circa 2 maanden omdat dan de eerste vaccindosis wordt gegeven. Het vaccinatieschema is afgerond in de vierde maand en de studies volgden kinderen daarna maximaal twee jaar, wat ongeveer overeenkomt met een leeftijd van 2,5 jaar bij het einde van de follow-up periode.

De relevante populatiegrootte voor Nederland is als volgt berekend. Jaarlijks worden circa 180.000 kinderen geboren. De leeftijdscategorie 2 tot 12 maanden is 10/12 van een jaarcohort. Daarbij wordt opgeteld 1 jaarcohort van 1-2 jarigen plus 6/12 van het jaarcohort van 2-3 jarigen. Bij elkaar zijn dit 420.000 kinderen.

De schatting van het basisrisico op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus is gebaseerd op de cijfers in sectie 1.1.3, namelijk circa 2545 opnames per jaar voor kinderen van 0 tot 2 jaar. Echter de leeftijdscategorie waarvoor evidentie gezocht wordt is 2 maanden tot 2,5 jaar. Figuur 2 laat zien dat er vrij weinig opnames zijn tussen de leeftijd 0 en 2 maanden en dat op 2 jarige leeftijd er meer ziekenhuisopnames zijn, met een langzaam dalende trend. 2545 zal derhalve een onderschatting voor de leeftijdscategorie 2 maanden tot 2,5 jaar. Dit rapport gaat daarom uit van een ruwe schatting van 2700 ziekenhuisopnames per jaar. Het basisrisico is berekend als 2700 ziekenhuisopnames gedeeld door 420.000 kinderen, d.w.z. 643 per 100.000 kinderen.

Omdat er een studie is gevonden voor de leeftijdscategorie 2,5 tot 3,5 jaar is ook voor deze leeftijdscategorie een basisrisico geschat voor ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. Dit was relevant vanwege de beschikbaarheid van effectiviteitsdata met een follow-up in het derde jaar na vaccinatie (Tabel 1a, vierde rij). Het basisrisico is mede gebaseerd op de studie van Bruijning e.a. (Tabel S2).⁶ Van de ziekenhuisopnames t.g.v. (community acquired) rotavirus bij 0 tot 15 jarigen was 73% bij kinderen 0 tot 2 jaar oud en 13% bij kinderen van 2 tot 3 jaar oud.⁶ De verhouding 13/73 vermenigvuldigd met het risico berekend in de vorige alinea (643 per 100.000) levert een geschat basisrisico van 115 per 100.000 voor kinderen tussen 2,5 en 3,5 jaar.

Het basisrisico op intussusceptie in Nederland is geschat als 27 per 100.000 voor kinderen van 2 maanden tot 2,5 jaar. Dit getal is het gemiddelde van de incidentie voor de leeftijden 0 tot 1 jaar en 1 tot 2 jaar, op basis van ziekenhuisdata van 2008 tot 2012 (Verberk 2017, Figuur 4.2).¹¹ Het leeftijdsinterval komt grotendeels overeen met dat van de PICO en de studies, namelijk 2 maanden tot 2,5 jaar.

Het basisrisico op overlijden is berekend aan de hand van cijfers van het CBS voor het jaar 2014.²⁴ Er waren 153 sterfgevallen onder kinderen van 2 maanden tot 2 jaar oud. Daarbij wordt opgeteld de helft van de sterfgevallen voor kinderen van 2 tot 3 jaar (de helft van 21: afgerond 11). Bij elkaar zijn het 153 sterfgevallen bij 420.000 kinderen (het laatste getal is toegelicht bij de uitkomstmaat ziekenhuisopname), dat wil zeggen een overall risico van 39 per 100.000.

Toelichting over risico's zonder vaccinatie bij hoogrisico groepen

Voor de uitkomstmaten gerapporteerd in de gerandomiseerde studies zijn geen referentiegegevens voorhanden voor de Nederlandse populatie. Derhalve zijn de risico's in de placebo-arm gebruikt als uitgangrisico.

Tabel 1a: Samenvatting van effecten van humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam vergeleken met niet-vaccineren bij patiënten met actieve immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirusinfectie: alle kinderen.

alle kinderen

Patiënten of populatie: ter voorkoming van rotavirus gastroenteritis bij alle kinderen

Interventie: RV1

Controle: placebo of geen vaccinatie

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico zonder vaccinatie	Risicoverschil ^d				
ziekenhuisopname vanwege rotavirus gastro-enteritis leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar ¹	643 per 100.000	553 minder per 100.000 (van 495 minder tot 585 minder). NNV ^a 78 (73 tot 87)	RR 0.14 (0.09 tot 0.23)	32183 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	RV1 verlaagt de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis t/m twee jaar, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ⁶
Intussusceptie leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar ^{1,5}	27 per 100.000	4 minder per 100.000 (van 12 meer tot 13 minder).	RR 0.87 (0.52 tot 1.46)	91832 (11 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^b	RV1 verlaagt mogelijk niet of nauwelijks de kans op intussusceptie, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. Maar er is ook kans op schade. ⁶
mortaliteit leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar	39 per 100.000	11 meer per 100.000 (van 4 minder tot 35 meer).	RR 1.27 (0.89 tot 1.91)	93321 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^b	RV1 verhoogt mogelijk niet of nauwelijks de kans op overlijden, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. Maar er is ook kans op winst. ⁶
ziekenhuisopname vanwege rotavirus gastro-enteritis leeftijd 2,5 tot 3,5 jaar ²	115 per 100.000	110 minder per 100.000 (van 31 tot ∞ minder).	RR 0.04 (0.00 tot 0.73)	8407 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^c	RV1 verlaagt mogelijk de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis tot drie jaar, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ⁶
overige ernstige of frequente ongunstige uitkomsten ^{3,4}	Zeer frequent (≥1/10): geen frequent (≥1/100, /10): diarree, prikkelbaarheid Onbekende frequentie: hematochezie, gastro-enteritis met 'shedding' van vaccinstam bij kinderen met SCID; apneu bij zeer premature kinderen (≤ 28 weken zwangerschapsduur) Intussusceptie: zie rij 2.			In totaal zijn ongeveer 106.000 doses RV1 gegeven aan ongeveer 51.000 kinderen, in 23 trials.		

alle kinderen

Patiënten of populatie: ter voorkoming van rotavirus gastroenteritis bij alle kinderen

Interventie: RV1

Controle: placebo of geen vaccinatie

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Risicoverschil ^d	Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico zonder vaccinatie						

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

Hoge kwaliteit: er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

Redelijke kwaliteit: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

Lage kwaliteit: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

Zeer lage kwaliteit: er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

a Number needed to vaccinate, berekend als $1/\text{risicoverschil}$. x 28/12, omdat de noemer in de basisrisicoberekening 28/12 persoonsjaren betreft

b. Afgewaardeerd met 2 vanwege onnauwkeurigheid: betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor een klinisch relevant nadeel (RR 1.25).

c. Afgewaardeerd met 2 vanwege onnauwkeurigheid: er waren geen events in de RV1 studie-arm.

d. Uitgaande van 100% vaccinatiegraad.

Referenties en opmerkingen

¹ Soares-Weiser 2012. Het effect in de studies betreft het tweede jaar van follow-up na vaccinatie.

² Phua 2012..

³ Samenvatting van de productkenmerken¹⁶

⁴ (Zeer) frequente uitkomsten beschreven a.d.h.v. een gepoolde analyse van 17 RCTs (RV1 vs placebo), soms met gelijktijdige toediening andere vaccins, follow-up 31 dagen.

⁵ De Samenvatting van de productkenmerken¹⁶ vermeldt dat observationele studies laten zien dat rotavirus vaccins gepaard gaan met een verhoogd risico op intussusceptie, met name binnen 7 dagen na vaccinatie. Er is beperkt bewijs van een kleiner toegenomen risico na de tweede dosis. Het blijft, gebaseerd op langere follow-up-perioden, onduidelijk of rotavirusvaccins de totale incidentie van intussusceptie beïnvloeden.

⁶ ZIN heeft vooraf geen klinische relevantiegrens bepaald.

Tabel 1b: Samenvatting van effecten van humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam vergeleken met niet-vaccineren bij patiënten met actieve immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirusinfectie: hoogerisico groepen.

hoogerisico kinderen

Patiënten of populatie: ter voorkoming van rotavirus gastroenteritis bij hoogerisico kinderen

Interventie: RV1

Controle: placebo of geen vaccinatie

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Risicoverschil	Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico met placebo of geen vaccinatie	Risico met RV1					
Intussusceptie leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar ¹	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	niet te berekenen.	Niet te berekenen	1009 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	Het effect van RV1 op de kans op intussusceptie is onzeker, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ²
Mortaliteit leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar ¹	3 per 1.000	1 per 1.000 (0 tot 12)	2 minder per 1.000 (van 3 minder tot 9 meer).	RR 0.17 (0.01 tot 4.14)	1009 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c}	Het is erg onzeker of RV1 de kans op mortaliteit verlaagt, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ²

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

Hoge kwaliteit: er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

Redelijke kwaliteit: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

Lage kwaliteit: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

Zeer lage kwaliteit: er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

a. Afgewaardeerd met 1 vanwege indirect bewijs. Omenaca 2012 beschrijft alleen prematuren en niet kinderen met laag geboortegewicht of congenitale afwijkingen.

b. Afgewaardeerd met 2 vanwege onnauwkeurigheid: geen events.

c. Afgewaardeerd met 2 vanwege onnauwkeurigheid: zeer laag aantal events.

Referenties en opmerkingen

1 Omenaca 2012.

2 ZIN heeft vooraf geen klinische relevantiegrens bepaald.

3.4.2

Discussie

Voor kinderen in het algemeen is het zeer aannemelijk dat vaccinatie met RV1 een gunstig effect zal hebben op het risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus tot de leeftijd van 2,5 jaar. Dit rapport gaat uit van studies die het tweede jaar van follow-up beschrijven. Studies met 1 jaar follow-up lieten overigens een vergelijkbaar effect zien (risicoratio 0,14 in het tweede jaar, 0,19 in het eerste jaar).⁷ Mogelijk is er een gunstig effect tot 3,5 jaar.

Het geschatte number needed to vaccinate om een ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus te voorkomen tot de leeftijd van 2.5 is 78. Dit getal moet echter voorzichtig geïnterpreteerd worden. Ten eerste houdt het geen rekening met het feit dat seizoensgebonden variatie in virusgenotypes van invloed kan zijn op de effectiviteit van vaccinatie (heterotypische bescherming). Een tweede onzekerheid is het basisrisico. Als dit onderschat is, zoals toegelicht in de vorige sectie, zal het absolute effect van vaccinatie groter zijn. Van de andere kant zal het absolute effect kleiner zijn, als het historisch gemiddelde achtergrondrisico een overschatting is voor de toekomstige situatie. Deze mogelijkheid wordt genoemd omdat in twee recente jaren, 2014 en 2016, de incidentie van rotavirusinfecties opvallend lager was dan het historisch jaargemiddelde.¹¹

Voor geen van de uitkomstmaten is van te voren een klinische relevantiegrens gesteld. De interpretatie van het bewijs zou kunnen veranderen indien er wel grenzen zouden worden benoemd.

Voor de uitkomst intussusceptie wijst het systematisch literatuuronderzoek op een mogelijke verlaging van het risico door vaccinatie met RV1 (puntschatter <1 voor de risicoratio). Dit is echter onzeker; het risico kan ook verhoogd zijn. De gerandomiseerde studies waren niet gepowered om een verschil aan te tonen. De samenvatting van de productkenmerken vermeldt een verhoogd risico met name in de eerste zeven dagen na vaccinatie, op basis van observationeel onderzoek, bij rotavirus vaccins in het algemeen. Het is onduidelijk of er een effect is op de totale incidentie op basis van langere follow-up.

Dit rapport bespreekt mortaliteit ongeacht de oorzaak. Dit was een voorzichtige keuze, en tevens de enige manier om mortaliteit te beschouwen aan de hand van het beschikbare systematisch literatuuronderzoek van goede kwaliteit (de Cochrane review van Soares-Weiser). Andere literatuur, bijvoorbeeld b.v. Clark 2014²⁵, modelleert het risico op mortaliteit *ten gevolge van rotavirus* en *ten gevolge van extra gevallen van intussusceptie indien er gevaccineerd wordt* (de context is de verwachtingen rond invoering van universele vaccinatie tegen rotavirus in het Engeland). Terecht zeggen Clark e.a. dat de mogelijke ongunstige effecten van kindervaccinaties een gevoelig onderwerp zijn voor ouders en gezondheidswerkers. Rotavirus-specifieke mortaliteit is in feite dan ook relevanter dan mortaliteit ongeacht de oorzaak. Echter, voor dit rapport wordt enige mate van indirectheid gecompenseerd door de kracht van bewijs uit gerandomiseerde studies. Daarbij moet opgemerkt worden dat de kwaliteit van het bewijs laag bleef; de studies waren niet gepowered om een verschil aan te tonen. Het literatuuronderzoek laat zien dat vaccinatie met RV1 mogelijk het risico op overlijden verhoogt (puntschatter >1 voor de risicoratio). Dit is echter onzeker; het risico kan ook verlaagd zijn.

De ongunstige bijwerkingen die vaak voorkomen na toediening van RV1, diarree en prikkelbaarheid, zijn mild van aard. Hematochezie (rectaal bloedverlies), gastro-enteritis met virale shedding bij kinderen met ernstige SCID en apneu bij zeer premature kinderen zijn spontaan gerapporteerde bijwerkingen waarvan de

frequentie niet bekend is (zie ook sectie Contra-indicaties).

In de tabellen zijn de uitkomsten berekend per 100.000 voor kinderen in het algemeen en per 1000 voor kinderen uit hoogrisico groepen, in lijn met de reële populatiegroottes. In een extra analyse (niet getoond) zijn de effecten bij hoogrisico groepen ook berekend per 100.000, om directe vergelijking mogelijk te maken tussen de twee populaties. Op de enige uitkomstmaat waar deze berekening mogelijk was, namelijk de kans op mortaliteit, viel de effectschatting voor kinderen in het algemeen volledig binnen die voor hoogrisicogroepen. Derhalve kan niet met enige zekerheid geconcludeerd worden of RV1 een ander effect (werkzaamheid) heeft bij hoogrisicogroepen dan bij kinderen in het algemeen. Als men aanneemt dat de werkzaamheid gelijk is, zal het absolute effect van vaccinatie groter zijn bij de hoogrisico groepen, in ieder geval op het risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. Daarbij moeten andere uitkomsten (waaronder mortaliteit ongeacht de oorzaak en intussusceptie) ook zorgvuldig worden meegewogen.

3.4.3

Conclusie

Kinderen in het algemeen

Bij kinderen in het algemeen verlaagt RV1 de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis tot de leeftijd van ongeveer 2,5 jaar, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. Mogelijk houdt het effect aan tot 3,5 jaar. Het geschatte number needed to vaccinate is 78. Invoering van universele massavaccinatie impliceert een besparing van enkele duizenden ziekenhuisopnames per jaar. Er is vertrouwen in het gunstige effect van RV1, maar de grootte van het absolute effect moet voorzichtig geïnterpreteerd worden. Of het effect voldoende groot is voor opname van RV1 in een publiek zorgsysteem wordt verder besproken in de eindconclusie.

RV1 verlaagt mogelijk niet of nauwelijks de kans op intussusceptie, vergeleken met placebo of geen vaccinatie, maar dit is onzeker. Het zou de kans ook kunnen verhogen met name in de dagen vlak na vaccinatie. RV1 verhoogt mogelijk niet of nauwelijks de kans op overlijden, vergeleken met placebo of geen vaccinatie, maar zou de kans ook kunnen verlagen. Gezien het lage uitgangsrisko op deze twee ernstige uitkomsten, en het veiligheidsprofiel van RV1 wat betreft andere ongunstige uitkomsten, kan geconcludeerd worden dat de ongunstige effecten van RV1 beperkt zijn voor kinderen in het algemeen.

Kinderen uit hoogrisicogroepen

Voor kinderen uit hoogrisicogroepen is geen bewijs gevonden over het effect van RV1 op de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis. Het effect van RV1 op de kans van intussusceptie is onzeker omdat er in de enige gevonden studie, bij prematuren, geen events zich voordeden. RV1 verlaagt mogelijk niet of nauwelijks de kans op mortaliteit, vergeleken met placebo of geen vaccinatie, bij prematuren. Deze conclusie is gebaseerd op één studie met een lage event rate. Er is geen bewijs gevonden over effecten van RV1 bij de andere hoogrisicogroepen, d.w.z. kinderen met congenitale afwijkingen of laag geboortegewicht.

Het is niet mogelijk om antwoord te geven op de vraag of een specifieke groep (prematuuren, kinderen met laag geboortegewicht of congenitale afwijkingen) het meest baat zal hebben bij vaccinatie met RV1 op basis van gerandomiseerd onderzoek. Indien gelijke vaccinwerkzaamheid wordt aangenomen voor kinderen uit hoogrisicogroepen als bij kinderen in het algemeen, zal het absolute effect van vaccinatie groter zijn, in ieder geval op het risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus.

3.5 Ervaring

Humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam (RV1) is sinds 2006 op de markt.

Tabel 3: Ervaring met humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam (RV1)

	<i>humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	x

3.5.1

Conclusie

Er is ruime ervaring met RV1.

3.6

Toepasbaarheid^{16,26}

Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid na voorgaande toediening van rotavirusvaccins.
- Voorgeschiedenis met darminvaginaties (intussusceptie) of predispositie hiertoe vanwege een ongecorrigeerde, aangeboren afwijking van het gastro-intestinale stelsel.
- Ernstig gecombineerd immunodeficiëntiesyndroom (SCID).
- Toediening van RV1 moet uitgesteld worden bij acute ernstige koorts.
- Toediening van RV1 moet worden uitgesteld bij personen met diarree of personen die overgeven.

Specifieke groepen

Zeer premature kinderen

Het potentiële risico op apneu en de behoefte om de respiratoire functies gedurende 48-72 uur te monitoren moet in beschouwing worden genomen in het geval van primaire immunisatie bij zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap), in het bijzonder voor kinderen met een nog niet volledig ontwikkeld ademhalingsstelsel in de anamnese. Aangezien het profijt van vaccineren in deze groep kinderen groot is, moet de vaccinatie niet onthouden of uitgesteld worden.

Kinderen met een bekende of verdachte immunodeficiëntie

Toediening van RV1 moet worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's.

Interacties

RV1 kan tegelijk worden toegediend met een van de volgende monovalente of combinatievaccins [inclusief hexavalente vaccins (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difterie-

tetanus-hele cel pertussisvaccin (DTPw), difterie-tetanus-acellulaire pertussisvaccin (DTPa), Haemophilus influenzae type-b-vaccin (Hib), geïnactiveerd poliovaccin (IPV), hepatitis-B-vaccin (HBV), pneumokokken conjugaatvaccin en meningokokken serogroep-C-conjugaatvaccin.

Gelijktijdige toediening van Rotarix® en oraal poliovaccin (OPV) beïnvloedt de immuunrespons tegen het polio-antigeen niet. Hoewel de gelijktijdige toediening van OPV mogelijk de immuunrespons op het rotavirusvaccin licht kan verlagen, bleef de klinische bescherming tegen ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis behouden in een klinisch onderzoek waarbij meer dan 4.200 proefpersonen gelijktijdig Rotarix® en OPV kregen toegediend.

Waarschuwingen en voorzorgen

Het vaccin bevat sucrose en sorbitol als hulpstoffen. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie mogen dit vaccin niet toegediend krijgen.

Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van rotavirusvaccin in zuigelingen met gastro-intestinale aandoeningen of een groeiachterstand. Bij zuigelingen met een asymptomatische HIV-infectie of met een HIV-infectie met milde symptomen zijn geen veiligheidsproblemen waargenomen.

Er is een toegenomen kans op intussusceptie meestal binnen 7 dagen na toediening van de eerste injectie. Alertheid is geboden op symptomen van intussusceptie zoals ernstige buikpijn, aanhoudend braken, bloederige ontlasting, een opgezwollen buik en/of hoge koorts. Ouders/verzorgers moet worden geadviseerd om deze symptomen direct te melden aan hun arts.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van rotavirusvaccin als profylaxe na blootstelling.

Voorzichtigheid is geboden met toediening aan zuigelingen met immuungecompromitteerden in hun nabije omgeving (zoals personen met maligniteiten of personen die immunosuppressieve therapie ondergaan), vanwege het risico van overdracht van uitgescheiden vaccinvirus.

Contacten van de recentelijk gevaccineerde moeten hun persoonlijke hygiëne goed in de gaten houden (bijv. handen wassen nadat de luiers van het kind zijn verschoond).

Overig

Het kan zijn dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunreactie wordt bewerkstelligd.

In hoeverre RV1 beschermt tegen andere rotavirusstammen die niet hebben gecirculeerd tijdens klinische studies is momenteel onbekend. Klinische studies waaruit de werkzaamheidsgegevens werden afgeleid zijn in Europa, Centraal- en Zuid-Amerika, Afrika en Azië uitgevoerd.

3.6.1

Discussie

RV1 kan worden gegeven aan premature zuigelingen geboren na ten minste 27 weken zwangerschap in normale dosering.

Gelijktijdige toediening van RV1 met oraal poliovaccin (OPV) verlaagt mogelijk de

immuunrespons op het rotavirusvaccin licht, maar dit is minder relevant omdat alle in Nederland geregistreerde vaccins tegen polio als injectie worden toegediend.²⁷

3.6.2

Conclusie

RV1 is toepasbaar bij de meeste kinderen. Er is een contra-indicatie bij een geschiedenis van, of risico op, intussusceptie, en bij ernstige SCID. Toepassing moet zorgvuldig overwogen worden bij zeer premature kinderen (geboren \leq 28 weken zwangerschap) en bij kinderen met een immunodeficiëntie. RV1 kan gelijktijdig worden toegediend met veel andere vaccins. Alertheid is geboden op symptomen van intussusceptie met name in de eerste week na toediening.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam

<i>humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam</i>	
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	De vaccinatie bestaat uit twee doses. De eerste dosis kan vanaf een leeftijd van 6 weken worden toegediend. Tussen de doses moet een interval van ten minste 4 weken zijn. De vaccinatie moet bij voorkeur vóór de leeftijd van 16 weken afgerond worden, maar uiterlijk voor de leeftijd van 24 weken.


-Borstvoeding kan worden voortgezet tijdens de vaccinatie.

-Er zijn geen beperkingen in consumptie van voedsel of drank door het kind, voor of na de vaccinatie.

3.7.1









Discussie

Onderstaande figuur vat samen het Rijksvaccinatieprogramma voor kinderen.²⁸ Kinderen worden uitgenodigd voor de vaccinaties bij het consultatiebureau.




Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Vaccinatieschema Rijksvaccinatieprogramma

Fase 1	Inenting 1	Inenting 2	Fase 2	Inenting 1	Inenting 2
 6-9 weken	DKTP Hib HepB	Pneu	 4 jaar	DKTP	
 3 maanden	DKTP Hib HepB				
 4 maanden	DKTP Hib HepB	Pneu	 9 jaar	DTP	BMR
 11 maanden	DKTP Hib HepB	Pneu			
 14 maanden	BMR	MenC	 12 jaar	HPV*	HPV * (6 maanden later)

Betekenis afkortingen

D	Difterie	HepB	Hepatitis B	MenC	Meningokokken C
K	Kinkhoest	Pneu	Pneumokokken	HPV	Humaan Papillomavirus
T	Tetanus	B	Bof	*	Alleen voor meisjes
P	Polio	M	Mazelen		
Hib	Haemophilus influenzae type b	R	Rodehond		



Het tweemaalige toedieningsschema van RV1 past bij bestaande vaccinatiemomenten in het Rijksvaccinatieprogramma, t.w. drie vaccinatiemomenten op de leeftijd 6-9 weken tot en met 4 maanden.

3.7.2

Conclusie

Het gebruiksgemak van RV1 is acceptabel.

3.8

Eindconclusie

Er is vertrouwen in het gunstige effect van RV1, namelijk verlaging van de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis vergeleken met placebo of geen vaccinatie, tot ongeveer de leeftijd van 2,5 jaar. Het absolute effect is geschat op 553 minder per 100.000 kinderen (van 495 minder tot 585 minder). Dit zou enkele duizenden ziekenhuisopnames per jaar kunnen besparen. Mogelijk houdt het effect aan tot de leeftijd van 3,5 jaar. Op basis van de gehanteerde methodologie kan geconcludeerd worden dat RV1 mogelijk niet of nauwelijks de kans op intussusceptie verlaagt, maar het zou de kans ook kunnen verhogen met name in de dagen vlak na vaccinatie. RV1 verhoogt mogelijk niet of nauwelijks de kans op overlijden, maar zou het ook kunnen verlagen. Het veiligheidsprofiel van RV1 is acceptabel evenals de toepasbaarheid. De ervaring is ruim: het is meer dan 10 jaar op de markt. Het gebruiksgemak is acceptabel mede omdat het vaccinatieschema zou passen bij bestaande vaccinatiemomenten in het Rijksvaccinatieprogramma.

Bij de beoordeling van RV1 in 2007 vond CVZ ook dat het vaccin effectief is in het verlagen van het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis. In absolute zin vond CVZ het effect echter bescheiden, omdat het aantal ernstige gevallen van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis in Nederland klein is en de gevolgen ervan over het algemeen beperkt zijn. CVZ vond verder dat er geen sprake was van een significante invloed op de afname van mortaliteit, en dat daarom het effect van een vaccinatie op individueel niveau weinig klinisch relevant was.

Het bewijs in dit rapport over gunstige en ongunstige effecten, toepasbaarheid en gebruiksgemak van RV1 is in lijn met dat van CVZ in 2007. De ervaring met RV1 (op wereldniveau) is inmiddels ruim. Het ligt nog steeds niet voor de hand om RV1 op te nemen in het GVS volgens de geregistreerde indicatie, die in feite overeenkomt met universele massa vaccinatie. Zoals CVZ al in 2007 schreef: het GVS geen geëigend instrument is voor grootschalige collectieve preventie gebaseerd op leeftijd. Mogelijk is RV1 wel een kandidaat voor opname in een ander instrument voor grootschalige collectieve preventie, zoals het Rijksvaccinatieprogramma.

Het GVS biedt wel ruimte voor geïndiceerde preventie. Een voorbeeld zou kunnen zijn RV1 voor kinderen met een verhoogd risico op ernstige gevolgen van rotavirus gastro-enteritis. Echter, op dit moment kan niet met enige zekerheid geconcludeerd worden of RV1 meer oplevert bij hoogrisicogroepen dan bij kinderen in het algemeen. Als het vaccin even werkzaam is bij hoogrisicogroepen als bij kinderen in het algemeen (dezelfde relatieve risicoreductie), zal het bij hoogrisico groepen een groter absolute effect hebben (lager number needed to vaccinate), in ieder geval op het voorkomen van ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. Daar komt bij dat ziekenhuisopnames bij de hoogrisicogroepen langer duren en meer kosten dan ziekenhuisopnames bij kinderen die gezond waren vóór de rotavirus infectie.

Concluderend, het lijkt ongepast om RV1 op te nemen in het GVS voor vaccinatie van kinderen in het algemeen. Op dit moment is er onvoldoende bewijs om RV1 op te nemen in het GVS als geïndiceerde preventie voor hoogrisicogroepen.

Tot slot, als bijdrage aan het beantwoorden van de vragen gesteld door Minister, concludeert het Zorginstituut het volgende.

a) Vaccinatie van alle kinderen met RV1 zou leiden tot beperkte gezondheidswinst vanuit individueel perspectief.

RV1 verlaagt de absolute kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis van ongeveer 0,6% naar 0,1%. De ongunstige effecten van RV1 zijn overigens beperkt.

b) De kwaliteit van het bewijs laat niet toe om met vertrouwen een uitspraak te kunnen doen over de vraag of specifieke groepen meer baat zullen hebben bij vaccinatie dan andere.

Er is geen informatie over het effect van RV1 is bij kinderen met laag geboortegewicht of congenitale afwijkingen. Bij prematuren valt het effect van RV1 op mortaliteit mogelijk samen met het effect in de algemene populatie. Als wordt uitgegaan van gelijke werkzaamheid is een hoger absoluut effect te verwachten bij hoogrisicogroepen, in ieder geval wat betreft risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus.

c) RV1 is in principe inzetbaar bij kinderen in het algemeen

De toepasbaarheid is acceptabel en er is ruime ervaring met het product.

d) Er zijn bij gebruik volgens het label, geen aspecten van RV1, zoals samenstelling, dosis of moment van toediening die invloed kunnen hebben op de te verwachten gezondheidswinst.

Het gebruiksgemak van RV1 is acceptabel, onder andere vanwege overeenkomst met vaccinatiemomenten in het Rijksvaccinatieprogramma.

4 Literatuur

1. College voor Zorgverzekeringen. Rotavirusvaccin (Rotarix) bij immunisatie van zuigelingen tegen gastro-enteritis. 2007. Geraadpleegd in January 2017 via <http://bit.ly/2m0mfGS>.
2. College voor Zorgverzekeringen. Van preventie verzekerd. 2007. Geraadpleegd in January 2017 via <http://bit.ly/2ml5AjU>.
3. WHO. Rotavirus vaccines: WHO position paper January 2013. World Health Organisation, 2013. Geraadpleegd in January 2017 via <http://tinyurl.com/z2wbwl3>.
4. RIVM. LCI-richtlijn Rotavirus. 2016. Geraadpleegd in January 2017 via <http://tinyurl.com/hemkvey>.
5. EuroRotaNet. EuroRotaNet: Annual report 2015. 2016. Geraadpleegd in January 2017 via [www.eurorota.net/download.php?file=EuroRotaNet Annual report 2015.pdf](http://www.eurorota.net/download.php?file=EuroRotaNet%20Annual%20report%202015.pdf).
6. Bruijning-Verhagen P, Mangen MJ, Felderhof M, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med* 2013;11:112.
7. Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008521.
8. Hahne S, Hooiveld M, Vennema H, et al. Exceptionally low rotavirus incidence in the Netherlands in 2013/14 in the absence of rotavirus vaccination. *Euro Surveill* 2014;19:pii: 20945.
9. Bijkerk P, de Gier DRE, Nijsten JW, Duijster LC, Soetens SJM, Hahné S. State of Infectious Diseases in the Netherlands, 2015. RIVM 2017;
10. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus 73 vaccination in infancy [draft scientific advice]. ECDC 2016;
11. Verberk JDM, Bruijning-Verhagen P, de Melker HE. Rotavirus in the Netherlands: Background Information for the Health Council. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment, 2017.
12. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.
13. Vesikari T, Van DP, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:615-8.
14. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
15. Gezondheidsraad. Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie. publicatienr. 2013/21, 2013. Geraadpleegd in January 2017 via <http://bit.ly/2lGB1Br>.
16. EMA. Rotarix. Samenvatting van de productkenmerken. 2016. Geraadpleegd in February 2017 via <http://tinyurl.com/zhuvn7p>.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness of rotavirus vaccination - Generic study protocol for retrospective case control studies based on computerised databases. 2013;
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness of rotavirus vaccination. Generic study protocol for retrospective cohort studies based on

- computerised databases. Stockholm, 2013. Geraadpleegd in January 2017 via <http://tinyurl.com/z6l8ldx>.
19. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine* 2015;33:2097-107.
 20. Aslan A, Kurugol Z, Cetin H, et al. Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:332-7.
 21. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:957-84.
 22. Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine* 2012;30:4552-7.
 23. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:487-93.
 24. Centraal Bureau voor de Statistiek. Sterfte; kinderen tot 5 jaar naar diverse kenmerken, 1996-2014. 2016. Geraadpleegd in May 2017 via <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=60026ned&D1=38-150,177,184&D2=I&HDR=T&STB=G1&VW=T>.
 25. Clark A, Jit M, Andrews N, et al. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine* 2014;32:3604-10.
 26. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Rotavirus vaccin. Rotarix. 2017. Geraadpleegd in April 2017 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/rotavirus_vaccin.
 27. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank [poliomyelitis]. College ter beoordeling van geneesmiddelen, 2017. Geraadpleegd in April 2017 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:SESSION:PO_DOMAIN,PO_LANG:H,NL met zoekterm 'poliomyelitis'.
 28. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Vaccinaties voor baby's van 6-9 weken, 3, 4 en 10-11 maanden. Rijksvaccinatieprogramma. 2015. Geraadpleegd in April 2017 via <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=2cef78b8-bb1f-47a8-88d2-480fcded3aee&type=org&disposition=inline>.
 29. Koch J, Wichmann O, Remschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, et al. Appendixes to Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt*; 56, 2013. Geraadpleegd in March 2017 via <http://tinyurl.com/zuwvcha>.
 30. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine* 2015;33:2097-107.
 31. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy [draft scientific advice]. ECDC Stockholm, 2016. Geraadpleegd in January 2017
 32. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
 33. Buyse H, Vinals C, Karkada N, et al. The human rotavirus vaccine Rotarix in infants: an integrated analysis of safety and reactogenicity. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:19-24.
 34. Lau YL, Nelson EA, Poon KH, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Hong Kong children up to three years of age: a randomized, controlled trial. *Vaccine* 2013;31:2253-9.
 35. Zickafoose JS, Benneyworth BD, Riebschleger MP, et al. Hospitalizations for intussusception before and after the reintroduction of rotavirus vaccine in the United

- States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:350-5.
36. Oishi T, Taguchi T, Nakano T, et al. The occurrence of severe rotavirus gastroenteritis in children under 3 years of age before and after the introduction of rotavirus vaccine: a prospective observational study in three pediatric clinics in Shibata City, Niigata Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:304-6.
37. Yen C, Tate JE, Steiner CA, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *J Infect Dis* 2012;206:41-8.
38. Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, et al. Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015;61:1792-9.
39. Loughlin J, Mast TC, Doherty MC, et al. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:292-6.
40. Markkula J, Markkula J, Hemming-Harlow M, et al. Rotavirus epidemiology 5-6 years after universal rotavirus vaccination: persistent rotavirus activity in older children and elderly. *Infect Dis (Lond)* 2017;aheadofprint Jan 9.
41. Gimenez Sanchez F, Nogueira EJ, Sanchez Forte M, et al. Impact of vaccination uptake on hospitalizations due to rotavirus acute gastroenteritis in 2 different socioeconomic areas of Spain. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1035-9.
42. 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. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1626-33.
43. Grant LR, Watt JP, Weatherholtz RC, et al. Efficacy of a pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:184-8.
44. Muhsen K, Kassem E, Rubenstein U, et al. Incidence of rotavirus gastroenteritis hospitalizations and genotypes, before and five years after introducing universal immunization in Israel. *Vaccine* 2016;34:5916-22.
45. Perez-Vilar S, Diez-Domingo J, Lopez-Lacort M, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines, licensed but not funded, against rotavirus hospitalizations in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis* 2015;15:92.
46. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012;345:e4752.
47. Marlow R, Muir P, Vipond B, et al. Assessing the impacts of the first year of rotavirus vaccination in the United Kingdom. *Euro Surveill* 2015;20:30077.
48. Forrest R, Forrest R, Jones L, et al. Impact of the introduction of rotavirus vaccination on paediatric hospital admissions, Lothian, Scotland: a retrospective observational study. *Arch Dis Child* 2016;aheadofprint Nov 2.
49. Gosselin V, Petit G, Gagneur A, et al. Trends in severe gastroenteritis among young children according to socio-economic characteristics before and after implementation of a rotavirus vaccination program in Quebec. *Can J Public Health* 2016;107:e161-e167.
50. Hungerford D, Read JM, Cooke RPD, et al. Early impact of rotavirus vaccination in a large paediatric hospital in the UK. *J Hosp Infect* 2016;93:117-20.
51. Standaert B, Strens D, Alwan A, et al. Medium- to Long-Term Impact of Rotavirus Vaccination on Hospital Care in Belgium: A 7-Year Follow-Up of the Rotavirus Belgium Impact Study (RotaBIS). *Infect Dis Ther* 2016;5:31-44.
52. Thomas SL, Walker JL, Fenty J, et al. Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine* 2017;35:680-6.
53. Uhlig U, Kostev K, Schuster V, et al. Impact of rotavirus vaccination in Germany: rotavirus surveillance, hospitalization, side effects and comparison of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e299-e304.

54. Bruijning-Verhagen PCJL, Bonten MJM. Rotavirusvaccinatie: prioriteit voor hoog-risicokinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013;157:A6673.
55. Kilich E, Sadarangani M. Use of rotavirus vaccines in preterm babies on the neonatal unit. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1463-5.
56. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e1555-e1560.
57. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1099-104.
58. Roue JM, Nowak E, Le Gal G, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21:1404-9.
59. Thrall S, Doll MK, Nhan C, et al. Evaluation of pentavalent rotavirus vaccination in neonatal intensive care units. *Vaccine* 2015;33:5095-102.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Soares-Weiser 2012 ⁷	Systematische review van RCTs, meeste ≤ 2 jaar follow-up	Zh opname t.g.v. RV 1 ^e jaar n=39.260, 2 ^e jaar n=32.183; Intussusceptie n=91.832; mortaliteit n=93.321; RVGE ongeacht ernst n=7293	Gezonde kinderen; 1 studie met prematuren (Omenaca 2012; wordt apart besproken in dit rapport)	RV1 vs placebo	Ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus, intussusceptie, mortaliteit, rotavirus gastroenteritis ongeacht ernst	AMSTAR 11/11
Koch 2013 ^{21,29}	Systematische review van RCTs		Gezonde kinderen < 5 jaar	vóór vs na invoering RV1	nosocomiale infecties met RV	AMSTAR 7/11 Bevat geen bruikbaar bewijs voor dit rapport.
Phua 2012 ²²	RCT, 3 jaar	n=8407 (PP)	Gezonde kinderen	RV1 vs placebo	Ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus; intussusceptie.	Gegevens over 3 ^e jaar geëxtraheerd in GRADE tabel. (Gegevens tot 2 jaar staan vermeld in Soares-Weiser 2012.)
<i>Hoogrisico groepen</i>						

Omenaca 2012 ²³	RCT, follow-up 30 tot 83 dagen na laatste dosis	Premature kinderen, n=1009	Prematuren. Geëxcludeerd kinderen met congenitale afwijkingen	RV1 vs placebo	Intussusceptie; mortaliteit	Risico op bias en uitkomsten overgenomen uit Soares-Weiser 2012.
-------------------------------	---	-------------------------------	--	----------------	--------------------------------	--

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
<i>Universele vaccinatie</i>	
Karafillakis 2015 ³⁰	Systematische review met AMSTAR score 5/11; wel gebruikt als achtergrond
ECDC 2016 ³¹	Systematische review met AMSTAR score 3/11; wel gebruikt als achtergrond
Verberk 2017 ¹¹	Rapport met AMSTAR score 0/11; wel gebruikt als achtergrond
Vesikari 2015 ³²	Niet-systematische review; wel gebruikt als achtergrond
Buyse ³³	Niet systematisch review veiligheid RV1; alle relevante referenties al beschreven in Cochrane review
Lau 2013 ³⁴	Subpopulatie van de patiënten in Phua 2012 ;geen extra bruikbare informatie
Zickafoose 2012 ³⁵	RV1 en RV5 gezamenlijk geanalyseerd
Oishi 2014 ³⁶	RV1 en RV5 gezamenlijk geanalyseerd
Yen 2012 ³⁷	RV1 en RV5 gezamenlijk geanalyseerd
Payne 2015 ³⁸	Ziekenhuisopname en spoedeisende hulp bij elkaar genomen
Loughlin 2012 ³⁹	Alleen RV5
Markkula 2017 ⁴⁰	Alleen RV5
Gimenez Sanchez 2016 ⁴¹	Alleen RV5
Iwata 2013 ⁴²	Alleen RV5
Grant 2012 ⁴³	Alleen RV5
Muhsen 2016 ⁴⁴	Alleen RV5
Perez-Villar 2015 ⁴⁵	Rapporteert RV1 en RV5 apart maar geen risk ratio of relatief risico te berekenen

Braeckman 2017 ⁴⁶	Case control op algemene populatie
Marlow 2015 ⁴⁷	Effectiviteit maar 1 jaar follow-up
Forrest 2016 ⁴⁸	Effectiviteit maar slechts 2 seizoenen follow-up (voor ziekenhuisopname)
Gosselin 2016 ⁴⁹	Effectiviteit maar slechts 2 seizoenen follow-up
Hungerford 2016 ⁵⁰	Effectiviteit maar slechts 2 seizoenen follow-up
Standaert 2016 ⁵¹	Effectiviteit met uitkomstmaat aantal positieve RV testen; onduidelijk of alle kinderen opgenomen in ziekenhuis
Thomas 2017 ⁵²	Effectiviteit acute gastro-enteritis in het algemeen
Uhlig 2014 ⁵³	Effectiviteit; voor ziekenhuisopnames RV1 en RV5 samengenomen
<i>Hoogrisicio groepen</i>	
Bruijning-Verhagen 2013 (NTvG) ⁵⁴	opinie
Kilich 2016 ⁵⁵	editorial
Vesikari 2014 ¹⁴	Niet-systematische review; wel als achtergrond
Bruijning-Verhagen 2013 ⁶	Kosteneffectiviteitsmodel; wel gebruikt als achtergrondinformatie
Monk 2014 ⁵⁶	Cohortonderzoek met korte observatieperiode (15 dagen na vaccinatie) zonder systematische diagnostiek op rotavirus
Goveia 2007 ⁵⁷	RV5
Roué 2014 ⁵⁸	RV5
Thrall 2015 ⁵⁹	RV5

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ¹⁶		Samenvatting van de productkenmerken humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam
EMA / CBG		European Public Assessment Report (EPAR) humaan rotavirus, monovalent, levend geattenuerd, RIX4414 Stam

Bijlage 4: Search strategieën en flow charts

Effectiviteit van vaccinatie met het Rotavirus-vaccin

1- Searchdatum: 27-02-2017

Medline (Pubmed)

("rotavirus vaccines"[MeSH] OR ("rotavirus"[tiab] AND ("vaccine"[tiab] OR "vaccines"[tiab] OR vaccination[tiab])) OR "Rotarix"[tiab] OR "RotaTeq"[tiab] OR "RV1"[tiab] OR "RV5"[tiab] OR "RV vaccine"[tiab])

NOT

("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])

Limit: vanaf 2012/05

Resultaat: 1445 referenties

- RCT's: 48 refs

- AND observat*[tiab] 40 refs

- AND "treatment outcome"[mesh] 44 refs

- NOT medline[sb] 368 refs. (= nog niet geïndexeerde artikelen)

(deze allemaal gescreend)

("Rotavirus Vaccines"[MESH]

AND

("epidemiology" [Subheading:NoExp] OR "prevention and control" [Subheading])

NOT

("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])

NOT

"randomized controlled trial"[pt]

Resultaat: 492 referenties

- AND effect*[tiab]

Limit: vanaf 2014

Resultaat: 153 refs.

Inclusie: effectiviteit (opname in ziekenhuis), vergelijkende studies, kinderen

Exclusie: low-income countries, bijwerkingen, SES

2- Searchdatum 3-3-2017

Toelichting: de eerste search was vanaf mei 2005. De Cochrane review is gebaseerd op een search in januari 2005. Onderstaande, aanvullende search gedaan voor de tussenliggende maanden.

Medline (Pubmed)

("rotavirus vaccines"[MeSH] OR ("rotavirus"[tiab] AND ("vaccine"[tiab] OR "vaccines"[tiab] OR vaccination[tiab])) OR "Rotarix"[tiab] OR "RotaTeq"[tiab] OR "RV1"[tiab] OR "RV5"[tiab] OR "RV vaccine"[tiab])

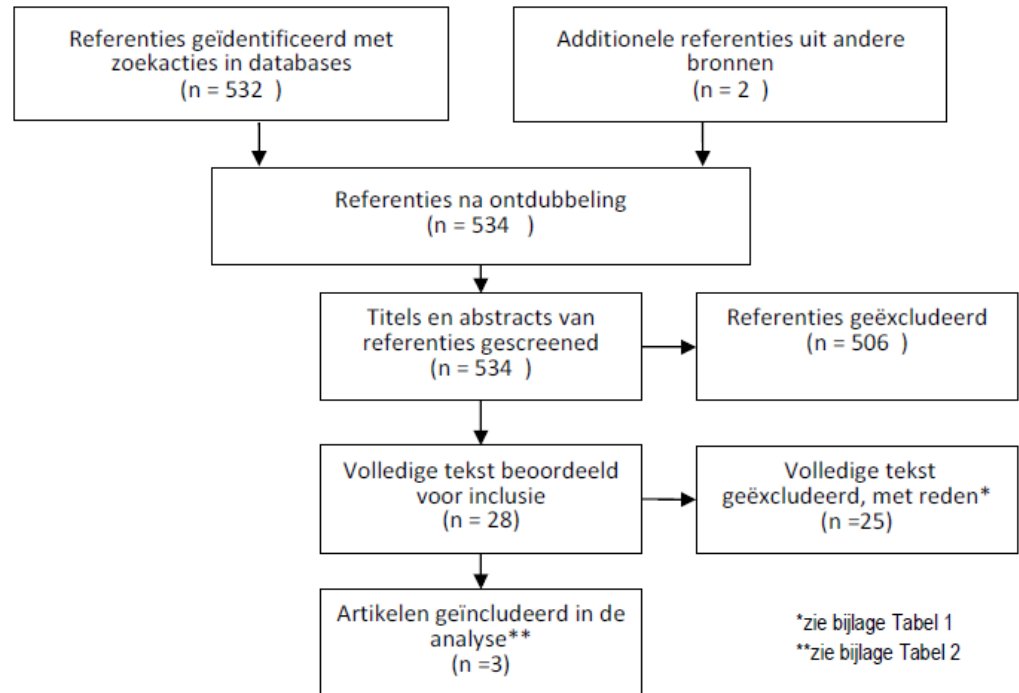
NOT

("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])

Limiet: 2012/01/01 tot 2012/05/01

Resultaat: 161 referenties, waarvan 11 additioneel aan de eerste search en mogelijk relevant

Flow chart effectiviteit van universele vaccinatie met RV1

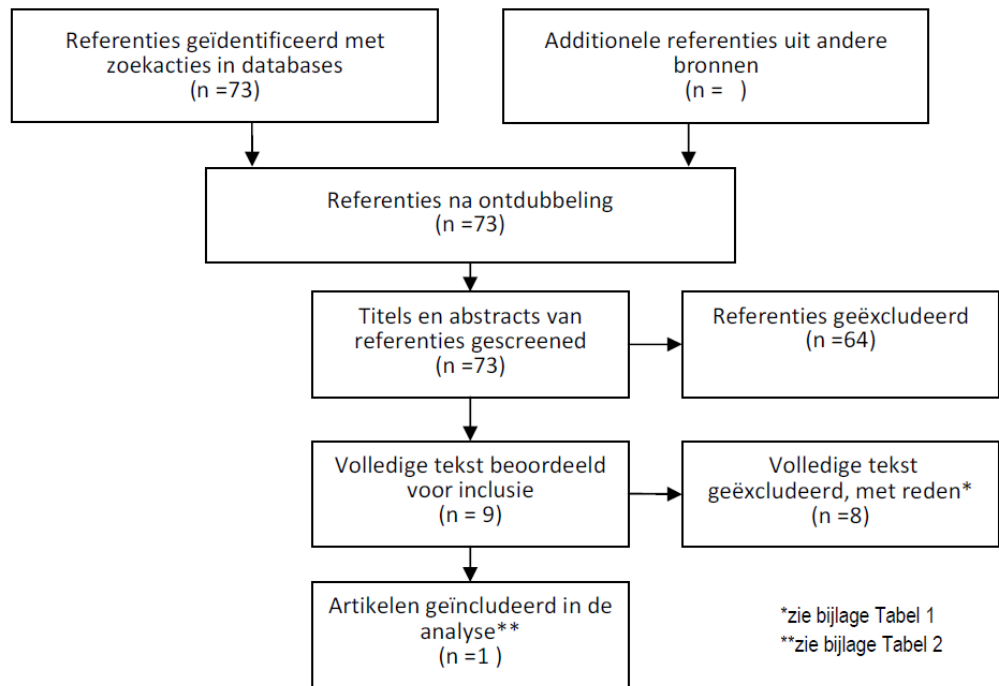


Vaccinatie met RV1 in hoog risico groepen

Searchdatum: 21-02-2017

((high-risk[tiab] AND (infant*[tiab] OR paediatr*[tiab] OR pediater*[tiab])) OR "risk-group" OR "risk-groups" OR congenital[tiab] OR "Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "low birth weight"[tiab] OR "Premature Birth"[Mesh] OR preterm[tiab] OR prematur*[tiab]) AND ("rotavirus vaccines"[MeSH] OR ("rotavirus"[tiab] AND ("vaccine"[tiab] OR "vaccines"[tiab] OR vaccination[tiab])) OR "Rotarix"[tiab] OR "RotaTeq"[tiab] OR "RV1"[tiab] OR "RV5"[tiab]))

Flow chart voor searches op vaccinatie van hoogrisico groepen met RV1



Bijlage 5: Risk of bias

Phua 2012²²

Bias	Author's judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Infants were enrolled by the investigators and randomized (blockingscheme – 1:1) into two treatment groups using GlaxoSmithKline's(GSK) central internet based randomization system (SBIR).
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The study personnel who generated the randomization sequence werenot involved in administration of the intervention.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	The parents or guardians of subjects, study personnel, and investigatorswere blinded for the allocated treatment.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	The parents or guardians of subjects, study personnel, and investigatorswere blinded for the allocated treatment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Vergelijkbare uitval in beide armen: enrolled in 3e jaar RV1 4359, placebo 4328; completed 3e jaar RV1 4272, placebo 4226; efficacy ATP (=PP) RV1 4222, placebo 4185
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Serious adverse events (SAEs) were followed throughout thefirst two years of the study but during the third year of followup, only safety data considered by the investigators as unusual orpotentially study-related were reported
Other bias	Unclear risk	GlaxoSmithKline Biologicals was the funding sourceand was involved in all stages of the study conduct and analysis. GSKBiologicals also funded all costs associated with the developmentand the publishing of the present manuscript.

Omenaca 2012²³

Bias	Author's judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated block randomizations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	"Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)", no further information
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	"Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)", no further information
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Computer generated block randomizations
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All expected outcomes included
Other bias	Unclear risk	Sponsor: GlaxoSmithKline

Gerandomiseerde studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Omenaca 2012	+	?	?	?	+	+	?
Phua 2012	+	+	+	+	+	?	?



Zorginstituut Nederland

Farmaco-Economisch rapport voor humaan rotavirus, monovalent (Rotarix®) als actieve immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirusinfectie

Als onderdeel van de gezamenlijke advisering van het Zorginstituut en de Gezondheidsraad over vaccinaties

Datum 20 juli 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016082056
Volgnummer	2017002961
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	GlaxoSmithKline BV

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—11
1.4	Ziektebelasting—12
1.5	Onderzoeksvraag—12
2	Methoden—13
2.1	Literatuurstudie—13
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—17
2.3	Analyse techniek—17
2.4	Inputgegevens—20
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—26
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—31
3.1	Budget impact beide vaccinatiestrategieën—31
3.2	Incrementele en totale effecten—31
3.3	Incrementele en totale kosten—32
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—32
3.5	Gevoeligheidsanalyses—33
4	Discussie en Conclusies—37
5	Literatuur—39

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van rotavirusvaccinatie (Rotarix®), in het kader van een evaluatie door de Gezondheidsraad en Zorginstituut Nederland van de geschiktheid van een dergelijk vaccin voor verzekering of publieke financiering. Als onderdeel hiervan toets het Zorginstituut of opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) eventueel aan de orde kan zijn. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Rotavirusvaccinatie (Rotarix®) is geïndiceerd voor de preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis bij kinderen tot een leeftijd van 5 jaar. Vergoeding is aangevraagd voor de preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde ten opzichte van geen vaccinatie geconcludeerd voor de preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een population model gecombineerd met een beslisboom. De studieresultaten gemeten over een periode van 3 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 10 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is 10 jaar, waarbij de kinderen gevolgd worden tot ze 5 jaar oud zijn. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is rotavirusvaccinatie (twee strategieën, zijnde universele vaccinatie of alleen de risicogroepen) vergeleken met geen vaccinatie, wat de huidige praktijk is.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De indiener rapporteert een gemiddelde gezondheidswinst van 0,00104 QALY per patiënt en 187,54 QALY voor het gehele geboortecohort door inzet van rotavirusvaccinatie bij een universele vaccinatiestrategie, rekening houdend met een effect van groepsbescherming van 50%. De gemiddelde gezondheidswinst is 0,0069 QALY per patiënt en 100,12 QALY voor het gehele geboortecohort ten opzichte van geen vaccinatie bij de strategie waarin alleen de hoog risico populatie wordt gevaccineerd. De indiener geeft daarnaast aan dat het aantal ziekenhuisopnames met 93% afneemt naar 307 opnames bij de universele vaccinatiestrategie. Bij vaccinatie van alleen de risicogroepen neemt het aantal ziekenhuisopnames af met 79% naar 99 opnames.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt

bedragen €10,82 voor de universele vaccinatiestrategie met 50% groepsbescherming ten opzichte van geen vaccinatie. Voor het gehele geboortecohort zijn de incrementele kosten €1.947.858. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €27,14 voor de hoog risico populatie ten opzichte van geen vaccinatie. Voor het gehele cohort met de hoog risico populatie zijn de incrementele kosten €393.531.

Kosteneffectiviteit

De indiener rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €10.386 per QALY voor de universele vaccinatiestrategie (met 50% groepsbescherming), €15.888 per QALY voor de universele vaccinatiestrategie zonder groepsbescherming en van €3.931 per QALY voor de hoog risico populatie ten opzichte van geen vaccinatie.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie op de parameter 'kosten van vaccin per dosis'. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn 'kosten van hospitalisatie', 'discount kosten', en 'Vaccin efficacy opname in ziekenhuis'.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat vaccinatie tegen rotavirus kosteneffectief is ten opzichte van geen vaccinatie bij een referentiewaarde van €20.000/QALY ongeveer 100% is. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties die de fabrikant deed was €10.815/QALY voor de universele vaccinatiestrategie en €4.599/QALY voor de vaccinatie van hoog risicogroepen, dus voor beide groepen een hogere ICER dan in de deterministische analyse.

Eindconclusie

De indiener claimt dat vaccinatie tegen rotavirus een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van de preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van rotavirusvaccinatie ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis van voldoende methodologische kwaliteit is. Echter het Zorginstituut heeft twijfels over deze door de indiener berekende ICERs vanwege het verschil met eerdere gepubliceerde Nederlandse studies. Volgens de indiener is dit mede het gevolg van een lagere vaccinprijs, andere disconctratio, meenemen van groepsbescherming van 50% in de berekening en het maatschappelijk perspectief. Het Zorginstituut merkt daarnaast op dat er hogere disutiliteiten zijn gebruikt en het niet inzichtelijk is hoe de levensverwachting van zuigelingen die sterven als gevolg van rotavirusinfectie is verwerkt in het model. Daarnaast is ook de efficacy van het vaccin voor de milde en matige aan rotavirusinfectie gerelateerde events aan de hoge kant. Waaruit blijkt hoe gevoelig de uitkomst van de modelmatige analyse voor het variëren van een aantal onzekere factoren. Om die reden heeft het Zorginstituut een eigen analyse toegevoegd, mede om de uitkomsten van de analyse beter te kunnen vergelijken met eerdere Nederlandse analyses en die van andere vergelijkbare producten. Als er geen groepsbescherming wordt meegenomen en er geen gebruik wordt gemaakt van de hogere disutiliteiten dan stijgt de ICER naar €23.495/QALY.

Het Zorginstituut heeft de volgende opmerkingen bij de aannames en de daaropvolgende analyse:

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
De disutiliteiten die door de indiener in het model zijn toegepast komen niet overeen met diegene die genoemd worden in het dossier. De gebruikte disutiliteiten zijn hoger dan de disutiliteiten die het Zorginstituut als meer realistisch beschouwt op basis van beschikbare literatuur?
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - Verschillende parameters in de gevoeligheidsanalyse worden alleen enkelzijdig meegenomen, dat wil zeggen dat de base-case waarden de minimale of de maximale waarden is in de gevoeligheidsanalyse. Hierdoor is er minder inzicht in de invloed van de onzekerheid rondom die specifieke parameters.

Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €20.000/QALY dan de kans dat rotavirusvaccinatie met Rotarix® ten opzichte van geen vaccinatie kosteneffectief is volgens de analyse van de indiener 100%. Echter het Zorginstituut kan zich niet vinden in de waarden van een aantal parameters in de base-case analyse en denkt dat de daadwerkelijke ICER boven de €20.000 ligt.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 juni 2017.

Afkortingen

DTP	Difterie, Tetanus, Polio
RV	rotavirus
ICER	Incremental Cost-Effectiveness ratio (incrementele kosteneffectiviteitsratio)
QALY	Quality adjusted life years
TVS	Targeted vaccine strategy (vaccinatie van hoog risico groepen)
UMV	Universal mass vaccination (nationaal immunisatie programma)
VE	Vaccine efficacy

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit van rotavirusvaccinatie (Rotarix®), in het kader van een evaluatie door de Gezondheidsraad en Zorginstituut Nederland van de geschiktheid van een dergelijk vaccin voor verzekering of publieke financiering. Als onderdeel hiervan toets het Zorginstituut of opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) eventueel aan de orde kan zijn. De toetsing betreft de therapeutische waardebepaling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van rotavirusvaccinatie (Rotarix®) voor de preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij de populatie met de geregistreerde indicatie voor rotavirusvaccinatie. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "actieve immunisatie van kinderen tussen de 6 en 24 weken voor de preventie van gastro-enteritis als gevolg van infectie met rotavirus".

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Besmetting met het rotavirus is de meest voorkomende oorzaak van ernstige acute gastro-enteritis bij kinderen jonger dan 5 jaar. Rotavirus wordt gemakkelijk overgedragen via de fecale-orale route. De meest voorkomende symptomen van door rotavirus veroorzaakte acute gastro-enteritis zijn diarree, braken en koorts. Braken duurt ongeveer 1 of 2 dagen en bij de meeste kinderen niet langer dan 3 dagen. Diarree houdt ongeveer 5 tot 7 dagen aan en niet langer dan 2 weken. Deze symptomen zorgen voor angst en bezorgdheid bij familieleden en verzorgers.

1.3 **Epidemiologie**

De incidentie van rotavirus varieert per jaar en gedurende het jaar, met meer gevallen van rotavirus in de wintermaanden. De gemiddelde incidentie is geschat op 88 per 10.000 in de totale Nederlandse populatie wat resulteert in ongeveer 75.000 gevallen per jaar.¹ Door rotavirus geïnduceerde acute gastro-enteritis komt het meest voor bij zuigelingen en jonge kinderen met een gemiddelde incidentie van respectievelijk 589 en 337 per 10.000.¹ In deze leeftijdsgroepen bezoekt ongeveer 20% van de geïnfecteerden de huisarts en daarvan wordt ongeveer 50% opgenomen in het ziekenhuis vanwege uitdroging.¹ Door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis komt ook voor bij ouderen, maar daar zijn minder gegevens over

beschikbaar. Echter de afgelopen jaren was de incidentie van rotavirus lager dan daarvoor waardoor ook het aantal bezoeken aan de huisarts en ziekenhuisopnames als gevolg van rotavirus is afgenomen.

Binnen de groep zuigelingen is er ook een groep kinderen met een hoger risico door een lagere weerstand. De omvang van deze groep wordt in een studie van Bruijning et al.¹ op ongeveer 8% geschat van de zuigelingen oftewel ongeveer 15.000 zuigelingen. Deze groep bestaat uit prematuren (jonger dan 36 weken), zuigelingen met een laag geboortegewicht (onder 2500 gram) en zuigelingen met complexe chronische aandoeningen.

1.4 Ziekte­last

De definitie van ziekte­last die hier gehanteerd wordt is de impact op kwaliteit van leven en overleving. De impact op verschillende klinische uitkomstmaten of economische impact van een ziekte wordt elders in dit rapport besproken.

De ziekte­last of het aantal te voorkomen ziekte­gevallen verschilt tussen de twee vaccinatie­strategieën. Zonder vaccinatie zijn er bij de hoog risico populatie (TVS) vaccinatie­strategie 8.700 gevallen van rotavirus en in de totale populatie (UMV) gaat het om 74.000 gevallen. Dit komt neer op een verlies van 123 QALYs in de hoog risicogroep en 288 QALYs in de totale populatie (geen discounting). De bijbehorende kosten vanuit maatschappelijk perspectief zijn daarbij €2,7 en €19,2 miljoen voor respectief de gehele populatie en de hoog risico populatie.

Aangezien het bij de universele vaccinatie­strategie gaat om vaccinatie van in principe gezonde zuigelingen is er sprake van een gemiddeld lage ziekte­last. Daarnaast is het ook niet van tevoren te voorspellen welke zuigelingen profijt zullen hebben van de vaccinatie. Vanwege de preventieve aard van de vaccinatie is er sprake van een lage ziekte­last met als gevolg ook de laagste referentiewaarde van €20.000/QALY.

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van rotavirusvaccinatie in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in rotavirusvaccinatie in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van rotavirusvaccinatie ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 **Literatuurstudie**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van Belgische en Britse follow-up data.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane. De indiener geeft niet aan wanneer deze is uitgevoerd, maar waarschijnlijk in november 2016. De volgende zoektermen werden gebruikt: RV AND vaccination AND cost-effectiveness OR cost-utility AND Netherlands. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabel 1 geeft weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeksoptzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
Veskari et al., 2007 ²	Fase III gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde RCT in 6 Europese landen	3.394	Kinderen tussen de leeftijd van 6-14 weken	Rotarix versus placebo	57 maanden	Efficacy tegen door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis van enige ernst
Lau et al., 2013 ³	Fase III gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde RCT	3.025	Kinderen tussen 3-12 weken gevaccineerd op 2 en 4 maanden in combinatie met Infanrix IPV/Hib	Rotarix versus placebo (1:1)	3 jaar	Efficacy tegen door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis vanaf 2 weken na eerste dosering tot de leeftijd van 2 jaar
Phua et al., 2009 ⁴ en 2012 ⁴	Fase III gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde RCT	10.708	Kinderen tussen 6-17 weken gevaccineerd op hetzelfde moment als andere vaccinaties	Rotarix versus placebo (1:1)	In totaal 3 jaar	Efficacy tegen ernstige door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

Voor beide alternatieven (vaccinatie gehele populatie of alleen hoog risico populatie) is de vergelijkende behandeling de huidige situatie. Dit is momenteel voor beide groepen geen vaccinatie.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

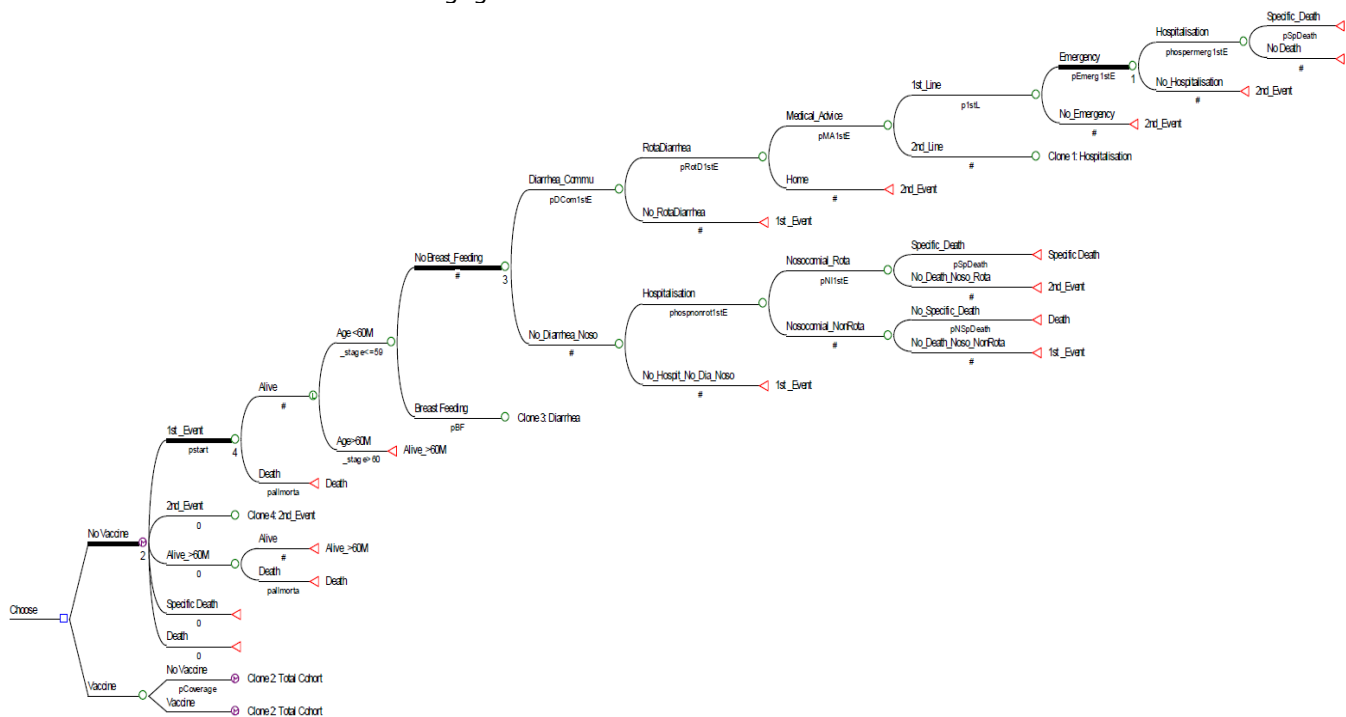
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke therapeutische waarde met een ander middel volstaat ook een kostenminimalisatieanalyse (KMA).

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met rotavirusvaccinatie aan te kunnen tonen.

Economisch model

Modelstructuur

De economische evaluatie is uitgevoerd middels een semi-dynamische populatie model gecombineerd met een beslisboom. Dit omdat de kansen zijn aangepast over de tijd (elke 6 maanden) maar zonder gebruik te maken van een regressiemodel met een tijdsafhankelijke vergelijking. Hiervoor zijn praktijkdata uit Belgische en Britse follow-up studies na toevoeging van het rotavirus vaccin aan het vaccinatieprogramma gecalibreerd hetgeen aanpassingen aan de tijd mogelijk maakte. In het model is hierbij voor het scenario waarin de gehele populatie wordt gevaccineerd ook rekening gehouden met groepsbescherming. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van het semi-dynamische populatie model en het semidynamisch populatie model voor rotavirusvaccinatie bij de preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Elk jaar wordt de populatie die risico loopt (kinderen jonger dan 5 jaar) transversaal beoordeeld tussen de leeftijdsgroepen. Hierdoor worden zowel de jaren voor als na het introduceren van de vaccinatie geëvalueerd als een populatie. Door de evaluatie zo in te steken is het mogelijk om het effect van groepsbescherming mee te nemen. Het populatiemodel evalueert de populatie die risico loopt voor en na het invoeren van het vaccinatieprogramma over een voldoende lange periode totdat er een stabiele 'toestand' wat betreft de vaccinaties is bereikt. De indiener verwacht in het populatiemodel een snelle daling van het aantal gevallen van diarree nadat het vaccin is geïntroduceerd en die lage incidentie houdt aan nadat er een stabiele toestand is bereikt. Het voordeel van een populatiemodel is dat het effect van het vaccin ook is te volgen buiten het gevaccineerde cohort. Het is bekend dat dit effect aanzienlijk kan zijn als gevolg van groepsbescherming.

In het model worden de geaccumuleerde kosten en effecten van de vaccinatie berekend en deze zijn verdeeld over het totaal aantal individuen gedurende de observatieperiode. Het effect van het vaccin wordt daarnaast bekeken door te kijken naar de spreiding van de ziekte-ernst in drie categorieën, zijnde mild (thuis), matig (bezoek aan arts) en ernstig (hospitalisatie).

Gezondheidstoestanden

Het basismodel is een semi-dynamisch populatie gecombineerd met een beslisboom dat de kinderen volgt totdat ze een specifieke leeftijd hebben bereikt. Volgens de indiener zijn er 5 basis gezondheidstoestanden, namelijk 1) geboren worden, 2) niet ziek zijn, 3) hebben van rotavirus infectie buiten ziekenhuis verworven, 4) hebben van rotavirus in ziekenhuis verworven en 5) dood. In het geval er een ziekte-toestand is bereikt (toestand 3 of 4) dan is daaraan gekoppeld een beslisboom met daaraan gekoppeld extra gezondheidstoestanden die verschillen in waar de infectie is verworven (thuis of in het ziekenhuis). Bij elke gezondheidstoestand zijn er verschillende utiliteiten (meer disutiliteiten afhankelijk van de symptomen) en kosten.

In het geval er sprake is van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis zijn er verschillende toestanden mogelijk, zijnde 1) gezond (na infectie), 2) geen medische zorg nodig, 3) bezoek aan de huisarts, 4) hospitalisatie, 5) sterfte als gevolg van gastro-enteritis, 6) besmetting met rotavirus in het ziekenhuis en 7) natuurlijk dood (niet door rotavirus).

Groepsbescherming (herd protection)

Het populatiemodel zorgt voor de mogelijkheid om groepsbescherming die ontstaat buiten de gevaccineerde cohorten mee te nemen voor alle leeftijdsgroepen die risico lopen op besmetting. Hierdoor kan de impact van een vaccin in de eerste jaren na de introductie nauwkeuriger vastgesteld worden. Echter nadat het eerste gevaccineerde cohort vijf jaar is geworden, verdwijnt het grootste deel van de impact op de kinderen onder de vijf jaar omdat iedereen dan gevaccineerd is. Dit is niet van toepassing voor de hele jonge kinderen (< 2 of 3 maanden) waarvoor een het effect van groepsbescherming blijft bestaan. In het model wordt er uitgegaan van een groepsbescherming van 50% bij universele vaccinatie. Dit is volgens de indiener gebaseerd op een recente publicatie van Bruijning et al en in een eerdere publicatie van dezelfde auteur is er uitgegaan van een groepsbescherming van 30%. Beide percentages zijn gebruikt waarbij de 50% is gebruikt voor de base-case analyse. Dit percentage wordt verder niet door de indiener onderbouwd met relevante literatuur.

Modelaannames

In tabel 2 is een overzicht te zien van de door de indiener gedane aannames. Hierin is ook beschreven wat volgens de indiener de rationale achter de aanname is en de impact daarvan.

Tabel 2: Overzicht van gedane aannames

Aanname	Rationale	Impact
Borstvoeding beschermt zuigelingen tegen een infectie met rotavirus	Moederlijke antilichamen beschermen tegen rotavirus infectie	Indien er meer borstvoeding wordt gegeven in de eerste 3 maanden dan zal de ICER verbeteren
De vorm van de curve van door rotavirus veroorzaakte gevallen van diarree als functie van leeftijd is een Weibull functie	De ziektelast is hoger bij de jongere kinderen	Een meer gelijke verdeling van de ziekte over leeftijden resulteert in slechtere ICER vanwege discounting van het effect in latere jaren
Effecten van groepsbescherming zijn vooral te zien in de zuigelingen jonger dan 3 maanden	Data van de impact studie uit België laten dat effect zien	Het toevoegen van een constante groepsbescherming zal de ICER verbeteren
De <i>efficacy</i> van het vaccin na 1 doses vermindert exponentieel	Niet genoeg data om te zien wat de daadwerkelijke beschermingsduur is	Rechtvaardigt de toediening van tweede dosering. Indiener neemt verder aan dat gevaccineerde kinderen beide doseringen krijgen
Afname in <i>vaccin efficacy</i> in de klinische studies als na 1 en 2 jaar is gerelateerd aan een verschil in netto effect en niet gerelateerd aan <i>vaccin efficacy</i>	De Belgische impact data laten geen tanende <i>efficacy</i> zien van het vaccin over de tijd	Betere ICER wanneer er geen daling van <i>efficacy</i> is over de tijd
Het modelleren van populaties is geschikt voor het aantonen van het effect van vaccineren over de tijd	Hierdoor is het mogelijk om groepsbescherming en demografische veranderingen mee te nemen	Meer flexibel dan een dynamisch compartmental model bij gevoeligheidsanalyses
De manier van het berekenen van de indirecte kosten is een schatting, omdat gedetailleerde informatie niet beschikbaar is	Eerste schatting maar mogelijk een onderschatting van de praktijk	Van belang voor analyse vanuit maatschappelijk perspectief
Er zijn geen goede data beschikbaar over het aantal gevallen diarree als gevolg van rotavirus waarvoor ouders geen advies bij de huisarts inwinnen. De schattingen zijn gebaseerd op een benadering om het aantal infecties met klinische symptomen te schatten (60% bijeerste infectie, 40% bij tweede infectie etc.)	Geen goede data beschikbaar en daarom deze schatting	Moet getest worden in gevoeligheidsanalyses
Er bestaan geen precieze data over het aantal ziekenhuisbesmettingen, maar het is wel bekend dat rotavirus de meest voorkomende oorzaak is van een besmetting in ziekenhuizen	De Belgische impact studie laat zien dat 1/3 van de rotavirus infecties die hospitalisatie noodzakelijk maakt het gevolg zijn van nosocomiale infecties	De te besparen kosten door het voorkomen van ziekenhuisbesmettingen zijn hoger dan de kosten van besmettingen opgelopen buiten het ziekenhuis
De vaccinatiegraad bij de strategie dat iedere zuigeling wordt gevaccineerd is	Gebaseerd op gerealiseerde vaccinatiegraad van andere	Lagere vaccinatiegraad kan resulteren in een lagere

96%, dus uitgaande van opname in vaccinaties bij deze populatie groepsbescherming
het Rijksvaccinatieprogramma

Cyclusduur en moment van instroom in het model

Elke cyclus heeft een lengte van 6 maanden. Ieder geboortecohort wordt dus elke zes maanden geëvalueerd.

In het model worden de eerste drie jaar de consequenties van niet-vaccineren berekend en de daarop volgende zeven jaar de consequenties van vaccineren. De indiener geeft aan dat voor deze strategie is gekozen om een vergelijkende groep te hebben waarbij geen vaccinatie is aangeboden. Hierbij is gekozen voor het 7 jaar volgen van de gevaccineerde populatie om zo de periode te omvatten waarin de totale 'at risk' groep (kinderen tot 5 jaar) is gevaccineerd.

Cohortgrootte

De grootte van het cohort is afhankelijk van welke populatie wordt gesimuleerd. In de strategie waarin de gehele populatie zuigelingen (UMV) wordt gevaccineerd bestaat het cohort uit 180.000 zuigelingen per jaar. De vaccinatiegraad wordt geschat op 95% wat resulteert in 171.000 gevaccineerde zuigelingen.

Voor de strategie waarin alleen de hoog risico populatie (TVS) wordt gevaccineerd dan bestaat het cohort uit 14.500 zuigelingen (8% van de totale populatie). De indiener gaat hierbij uit van een vaccinatiegraad van 75% bij de start en 95% na 5 jaar bij deze specifieke vaccinatiestrategie.

Echter het geboortecohort is de afgelopen jaren gedaald naar ruim 170.000 zuigelingen per jaar. Dit heeft ook invloed op de resultaten.

Tijdshorizon

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. Volgens de indiener sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur niet goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. Daarom is er gekozen voor een tijdshorizon van 10 jaar voor beide strategieën en worden de kinderen gevolgd tot ze 5 jaar oud zijn.

Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. Hierbij zijn naast de kosten voor de gezondheidszorg of direct medische kosten ook de kosten van productiviteitsverliezen meegenomen. Door de indiener is er daarnaast ook nog een analyse gedaan vanuit het gezondheidszorgperspectief.

Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de analysetechniek.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

In het model worden er analyses gedaan voor twee verschillende patiëntenpopulaties. De eerste populatie bestaat uit alle geboren kinderen in

Nederland oftewel de gehele populatie. De tweede populatie bestaat uit alleen de kinderen die als hoog risico worden ingeschat. Volgens de indiener is dat ongeveer 8% van alle zuigelingen. Het gaat daarbij om zuigelingen met een onderliggende chronische ziekte, te vroeg geboren zuigelingen, met een laag geboortegewicht (grens door indiener niet gemeld) maar ook zuigelingen met een medische aandoening door perinatale screening, waaronder bloedtesten en echo tijdens de zwangerschap en de hielprik. Hierbij lijkt er een impliciete aanname te zien dat er geen substantiële uitbreiding van het hielprik palet zal zijn de nabije toekomst.

Behandelschema

Zuigelingen, onafhankelijk van welk behandelscenario, zullen op maand 2 en maand 3 worden ingeënt. Hoogstwaarschijnlijk kan dit gezamenlijk met andere vaccinaties die op dat moment worden gegeven binnen het Rijksvaccinatieprogramma.

Effectiviteit

Klinische effecten/uitkomstmaten

Alle klinische effectmaten zijn voor beide vaccinatiestrategieën gelijk. Het gaat daarbij om het aantal gevallen rotavirus, aantal medische bezoeken dat is voorkomen, aantal hospitalisaties voorkomen en het aantal voorkomen doden. De indiener geeft daarbij aan dat de uitkomstmaat 'aantal ziekenhuisopnames voorkomen' als de belangrijkste wordt gezien omdat een daling van het aantal ernstige besmettingen met rotavirus aangeeft.

Daarnaast worden ook de daling in het verlies van QALYs aangeven voor zowel de gehele populatie als per individuele persoon in de populatie.

Het model gaat daarnaast uit van de normale levensverwachting voor gezonde zuigelingen. De levensverwachting voor de zuigelingen in de hoog risico groep is 21 jaar (inclusief de fatale aandoeningen). Dit is gebaseerd op de studie van Bruijning et al.¹

Effectiviteit/Efficacy van het vaccin

De efficacy gegevens zijn afkomstig van een Europese trial waarin de kinderen werden gevaccineerd op de leeftijd van gemiddeld 11,5 (eerste dosis) en 19,7 (tweede dosis) weken. In onderstaande tabel 3 is een overzicht te zien van de efficacy van het rotavirus vaccin ter voorkoming van ernstige gastro-enteritis, opname en bezoek aan huisarts in de eerste twee jaar zoals gevonden in deze Europese studie van Vesikari et al.²

Tabel 3: Geobserveerde vaccin efficacy in klinische studie

<i>Toestand</i>	<i>Vaccin efficacy</i>	<i>95% betrouwbaarheidsinterval</i>
Jaar 1		
Alle gevallen	87,1%	79,6 – 92,1%
Ernstige gevallen	95,8%	89,6 – 98,7%
Opname in ziekenhuis	100%	81,8 – 100%
Bezoek aan huisarts	91,8%	84,0 – 96,3%
Jaar 2 (van eerste cohort)		
Alle gevallen	71,9%	61,2 – 79,8%
Ernstige gevallen	85,6%	75,8 – 91,9%
Opname in ziekenhuis	92,2%	65,6 – 99,1%

Bezoek aan huisarts	76,2%	63,0 – 85,0%
---------------------	-------	--------------

Het aantal kinderen dat gevaccineerd wordt kan worden berekend door te kijken naar andere vaccinaties die gegeven worden in diezelfde periode, zoals DTP. Het is niet goed te bepalen wat de efficacy is als een kind één dosis krijgt in plaats van twee. Daarnaast blijkt dat het vaccin niet op alle uitkomsten dezelfde efficacy heeft, dus een andere invloed op de milde, matige of ernstige vormen van gastro-enteritis. De in het model gebruikte vaccin efficacy is te zien in tabel 4. In het model is de effectiviteitsdata per gezondheidstoestand afhankelijk van de leeftijd. De indiener geeft daarnaast aan dat de effectiviteit van het vaccin gedurende 5 jaar constant blijft op basis van Belgische observaties. Het Zorginstituut vraagt zich af hoe realistisch dat is.

Tabel 4: Vaccin efficacy (VE) voor aan rotavirus gerelateerde events

Toestand	0-6 maand	6-12 maand	12-18 maand	18-24 maand	24-30 maand
Dood	0,90	1,00	0,00	0,00	0,00
Gevallen rotavirus	0,70	0,70	0,70	0,64	0,64
Thuis	0,92	0,92	0,92	0,88	0,88
Bezoek aan huisarts	0,98	0,98	0,98	0,59	0,59
Ziekenhuisopname	0,98	0,98	0,98	0,96	0,96
Nosocomiale infectie	0,82	0,82	0,82	0,78	0,78
Toestand	30-36 maand	36-42 maand	42-48 maand	48-54 maand	54-60 maand
Dood	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Gevallen rotavirus	0,64	0,64	0,64	0,64	0,64
Thuis	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88
Bezoek aan huisarts	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59
Ziekenhuisopname	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96
Nosocomiale infectie	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78

Transitiekansen

Voor het bepalen van leeftijdsspecifieke risico's op infectie met rotavirus, hospitalisatie en dood zijn gegevens uit de studie van Bruijning et al. gebruikt.¹ Volgens de indiener is de verdeling van het aantal gevallen van diarree leeftijdsafhankelijk en daarom is er in de simulatie gebruik gemaakt van een leeftijdsverdeling. Hiervoor is een Weibull distributie (alfa: 1,5 en bèta: 24,2) gebruikt. Alle andere data, bijvoorbeeld bezoek aan huisarts, bezoek aan spoedeisende hulp en hospitalisaties, hebben een zelfde verdeling als de baseline curve aangezien ze overeenkomen met de baseline leeftijdsverdeling. Alleen bij hospitalisaties is de verdeling mogelijk anders omdat dit vooral voorkomt bij de jongste kinderen. Daarnaast is aan de ratio nog toegevoegd het aantal al gehospitaliseerde kinderen dat een besmetting met het rotavirus in het ziekenhuis oploopt. In tabel 5 is het algeheel risico op aan rotavirus gerelateerde events te

vinden. In de afgelopen jaren is zowel de omvang van het geboortecohort gedaald (naar ongeveer 170.000) als de incidentie van rotavirus gedaald.

Tabel 5: Algeheel risico op rotavirus gerelateerde events (bij geen vaccinatie)

<i>Toestand</i>	<i>Aantal gevallen</i>	<i>Kans %</i>
Geboortecohort	180.000	
Dood	7	0,00%
Gevallen rotavirus	62.128	34,5%
Ziek thuis	50.058	80,6%
Bezoek aan huisarts	12.070	19,4%
Ziekenhuisopname	4.375	36,25%
In ziekenhuis opgelopen infectie (nosocomial)	504	0,28%

In tabel 6 zijn de leeftijdsspecifieke kansen op aan rotavirus gerelateerde events te vinden. De kansen zijn daarbij verschillend voor elke cyclus van 6 maanden totdat een cohort de leeftijd van 5 jaar heeft bereikt.

Tabel 6: Leeftijdsspecifieke kansen op aan rotavirus gerelateerde events (bij geen vaccinatie)

<i>Toestand</i>	<i>0-6 maand</i>	<i>6-12 maand</i>	<i>12-18 maand</i>	<i>18-24 maand</i>	<i>24-30 maand</i>
Dood	0,6000	0,4000	0,0000	0,0000	0,0000
Gevallen rotavirus	0,1900	0,2252	0,2000	0,1498	0,1000
Thuis	0,1906	0,2151	0,1943	0,1541	0,1035
Bezoek aan huisarts	0,1894	0,2140	0,2100	0,1398	0,1011
Ziekenhuisopname	0,2037	0,2270	0,2100	0,1492	0,1030
Nosocomiale infectie	0,3500	0,3000	0,2000	0,1000	0,0500
<i>Toestand</i>	<i>30-36 maand</i>	<i>36-42 maand</i>	<i>42-48 maand</i>	<i>48-54 maand</i>	<i>54-60 maand</i>
Dood	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Gevallen rotavirus	0,0600	0,0350	0,0200	0,0100	0,0100
Thuis	0,0628	0,0359	0,0206	0,0131	0,0099
Bezoek aan huisarts	0,0632	0,0365	0,0214	0,0139	0,0107
Ziekenhuisopname	0,0588	0,0297	0,0133	0,0040	0,0013
Nosocomiale infectie	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Utiliteiten

De indiener geeft aan dat de gebruikte disutiliteiten dezelfde zijn zoals gebruikt in de studie van Bruijning et al.¹. Echter als er in het model wordt gekeken dan blijkt dat er gebruik wordt gemaakt van de disutiliteiten afkomstig uit de studie van Martin et al.⁶ In deze Britse studie hebben 25 huisartsen en 25 kinderartsen de kwaliteit van leven geschat van verschillende gezondheidstoestanden gerelateerd aan besmetting met het rotavirus. Het is niet duidelijk in hoeverre deze utiliteiten van toepassing zijn voor Nederland. De voorkeur van het Zorginstituut gaat daarbij uit naar de disutiliteiten zoals gebruikt in de studie van Bruijning et al.¹ om zo de vergelijkbaarheid met andere Nederlandse analyses te vergroten. Daarnaast zijn de nu gebruikte disutiliteiten hoger dan de waarden die gebruikt zijn in de studie van Bruijning.

In het model worden de utiliteiten aangepast voor de duur van de specifieke toestand, waarbij de disutiliteiten verschillend zijn voor kinderen jonger dan 18 maanden en ouder dan 18 maanden. Tabel 7 geeft de disutiliteiten weer zoals gebruikt in het model.

Tabel 7: Overzicht van de in het model gebruikte disutiliteiten.

Toestand	Disutiliteiten		Duur (in dagen)
	Kind > 18 maand	Baby < 18 maand	
<i>Diarree (mild geval)</i>	-0,266	-0,109	3
<i>Bezoek aan huisarts (matig geval)</i>	-0,312	-0,219	1
<i>Hospitalisatie (ernstige geval)</i>	-0,800	-0,600	4
<i>Nosocomiale infecties</i>	-0,800	-0,575	3

In het geval een kind overlijdt wordt het verlies in QALYs toegewezen aan het jaar waarin het overlijden plaatsvindt en vermenigvuldigd met de gemiddelde levensverwachting gecorrigeerd voor de discontering. Een gemiddelde levensverwachting van 21 jaar is aangenomen voor fatale cases en deze benadering is volgens de indiener getest in gevoeligheidsanalyses. Deze levensverwachting is gebaseerd op een publicatie van Bruijning waarin wordt uitgegaan dat kinderen die overlijden aan een rotavirus infectie per definitie geen normale levensverwachting hebben vanwege een onderliggende aandoening. Vanwege de kortere tijdshorizon in het model wordt deze parameter volgens de indiener apart meegenomen in het model. Echter het is niet duidelijk hoe en of deze parameter correct in het model is verwerkt.

Daarnaast zijn er geen disutiliteiten als gevolg van eventuele bijwerkingen zoals intussusceptie meegenomen.

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De indiener heeft directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit de studie van Bruijning et al.¹ gebruikt.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2011.

Directe medische kosten en productiviteitsverliezen

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De indiener heeft de kosten van een huisartsenconsult genomen waarbij het meestal gaat om bezoek aan de huisartsenpraktijk, maar in sommige gevallen gaat het om een huisbezoek van de huisarts. Daarnaast zijn hierbij ook de kosten van voorgeschreven medicijnen meegenomen, waarbij het volgens de indiener meestal gaat om orale rehydratiemiddelen. Verder zijn de kosten van hospitalisatie meegenomen. Echter uit het dossier is niet op te maken om hoeveel dagen hospitalisatie het gaat en op welke afdelingen (verpleegafdeling of intensive care). Ditzelfde is van toepassing voor de kosten van een nosocomiale infectie.

Voor het berekenen van de productiviteitsverliezen zijn de gegevens van Bruijning et al voor het aantal uur meegenomen. Voor de kosten van een uur productiviteitsverlies is er gebruik gemaakt van de kostenhandleiding. In de uiteindelijke berekening zijn de kosten vermenigvuldigd met 80%. Volgens de indiener is dit gedaan om aan de frictiekostenmethode te voldoen.

In het model zijn er hogere kosten van hospitalisatie in de risicogroep, oftewel bij de TVS strategie. De reden hiervoor is dat het aantal opnamedagen in het ziekenhuis voor deze groep gemiddeld hoger is en dat er bij deze groep er ook een grotere kans is voor een opname in een academisch ziekenhuis.

Tabel 8: Directe medische kosten (2016, €)

<i>Zorggebruik</i>	<i>Kosten</i>	<i>Eenheden</i>
Gevallen zonder medische zorg, over the counter medicatie	€0,18	
Gevallen met medische zorg, over the counter medicatie	€0,58	
Medicatie	€43,8	
Huisartsbezoek	€31,8	0,90
Telefonisch consult	€16,4	0,97
Huisbezoek huisarts	€49,3	0,10
Laboratorium onderzoek	€80,0	0,01
Kosten ziekenhuisopname	€514,8	4 dagen
Kosten nosocomiale infecties	€514,8	3 dagen
<i>Productiviteitsverliezen</i>		
Gevallen zonder medische zorg		0,93 uur
Huisartsbezoek		1,35 uur
Ziekenhuisopname		37,32 uur
Nosocomiale infecties		24,58 uur
Kosten per uur/dag	€35,06/€280,48	
Frictiekosten methoden		80%
<i>Totale medische kosten zoals meegenomen in model</i>		
	<i>UMV</i>	<i>TVS</i>
Gevallen zonder medische zorg	€0,53	€0,53
Huisartsbezoek	€100,70	€100,70
Ziekenhuisopname	€2482	€2793
Nosocomiale infecties	€2253	€2331
<i>Niet zorg gerelateerde kosten</i>		
Indirecte kosten zonder medische zorg		€32,61
Indirecte kosten met huisartsbezoek		€14,73
Indirecte kosten ziekenhuisopname		€1308,44
Indirecte kosten nosocomiale infectie		€861,77

Vaccinatiekosten

De vaccinatiekosten zijn berekend per toediening van het vaccin. De indiener geeft aan dat de prijs van het vaccin zal verschillen tussen de strategieën als gevolg van

'tiered-pricing'. Volgens de indiener lijkt in het geval van TVS een vaccinatie meer op de daadwerkelijke behandeling waardoor de waarde van het vaccin hoger zal liggen en daarom is de prijs per toediening ook hoger. In de UMV strategie is de beoogde risicoreductie de waarschijnlijke marker voor het bepalen van de prijs. De indiener geeft aan dat de voorgestelde prijs voor de UMV strategie (universele vaccinatie) €41 bedraagt en die voor de TVS strategie (alleen hoog risico populatie) de huidige €63 is, wat de prijs in de Z-index is. Andere mogelijke prijzen per dosis zijn te vinden in de gevoeligheidsanalyses.

Voor de kosten van het toedienen van het vaccin is aangenomen dat dit vaccin tegelijkertijd wordt gegeven met de andere vaccins binnen het vaccinatieschema van het Rijksvaccinatieprogramma. De toedieningskosten per dosis voor het gezondheidszorgsysteem worden geschat op €7,01 per dosis. Dit zijn de kosten voor de verpleegkundige die het vaccin geeft en de daaraan gerelateerde taken, zoals het klaarmaken en de administratie. Daarnaast zijn er nog kosten voor het transport en is ook enige verspilling van vaccins ingecalculleerd volgens de indiener. Deze laatste is echter niet direct terug te vinden in het dossier en model.

De gebruikte kostengegevens zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

Verder zijn de kosten en disutiliteiten van bijwerkingen niet meegenomen, zoals de kosten van intussusceptie. De indiener geeft aan dat dit niet is gedaan omdat een eventueel hoger risico op ernstige intussusceptie na rotavirus vaccinatie niet eenduidig is. Data uit landen waarin rotavirus vaccinatie in het vaccinatieprogramma zit laten zien dat er een verhoogd risico op intussusceptie is en dan voornamelijk na de eerste dosis. Echter een toename in de incidentie is niet in alle landen gezien, waardoor er volgens de indiener veel onzekerheid is over het risico en de relatie met rotavirus vaccinatie. Vanwege deze onzekerheid, de lage kans (1 tot 6 per 100.000 gevaccineerde) en de beperkte data over het effect in kosten en disutiliteiten heeft de indiener er voor gekozen om deze bijwerking niet mee te nemen in de analyse.

Discussie inputgegevens: De disutiliteiten gebruikt in het model zijn groter dan in eerdere Nederlandse studies waardoor het vermijden van een aan rotavirus gerelateerd event meer effect heeft dan in eerdere Nederlandse studies.

Voor verschillende kostencategorieën, zoals bij bezoek bij een huisarts, hospitalisatie en bij nosocomiale infecties, worden alleen de totale kosten gerapporteerd. Het Zorginstituut had hier graag meer inzicht in gehad.

Conclusie: Het Zorginstituut heeft nog een aantal opmerkingen rondom de inputgegevens.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

De indiener geeft aan dat het gebruikte model op congressen is gepresenteerd met Belgische en Britse data. Daarnaast is hetzelfde model ook gebruikt voor een recente tender in Engeland en Wales.

Een manier die gebruikt is om de validiteit van het populatiemodel te beoordelen is om te beoordelen of onder bepaalde voorwaarden het model dezelfde resultaten geeft als bij een cohort model (zonder groepsbescherming, zonder natuurlijke doodsoorzaken, zelfde levensverwachting en geen discounting). Daarnaast is onderstaande checklist meegenomen om de compleetheid van het model op landsniveau te beoordelen. Het is echter onduidelijk wat de resultaten daarvan waren en wat er met eventuele problemen is gedaan.

De indiener geeft daarnaast aan dat er ook een visuele inspectie is gedaan oftewel

er is naar de face validity gekeken. Volgens de indiener komen onder andere de rotavirus incidentie en huisartsenbezoek zoals te zien in het model overeen met de Nederlandse praktijk. Daarnaast komt ook de leeftijdsspecifieke verdeling van het aantal gevallen in het model overeen met de waargenomen verdeling.

Tabel 9: Checklist gebruikt in validatie proces

<i>Input</i>	<i>Overweging</i>
Aantal gevallen van diarree als gevolg van rotavirus als proportie van geboortecohort	Tussen de 45% en 20%
Aantal keren bezoek aan de huisarts als proportie van geboortecohort	Tussen de 25% en 10%
Aantal hospitalisaties als proportie van geboortecohort	Tussen de 5% en 1%
Aantal nosocomiale infecties	Tussen 1/3 van de hospitalisaties en niet lager dan 10%
Vaccin efficacy gerelateerd aan land/regio dat wat bekeken	Verschillend voor EU, USA, Zuid-Amerika, Afrika en Azië
Vaccinatiegraad is gelijk aan andere vaccinaties voor kinderen in dat land	DTPa
<i>Output</i>	<i>Overweging</i>
Model settings bij calibratie proces	Diarree events, bezoek aan huisarts, hospitalisatie, dood en nosocomiale infecties
Controleer voor fouten zoals REF!	
Zorg ervoor dat er geen nul waarden zijn voor volgende parameters	Gevallen van rotavirus, dood, kosten en verloren QALYs
Bekijk sommige extreme waarden om te zien wat de impact is van sommige variabelen op de resultaten	Beperkte winst als sterftkans erg laag is: 0,002-0,003 per kind
Controleer de impact van de discount rate	

Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Univariate gevoeligheidsanalyses

De indiener geeft aan dat bij de univariate gevoeligheidsanalyse de parameters met +/- 20% gevarieerd. Daarbij is de prijs van het vaccin alleen in de UMV strategie gevarieerd omdat die in de andere strategie volgens de indiener vaststaat. Het is onduidelijk wordt bedoeld met de parameter 'groepsbescherming' of 'herd protection' en hiervan is ook de eenheid, zoals dagen of percentage, niet bekend. Daarnaast is de levensverwachting van fatale gevallen meegenomen, maar die is in de UMV strategie alleen enkelzijdig meegenomen. Bij meer parameters is de base-case waarde hetzelfde als de minimale of de maximale waarden, de onderbouwing van deze aanpak ontbreekt.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) is uitgevoerd door de 1.000 Monte Carlo simulaties te doen, waarbij voor alle relevante parameters tegelijkertijd een waarde is gekozen met een geschikte verdeling. Deze verdelingen zijn gebaseerd op dezelfde informatie als in de univariate gevoeligheidsanalyse. Het is echter niet duidelijk of precies dezelfde parameters zijn meegenomen inclusief parameters waarbij er geen sprake is van parameteronzekerheid zoals voor de discount rate.

Tabel 10 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate en de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen. Hierbij gaat het om de waarden van de UMV strategie.

Tabel 10: Parameters en kansverdelingen in de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyse (UMV strategie)

<i>Parameter</i>	<i>Base-case</i>	<i>minimale waarde</i>	<i>maximale waarde</i>
Kosten per bezoek aan de huisarts	€100,70	€80,56	€120,84
Kosten vaccinatie + administratie (alleen UMV)	€94,80	€65,60	€98,40
Kosten hospitalisatie	€2.482,00	€1985,60	€2978,40
Kosten nosocomiale infectie	€2.253,00	€1802,40	€2703,60
Kosten productiviteitsverliezen/dag	€272,80	€224,384	€336,576
Disutiliteit diarree kinderen	0,000	-0,107	-0,161
Disutiliteit bezoek aan huisarts kinderen	-0,803	-0,642	-0,964
Disutiliteit hospitalisatie kinderen	-0,803	-0,161	-0,241
Disutiliteit nosocomiale infectie kinderen	-0,803	-0,214	-0,321
Disutiliteit diarree zuigelingen	0,000	-0,107	-0,161
Disutiliteit bezoek aan huisarts kinderen	-0,803	-0,642	-0,964
Disutiliteit hospitalisatie zuigelingen	-0,803	-0,161	-0,241
Disutiliteit nosocomiale infectie zuigelingen	-0,803	-0,214	-0,321
Levensverwachting fatale gevallen (dagen)	7.305	7305	29585
Duur diarree (dagen productiviteitsverlies)	1,000	2,400	3,600
Duur bezoek aan spoedeisende hulp	1,000	0,800	1,000
Duur consult huisarts (dagen productiviteitsverlies)	1,000	0,800	1,000
Duur hospitalisatie (dagen productiviteitsverlies)	4,000	3,200	4,800
Duur nosocomiale infectie (dagen productiviteitsverlies)	3,000	2,400	3,600
Vaccinatiegraad	0,960	0,768	1,000
Groepsbescherming (eenheid onduidelijk)	0,300	0,400	0,600
Discount kosten (%)	0,040	0,000	0,040
Discount effecten (%)	0,015	0,000	0,015
VE events (diarree)	0,7043	0,563	0,845
VE bezoek aan huisarts	0,92	0,736	1,000
VE spoedeisende hulp	0,979	0,783	1,000
VE ziekenhuis	0,975	0,780	1,000
VE nosocomiale infectie	0,818	0,654	0,982
VE dood	0,9	0,720	1,000

Kans op sterfte	0,000037	0,000030	0,000044
Proportie diarree	0,412	0,276	0,414
Proportie thuis	0,81	0,645	0,967
Proportie bezoek aan huisarts	0,19	0,155	0,233
Proportie spoedeisende hulp	0,36	0,290	0,435
Proportie in ziekenhuis	0,36	0,290	0,435
Proportie nosocomiale infectie	0,0028	0,002	0,003
Proportie werkende (frictieperiode)	0,8	0,640	0,960

Scenarioanalyses

De indiener heeft verschillende scenario's getest om de impact van de modelaanname te bekijken. Daarbij gaat het om drie scenario's waarin de indirecte kosten en de indirecte effecten wel of niet zijn meegenomen. In de base-case zijn deze volgens de indiener niet meegenomen. Daarnaast zijn er nog twee scenario's waarin respectievelijk de incidentiecijfers van rotavirus en de daarbij horende hospitalisaties en doden met 20% en 40% zijn verlaagd. De indiener geeft aan dat deze scenario's overeenkomen met de lagere incidentie van rotavirus in de afgelopen jaren.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses: Verschillende parameters zijn alleen eenzijdig meegenomen in de gevoeligheidsanalyse. Dit betekent dat de base-case waarde van de parameter ook de minimale of de maximale waarden in de gevoeligheidsanalyse was. Een onderbouwing waarom hier voor is gekozen voor een aantal parameters ontbreekt.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut heeft nog een aantal vragen omtrent de gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Budget impact beide vaccinatiestrategieën

In tabel 11 staat een overzicht van de mogelijke budget impact van beide vaccinatiestrategieën en de voorgestelde prijs voor het vaccin. Voor de TVS strategie hanteert de indiener de huidige lijstprijs van het vaccin. Voor de UMV strategie zijn er drie verschillende prijzen. De indiener gaat voor de berekening van de budget impact uit van de huidige vaccinatiegraad van 96%. Het Zorginstituut heeft daarnaast een berekening met een vaccinatiegraad van 100% gedaan. Daarbij zijn alleen de kosten van het vaccin meegenomen en niet de €7,01 per toediening voor het vaccin. Deze kosten heeft de indiener wel meegenomen.

Tabel 11: Budget impact rotavirus vaccinatie

Strategie	Prijs per dosis	Populatie	Budget impact (96%) – twee doses	Budget impact (100%) – twee doses
TVS	€63,83	14.500	€1.777.027	€1.851.070
UMV	€31	180.000	€10.713.600	€11.160.000
UMV	€41	180.000	€14.169.600	€14.760.000
UMV	€51	180.000	€17.625.600	€18.360.000

De budget impact van de TVS strategie is €1,8 miljoen per jaar en van UMV afhankelijk van de prijs van het vaccin tussen de €11,2 en €18,4 miljoen per jaar.

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met rotavirusvaccinatie resulteert in een winst in kwaliteit van leven en levensjaren ten opzichte van geen vaccinatie (zie tabel 12a). Dit is het gemiddelde effect per persoon uitgedrukt als het verlies van QALYs vanwege een infectie met rotavirus. Hierbij is er in de UMV uitgegaan van een groepsbescherming van zowel geen groepsbescherming als van 50% groepsbescherming.

Tabel 12a: Incrementele effecten van vaccinatie tegen rotavirus versus geen vaccinatie, discontering 1,5% (per persoon)

	rotavirusvaccinatie	Geen vaccinatie	incrementeel
QALYs verlies (UMV)	0,00020	0,00122	-0,00102
QALYs verlies (UMV) – 50% groepsbescherming	0,00018	0,00122	-0,00104
QALYs verlies (TVS)	0,0018	0,0087	-0,0069

In tabel 12b zijn de resultaten van het gehele cohort te zien, hiervoor zijn de resultaten per persoon vermenigvuldigd met de omvang van het geboortecohort van een kalenderjaar. Voor de UMV strategie is er vermenigvuldigd met 180.000 en voor de TVS strategie met 14.500.

Tabel 12b: Incrementele effecten van vaccinatie tegen rotavirus versus geen vaccinatie, discontering 1,5% (gehele geboortecohort)

	rotavirusvaccinatie	Geen vaccinatie	incrementeel
QALYs verlies (UMV)	36,75	220,18	-183,42
QALY verlies (UMV) – 50%	32,63	220,18	-187,54

groepsbescherming

QALYs verlies (TVS)	26,46	126,58	-100,12
---------------------	-------	--------	---------

3.3**Incrementele en totale kosten**

De behandeling met rotavirusvaccinatie resulteert in extra kosten variërend tussen de €10,82 en €27,14 per zuigeling (verdisconteerd). Zie tabel 13a voor een overzicht van de totale en incrementele kosten, waarin alle kosten vanuit dat perspectief zijn meegenomen. Dus zowel de extra kosten van de vaccinaties als de aan rotavirus gerelateerde zorgkosten.

Tabel 13a: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van rotavirusvaccinatie versus geen vaccinatie, discontering 4% (per persoon)

	<i>rotavirusvaccinatie</i>	<i>Geen vaccinatie</i>	<i>incrementeel</i>
UMV strategie	€113,01	€96,82	€16,19
UMV strategie – 50% groepsbescherming	€107,64	€96,82	€10,82
TVS strategie	€204,67	€177,53	€27,14

In tabel 13b zijn de resultaten van het gehele cohort te zien. Dit is berekend door de resultaten zoals te zien in tabel 12a te vermenigvuldigen met de omvang van het cohort. Voor de UMV strategie is er vermenigvuldigd met 180.000 en voor de TVS strategie met 14.500.

Tabel 13b: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van rotavirusvaccinatie versus geen vaccinatie, discontering 4% (gehele geboortecohort)

	<i>rotavirusvaccinatie</i>	<i>Geen vaccinatie</i>	<i>incrementeel</i>
UMV strategie	€20.341.076	€17.426.723	€2.914.353
UMV strategie – 50% groepsbescherming	€19.374.581	€17.426.723	€1.947.858
TVS strategie	€2.967.786	€2.574.255	€393.531

3.4**Incrementele kosteneffectiviteitsratio's**

De indiener rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) vanuit maatschappelijk perspectief: €15.888 per QALY (UMV strategie), €10.386 per QALY (UMV strategie met 50% groepsbescherming) en €3.931 per QALY (TVS strategie) ten opzichte van geen vaccinatie (zie tabel 14). Bij deze ICERs zijn hiervoor de kosten vanuit het maatschappelijk perspectief meegenomen.

Tabel 14: Incrementele kosteneffectiviteit van rotavirusvaccinatie versus geen vaccinatie

Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) – UMV	€15.888/QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) – UMV 50% groepsbescherming	€10.386/QALY

Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) - TVS	€3.931/QALY
---	-------------

In tabel 15 is een overzicht te zien van het effect van het vaccineren op het aantal events gerelateerd aan rotavirus en de daarbij horende kosten. Daarbij staat ook aangegeven welk percentage van de events worden voorkomen als gevolg van rotavirus. In de analyse van de indiener heeft het vaccin bij de universele massavaccinatie procentueel gezien vooral invloed op het aantal ziekenhuisopnamen en bij de hoog risico populatie vooral op het aantal bezoeken aan de huisarts.

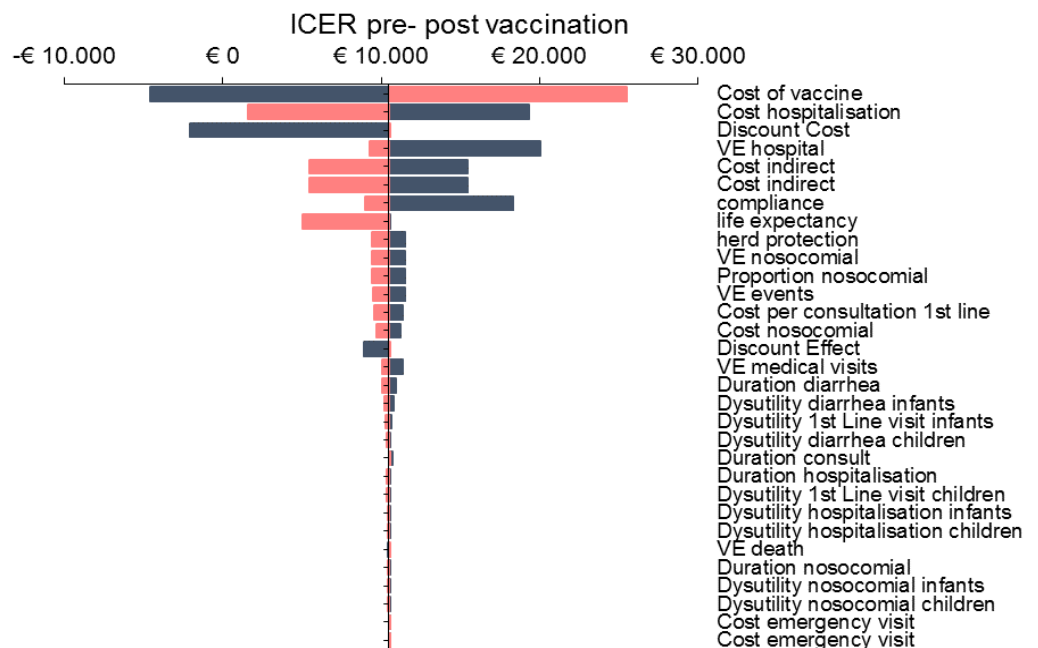
Tabel 15: Overzicht van invloed vaccinatie op aantal rotavirus besmettingen

	Aantal	Directe kosten	Maatschappelijke kosten	QALY verlies
<i>Universele massavaccinatie</i>				
Dood	0 (98%)			0
Aantal gevallen	21.577 (65%)	€4.688	€683.988	26
Bezoek aan huisarts	1.423 (88%)	€283.081	€316.196	5
Ziekenhuis	307 (93%)	€1.805.958	€2.567.598	1
Nosocomiale infectie	111 (78%)	€293.485	€383.291	1
<i>Hoog risico populatie</i>				
Dood	1 (85%)			25
Aantal gevallen	1.738 (65%)	€1.261	€63.327	2
Bezoek aan huisarts	112 (88%)	€29.304	€32.047	1
Ziekenhuis	99 (79%)	€486.230	€668.353	1
Nosocomiale infectie	75 (72%)	€245.145	€317.650	0

3.5 Gevoeligheidsanalyses

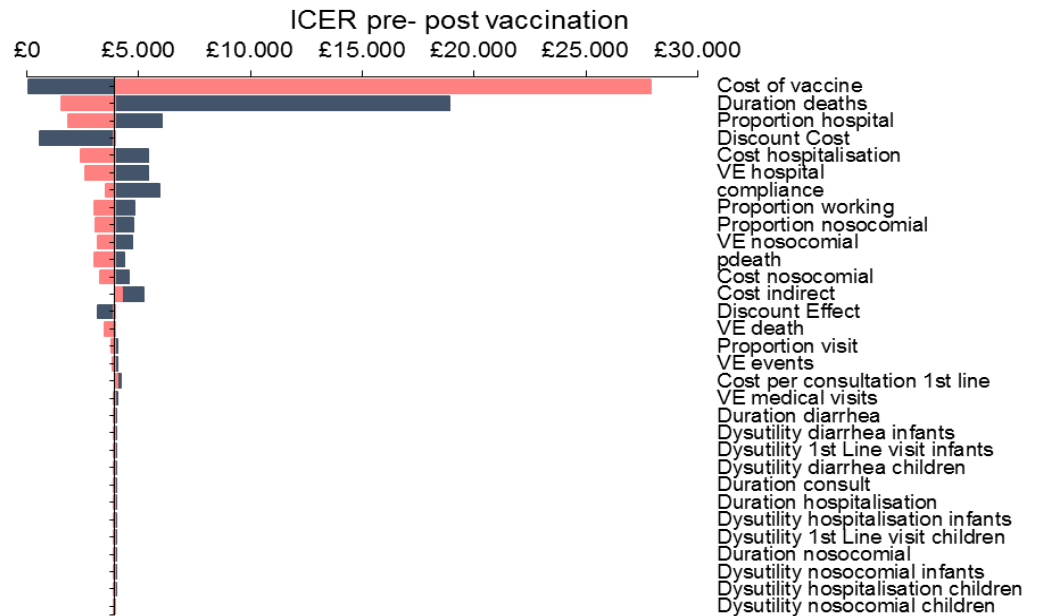
Univariate gevoeligheidsanalyses

In figuur 2 zijn de resultaten te zien van de univariate gevoeligheidsanalyse zoals uitgevoerd door de indiener voor de UMV strategie. Hieruit blijkt dat met name het aantal werkende. een grote invloed heeft op de ICER.



Figuur 2: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse voor de UMV strategie (maatschappelijk perspectief), zoals gerapporteerd door de indiener.

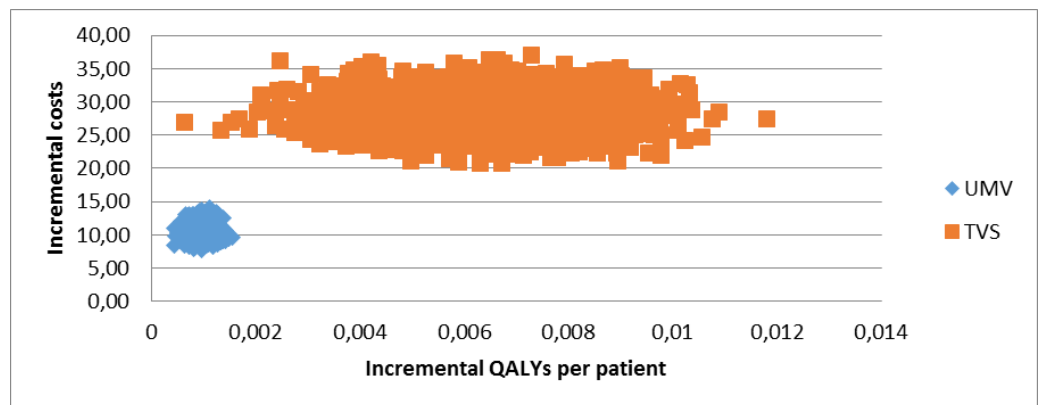
In figuur 3 zijn de resultaten te zien van de univariate gevoeligheidsanalyse zoals uitgevoerd door de indiener voor de TVS strategie. Hieruit blijkt dat met name de prijs van het vaccin en de levensverwachting een grote invloed hebben op de ICER.



Figuur 3: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse voor de TVS strategie (maatschappelijk perspectief), zoals gerapporteerd door de indiener.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Figuur 4 geeft de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van geen vaccinatie weer.



Figuur 4: Incrementele kosten en effecten van rotavirusvaccinatie ten opzichte van geen vaccinatie : probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.0000 simulaties van de twee cohorten (UMV en TVS strategie).

Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is, volgens de indiener, de kans dat rotavirusvaccinatie kosteneffectief is ca 100%. Het driehoekje is daarbij de TVS strategie (ICER €4.599/QALY) en het ruitje de UMV strategie (ICER €10.815/QALY).

Scenarioanalyses

In een tweetal scenario's is er bekeken wat de resultaten zullen zijn als de incidentie van rotavirus lager zal zijn dan in de base-case analyse. Dit om de fluctuatie van de incidentie van rotavirus tussen de jaren te simuleren. Hiervoor is gekozen omdat het

effect en de kosteneffectiviteit van het vaccineren tegen rotavirus sterk samenhangt met de incidentie. De incidentie zoals gebruikt in de base-case analyse is gebaseerd op het gemiddelde over de jaren 1996-2007. Hierbij is uitgegaan van een universele vaccinatiestrategie (UMV) en van een prijs van het vaccin van €41 per dosis. De resultaten van deze twee scenario's zijn te zien in tabel 16a. Hieruit blijkt dat de ICER bij een incidentie van 60% van de base-case €63.731/QALY is. Daarnaast moet volgens de indiener de prijs van het vaccin €37 per dosis bij een 20% lagere incidentie om kosteneffectief te zijn.

Tabel 16a: Resultaten scenarioanalyses met lagere incidenties (80% en 60% tov base-case)

	100% (base-case)	80%	60%
<i>Klinische uitkomsten</i>			
Events	40.551	3.441	24.331
Huisarts bezoek	10.647	8.517	6.388
Hospitalisaties	4.068	3.254	2.441
Sterfte	7	6	4
Gewonnen QALYs (per persoon)	0,00105	0,0009	0,0007
<i>Incrementele kosten (per persoon)</i>			
Directe kosten	€37,08	€47,29	€57,49
Indirecte kosten	€10,95	€26,13	€41,30
<i>Kosteneffectiviteit</i>			
Gezondheidszorgperspectief	€35.211/QALY	€52.899/QALY	€88.701/QALY
Maatschappelijk perspectief	€10.386/QALY	€29.288/QALY	€63.731/QALY
<i>Number needed to vaccinate</i>			
Per voorkomen geval	4	5	7
Per voorkomen hospitalisatie	43	53	71

Voor de analyses die door de indiener zijn gedaan zijn een aantal aannames of uitgangspunten gebruikt waar het Zorginstituut zich niet in kan vinden. Daarom zijn er extra analyses gedaan met andere inputgegevens. De resultaten van deze extra scenarioanalyse zijn te vinden in tabel 16b.

Tabel 16b: Resultaten extra scenarioanalyses door Zorginstituut

	Incrementele kosten	Incrementele effecten	ICER
<i>Universele massavaccinatie</i>			
Utiliteiten zoals in Bruijning et al	€1.947.858	121,74	€16.000
Groepsbescherming 0% en utiliteiten Bruijning et al	€2.914.353	121,71	€23.945
<i>TVS strategie</i>			
Utiliteiten zoals in Bruijning et al	€393.531	95	€4.130

In tabel 17 zijn de incrementele kosteneffectiviteitsratio's voor zowel het maatschappelijk perspectief als het gezondheidszorgperspectief voor beide vaccinatiestrategieën (universeel of alleen hoog risico) te zien. Bij een referentiewaarde van €20.000/QALY is de vaccinatie van de hoog risicogroep vanuit beide perspectieven kosteneffectief. Universele massavaccinatie is niet kosteneffectief vanuit het gezondheidszorgperspectief bij die referentiewaarde, maar vanuit het maatschappelijk perspectief wel. Echter daarbij is er wel uitgegaan van 50% groepsbescherming en de hogere disutiliteiten.

Tabel 17: Incrementele kosteneffectiviteitsratio van rotavirus vaccin versus geen vaccinatie - verschillende perspectieven en beide strategieën

<i>Universele massavaccinatie (met 50% groepsbescherming)</i>	
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) - maatschappelijk perspectief	€10.386/QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) - gezondheidszorgperspectief	€35.211/QALY
<i>Hoog risicogroep/TVS strategie</i>	
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) - maatschappelijk perspectief	€3.931/QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) - gezondheidszorgperspectief	€8.355/QALY

4 Discussie en Conclusies

De indiener claimt dat vaccinatie tegen rotavirus een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van de preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van rotavirusvaccinatie ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis van voldoende methodologische kwaliteit is. Echter het Zorginstituut heeft twijfels over deze door de indiener berekende ICERs vanwege het verschil met eerdere gepubliceerde Nederlandse studies. Volgens de indiener is dit mede het gevolg van een lagere vaccinprijs, andere disconctratio, meenemen van groepsbescherming van 50% in de berekening en het maatschappelijk perspectief. Het Zorginstituut merkt daarnaast op dat er hogere disutiliteiten zijn gebruikt en het niet inzichtelijk is hoe de levensverwachting van zuigelingen die sterven als gevolg van rotavirusinfectie is verwerkt in het model. Daarnaast is ook de efficacy van het vaccin voor de milde en matige aan rotavirusinfectie gerelateerde events aan de hoge kant. Waaruit blijkt hoe gevoelig de uitkomst van de modelmatige analyse voor het variëren van een aantal onzekere factoren. Om die reden heeft het Zorginstituut een eigen analyse toegevoegd, mede om de uitkomsten van de analyse beter te kunnen vergelijken met eerdere Nederlandse analyses en die van andere vergelijkbare producten. Als er geen groepsbescherming wordt meegenomen en er geen gebruik wordt gemaakt van de hogere disutiliteiten dan stijgt de ICER naar €23.495/QALY.

Het Zorginstituut heeft de volgende opmerkingen bij de aannames en de daaropvolgende analyse:

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
De disutiliteiten die door de indiener in het model zijn toegepast komen niet overeen met diegene die genoemd worden in het dossier. De gebruikte disutiliteiten zijn hoger dan de disutiliteiten die het Zorginstituut als meer realistisch beschouwt op basis van beschikbare literatuur?
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - Verschillende parameters in de gevoeligheidsanalyse worden alleen enkelzijdig meegenomen, dat wil zeggen dat de base-case waarden de minimale of de maximale waarden is in de gevoeligheidsanalyse. Hierdoor is er minder inzicht in de invloed van de onzekerheid rondom die specifieke paramaters.

Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €20.000/QALY dan de kans dat rotavirusvaccinatie met Rotarix® ten opzichte van geen vaccinatie kosteneffectief is volgens de analyse van de indiener 100%. Echter het Zorginstituut kan zich niet vinden in de waarden van een aantal parameters in de base-case analyse en denkt dat de daadwerkelijke ICER boven de €20.000 ligt.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 juni 2017.

5 Literatuur

- ¹ Bruijning-Verhagen P, et al., Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Medicine* 2013, 11:112.
- ² Vesikari T, et al., Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 2007. 370(9601): 1757-63.
- ³ Lau YL, et al., Efficacy, safety and immunogenicity of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Hong Kong children up to three years of age: a randomized, controlled trial. *Vaccine*, 2013 26;31(18):2253-9
- ⁴ Phua K, et al., Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*, 2012. 30(30): 4552-7.
- ⁵ Phua KB, et al., Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine*, 2009. 27(43):5936-41.
- ⁶ Martin A, et al, Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ*, 2008. 11(3): 471-84.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport humaan-
boviene rotavirus reassortanten (RotaTeq®)
als actieve immunisatie van zuigelingen van 6
t/m 32 weken voor de preventie van gastro-
enteritis door een rotavirusinfectie

Onderdeel van een gezamenlijk advies met de
Gezondheidsraad aan de Minister van VWS

Datum 20 juli 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016082056
Volgnummer	2017008678
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	mw. Dr. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 13

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 17

- 2.1 Zoekstrategie 17
- 2.2 Databases & websites 17
- 2.3 Selecteren van literatuur 17

3 Resultaten 19

- 3.1 Resultaten zoekactie 19
- 3.2 Kenmerken van de geïncludeerde studies 19
- 3.3 *Risk of bias* van de geïncludeerde studies 20
- 3.4 Samenvatting van de resultaten 20
- 3.5 Ervaring 31
- 3.6 Toepasbaarheid¹⁶ 31
- 3.7 Gebruiksgemak 33
- 3.8 Eindconclusie 34

4 Literatuur 37

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 41

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 43

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 45

Bijlage 4: Search strategieën en flow charts 47

Bijlage 5: Risk of bias 51

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van humaan-boviene rotavirus reassortanten (RV5) bij de behandeling van actieve immunisatie van zuigelingen van de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis door een rotavirusinfectie. RV5 is daarbij vergeleken met geen vaccinatie of placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij actieve immunisatie van zuigelingen van de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken, met RV5, aanmerkelijk minder ziekenhuisopnames plaatsvinden dan zonder immunisatie. Dit geldt bij vaccinatie van alle zuigelingen en wellicht ook wanneer vaccinatie beperkt blijft tot uitsluitend risicogroepen. Vaccinatie met RV5 is een preventieve behandeling. In beginsel komt alleen geïndiceerde preventie in aanmerking voor opname in het pakket. Daarvan is echter geen sprake als het gaat om universele massavaccinatie. Het lijkt ongepast om RV5 op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor vaccinatie van kinderen in het algemeen, omdat dat overeenkomt met universele massa vaccinatie. Misschien is RV5 wel geschikt voor het Rijksvaccinatieprogramma. Anderzijds kan opname van dit vaccin in het GVS opnieuw overwogen worden in het kader van geïndiceerde preventie, mits aanvullende gegevens beschikbaar komen over de effecten van vaccinatie bij hoogrisicogroepen. In dat geval is een opname met een beroep op het principe van geïndiceerde preventie mogelijk verdedigbaar.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 juni 2017.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

De Minister van VWS heeft Zorginstituut Nederland en de Gezondheidsraad gevraagd om advies over rotavirus vaccinatie bij kinderen. Dit rapport draagt bij aan het beantwoorden van de vragen a) of vaccinatie van kinderen gezondheidswinst oplevert, b) zo ja, of een specifieke groep het meest baat zal hebben bij vaccinatie, c) in hoeverre beschikbare vaccins in aanmerking komen met betrekking tot de te verwachten gezondheidswinst of inzetbaarheid binnen deze groep en d) of er aspecten zijn (zoals samenstelling, dosis, moment van toediening en bereik van de doelgroep) die invloed kunnen hebben op de te verwachten gezondheidswinst.

Er zijn twee vaccins tegen rotavirus op de markt in Nederland. Dit rapport is toegespitst op rapport humaan-boviene rotavirusassortanten (levend) (RotaTeq®) (afgekort als RV5). Het andere product, een monovalent vaccine (RV1), komt evenwel ter sprake in enkele secties van het rapport.

Op verzoek van de Minister houdt dit rapport rekening met een eerdere beoordeling. In 2007 heeft CVZ, de voorloper van Zorginstituut Nederland, geadviseerd om een vaccin tegen rotavirus (RV1) niet op te nemen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS).¹ Er waren op dat moment onvoldoende gegevens beschikbaar om een therapeutische meerwaarde vast te kunnen stellen. In de afgelopen 10 jaar zijn nieuwe gegevens gepubliceerd. Er is ook nieuw beleid ontwikkeld over preventie als verzekerde zorg.² Voordat dit rapport een eindconclusie trekt over de therapeutische waarde van RV5, wordt bediscussieerd in hoeverre de in 2007 gebruikte argumenten nog geldig zijn.

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Er zijn diverse rotavirussen in de natuur.³ Infecties bij de mens worden meestal veroorzaakt door rotavirussen uit serogroup A.⁴ Twee eiwitten in de buitenlaag van het virus, VP7 en VP4, stimuleren de productie van neutraliserende antistoffen bij de gastheer. Deze twee antigenen vormen de basis van de classificatie van humane rotavirussen. Typering gebeurt met serologische of moleculair genetische technieken. De nomenclatuur van rotavirus stammen, b.v. G1P[8] bevatten het G type ('G' vanwege het feit dat VP7 een glycoproteïne is) en P type ('P' omdat VP4 een protease-gekleefd eiwit is).³ Haakjes (b.v. P[8]) duiden op genotypering.⁴

De prevalentie van verschillende rotavirus stammen wisselt van jaar tot jaar.³ Sinds 2007 wordt dit geregistreerd door EuroRotaNet. Over het algemeen was G1P[8] de vaakst geïsoleerde stam bij Nederlandse patiënten; in het seizoen 2014/15 was het G4P[8].⁵ G2P [4], G3P[8], en G9P [8] komen ook regelmatig voor.⁶ Er zijn geen aanwijzingen tot nu toe dat vaccinatieprogramma's de verschijning van zogenaamde *escape* stammen drijven.⁵

Er zijn verschillende mechanismen van natuurlijke afweer tegen rotavirus. Kinderen krijgen maternale antilichamen mee, maar moedermelk lijkt slechts in beperkte mate te beschermen. Kruisimmunitet tegen rotavirus blijkt uit het feit dat een opvolgende, natuurlijke infectie gepaard gaat met minder ernstige klachten dan de eerste infectie. Ouderen hebben een verhoogd risico op infectie. De natuurlijke afweer tegen rotavirus berust op humorale immuniteit (antistoffen) en waarschijnlijk ook op cellulaire immuniteit.⁴

Rotavirussen zijn zeer infectieus.⁴ Tijdens een eerste infectie wordt het virus gedurende enkele dagen in hoge concentraties uitgescheiden in ontlasting en braaksel. Transmissie van mens tot mens verloopt via de fecale-orale route of indirect via besmette oppervlakten.³

Rotavirus kan gastro-enteritis veroorzaken. Vooral cellen in de dunne darmvlokken (villi) raken geïnfecteerd. Vernietiging van deze cellen vermindert het absorberend vermogen van de villi, wat resulteert in diarree.³

1.1.2 *Symptomen*

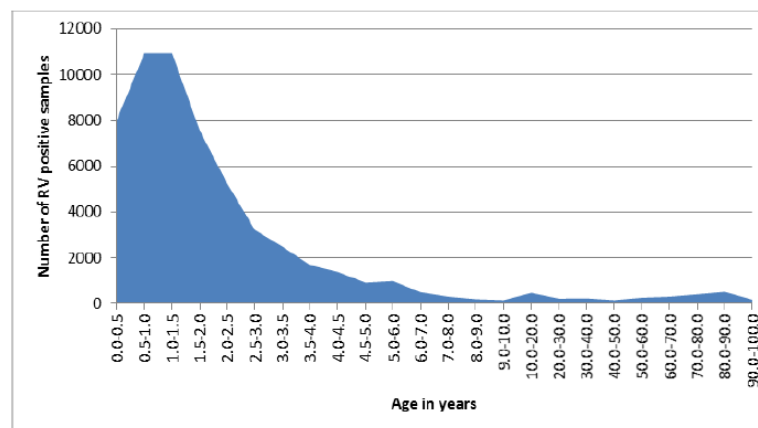
De meeste kinderen maken minstens één rotavirus-infectie mee in de eerste drie levensjaren,⁷ en vrijwel alle kinderen maken een infectie mee voor de leeftijd van 5 jaar.³ Rotavirus-infectie heeft een breed klinisch spectrum, van tijdelijk dunne ontlasting tot ernstige diarree en braken met als gevolg uitdroging, electrolytstoornissen, shock en overlijden. Kenmerkend is een incubatietijd van 1-3 dagen gevolgd door plotseling optreden van koorts en braken gevolgd door ernstige diarree. Laboratoriumonderzoek is nodig om te bevestigen dat rotavirus de oorzaak is van gastro-enteritis.³

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Meestal volgt de incidentie van rotavirusziekte het patroon van een jaarlijkse epidemie in de winter. In de winter van 2014 was er een uitzonderlijk lage incidentie van bevestigde rotavirusinfecties bij kinderen onder de vijf jaar en bij alle leeftijdsgroepen samen.^{8,9} Mogelijke oorzaken van het verschil zijn een lager aantal geboortes, een zachte winter, een hoge incidentie het jaar ervoor en vaccinatie tegen rotavirus in buurlanden.⁸ In 2015 was het aantal rotavirus infecties, bij alle leeftijdsgroepen samen, weer aanzienlijk hoger.⁹

Figuur 1 illustreert de leeftijdsspreiding van rotavirusinfecties zoals gerapporteerd door referentielaboratoria. De verdeling weerspiegelt het feit dat ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus met name voorkomt tussen de leeftijd van 0 tot 36 maanden, wanneer kinderen gevoelig zijn voor uitdroging.¹⁰

Figuur 1 Aantal monsters positief voor rotavirus per leeftijdsgroep (jaren) ingestuurd aan rotavirus referentielaboratoria van 16 EU/EEA landen voor genotypering tussen 2006-2013 en gerapporteerd aan EuroRotaNet. Bron: EuroRotaNet; figuur overgenomen van ECDC¹⁰



Op basis van observationeel onderzoek is geschat dat bij kinderen van 0 tot 15 jaar

in Nederland er jaarlijks 75,000 (95% BI: 58,000 tot 90,000) gevallen zijn van rotavirus-gastro-enteritis met 4,870 (95% BI 4310 tot 5340) ziekenhuisopnames, waaronder 500 nosocomiale infecties. Gemiddeld 7 kinderen (95% BI 3 tot 11) zouden overlijden ten gevolge van rotavirus.⁶

Zoals boven vermeld lopen kinderen het hoogste risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus tussen 0 en 36 maanden. Figuur 2, gebaseerd op Nederlandse gegevens uit 2001-2016, illustreert dat het risico toeneemt tot circa 9 maanden en vervolgens geleidelijk afneemt. Het gemiddelde jaarlijkse aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van rotavirus, bij Nederlandse kinderen van 0 t/m 24 maanden, is in totaal ongeveer 2545.¹

Figuur 2. Geschat jaarlijks aantal ziekenhuisopnames t.g.v. rotavirus in Nederland in kinderen tot 2 jaar (figuur overgenomen van Verberk 2017¹¹)

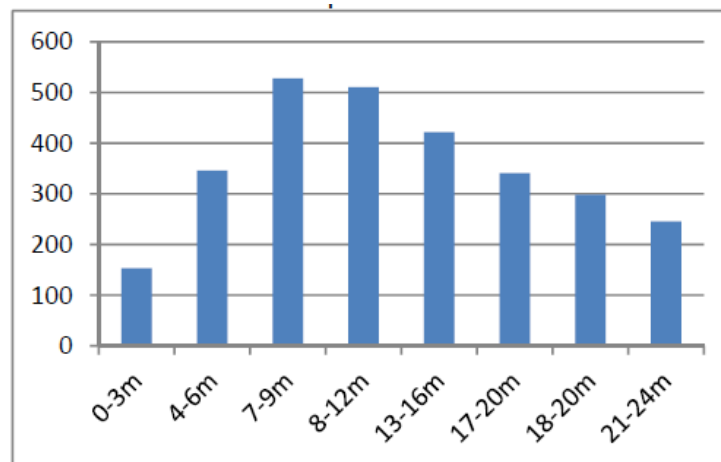


Figure 2.3 Estimated RV hospitalizations in children < 24 months of age, 2001-2016.

Abbreviations: m=months of age.

1.1.4

Ernst

Een rotavirus infectie bij pasgeborenen verloopt meestal asymptomatisch of mild. Bij kinderen is er een breed spectrum van ernst. Het beloop bij volwassenen is meestal subklinisch maar kan ook ernstig zijn. Bij ouderen komt waterige diarree en overgeven voor (leidend tot isotone uitdroging).⁴

Kinderen met vroeggeboorte, laag geboortegewicht en congenitale pathologie hebben een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus en nosocomiale infectie met rotavirus dan andere kinderen. Ook het risico op overlijden ten gevolge van de infectie is groter. In een meerjarig, observationeel onderzoek in Nederland waarin 7 kinderen overleden ten gevolge van rotavirusinfectie, behoorden alle kinderen tot een van de hoogrisicogroepen.⁶ Hetzelfde onderzoek schatte ook de ziektelast ten aanzien van andere parameters. Kinderen uit de hoogrisicogroepen verblijven gemiddeld 1 tot 3 dagen langer in het ziekenhuis t.g.v. rotavirusinfectie en hebben daarbij een 4 tot 8 keer zo hoog risico op opname in de intensive care.

Mortaliteit ten gevolge van rotavirus infectie komt vaker voor bij ouderen dan kinderen. Jaarlijks zijn ongeveer 36 sterfgevallen in Nederland te wijten aan

¹ H. de Melker, persoonlijke mededeling. Het cijfer 2545 is de som van de staven in het histogram, m.u.v. de categorie 18-20 maanden omdat deze overlapt met 17-20 maanden.

rotavirus, waarvan de meerderheid (>25) ouderen betreft en 2 à 3 gevallen bij kinderen jonger dan 5 jaar.¹¹

De ziektelast van rotavirus op het niveau van de Nederlandse populatieniveau wordt geschat op 257 (95% BI 136 tot 422) jaarlijks verloren QALY's. Een aanzienlijk deel hiervan, 170 (95% BI 50 tot 330) verloren QALY's, is toe te schrijven zijn aan fatale gevallen.⁶ Wanneer ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's is ook het grootste deel toe te schrijven aan verloren levensjaren als gevolg van sterfgevallen. Bekeken vanuit het individuele perspectief is de gemiddelde ziektelast 0,6 (95% BI 0,3 tot 1.0) DALY's/100 infecties.⁹ Dit is lager dan de meeste andere aandoeningen waar kinderen tegen gevaccineerd worden via het Rijksvaccinatieprogramma (het is ongeveer vergelijkbaar met bof; voor een overzicht zie Bijkerk 2015, Figuur 5.3).⁹

1.1.5

Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Behandeling van rotavirus infectie

Volgens de WHO is de standaardbehandeling van diarree ten gevolge van rotavirus niet specifiek. Zij bestaat o.a. uit vervanging van vloeistof, ter voorkoming van uitdroging. Laag osmolaire rehydratie zouten (*oral rehydrations salts*, ORS) zouden effectiever zijn dan andere ORS formulaties. Tijdens de diarree moet de voeding doorgaan, inclusief borstvoeding. Als ORS niet beschikbaar is moeten passende vloeistoffen gegeven worden die thuis beschikbaar zijn.³ Een Europese richtlijn over acute diarree bij overigens gezonde kinderen meldt dat de meeste kinderen zonder ziekenhuisopname behandeld kunnen worden. Ziekenhuisopname moet in beginsel beperkt moet blijven tot kinderen die enterale of parenterale rehydratie nodig hebben.¹² Een richtlijn van het RIVM bevat algemene adviezen om de overdracht van rotavirus te beperken, thuis en in het ziekenhuis.⁴

Preventie van rotavirus infectie

De WHO beveelt opname aan van vaccinatie tegen rotavirus in nationale immunisatieprogramma's, waarbij het een prioriteit zou moeten zijn in landen met hoge mortaliteit ten gevolge van rotavirus gastroenteritis.³ In 2008 hebben de European Society for Paediatric Infectious Diseases en de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition aanbevolen om vaccinatie aan te bieden aan alle gezonde kinderen in Europa (eventueel tegelijk met andere, geïnactiveerde vaccins) en om vaccinatie te overwegen voor enkele speciale groepen waaronder prematuren.¹³ Bij een herziening van de richtlijn in 2014 is met meer zekerheid gesteld dat (vroeg) prematuren gevaccineerd moeten worden, volgens kalenderleeftijd.¹⁴

In Europa zijn twee vaccins tegen rotavirus geregistreerd: het pentavalente vaccin (RV5) dat de focus is van dit rapport en een monovalent vaccin (RV1).⁷ In 2008 hebben twee Europese verenigingen voor kindergeneeskunde aanbevolen om rotavirus vaccin aan te bieden aan alle gezonde kinderen in Europa. Zowel RV1 als RV5 kunnen gegeven worden apart of tegelijk met geïnactiveerde, injecteerbare kindervaccins. Gelijktijdige toediening met oraal poliovaccin wordt afgeraden. De eerste dosis rotavirus vaccin moet gegeven worden tussen de leeftijd van 6 en 12 weken, en het hele immunisatieschema (RV1: twee doses; RV5: drie doses) moet afgerond zijn op de leeftijd van 6 maanden.¹³

Een observationeel onderzoek in Nederland vond dat van de kinderen die opgenomen zijn in het ziekenhuis vanwege rotavirus infectie, of een noscomiale rotavirus infectie met gastro-enteritis hadden opgelopen, 14% jonger was dan 15 weken, dat wil zeggen vóór de leeftijd waarop gevaccineerd kan worden. De groep met nosocomiale infectie was jonger dan die met een buiten het ziekenhuis

opgelopen infectie. Mogelijk zou universele vaccinatie een beschermend effect hebben op deze leeftijdsgroep via kudde-immuniteit.⁶

Het eerste vaccin dat ooit geregistreerd is tegen rotavirus, rhesus-humaan tetravalent reassortant rotavirus, is in 1999 van de markt gehaald vanwege meldingen van intussusceptie (een vorm van darmobstructie). Het risico op intussusceptie was leeftijdgerelateerd, waarbij 80% van de gevallen voorkwam bij kinderen die ouder waren dan 90 dagen toen zij de eerste dosis vaccin kregen.⁷

Vaccins tegen rotavirus worden bijna niet gebruikt in Nederland.¹⁵ Populatiebrede vaccinatie is ingevoerd in een aantal Europese landen of regio's vanaf 2006. Kroatië is het enige land dat vaccinatie aanbeveelt specifiek voor hoogerisicogroepen. Enkele landen hebben een negatief of geen besluit genomen. Tabel 1 geeft een overzicht per land.

Tabel 1. Implementatie van vaccinatie tegen rotavirus in EU/EEA landen. Bewerking van Tabel 4 uit European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy (Preliminary Scientific Advice).¹⁰

Land	Status van besluit	Jaar geïntroduceerd in nationaal immunisatieprogramma
België		2006
Luxemburg		2006
Oostenrijk		2006
Finland	Positief besluit door nationale autoriteit	2009
Duitsland		2013
Verenigd Koninkrijk		2013
Estland		2014
Noorwegen		2014
Zweden	Geen nationaal besluit; 2 regio's positief besluit	2014
Griekenland		2015
Letland	Positief besluit door nationale autoriteit	2015
Luxemburg		?
Italië	Geen nationaal besluit; sommige regio's positief besluit	Verschillend
Kroatië	Alleen aanbevolen voor hoogrisico groepen	-
Ierland, Polen	Positief besluit door nationale autoriteit maar nog niet geïmplementeerd	
Bulgarije, Denemarken, Hongarije, IJsland, Liechtenstein, Litouwen, Malta, Portugal, Roemenië, Slowakije, Slovenië, Tsjechië	Geen besluit door nationale autoriteit	
Cyprus, Frankrijk, Nederland ^a , Spanje	Negatief besluit door nationale autoriteit	

^aIn 2007 heeft CVZ geadviseerd om RV1 niet op te nemen in het GVS.¹

Behalve via publieke vaccinatieprogramma's worden in sommige, met name Zuid-Europese, landen kinderen gevaccineerd via particuliere gezondheidszorg. De voornaamste redenen voor een negatief besluit tegen opname van vaccinatie in een nationaal programma waren de kosten of kosteneffectiviteit, onvoldoende verwachte epidemiologische impact of andere gezondheidsprioriteiten.¹⁰

1.1.6 *Humaan-boviene rotavirusassortanten (levend) (RotaTeq®) orale oplossing* ¹⁶

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Actieve immunisatie van zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis door een rotavirusinfectie.

RotaTeq® moet worden gebruikt op basis van officiële aanbevelingen.

1.1.6.2 Dosering

Van 6 weken tot en met 32 weken

De vaccinatierreeks bestaat uit drie doses. De eerste dosis kan vanaf de leeftijd van 6 weken en niet later dan de leeftijd van 12 weken worden toegediend.

RotaTeq® mag gegeven worden aan te vroeg geboren zuigelingen, op voorwaarde dat de zwangerschap minstens 25 weken heeft geduurd. Deze zuigelingen moeten de eerste dosis RotaTeq® minstens zes weken na de geboorte toegediend krijgen. De doses moeten met een tussenperiode van ten minste 4 weken worden toegediend.

De vaccinatierreeks van drie doses dient bij voorkeur vóór de leeftijd van 20-22 weken te worden voltooid. Indien nodig kan de derde (laatste) dosis tot en met de leeftijd van 32 weken worden gegeven.

Vanaf de geboorte tot 6 weken; van 33 weken tot 18 jaar

RotaTeq® is niet geïndiceerd voor kinderen van deze leeftijd.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Men begrijpt het immunologische mechanisme waarmee RotaTeq® bescherming biedt tegen gastro-enteritis door het rotavirus nog niet volledig. Momenteel is er geen immunologische correlaat van bescherming geïdentificeerd voor rotavirusvaccins. Bij fase III studies bereikte tussen 92,5% en 100% van de met RotaTeq® gevaccineerde personen een significante stijging van anti-rotavirus IgA in serum na een schema met drie doses. Het vaccin induceert een immuunrespons (d.w.z. verschijnen van neutraliserende antistoffen in serum) tegen de vijf eiwitten van het humane rotavirus die op de reassortanten tot expressie worden gebracht (G1, G2, G3, G4 en P[8]).

1.1.6.4 Bijzonderheden

Geen.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van humaan-boviene rotavirusassortanten (levend) (RotaTeq®) bij actieve immunisatie van zuigelingen van de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis door een rotavirusinfectie vergeleken met geen vaccinatie of placebo?

Voor het opstellen van de PICO zijn meerdere bronnen geraadpleegd, namelijk systematische reviews over vaccinatie tegen rotavirus en aanbevelingen van de ECDC over de uitvoering van onderzoek naar het effect van vaccinatie tegen rotavirus.^{7,17-19}

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

-Kinderen, idealiter de leeftijdsperiode 0 tot 36 maanden vanwege het verhoogde risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. De leeftijd is uiteindelijk begrensd van 2 maanden tot 2,5 jaar voor vergelijkbaarheid met de studies (zie sectie Resultaten) en ook omdat in de eerste twee maanden het aantal ziekenhuisopnames t.g.v. rotavirus betrekkelijk laag is. Daarnaast, als belangrijk (niet cruciaal) bewijs is gekeken naar effecten bij kinderen ouder dan 2,5 jaar (maar niet ouder dan 5).
-Subgroepen met een verhoogd risico op ernstig beloop van een rotavirus infectie. Dit betreft kinderen met vroeggeboorte, een laag geboortegewicht of congenitale anomalieën.

Het meest relevant zijn studies uit landen met lage kindersterfte (WHO strata A en B).^{3,7}

1.2.3 *Interventie*

Vaccinatie met RV5. Zowel universele vaccinatie als vaccinatie van hoogrisicogroepen worden onderzocht.

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Geen vaccinatie of placebo

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Cruciaal

1) Risico op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus gastro-enteritis
Toelichting: in de literatuur wordt de ernst van gastro-enteritis meestal uitgedrukt met de schaal van Clark of de schaal van Vesikari. Deze twee schalen zijn echter niet goed vergelijkbaar.²⁰ Dit beperkt de mogelijkheid voor meta-analyse. Daarom is ziekenhuisopname gekozen als uitkomstmaat voor ernstig beloop

2) Mortaliteit ongeacht de oorzaak

3) Intussusceptie

Belangrijk

4) Risico op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus gastro-enteritis op de leeftijd $\geq 2,5$ jaar

5) Overige ongunstige uitkomsten indien ernstig of frequent

Toelichting: De informatiebron voor deze uitkomsten was de samenvatting van productkenmerken.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Voor werkzaamheid (efficacy) is een follow-up van minstens 1 jaar wenselijk omdat rotavirusinfecties het patroon van een jaarlijkse epidemie volgen.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Voor bewijs over werkzaamheid (efficacy) is gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek wenselijk omdat het risico op (ernstige) rotavirus infectie afhankelijk is van leeftijd en seizoen; met randomisatie worden deze factoren gelijk verdeeld over de groepen. Blindering is wenselijk omdat kennis van de behandeling invloed zou kunnen hebben op de zorgvraag (door ouders) en het aanvragen van virusdiagnostiek (door de behandelaar). Blindering van de effectbeoordelaar is minder van belang.

Voor werkzaamheid op de langere termijn is het moeilijker om gerandomiseerd onderzoek uit te voeren. Daarom komen observationele studies in aanmerking. Cohort-en voor-na studies (d.w.z. vóór en na invoering van een vaccinatieprogramma) hebben de voorkeur boven case-control studies vanwege de hogere bewijskracht.

Het is ook minder haalbaar om gerandomiseerd onderzoek te doen naar werkzaamheid bij hoogerisicogroepen, omdat deze groepen relatief zeldzaam zijn. Case-control onderzoek is een alternatief.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

Tevens is er een literatuursearch verricht met zoektermen waaronder "rotavirus vaccines" en "high-risk" + "infant" + "rotavirus vaccines". Details van de zoektermen zijn vermeld in Bijlage 4.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 01/01/2012 tot 27/2/2017 voor populatiebrede vaccinatie, en zonder begindatum 21/02/2017 voor vaccinatie van hoogrisicogroepen.

De begindatum van de search over populatiebrede vaccinatie kon beperkt worden tot 2012 dankzij de beschikbaarheid van twee systematische reviews van voldoende kwaliteit. Het betreft een Cochrane review dat zich toespitst op gerandomiseerd onderzoek (Soares-Weiser 2012)⁷ (AMSTAR score 11/11²) en een rapport dat zowel gerandomiseerd als observationeel onderzoek beschouwt (Koch 2013)²¹ (AMSTAR 7/11).

De websites van de volgende organisatie is gescreend betreffende richtlijnen voor actieve immunisatie van zuigelingen van de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis door een rotavirusinfectie: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

2.3 Selecteren van literatuur

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden beoordeeld zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen op basis van studie-opzet:

Inclusie: systematische reviews, RCT's, observationele studies (voor hoogrisicogroepen zonder tijdsbeperking, voor kinderen in het algemeen alleen als de follow-up tijd langer dan 2 jaar was mits cohort- of voor-na studie)

Exclusie: studies uit landen met hoge kindermortaliteit, niet-systematische reviews, opinie artikelen, modelstudies, case-control studies behalve bij hoogrisico groepen.

² AMSTAR (acronym voor Assessment of Multiple Systematic Reviews) is een gevalideerd meetinstrument voor de methodologische kwaliteit van systematische reviews. Het heeft 11 items die met 0 of 1 punten gescoord worden. 11/11 is de maximaal haalbare score (hoogste kwaliteit).

3 Resultaten

3.1 Resultaten zoekactie

Er zijn 7 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Kenmerken van de geïnccludeerde studies

3.2.1 *Kinderen in het algemeen*

Systematische reviews

Soares-Weiser 2012⁷ is een Cochrane review van gerandomiseerd onderzoek met meta-analyses van alle cruciale en belangrijke uitkomstmaten van dit rapport. De methodologische kwaliteit is hoog (AMSTAR score 11/11). Voor de meeste uitkomstmaten bevat het alleen studies over universele vaccinatie. Voor de uitkomstmaten mortaliteit en intussusceptie bespreekt het ook één studie bij prematuren, een hoogrisico groep. De follow-up tijd van de meeste studies was maximaal twee jaar. Twee studies die intussusceptie en mortaliteit maten hadden een langere follow-up tijd.

Koch 2013²¹ is een achtergrondrapport over universele vaccinatie tegen rotavirus in Duitsland en tevens een systematische review. Hoogrisicogroepen vallen erbuiten. Zowel gerandomiseerd als observationeel onderzoek wordt beschouwd. De methodologische kwaliteit is voldoende (AMSTAR score 7/11). Echter, het artikel bevat geen bewijs uit meta-analyses of individuele studies dat voldeed aan de inclusie-criteria van dit rapport.

Er is aanvullend gezocht naar additionele relevante RCT's en observationele studies vanaf de zoekdatum van de Cochrane review en Koch 2013, respectievelijk.

RCTs additioneel aan de Cochrane review

Iwata 2013²² beschrijft een trial in Japan. 762 gezonde kinderen zijn gerandomiseerd (1:1) en 761 ontvingen minstens 1 dosis RV5 of placebo. De studie liep tot het einde van de eerste rotavirus seizoen nadat de eerste proefpersoon was geïnccludeerd. De mediane follow-up tijd was 191 en 189 dagen respectievelijk voor de RV5 en placebo groepen. Uitkomsten die bruikbaar zijn voor dit rapport zijn intussusceptie en overlijden.

Observationele studies

Loughlin 2012²³ is een cohortstudie uitgevoerd in de V.S. voor de uitkomstmaat intussusceptie. Het is gebaseerd op een verzekeringsdatabase waar o.a. vaccin declaraties zijn opgenomen. Kinderen gevaccineerd met RV5 zijn vergeleken met leeftijdsgenoten die niet met RV5 maar wel met DTaP zijn gevaccineerd (zowel een gelijktijdig cohort als een historisch cohort). Intussusceptie tot 60 dagen na de leeftijd waarop de laatste dosis RV5 dosis is (wordt) gegeven is meegenomen. De studie omvat 17,433 persoonsjaren voor RV5 en 12,339 persoonsjaren voor de controlegroepen.

Muhsen 2016²⁴ is een pre-post studie uit Israël, bij kinderen van 0 tot 5 jaar.

Relevant voor dit rapport was de uitkomstmaat ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. Dit is gemeten gedurende drie seizoenen voor en drie seizoenen na invoering van universele vaccinatie met RV5.

3.2.2 *Hoogrisico groepen*

RCT

Goveia 2007²⁵ vergelijkt het effect van vaccinatie met RV5 versus placebo bij premature kinderen. Bruikbare uitkomstmaten voor dit rapport zijn ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus, intussusceptie en mortaliteit. De follow-up tijd varieerde per uitkomstmaat, met als langste 2 jaar follow-up voor ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. Het artikel betreft een subgroepanalyse van een grotere studie bij meer dan 50.000 kinderen, die opgenomen is in de Cochrane review van Soares-Weiser.

Observationele studie

Roué 2014²⁶ deden een pre-post studie in de vijf seizoenen vóór en eerste drie seizoenen na introductie van vaccinatie met RV5 in een deel van Bretagne in Frankrijk. Dit artikel betreft alleen premature kinderen. Het effect van RV5 op ziekenhuisopnames t.g.v. rotavirus is statistisch gemodelleerd.

3.3 **Risk of bias van de geïncludeerde studies**

Dit rapport volgt de kwaliteitsbeoordeling van de Cochrane review voor de studies die zijn opgenomen in dat review en voor Goveia 2007²⁵, dat een subgroepanalyse is van een studie opgenomen in de Cochrane review. De kwaliteitsbeoordeling van de overige studies is beschreven in Bijlage 5.

3.4 **Samenvatting van de resultaten**

3.4.1 *Evidentie*

Zie tabel 1a en 1b.

Toelichting over risico's zonder vaccinatie bij kinderen in het algemeen

Het meest relevant zijn de basisrisico's in de leeftijd van 0 tot 36 maanden. Echter, voor vergelijkbaarheid met de studies, zijn basisrisico's geschat voor de leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar. De studies starten op de leeftijd van circa 2 maanden omdat dan de eerste vaccindosis wordt gegeven. Het vaccinatieschema is afgerond in de vierde maand en de studies volgden kinderen daarna maximaal twee jaar, wat ongeveer overeenkomt met een leeftijd van 2,5 jaar bij het einde van de follow-up periode.

De relevante populatiegrootte voor Nederland is als volgt berekend. Jaarlijks worden circa 180.000 kinderen geboren. De leeftijdscategorie 2 tot 12 maanden is 10/12 van een jaarcohort. Daarbij wordt opgeteld 1 jaarcohort van 1-2 jarigen plus 6/12 van het jaarcohort van 2-3 jarigen. Bij elkaar zijn dit 420.000 kinderen.

De schatting van het basisrisico op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus is gebaseerd op de cijfers in sectie 1.1.3, namelijk circa 2545 opnames per jaar voor kinderen van 0 tot 2 jaar. Echter de leeftijdscategorie waarvoor evidentie gezocht wordt is 2 maanden tot 2,5 jaar. Figuur 2 laat zien dat er vrij weinig opnames zijn tussen de leeftijd 0 en 2 maanden en dat op 2 jarige leeftijd er meer

ziekenhuisopnames zijn, met een langzaam dalende trend. 2545 zal derhalve een onderschatting voor de leeftijdscategorie 2 maanden tot 2,5 jaar. Dit rapport gaat daarom uit van een ruwe schatting van 2700 ziekenhuisopnames per jaar. Het basisrisico is berekend als 2700 ziekenhuisopnames gedeeld door 420.000 kinderen, d.w.z. 643 per 100.000 kinderen.

Naast de schatting voor kinderen van 2 maanden tot 2,5 jaar, maakt dit rapport ook een schatting van het basisrisico voor de leeftijdscategorie 0-5 jaar. Dit is relevant omdat er een studie is geïnccludeerd over het effect van vaccinatie bij deze leeftijdsgroep (Tabel 1a, vierde rij). Het basisrisico is berekend met gegevens uit de studie van Bruijning e.a.⁶ Het aantal ziekenhuisopnames bij 0-15 jarigen (community acquired, bij hoogrisico en andere kinderen, respectievelijk 491 en 3884) is vermenigvuldigd met de proportie die voorkomt bij 0-5 jarigen (respectievelijke 96% en 97% bij hoogrisico en andere kinderen) (Bruijning, Tabel S2). Opgeteld geeft dit een schatting van 4229 ziekenhuisopnames bij 0-5 jarigen. Het risico voor deze leeftijdsgroep (bestaande uit $5 \times 180.000 = 900.000$ kinderen) is dus 470 per 100.000.

Het basisrisico op intussusceptie in Nederland is geschat als 27 per 100.000 voor kinderen van 2 maanden tot 2,5 jaar. Dit getal is het gemiddelde van de incidentie voor de leeftijden 0 tot 1 jaar en 1 tot 2 jaar, op basis van ziekenhuisdata van 2008 tot 2012 (Verberk 2017, Figuur 4.2).¹¹ Het leeftijdsinterval komt grotendeels overeen met dat van de PICO en de studies, namelijk 2 maanden tot 2,5 jaar.

Het basisrisico op overlijden is berekend aan de hand van cijfers van het CBS voor het jaar 2014.²⁷ Er waren 153 sterfgevallen onder kinderen van 2 maanden tot 2 jaar oud. Daarbij wordt opgeteld de helft van de sterfgevallen voor kinderen van 2 tot 3 jaar (de helft van 21: afgerond 11). Bij elkaar zijn het 153 sterfgevallen bij 420.000 kinderen (het laatste getal is toegelicht bij de uitkomstmaat ziekenhuisopname), dat wil zeggen een overall risico van 39 per 100.000.

Toelichting over risico's zonder vaccinatie bij hoogrisico groepen

Voor het risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus is een Nederlandse schatting voorhanden, die vergelijkbaar is met de placebo-arm van de studie.³ Er zijn geen referentiegegevens voorhanden voor de Nederlandse populatie voor de uitkomstmaten intussusceptie en mortaliteit. De tabel presenteert uitgangsriscico's in de placebo-arm van de studie.

³ Bruijning et al. berekenden dat Nederlandse prematuren een relatief risico van 1,7 hebben vergeleken met kinderen die geen prematuriteit, laag geboortegewicht of congenitale afwijkingen hebben.⁶ Het uitgangsriscico voor prematuren kan hiermee geschat worden op 1,7 keer $714/100.000$, d.w.z. $1214/100.000$ (12/1000). Dit is vergelijkbaar met het risico in de placebo-arm (11/1000).

Tabel 1a: Samenvatting van effecten van humaan-bovine rotavirusassortanten (levend) vergeleken met geen vaccinatie of placebo bij patiënten met actieve immunisatie van zuigelingen van de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis door een rotavirusinfectie: alle kinderen

alle kinderen

Patiënten of populatie: ter voorkoming van rotavirus gastroenteritis bij alle kinderen

Interventie: RV5

Controle: placebo of geen vaccinatie

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico zonder vaccinatie	Risicovershil ^c				
ziekenhuisopname vanwege rotavirus gastro-enteritis leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar ¹	643 per 100.000	617 minder per 100.000 (van 579 minder tot 630 minder) NNV ^a 69 (68 tot 74)	RR 0.04 (0.02 tot 0.10)	57134 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	RV5 verlaagt de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis t/m twee jaar, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ⁸
intussusceptie, t/m 2 jaar follow-up ^{1,2,6} leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar	27 per 100.000	9 minder per 100.000 (van 8 meer tot 18 minder)	RR 0.67 (0.34 tot 1.31)	74874 (11 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^b	RV5 verlaagt mogelijk niet of nauwelijks de kans op intussusceptie, vergeleken met placebo of geen vaccinatie, Maar er is ook kans op schade. ⁸
mortaliteit, t/m 2 jaar follow-up ^{1,3} leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar	39 per 100.000	7 meer per 100.000 (van 13 minder tot 42 meer)	RR 1.18 (0.67 tot 2.08)	73603 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^b	RV5 verhoogt mogelijk niet of nauwelijks de kans op overlijden, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. Maar er is ook kans op winst. ⁸
Ziekenhuisopname vanwege rotavirus gastro-enteritis leeftijd 0 tot 5 jaar	470 per 100.000	287 minder per 100.000 (van 230 minder tot 343 minder)	RR 0.39 (0.27 tot 0.51)	354 gevallen vóór en 149 na invoering vaccinatie; bronpopulatie ~65.000 (1 voor-na studie)	⊕⊕○○ LAAG ^d	RV5 verlaagt mogelijk de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis tot de leeftijd 5 jaar, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ⁸

alle kinderen

Patiënten of populatie: ter voorkoming van rotavirus gastroenteritis bij alle kinderen

Interventie: RV5

Controle: placebo of geen vaccinatie

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Risicoverschil ^c	Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico zonder vaccinatie						
overige ongunstige uitkomsten voor zover ernstig of frequent ^{4,7}	Zeer frequent ($\geq 1/10$): diarree, braken, pyrexie Vaak ($\geq 1/100$, /10): infectie van bovenste luchtwegen Onbekende frequentie ⁵ : anafylactische reactie, angio-oedeem, prikkelbaarheid De ziekte van Kawasaki werd gerapporteerd bij 5/36.150 met RV5 gevaccineerden en 1/35.536 personen die placebo kregen (RR 4,9 [95% BI 0,6 – 239,1, NS]. Er werd geen verhoogd risico waargenomen bij zuigelingen die RV5 kregen in een groot observationeel postmarketing veiligheidsonderzoek. Intussusceptie: zie rij 2.				Ernstige bijwerkingen: RCTs met in totaal 36.150 gevaccineerden met RV5.		

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

Hoge kwaliteit: er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

Redelijke kwaliteit: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

Lage kwaliteit: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

Zeer lage kwaliteit: er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

a. Number needed to vaccinate berekend als $1/\text{risicoverschil} \times 28/12$, omdat de noemer in de basisrisicoberekening 28/12 persoonsjaren betreft

b. Afgewaardeerd met 2 vanwege onnauwkeurigheid: betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor een klinisch relevant nadeel (RR 1.25).

c Uitgaande van 100% vaccinatiegraad

d Afgewaardeerd met -2 omdat het een observationele studie betreft.

Referenties en opmerkingen

1 Soares-Weiser 2012: follow-up tot 2 jaar na vaccinatie

2 Na het verschijnen van Soares-Weiser 2012 is nog één, kleine RCT gepubliceerd zonder gevallen van intussusceptie (734 kinderen; Iwata 2013). Daarnaast liet een grote cohortstudie een vergelijkbare uitkomst zien als Soares-Weiser (56.010 kinderen, Loughlin 2012).

3 Na het verschijnen van Soares-Weiser 2012 is nog één, kleine RCT gepubliceerd met een 1 geval van mortaliteit (734 kinderen; Iwata 2013). Daarnaast liet een grote cohortstudie een vergelijkbare uitkomst zien als Soares-Weiser (56.013 kinderen, Loughlin 2012).

4 Samenvatting van de productkenmerken¹⁶

5 post-marketing bijwerkingen

6 De Samenvatting van productkenmerken vermeldt dat observationele studies laten zien dat rotavirus vaccins gepaard gaan met een verhoogd risico op intussusceptie, met name binnen 7 dagen na vaccinatie. Er is beperkt bewijs van een kleiner toegenomen risico na de tweede dosis. Het blijft, gebaseerd op langere follow-up-perioden, onduidelijk of rotavirusvaccins de totale incidentie van intussusceptie beïnvloeden.

7 Subgroep uit 3 RCTs: 6.130 gevaccineerden met RV5 en 5.560 gevaccineerden met placebo, beoordeeld op alle bijwerkingen RV5 binnen 42 dagen na vaccinatie met of zonder gelijktijdige toediening van andere kindervaccins.

8 ZIN heeft vooraf geen klinische relevantiegrens bepaald

9 Muhsen 2016. Voor en na invoering van universele massavaccinatie. Uitkomsten gezamenlijk gerapporteerd voor kinderen van 0 tot 5 jaar .

Tabel 1b: Samenvatting van effecten van humaan-bovine rotavirusassortanten (levend) vergeleken met geen vaccinatie of placebo bij patiënten met actieve immunisatie van zuigelingen van de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis door een rotavirusinfectie: hoogrisico groepen

hoogrisico kinderen

Patiënten of populatie: ter voorkoming van rotavirus gastroenteritis bij hoogrisico kinderen

Interventie: RV5

Controle: placebo of geen vaccinatie

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Risicoverschil	Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico met placebo of geen vaccinatie	Risico met RV5					
ziekenhuisopname vanwege rotavirus gastro-enteritis leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar ^{1,2}	11 per 1.000	1 per 1.000 (0 tot 10)	10 minder per 1.000 (van -∞ tot 1 minder)	RR 0.05 (0.00 tot 0.94)	1581 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	Het is erg onzeker of RV5 de kans op ziekenhuisopname ten gevolge van rotavirus gastro-enteritis verlaagt, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ³
Intussusceptie leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar ¹	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	niet te berekenen	Niet te berekenen	2070 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c}	Het effect van RV5 op de kans op intussusceptie is onzeker, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ³
Mortaliteit leeftijd 2 maanden tot 2,5 jaar ¹	1 per 1.000	1 per 1.000 (0 tot 7)	0 minder per 1.000 (van 1 minder tot 6 meer)	RR 1.06 (0.15 tot 7.48)	2070 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,d}	Het is erg onzeker of RV5 de kans op mortaliteit verhoogt, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. ³

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

Hoge kwaliteit: er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

Redelijke kwaliteit: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

Lage kwaliteit: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

Zeer lage kwaliteit: er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

a. Afgewaardeerd met 1 vanwege indirect bewijs: Goveia 2007 beschrijft alleen de prematuren en niet kinderen met laag geboortegewicht of congenitale afwijkingen.

b. Afgewaardeerd met 2 vanwege onnauwkeurigheid: geen events in de RV5 studie-arm en 9 events in de placebo-arm.

c. Afgewaardeerd met 2 vanwege onnauwkeurigheid: geen events.

d. Afgewaardeerd met 2 vanwege onnauwkeurigheid: laag aantal events.

Referenties en opmerkingen

1 Goveia 2007. Dit artikel is een subgroepanalyse uit Vesikari 2006 (NEJM) dat geïnccludeerd is in de Cochrane review.

2 Daarnaast liet een pre-post studie met gemodelleerde uitkomsten zien dat er een reductie was van ziekenhuisopnames na introductie van RV5 (Roué 2014).

3 ZIN heeft vooraf geen klinische relevantiegrens bepaald.

3.4.2

Discussie

Voor kinderen in het algemeen is het zeer aannemelijk dat vaccinatie met RV5 een gunstig effect zal hebben op het risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus tot de leeftijd van 2,5 jaar. Mogelijk is er een gunstig effect tot 5 jaar.

Het geschatte number needed to vaccinate om een ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus te voorkomen tot de leeftijd van 2,5 jaar is 69. Dit getal moet echter voorzichtig geïnterpreteerd worden. Ten eerste houdt het geen rekening met het feit dat seizoensgebonden variatie in virusgenotypes van invloed kan zijn op de effectiviteit van vaccinatie (heterotypische bescherming). Een tweede onzekerheid is het basisrisico. Als dit onderschat is, zoals toegelicht in de vorige sectie, zal het absolute effect van vaccinatie groter zijn. Van de andere kant zal het absolute effect kleiner zijn, als het historisch gemiddelde achtergrondrisico een overschatting is voor de toekomstige situatie. Deze mogelijkheid wordt genoemd omdat in twee recente jaren, 2014 en 2016, de incidentie van rotavirusinfecties opvallend lager was dan het historisch jaargemiddelde.¹¹

Voor geen van de uitkomstmaten is van te voren een klinische relevantiegrens gesteld. De interpretatie van het bewijs zou kunnen veranderen indien er wel grenzen zouden worden benoemd.

Voor de uitkomst intussusceptie wijst het systematisch literatuuronderzoek op een mogelijke verlaging van het risico door vaccinatie met RV5 (puntschatter <1 voor de risicoratio). Dit is echter onzeker; het risico kan ook verhoogd zijn. De gerandomiseerde studies waren niet gepowered om een verschil aan te tonen. De samenvatting van de productkenmerken vermeldt een verhoogd risico met name in de eerste zeven dagen na vaccinatie, op basis van observationeel onderzoek, bij rotavirus vaccins in het algemeen. Het is onduidelijk of er een effect is op de totale incidentie op basis van langere follow-up.

Dit rapport bespreekt mortaliteit ongeacht de oorzaak. Dit was een voorzichtige keuze, en tevens de enige manier om mortaliteit te beschouwen aan de hand van het beschikbare systematisch literatuuronderzoek van goede kwaliteit (de Cochrane review van Soares-Weiser). Andere literatuur, bijvoorbeeld b.v. Clark 2014²⁸, modelleert het risico op mortaliteit *ten gevolge van rotavirus* en *ten gevolge van extra gevallen van intussusceptie indien er gevaccineerd wordt* (de context is de verwachtingen rond invoering van universele vaccinatie tegen rotavirus in het Engeland). Terecht zeggen Clark e.a. dat de mogelijke ongunstige effecten van kindervaccinaties een gevoelig onderwerp zijn voor ouders en gezondheidswerkers. Rotavirus-specifieke mortaliteit is in feite dan ook relevanter dan mortaliteit ongeacht de oorzaak. Echter, voor dit rapport wordt enige mate van indirectheid gecompenseerd door de kracht van bewijs uit gerandomiseerde studies. Daarbij moet opgemerkt worden dat de kwaliteit van het bewijs laag bleef; de studies waren niet gepowered om een verschil aan te tonen. Het literatuuronderzoek laat zien dat vaccinatie met RV5 mogelijk het risico op overlijden verhoogt (puntschatter >1 voor de risicoratio). Dit is echter onzeker; het risico kan ook verlaagd zijn.

De ongunstige bijwerkingen die zeer vaak (diarree, braken, pyrexie) of vaak voorkomen (infectie van de bovenste luchtwegen) na toediening van RV5 zijn mild van aard. Anafylactische reactie, angio-oedeem en prikkelbaarheid zijn bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is, omdat zij gemeld zijn in het kader van het post-marketing rapportage. Een mogelijk verband tussen vaccinatie en de ziekte van Kawasaki is vooralsnog niet bevestigd.

In de tabellen zijn de uitkomsten berekend per 100.000 voor kinderen in het

algemeen en per 1000 voor kinderen uit hoogrisico groepen, in lijn met de reële populatiegroottes. In een extra analyse (niet getoond) zijn de effecten bij hoogrisico groepen ook berekend per 100.000, om directe vergelijking mogelijk te maken tussen de twee populaties. Op de uitkomstmaat waar deze berekening mogelijk was, namelijk de kans ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus en de kans op mortaliteit, viel de effectschatting voor kinderen in het algemeen volledig binnen die voor hoogrisicogroepen. Derhalve kan niet met enige zekerheid geconcludeerd worden of RV5 een ander effect (werkzaamheid) heeft bij hoogrisicogroepen dan bij kinderen in het algemeen. Als men aanneemt dat de werkzaamheid gelijk is, zal het absolute effect van vaccinatie groter zijn bij de hoogrisico groepen, in ieder geval op het risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. Daarbij moeten andere uitkomsten (waaronder mortaliteit ongeacht de oorzaak en intussusceptie) ook zorgvuldig worden meegewogen.

3.4.3

Conclusie

Kinderen in het algemeen

Bij kinderen in het algemeen verlaagt RV5 de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis tot de leeftijd van ongeveer 2,5 jaar, vergeleken met placebo of geen vaccinatie. Mogelijk houdt het effect aan tot 5 jaar. Het geschatte number needed to vaccinate is 69. Er is geen bewijs gevonden over het effect op de langere termijn. Invoering van universele massavaccinatie impliceert dit een besparing van enkele duizenden ziekenhuisopnames per jaar. Er is vertrouwen in het gunstige effect van RV5, maar de grootte van het absolute effect moet voorzichtig geïnterpreteerd worden. Of het effect voldoende groot is voor opname van RV5 in een publiek zorgsysteem wordt verder besproken in de eindconclusie.

RV5 verlaagt mogelijk niet of nauwelijks de kans op intussusceptie, vergeleken met placebo of geen vaccinatie, maar dit is onzeker. Het zou de kans ook kunnen verhogen met name in de dagen vlak na vaccinatie. RV5 verhoogt mogelijk niet of nauwelijks de kans op overlijden, vergeleken met placebo of geen vaccinatie, maar zou de kans ook kunnen verlagen. Gezien het lage uitgangsriscico op deze twee ernstige uitkomsten, en het veiligheidsprofiel van RV5 wat betreft andere ongunstige uitkomsten, kan geconcludeerd worden dat de ongunstige effecten van RV5 beperkt zijn voor kinderen in het algemeen.

Kinderen uit hoogrisicogroepen

Wat betreft hoogrisico groepen is alleen bewijs gevonden over prematuren. Mogelijk verlaagt RV5 mogelijk het risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis. Het effect op de kans op intussusceptie is onzeker omdat in de enige gevonden studie geen intussusceptie voorkwam. RV5 verhoogt mogelijk niet of nauwelijks de kans op mortaliteit, vergeleken met placebo of geen vaccinatie, bij prematuren. Deze conclusie is gebaseerd op één studie met een lage event rate. Er is geen bewijs gevonden over effecten van RV5 bij de andere hoogrisicogroepen, d.w.z. kinderen met congenitale afwijkingen of laag geboortegewicht.

Het is niet mogelijk om antwoord te geven op de vraag of een specifieke groep (t.w. prematuren, kinderen met laag geboortegewicht of congenitale afwijkingen) het meest baat zal hebben bij vaccinatie met RV5 op basis van gerandomiseerd onderzoek. Indien gelijke vaccinwerkzaamheid wordt aangenomen voor kinderen uit hoogrisicogroepen als bij kinderen in het algemeen, zal het absolute effect van vaccinatie groter zijn, in ieder geval op het risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus.

3.5 Ervaring

Humaan-boviene rotavirusassortanten (levend) RV5) is sinds 2006 op de markt (Tabel 3).

Tabel 3: Ervaring met humaan-boviene rotavirusassortanten (levend) (RV5)

	<i>humaan-boviene rotavirusassortanten (levend)</i>	<i>geen vaccinatie of placebo</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	x	

3.5.1

Conclusie

Er is ruime ervaring met RV5.

3.6

Toepasbaarheid¹⁶

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid na een vroegere toediening van rotavirusvaccins.
- Voorafgaande geschiedenis van intestinale invaginatie (intussusceptie) of predispositie hiertoe vanwege een aangeboren afwijking van het maagdstelsel.
- Bekende of vermoede immunodeficiëntie
- Toediening van RV5 moet worden uitgesteld bij acute, ernstige ziekte met koorts.
- Toediening van RV5 moet uitgesteld worden bij acute diarree of acuut braken.

Specifieke groepen

Zeer premature kinderen

Wanneer de vaccinatie aan zeer premature baby's (geboren na \leq 28 weken zwangerschap) wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met een potentieel risico op apneu en de noodzaak van het monitoren van de luchtwegen gedurende 48-72 uur, vooral bij kinderen met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit. Aangezien het voordeel van vaccinatie voor deze groep kinderen groot is, zou de vaccinatie niet moeten worden onthouden of uitgesteld.

Kinderen met immunodeficiënties waaronder SCID, met HIV infectie of na behandeling met bloedtransfusie of intraveneus immuunglobulinen

Er zijn geen veiligheids- of werkzaamheidsgegevens beschikbaar over de toediening van RV5 bij zuigelingen met een immunodeficiëntie, zuigelingen met een HIV-besmetting en zuigelingen die binnen de 42 dagen voorafgaand aan een dosis een bloedtransfusie of immunoglobulinen hebben gekregen. Men verwacht niet dat een asymptomatische besmetting met HIV een invloed heeft op de veiligheid of werkzaamheid van RV5. Aangezien er echter niet voldoende gegevens zijn, wordt de toediening van RV5 bij zuigelingen met asymptomatische HIV niet aanbevolen.

Gevallen van gastro-enteritis geassocieerd met vaccinvirus werden gemeld na het

op de markt brengen van RV5 bij zuigelingen met ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID).

Interacties

RV5 mag gelijktijdig worden toegediend met monovalente of gecombineerde vaccins voor zuigelingen met één of meerdere van de volgende antigenen: DTaP, HiB, IPV of OPV, HBV, PCV en MenCC (difterie-tetanus-acellulair pertussisvaccin, *Haemophilus influenzae* type b vaccin, geïnactiveerd poliomyelitisvaccin, oraal poliomyelitisvaccin, hepatitis B-vaccin, pneumokokken conjugaatvaccin en meningokokken groep C conjugaatvaccin).

Gelijktijdige toediening van RotaTeq® met het orale poliomyelitisvaccin (OPV) beïnvloedde de immunorespons op de poliovirusantigenen niet. Hoewel gelijktijdige toediening van OPV de immunorespons op het rotavirusvaccin licht verminderde, zijn er op dit moment geen aanwijzingen dat hierdoor de klinische bescherming tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis beïnvloed wordt.

Waarschuwingen en voorzorgen

RV5 bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit vaccin niet innemen.

RV5 moet met voorzichtigheid worden toegediend aan personen die nauw in contact komen met personen met een immunodeficiëntie (bv. personen met maligniteiten of anderszins met een immunodeficiëntie, of personen die een immunosuppressieve behandeling krijgen). Ook de zorgverleners van recent gevaccineerde personen moeten een zorgvuldige hygiëne in acht nemen, met name bij aanraking van excreten.

Uit voorzorg dienen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg elk symptoom dat kan wijzen op intestinale invaginatie (ernstige buikpijn, persistent braken, bloed in de ontlasting, gezwollen buik en/of hoge koorts) verder te controleren, omdat gegevens uit observationeel onderzoek wijzen op een verhoogd risico op intestinale invaginatie, meestal binnen 7 dagen na vaccinatie met rotavirus. Ouders/verzorgers dient te worden geadviseerd om dergelijke symptomen onmiddellijk te melden aan hun zorgverlener.

Voor zuigelingen met een actieve aandoening van het maag-darmstelsel (inclusief chronische diarree) of groeiachterstand zijn er geen veiligheids- of werkzaamheidsgegevens beschikbaar. Bij dergelijke zuigelingen kan de toediening van RV5 met de nodige voorzichtigheid worden overwogen wanneer, volgens de arts, het niet toedienen van het vaccin een groter risico inhoudt.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van RV5 voor profylaxe na blootstelling.

Overig

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met RV5 niet bij alle gevaccineerden volledige bescherming biedt.

In Europa, de Verenigde Staten, Latijns-Amerika en Azië werden er klinische studies naar de werkzaamheid tegen rotavirus gastro-enteritis uitgevoerd. Tijdens deze studies was het genotype rotavirus dat het meest circuleerde G1P[8], terwijl de rotavirus genotypes G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8] minder vaak geïdentificeerd werden. De mate van bescherming die RV5 zou kunnen bieden tegen andere

rotavirus types en bij andere populaties is niet bekend.

3.6.1 *Discussie*

RV5 mag gegeven worden aan te vroeg geboren zuigelingen, op voorwaarde dat de zwangerschap minstens 25 weken heeft geduurd.

Gelijktijdige toediening van RV1 met oraal poliovaccin (OPV) verlaagt mogelijk de immuunrespons op het rotavirusvaccin licht, maar dit is minder relevant omdat alle in Nederland geregistreerde vaccins tegen polio als injectie worden toegediend.²⁹

3.6.2 *Conclusie*

RV5 is toepasbaar bij de meeste kinderen. Er is een contra-indicatie bij een geschiedenis van, of risico op, intussusceptie, en bij bekende of vermoede immunodeficiëntie. Als RV5 wordt toegediend bij zeer premature baby's (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap), moet rekening worden gehouden met een potentieel risico op apneu. RV5 kan gelijktijdig toegediend worden met veel andere vaccins. Alertheid is geboden op symptomen van intussusceptie met name in de eerste week na toediening.

3.7 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Humaan-boviene rotavirusassortanten (levend) is weergegeven in tabel 4.


Tabel 4: Gebruiksgemak van humaan-boviene rotavirusassortanten (levend) vergeleken met geen vaccinatie of placebo

	<i>humaan-boviene rotavirusassortanten (levend)</i>
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	De vaccinatierreeks van drie doses dient bij voorkeur vóór de leeftijd van 20-22 weken te worden voltooid. Indien nodig kan de derde (laatste) dosis tot en met de leeftijd van 32 weken worden gegeven.

RV5 kan worden toegediend zonder rekening te moeten houden met voedsel, vloeistoffen of moedermelk.








3.7.1 *Discussie*

Onderstaande figuur vat samen het Rijksvaccinatieprogramma voor kinderen.³⁰ Kinderen worden uitgenodigd voor de vaccinaties bij het consultatiebureau.




Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Vaccinatieschema Rijksvaccinatieprogramma

Fase 1		Inenting 1	Inenting 2	Fase 2		Inenting 1	Inenting 2
	6-9 weken	DKTP Hib HepB	Pneu		4 jaar	DKTP	
	3 maanden	DKTP Hib HepB		Fase 3			
	4 maanden	DKTP Hib HepB	Pneu				
	11 maanden	DKTP Hib HepB	Pneu		9 jaar	DTP	BMR
	14 maanden	BMR	MenC	Fase 4			

Betekenis afkortingen

D	Difterie	HepB	Hepatitis B	MenC	Meningokokken C
K	Kinkhoest	Pneu	Pneumokokken	HPV	Humaan Papillomavirus
T	Tetanus	B	Bof	*	Alleen voor meisjes
P	Polio	M	Mazelen		
Hib	Haemophilus influenzae type b	R	Rodehond		



weken tot en met 4 maanden.

3.7.2

Conclusie

Het gebruiksgemak van RV5 is acceptabel.

3.8

Eindconclusie

Er is vertrouwen in het gunstige effect van RV5, namelijk verlaging van de kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis vergeleken met placebo of geen vaccinatie, tot ongeveer de leeftijd van 2,5 jaar. Het absolute effect is geschat op 617 minder per 100.000 kinderen (van 579 minder tot 630 minder). Dit zou enkele duizenden ziekenhuisopnames per jaar kunnen besparen. Mogelijk houdt het effect aan tot de leeftijd van 5 jaar. Op basis van de gehanteerde methodologie kan geconcludeerd worden dat RV5 mogelijk niet of nauwelijks de kans op intussusceptie verlaagt, maar het zou de kans ook kunnen verhogen met name in de dagen vlak na vaccinatie. RV5 verhoogt mogelijk niet of nauwelijks de kans op overlijden, maar zou het ook kunnen verlagen. Het veiligheidsprofiel van RV5 is acceptabel evenals de toepasbaarheid. De ervaring is ruim: het is meer dan 10 jaar op de markt. Het gebruiksgemak is acceptabel mede omdat het vaccinatieschema zou passen bij bestaande vaccinatiemomenten in het Rijksvaccinatieprogramma.

Bij de beoordeling van een ander vaccin tegen rotavirus, RV1, in 2007 vond CVZ dat het vaccin effectief is in het verlagen van het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis. In absolute zin vond CVZ het effect echter bescheiden, omdat het aantal ernstige gevallen van door rotavirus veroorzaakte gastro-enteritis in Nederland klein is en de gevolgen ervan over het algemeen beperkt zijn. CVZ vond verder dat er geen sprake was van een significante invloed op de afname van mortaliteit, en dat daarom het effect van een vaccinatie op individueel niveau weinig klinisch relevant was.

Het bewijs in dit rapport over gunstige en ongunstige effecten, toepasbaarheid en gebruiksgemak van RV5 is in lijn met de bevindingen van CVZ in 2007 over RV1. De ervaring met RV5 (op wereldniveau) is inmiddels ruimer dan de ervaring met RV1 in 2007. Het ligt echter niet voor de hand om RV5 op te nemen in het GVS volgens de

geregistreerde indicatie, die in feite overeenkomt met universele massa vaccinatie. Zoals CVZ al in 2007 schreef: het GVS geen geëigend instrument is voor grootschalige collectieve preventie gebaseerd op leeftijd. Mogelijk is RV5 wel een kandidaat voor opname in een ander instrument voor grootschalige collectieve preventie, zoals het Rijksvaccinatieprogramma.

Het GVS biedt wel ruimte voor geïndiceerde preventie. Een voorbeeld zou kunnen zijn RV5 voor kinderen met een verhoogd risico op ernstige gevolgen van rotavirus gastro-enteritis. Echter, op dit moment kan niet met enige zekerheid geconcludeerd worden of RV5 meer oplevert bij hoogrisicogroepen dan bij kinderen in het algemeen. Als het vaccin even werkzaam is bij hoogrisicogroepen als bij kinderen in het algemeen (dezelfde relatieve risicoreductie), zal het bij hoogrisico groepen een groter absolute effect hebben (lager number needed to vaccinate), in ieder geval op het voorkomen van ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus. Daar komt bij dat ziekenhuisopnames bij de hoogrisicogroepen langer duren en meer kosten dan ziekenhuisopnames bij kinderen die gezond waren vóór de rotavirus infectie.

Concluderend, het lijkt ongepast om RV5 op te nemen in het GVS voor vaccinatie van kinderen in het algemeen. Op dit moment is er onvoldoende bewijs om RV5 op te nemen in het GVS als geïndiceerde preventie voor hoogrisicogroepen.

Tot slot, als bijdrage aan het beantwoorden van de vragen gesteld door de Minister, concludeert het Zorginstituut het volgende.

a) Vaccinatie van alle kinderen met RV5 zou leiden tot beperkte gezondheidswinst vanuit individueel perspectief.

RV5 verlaagt de absolute kans op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus gastro-enteritis van ongeveer 0,6% naar 0,03%. De ongunstige effecten van RV5 zijn overigens beperkt.

b) De kwaliteit van het bewijs laat niet toe om met vertrouwen een uitspraak te kunnen doen over de vraag of specifieke groepen meer baat zullen hebben bij vaccinatie dan andere.

Er is geen informatie over het effect van RV5 bij kinderen met laag geboortegewicht of congenitale afwijkingen. Bij prematuren vallen de effecten mogelijk samen met die in de algemene populatie, wat betreft het voorkomen van ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus en het risico op overlijden. Als wordt uitgegaan van gelijke werkzaamheid is een hoger absoluut effect te verwachten bij hoogrisicogroepen, in ieder geval wat betreft risico op ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus.

c) RV5 is in principe inzetbaar bij kinderen in het algemeen

De toepasbaarheid is acceptabel en er is ruime ervaring met het product.

d) Er zijn geen aspecten van RV5, zoals samenstelling, dosis of moment van toediening die invloed kunnen hebben op de te verwachten gezondheidswinst.

Het gebruiksgemak van RV5 is acceptabel, onder andere vanwege overeenkomst met vaccinatiemomenten in het Rijksvaccinatieprogramma.

4 Literatuur

1. College voor Zorgverzekeringen. Rotavirusvaccin (Rotarix) bij immunisatie van zuigelingen tegen gastro-enteritis. 2007. Geraadpleegd in January 2017 via <http://bit.ly/2m0mfGS>.
2. College voor Zorgverzekeringen. Van preventie verzekerd. 2007. Geraadpleegd in January 2017 via <http://bit.ly/2ml5AjU>.
3. WHO. Rotavirus vaccines: WHO position paper January 2013. World Health Organisation, 2013. Geraadpleegd in January 2017 via <http://tinyurl.com/z2wbwl3>.
4. RIVM. LCI-richtlijn Rotavirus. 2016. Geraadpleegd in January 2017 via <http://tinyurl.com/hemkvey>.
5. EuroRotaNet. EuroRotaNet: Annual report 2015. 2016. Geraadpleegd in January 2017 via [www.eurorota.net/download.php?file=EuroRotaNet Annual report 2015.pdf](http://www.eurorota.net/download.php?file=EuroRotaNet%20Annual%20report%202015.pdf).
6. Bruijning-Verhagen P, Mangen MJ, Felderhof M, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med* 2013;11:112.
7. Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008521.
8. Hahne S, Hooiveld M, Vennema H, et al. Exceptionally low rotavirus incidence in the Netherlands in 2013/14 in the absence of rotavirus vaccination. *Euro Surveill* 2014;19:pii: 20945.
9. Bijkerk P, de Gier DRE, Nijsten JW, Duijster LC, Soetens SJM, Hahné S. State of Infectious Diseases in the Netherlands, 2015. RIVM 2017;
10. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus 73 vaccination in infancy [draft scientific advice]. ECDC 2016;
11. Verberk JDM, Bruijning-Verhagen P, de Melker HE. Rotavirus in the Netherlands: Background Information for the Health Council. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment, 2017.
12. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.
13. Vesikari T, Van DP, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:615-8.
14. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
15. Gezondheidsraad. Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie. publicatienr. 2013/21, 2013. Geraadpleegd in January 2017 via <http://bit.ly/2lGB1Br>.
16. EMA. RotaTeq. Samenvatting van de productkenmerken. 2016. Geraadpleegd in February 2017
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness of rotavirus vaccination - Generic study protocol for retrospective case control studies based on computerised databases. 2013;
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness of rotavirus vaccination. Generic study protocol for retrospective cohort studies based on

- computerised databases. Stockholm, 2013. Geraadpleegd in January 2017 via <http://tinyurl.com/z6l8ldx>.
19. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine* 2015;33:2097-107.
 20. Aslan A, Kurugol Z, Cetin H, et al. Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:332-7.
 21. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:957-84.
 22. 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. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1626-33.
 23. Loughlin J, Mast TC, Doherty MC, et al. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:292-6.
 24. Muhsen K, Kassem E, Rubenstein U, et al. Incidence of rotavirus gastroenteritis hospitalizations and genotypes, before and five years after introducing universal immunization in Israel. *Vaccine* 2016;34:5916-22.
 25. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1099-104.
 26. Roue JM, Nowak E, Le Gal G, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21:1404-9.
 27. Centraal Bureau voor de Statistiek. Sterfte; kinderen tot 5 jaar naar diverse kenmerken, 1996-2014. 2016. Geraadpleegd in May 2017 via <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=60026ned&D1=38-150,177,184&D2=I&HDR=T&STB=G1&VW=T>.
 28. Clark A, Jit M, Andrews N, et al. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine* 2014;32:3604-10.
 29. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank [poliomyelitis]. College ter beoordeling van geneesmiddelen, 2017. Geraadpleegd in April 2017 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:SESSION:PO_DOMAIN,PO_LANG:H,NL met zoekterm 'poliomyelitis'. 30. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Vaccinaties voor baby's van 6-9 weken, 3, 4 en 10-11 maanden. Rijksvaccinatieprogramma. 2015. Geraadpleegd in April 2017 via <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=2cef78b8-bb1f-47a8-88d2-480fcded3aee&type=org&disposition=inline>.
 31. Koch J, Wichmann O, Remschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, et al. Appendixes to Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt*; 56, 2013. Geraadpleegd in March 2017 via <http://tinyurl.com/zuwvcha>.
 32. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine* 2015;33:2097-107.
 33. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy [draft scientific advice]. ECDC Stockholm, 2016. Geraadpleegd in January 2017
 34. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
 35. Buyse H, Vinals C, Karkada N, et al. The human rotavirus vaccine Rotarix in infants: an integrated analysis of safety and reactogenicity. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:19-24.
 36. Lau YL, Nelson EA, Poon KH, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a

- human rotavirus vaccine (RIX4414) in Hong Kong children up to three years of age: a randomized, controlled trial. *Vaccine* 2013;31:2253-9.
37. Grant LR, Watt JP, Weatherholtz RC, et al. Efficacy of a pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:184-8.
38. Zickafoose JS, Benneyworth BD, Riebschleger MP, et al. Hospitalizations for intussusception before and after the reintroduction of rotavirus vaccine in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:350-5.
39. Oishi T, Taguchi T, Nakano T, et al. The occurrence of severe rotavirus gastroenteritis in children under 3 years of age before and after the introduction of rotavirus vaccine: a prospective observational study in three pediatric clinics in Shibata City, Niigata Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:304-6.
40. Yen C, Tate JE, Steiner CA, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *J Infect Dis* 2012;206:41-8.
41. Standaert B, Strens D, Alwan A, et al. Medium- to Long-Term Impact of Rotavirus Vaccination on Hospital Care in Belgium: A 7-Year Follow-Up of the Rotavirus Belgium Impact Study (RotaBIS). *Infect Dis Ther* 2016;5:31-44.
42. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012;345:e4752.
43. Marlow R, Muir P, Vipond B, et al. Assessing the impacts of the first year of rotavirus vaccination in the United Kingdom. *Euro Surveill* 2015;20:30077.
44. Forrest R, Forrest R, Jones L, et al. Impact of the introduction of rotavirus vaccination on paediatric hospital admissions, Lothian, Scotland: a retrospective observational study. *Arch Dis Child* 2016;aheadofprint Nov 2.
45. Hungerford D, Read JM, Cooke RPD, et al. Early impact of rotavirus vaccination in a large paediatric hospital in the UK. *J Hosp Infect* 2016;93:117-20.
46. Gosselin V, Petit G, Gagneur A, et al. Trends in severe gastroenteritis among young children according to socio-economic characteristics before and after implementation of a rotavirus vaccination program in Quebec. *Can J Public Health* 2016;107:e161-e167.
47. Thomas SL, Walker JL, Fenty J, et al. Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine* 2017;35:680-6.
48. Uhlig U, Kostev K, Schuster V, et al. Impact of rotavirus vaccination in Germany: rotavirus surveillance, hospitalization, side effects and comparison of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e299-e304.
49. Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine* 2012;30:4552-7.
50. Perez-Vilar S, Diez-Domingo J, Lopez-Lacort M, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines, licensed but not funded, against rotavirus hospitalizations in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis* 2015;15:92.
51. Gimenez Sanchez F, Nogueira EJ, Sanchez Forte M, et al. Impact of vaccination uptake on hospitalizations due to rotavirus acute gastroenteritis in 2 different socioeconomic areas of Spain. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1035-9.
52. Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, et al. Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015;61:1792-9.
53. Markkula J, Markkula J, Hemming-Harlo M, et al. Rotavirus epidemiology 5-6 years after universal rotavirus vaccination: persistent rotavirus activity in older children and elderly. *Infect Dis (Lond)* 2017;aheadofprint Jan 9.
54. Hemming-Harlo M, Vesikari T, Uhari M, et al. Sustained High Effectiveness of RotaTeq on Hospitalizations Attributable to Rotavirus-Associated Gastroenteritis

- During 4 Years in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;
55. Field EJ, Vally H, Grimwood K, et al. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics* 2010;126:e506-e512.
56. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. *Vaccine* 2011;29:3753-9.
57. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics* 2010;125:e208-e213.
58. Bruijning-Verhagen PCJL, Bonten MJM. Rotavirusvaccinatie: prioriteit voor hoog-risicokinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013;157:A6673.
59. Kilich E, Sadarangani M. Use of rotavirus vaccines in preterm babies on the neonatal unit. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1463-5.
60. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e1555-e1560.
61. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:487-93.
62. Thrall S, Doll MK, Nhan C, et al. Evaluation of pentavalent rotavirus vaccination in neonatal intensive care units. *Vaccine* 2015;33:5095-102.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Soares-Weiser 2012 ⁷	Systematische review van RCTs, meeste ≤ 2 jaar follow-up	Zh opname t.g.v. RV 1 ^e jr n=57.134; intussusceptie n=74.874; mortaliteit n=73.603; RVGE ongeacht ernst n=7614	Gezonde kinderen	RV5 vs placebo	Ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus, intussusceptie, mortaliteit, rotavirus gastroenteritis ongeacht ernst	AMSTAR 11/11
Koch 2013 ^{21,31}	Systematische review van o.a. observationele studies		Gezonde kinderen <5 jaar	Vóór en na invoering RV 5		AMSTAR 7/11 Bevat geen bruikbaar bewijs voor dit rapport.
Iwata 2013 ²²	RCT	n=711 (PP)	Gezonde kinderen in Japan	RV5 vs placebo	Mortaliteit; intussusceptie	Uitkomstmaat ziekenhuisopname niet bruikbaar want samen geteld met spoedeisende hulp.
Loughlin 2012 ²³	Cohort. Intussusceptie tot 60 dagen na laatste dosis RV5 (of equivalente leeftijd bij controlegroep).	n=17,433 persoonsjaren RV5, n=12,339 persoonsjaren geen RV5 wel DTaP	V.S. kinderen in verzekeringsdatabase	RV5 gevaccineerd of DTaP gevaccineerd zonder RV5 (gelijktijdig cohort en historisch cohort)	Intussusceptie; mortaliteit	

Muhsen 2016 ²⁴	Pre post, 3 seizoenen voor en 3 seizoenen na	3 ziekenhuizen in Israel met schatting van bronpopulatie	Kinderen < 6 jaar, opgenomen vanwege RVGE	Voor en na invoering universele vaccinatie met RV5	Gewogen schatting van incidentie ziekenhuisopname t.g.v. rotavirus	
<i>Hoogrisico groepen</i>						
Goveia 2007 ²⁵	RCT	n=2070	premature kinderen	RV5 of placebo	Opname in ziekenhuis t.g.v. rotavirus, intussusceptie, mortaliteit	Dit artikel is een subgroepanalyse uit een grotere studie (Vesikari 2006, NEJM) die is opgenomen in de meta-analyse van Soares-Weiser 2012 ⁷
Roué 2014 ²⁶	pre-post	n=217 gevaccineerd; vergeleken met premature kinderen tot 3 jaar oud vóór introductie RV5 (en gecorrigeerd voor seizoenseffecten)	Premature kinderen jonger dan 3 jaar	Voor en na introductie RV5	Absoluut aantal ziekenhuisopnames t.g.v. rotavirus (gemodelleerd)	Allen Besproken in voetnoot van GRADE tabel.

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
<i>Universele vaccinatie</i>	
Karafillakis 2015 ³²	Systematische review met AMSTAR score 5/11; wel gebruikt als achtergrond
ECDC 2016 ³³	Systematische review met AMSTAR score 3/11; wel gebruikt als achtergrond
Verberk 2017 ¹¹	Rapport met AMSTAR score 0/11; wel gebruikt als achtergrond
Vesikari 2015 ³⁴	Niet-systematische review; wel gebruikt als achtergrond
Buyse ³⁵	Niet systematisch review veiligheid RV1; alle relevante referenties al beschreven in Cochrane review
Lau 2013 ³⁶	Subpopulatie van de patiënten in Phua 2012
Grant 2012 ³⁷	Subpopulatie van een trial beschreven in Soares-Weiser 2012
Zickafoose 2012 ³⁸	RV1 en RV5 gezamenlijk geanalyseerd
Oishi 2014 ³⁹	RV1 en RV5 gezamenlijk geanalyseerd
Yen 2012 ⁴⁰	RV1 en RV5 gezamenlijk geanalyseerd
Standaert 2016 ⁴¹	Voornamelijk RV1, gezamenlijk geanalyseerd
Braeckman 2012 ⁴²	Voornamelijk RV1, gezamenlijk geanalyseerd
Marlow 2015 ⁴³	RV1
Forrest 2016 ⁴⁴	RV1
Hungerford 2016 ⁴⁵	RV1
Gosselin 2016 ⁴⁶	RV1
Thomas 2017 ⁴⁷	RV1

Uhlig 2014 ⁴⁸	Effectiviteit; voor ziekenhuisopnames zijn RV1 en RV5 samengenomen
Phua 2012 ⁴⁹	RV1
Perez-Villar 2015 ⁵⁰	Rapporteert RV1 en RV5 apart maar geen risk ratio of relatief risico te berekenen.
Gimenez Sanchez 2016 ⁵¹	Pre-post, kinderen tot 2 jaar
Payne 2015 ⁵²	Case control
Markkula 2017 ⁵³	Cross-sectioneel; ongevaccineerde kinderen 6-16 jaar en ouderen
Hemming-Harlo 2016 ⁵⁴	Case-control
Field 2010 ⁵⁵	Cohort 1 seizoen
Gagneur 2011 ⁵⁶	Cohort tot 2 jaar
Wang 2010 ⁵⁷	Cohort tot 1 jaar
<i>Hoogrisico groepen</i>	
Bruijning-Verhagen 2013 (NTvG) ⁵⁸	opinie
Kilich 2016 ⁵⁹	editorial
Vesikari 2014 ¹⁴	Niet-systematische review; wel als achtergrond
Bruijning-Verhagen 2013 ⁶	Kosteneffectiviteitsmodel; wel gebruikt als achtergrondinformatie
Monk 2014 ⁶⁰	Cohortonderzoek met korte observatieperiode (15 dagen na vaccinatie) zonder systematische diagnostiek op rotavirus
Omenaca 2012 ⁶¹	RV1
Thrall 2015 ⁶²	Follow-up slechts tot 1 maand na vaccinatie

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ¹⁶		Samenvatting van de productkenmerken humaan-boviene rotavirusassortanten (levend)
EMA / CBG		European Public Assessment Report (EPAR) humaan-boviene rotavirusassortanten (levend)

Bijlage 4: Search strategieën en flow charts

Effectiviteit van vaccinatie met het Rotavirus-vaccin

1- Searchdatum: 27-02-2017

Medline (Pubmed)

("rotavirus vaccines"[MeSH] OR ("rotavirus"[tiab] AND ("vaccine"[tiab] OR "vaccines"[tiab] OR vaccination[tiab])) OR "Rotarix"[tiab] OR "RotaTeq"[tiab] OR "RV1"[tiab] OR "RV5"[tiab] OR "RV vaccine"[tiab])

NOT

("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])

Limit: vanaf 2012/05

Resultaat: 1445 referenties

- RCT's: 48 refs

- AND observat*[tiab] 40 refs

- AND "treatment outcome"[mesh] 44 refs

- NOT medline[sb] 368 refs. (= nog niet geïndexeerde artikelen)

(deze allemaal gescreend)

("Rotavirus Vaccines"[MESH]

AND

("epidemiology" [Subheading:NoExp] OR "prevention and control" [Subheading])

NOT

("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])

NOT

"randomized controlled trial"[pt]

Resultaat: 492 referenties

- AND effect*[tiab]

Limit: vanaf 2014

Resultaat: 153 refs.

Inclusie: effectiviteit (opname in ziekenhuis), vergelijkende studies, kinderen

Exclusie: low-income countries, bijwerkingen, SES

2- Searchdatum 3-3-2017

Toelichting: de eerste search was vanaf mei 2005. De Cochrane review is gebaseerd op een search in januari 2005. Onderstaande, aanvullende search gedaan voor de tussenliggende maanden.

Medline (Pubmed)

("rotavirus vaccines"[MeSH] OR ("rotavirus"[tiab] AND ("vaccine"[tiab] OR "vaccines"[tiab] OR vaccination[tiab])) OR "Rotarix"[tiab] OR "RotaTeq"[tiab] OR "RV1"[tiab] OR "RV5"[tiab] OR "RV vaccine"[tiab])

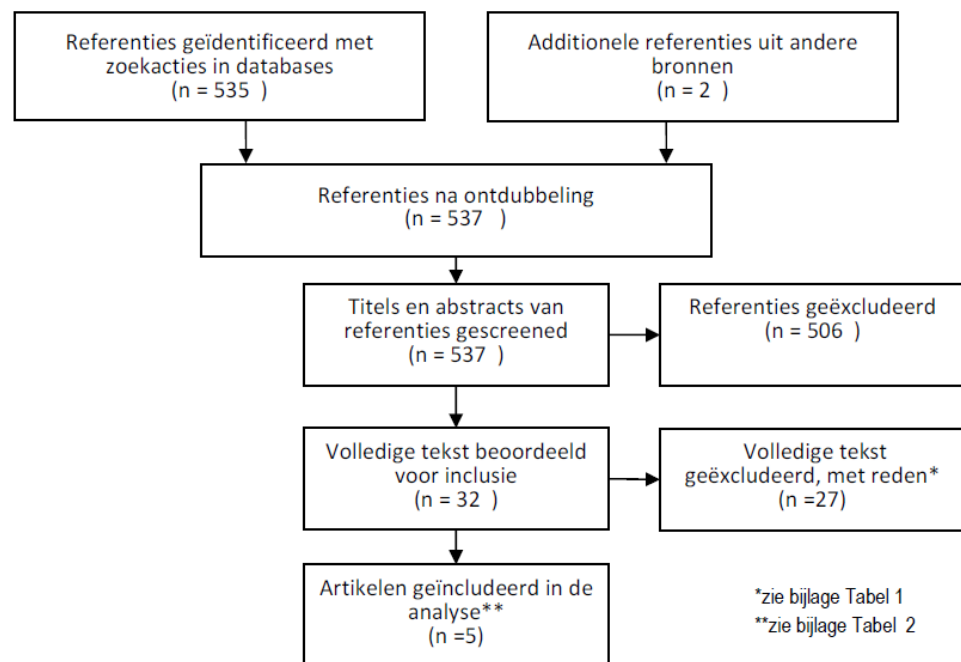
NOT

("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])

Limiet: 2012/01/01 tot 2012/05/01

Resultaat: 161 referenties, waarvan 11 additioneel aan de eerste search en mogelijk relevant

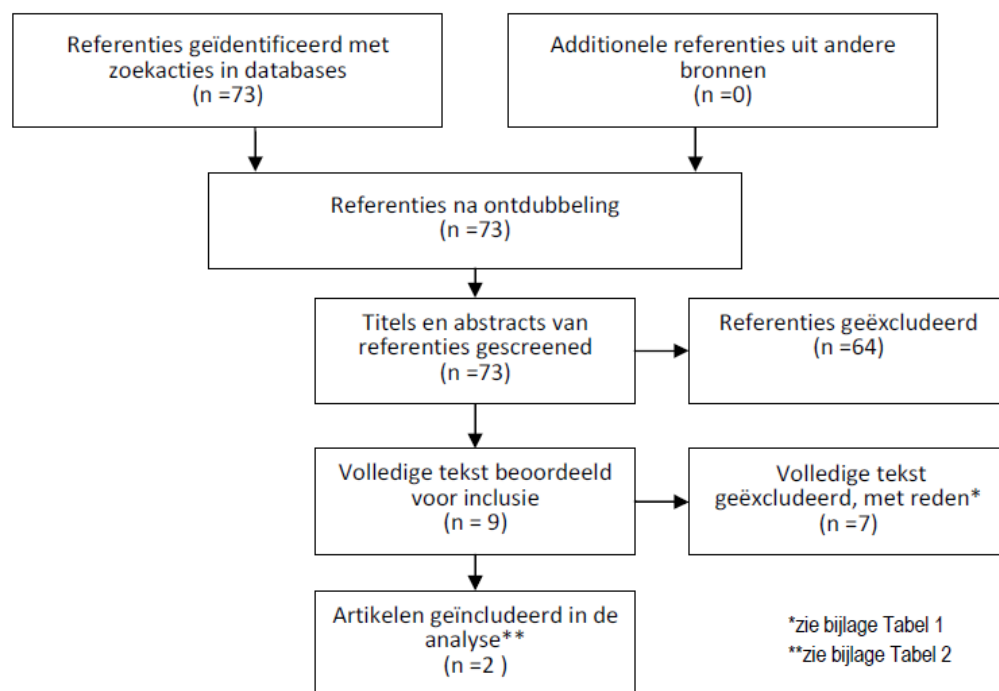
Flow chart effectiviteit van universele vaccinatie met RV5



Vaccinatie met RV5 in hoog risico groepen

Searchdatum: 21-02-2017

((high-risk[tiab] AND (infant*[tiab] OR paediatr*[tiab] OR pediater*[tiab])) OR "risk-group" OR "risk-groups" OR congenital[tiab] OR "Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "low birth weight"[tiab] OR "Premature Birth"[Mesh] OR preterm[tiab] OR prematur*[tiab]) AND ("rotavirus vaccines"[MeSH] OR ("rotavirus"[tiab] AND ("vaccine"[tiab] OR "vaccines"[tiab] OR vaccination[tiab])) OR "Rotarix"[tiab] OR "RotaTeq"[tiab] OR "RV1"[tiab] OR "RV5"[tiab]))



Bijlage 5: Risk of bias

5

Iwata 2013²²

Bias	Author's judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Infants were assigned in a 1:1 ratio using a computer-generated randomization schedule
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Infants were assigned in a 1:1 ratio using a computer-generated randomization schedule provided by Merck
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Treatment groups were blinded against parents or guardians, investigators, study coordinators, study-related personnel, and the sponsor (including external agencies).
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Treatment groups were blinded against parents or guardians, investigators, study coordinators, study-related personnel, and the sponsor (including external agencies).
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Vergelijkbare percentages drop-outs en exclusies van PP analyse.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	-
Other bias	Unclear risk	Studie ontworpen en gefinancierd door fabrikant. Assistentie bij schrijven en redigeren van manuscript door fabrikant.

10

Goveia 2007²⁵

Dit artikel is een subgroepanalyse van premature kinderen uit een grotere studie (Vesikari 2006, NEJM) dat is opgenomen in de meta-analyse van de Cochrane review uit 2012⁷.

Bias	Author's judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	zie Soares' inschatting van Vesikari 2006 NEJM
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	zie Soares' inschatting van Vesikari 2006 NEJM
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	zie Soares' inschatting van Vesikari 2006 NEJM
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	zie Soares' inschatting van Vesikari 2006 NEJM
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	zie Soares' inschatting van Vesikari 2006 NEJM
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	zie Vesikari 2006 NEJM
Other bias		zie Vesikari 2006 NEJM

Loughlin 2012

Bias	Author's judgement	Support fo judgement
Inappropriate eligibility criteria (inclusion of control population)	Low risk	-
Flawed measurement of both exposure and outcome	Low risk	Two independent, 3-member adjudication committees, one for each outcome and blinded to vaccinations, reviewed the abstracted medical records and determined whether the case met the study criteria. Claims-based cases for which a medical record could not be obtained were considered to be noncases in the analyses....
Failure to adequately control confounding	Low risk	To address the concern that in the first year of availability infants receiving a first dose of RV5 might be older than those receiving a first dose of DTaP, a potential source of confounding, within each 2006 quarterly cohort, we age-matched (1:2) RV5-exposed infants to the concurrent DTaP infants using a "greedy" matching algorithm with a variable caliper. ¹⁵ If a concurrent DTaP infant had a subsequent claim for RV5, we censored follow-up time of the infant as of the date of the RV5 vaccination, entered the infant into the RV5 cohort, and selected a replacement concurrent DTaP infant from the pool of eligible comparators.
Incomplete or inadequately short follow-up	Low risk	Potential deaths were identified, and associated medical records were reviewed in an effort to capture study outcomes that might not have a corresponding health insurance claim.
Other bias	Unclear risk	Gefinancierd door fabrikant. Supported by a research contract between OptumInsight (formerly Ingenix) and Merck & Co., Inc. The contract granted OptumInsight oversight of the study conduct, reporting, and interpretation, as well as final wording of any resulting manuscripts.

5

10

15

Bias	Author's judgement	Support fo judgement
Inappropriate eligibility criteria (inclusion of control population)	Low risk	An additional strength of our study is that it represents the assembly of complete information on all GE hospitalizations occurring during an eight-year longitudinal study which utilized similar methodology and protocols, and thus minimizing the possibility of misclassification between pre- and post-universal vaccination periods.
Flawed measurement of both exposure and outcome	Low risk	-
Failure to adequately control confounding	Low risk	The population residing in the study area was stable throughout the study period, and no changes in referral patterns were noted.
Incomplete or inadequately short follow-up	Low risk	-
Other bias	Unclear risk	<p>Studie is onafhankelijk gefinancierd: geen risico op bias.</p> <p>A limitation of the study was that rotavirus testing was performed only in 56% (4087/7346) of diarrhea hospitalizations, due to logistic reasons. Moreover, rotavirus testing was related to the likelihood of detecting rotavirus [16], but not to introducing universal rotavirus immunization... Since rotavirus testing differed significantly ($P < 0.05$) by age group (less in older children), and by year and month of admission (less in the summer; June to August) [16], a weighted analysis was applied as previously described [16] in order to avoid overrepresentation of rotavirus-positive children. Dus maatregel genomen om bias te beperken.</p> <p>Voor incidentieschatting is een aanname gemaakt. The assumption is that 80%, 25% and 65% of the pediatric population aged 0–4 years of Hadera, Haifa and Hasharon sub-districts receive hospitalization services in Hillel Yaffe, Carmel and Laniado medical centers, respectively.</p>

Bias	Author's judgement	Support fo judgement
Inappropriate eligibility criteria (inclusion of control population)	Unclear risk	De controle is gemodelleerd op kinderen ongeacht of zij prematuur waren.
Flawed measurement of both exposure and outcome	Low risk	-
Failure to adequately control confounding	Unclear risk	Moreover, the fact that the control population was different from the population of interest, in terms of gestational age at birth and age at the time of hospitalization, did not affect our analysis. In fact, it acted as an exogenous variable in the modelling adjustment uninfluenced by the vaccine introduction.
Incomplete or inadequately short follow-up	Low risk	-
Other bias	High risk	Vaccine coverage for a complete vaccination schedule, calculated from the 201 preterm infants, was equal to 41.9%. Een minderheid van de doelpopulatie is dus gevaccineerd.

5

10

15

20

25

30

35

Gerandomiseerde studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Goveia 2007	+	+	+	+	+	+	?
Iwata 2013	+	+	+	+	+	+	?

Observationele studies

	Inappropriate eligibility criteria (inclusion of control population)	Flawed measurement of both exposure and outcome	Failure to adequately control confounding	Incomplete or inadequately short follow-up	Other bias
Loughlin 2012	+	+	+	+	?
Muhsen 2016	+	+	+	+	?
Roué 2012	?	+	?	+	-



Farmaco-Economisch rapport over rotavirus,
pentavalent, levend(humaan-boviene
reassortanten) (RotaTeq®) als actieve
immunisatie van zuigelingen van 6 t/m 32
weken voor de preventie van gastro-enteritis
door een rotavirusinfectie

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 20 juli 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016082056
Volgnummer	2017014775
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Ontwikkeling & Wetenschap
Fabrikant	MSD

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—11
1.4	Ziektebelasting—12
1.5	Onderzoeksvraag—12
2	Methoden—13
2.1	Literatuurstudie—13
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—17
2.3	Analyse techniek—17
2.4	Inputgegevens—19
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—24
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—29
3.1	Budget impact vaccinatie gehele populatie—29
3.2	Incrementele en totale effecten—29
3.3	Incrementele en totale kosten—29
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—30
3.5	Gevoeligheidsanalyses—30
4	Discussie en Conclusies—33
5	Literatuur—35

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van rotavirusvaccinatie (Rotarix®), in het kader van een evaluatie door de Gezondheidsraad en Zorginstituut Nederland van de geschiktheid van een dergelijk vaccin voor verzekering of publieke financiering. Als onderdeel hiervan toets het Zorginstituut of opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) eventueel aan de orde kan zijn. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Rotavirus vaccin (Rotateq®) is geïndiceerd ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een time-to-event deterministisch cohort model. De studieresultaten gemeten over een periode van 2 tot 5 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is 10 jaar. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is rotavirus vaccin vergeleken met geen vaccinatie.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De indiener rapporteert het totale aantal verloren QALYs en sterfte als gevolg van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis voor het gehele geboortecohort van 71,43 verloren QALY en, 860 ziekenhuisopnames en 2,03 sterftegevallen bij vaccinatie en 170,72 verloren QALYS, 4532 ziekenhuisopnames en 5,90 sterftegevallen bij niet vaccineren. De incrementele gezondheidswinst is 99,29 QALY, 3697 ziekenhuisopnames en 3,87 sterftegevallen voor het gehele geboortecohort ten opzichte van geen vaccinatie.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De totale kosten voor het geboortecohort van 2016 bedragen €20.066.456. De totale incrementele kosten bedragen €2.074.550 ten opzichte van de kosten bij geen vaccinatie.

Kosteneffectiviteit

De indiener rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €20.844 per QALY (maatschappelijk perspectief) en vanuit gezondheidszorgperspectief €74.193 per QALY ten opzichte van geen vaccinatie voor universele vaccinatie. Bij vaccinatie van alleen de hoog risico populatie zijn de ICERs dominant (kostenbesparend en minder verlies aan QALYs) vanuit maatschappelijk perspectief en €9.123 per QALY vanuit het gezondheidszorgperspectief.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van 'geboortecohort', 'kans op hospitalisatie besmetting thuis risico normale populatie' en 'kosten vaccin'.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat rotavirus vaccin (Rotateq®) kosteneffectief is ten opzichte van geen vaccinatie bij een referentiewaarde van €20.000/QALY ongeveer 53,1% is. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties die de indiener deed was €19.978/QALY.

Eindconclusie

De indiener claimt dat behandeling met rotavirus vaccin mogelijk een kosteneffectieve interventie is ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteit van rotavirus vaccin ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis van voldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
 - Bij verschillende parameters zijn de waarden in het dossier anders dan in het model. Hierbij gaat het voornamelijk over efficacy parameters, waarbij de waarden in het model overeen lijken te komen met die in de studie van Bruijning et al.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - Bij de univariate gevoeligheidsanalyse is de prijs van het vaccin eenzijdig meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse. Deze analyse is eerder expliciet gevraagd door het Zorginstituut. Daarnaast gaat de voorkeur uit naar het dubbelzijdig variëren van parameters in de univariate gevoeligheidsanalyse in plaats van enkelzijdig.
 - Niet alle parameters waar onzekerheid over is zijn meegenomen in het model. Dan gaat het voornamelijk over parameters die gerelateerd zijn aan niet-medische kosten (luiers, reiskosten en productiviteitsverliezen), waarvoor ook veel aannames gedaan zijn. Vanwege de grote onzekerheid rondom die parameters is het juist voor die parameters van belang om de invloed op de ICER te zien,

Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €20.000/QALY dan is de kosteneffectiviteit uitgaande van de probabilistische analyse van rotavirus vaccin ten opzichte van geen vaccinatie gunstig. Uitgaande van de probabilistische analyse is er 53% kans dat het Rotateq® kosteneffectief is. Echter niet alle assumpties zijn meegenomen in de gevoeligheidsanalyse en dan gaat het vooral om parameters die gerelateerd zijn aan productiviteitsverliezen en andere niet-medische kosten.

De indiener geeft aan dat de analyse op de volgende punten verschilt ten opzichte van eerder in Nederland gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyses: lagere vaccinprijs, kleiner geboortecohort, kosten voor het jaar 2016, aangepaste vaccin efficacy, andere discount ratio's en een kortere tijdshorizon. Daarbij waren ook de kosten per uur productiviteitsverlies hoger door het gebruik van kostprijzen uit 2016.

Het Zorginstituut voegt daar nog aan toe dat de afgelopen jaren de incidentie van

rotavirusinfecties is gedaald wat ook invloed heeft op de kosteneffectiviteit van het vaccineren tegen rotavirus. In een scenarioanalyse is er ook gerekend met een 50% lagere incidentie waardoor de ICERs voor zowel de universele vaccinatie (€175.033/QALY) als voor de vaccinatie van de hoog risicogroep (€21.781/QALY) stijgen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 juni 2017.

Afkortingen

EIA	Enzyme Immune Assay - Enzyme Immuno Assay (labtest)
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio – incrementele kosteneffectiviteitsratio
ORS	Oral Rehydration Solution – oraal rehydratiemiddel
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis – probabilistische gevoeligheidsanalyse
RV	Rotavirus
RVGE	Rotavirus gastroenteritis, zijnde door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis
QALY	Quality-Adjusted Life Years

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit van rotavirus vaccin (Rotateq®), in het kader van een evaluatie door de Gezondheidsraad en Zorginstituut Nederland van de geschiktheid van een dergelijk vaccin voor verzekering of publieke financiering. Als onderdeel hiervan toets het Zorginstituut of opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) eventueel aan de orde kan zijn. De toetsing betreft de therapeutische waardebepaling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van rotavirus vaccin (Rotateq®) ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor rotavirus vaccin. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "actieve immunisatie van kinderen tussen de 6 en 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis als gevolg van infectie met rotavirus".

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Besmetting met het rotavirus is de meest voorkomende oorzaak van ernstige acute gastro-enteritis bij kinderen jonger dan 5 jaar. Rotavirus wordt gemakkelijk overgedragen via de fecale-orale route. De meest voorkomende symptomen van door rotavirus veroorzaakte acute gastro-enteritis zijn diarree, braken en koorts. Braken duurt ongeveer 1 of 2 dagen en bij de meeste kinderen niet langer dan 3 dagen. Diarree houdt ongeveer 5 tot 7 dagen aan en niet langer dan 2 weken. Deze symptomen zorgen voor angst en bezorgdheid bij familieleden en verzorgers.

1.3 **Epidemiologie**

De incidentie van rotavirus varieert per jaar en gedurende het jaar, met meer gevallen van rotavirus in de wintermaanden. De gemiddelde incidentie is geschat op 88 per 10.000 in de totale Nederlandse populatie wat resulteert in ongeveer 75.000 gevallen per jaar. Door rotavirus geïnduceerde acute gastro-enteritis komt het meest voor bij zuigelingen en jonge kinderen met een gemiddelde incidentie van respectievelijk 589 en 337 per 10.000. In deze leeftijdsgroepen bezoekt ongeveer 20% van de geïnfecteerden de huisarts en daarvan wordt ongeveer 50% opgenomen in het ziekenhuis vanwege uitdroging. Door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis komt ook voor bij ouderen, maar daar zijn minder gegevens over beschikbaar. Echter de afgelopen jaren was de incidentie van rotavirus lager dan daarvoor waardoor ook het aantal bezoeken aan de huisarts en ziekenhuisopnames

als gevolg van rotavirus is afgenomen.

Binnen de groep zuigelingen is er ook een groep kinderen met een hoger risico door een lagere weerstand. De omvang van deze groep wordt in een studie van Bruijning et al.¹ op ongeveer 8% geschat van de zuigelingen oftewel ongeveer 15.000 zuigelingen. Deze groep bestaat uit prematuren (jonger dan 36 weken), zuigelingen met een laag geboortegewicht (onder 2500 gram) en zuigelingen met complexe chronische aandoeningen.

1.4 Ziektebelasting

De definitie van ziektebelasting die hier gehanteerd wordt is de impact op kwaliteit van leven en overleving. De impact op verschillende klinische uitkomstmaten of economische impact van een ziekte wordt elders in dit rapport besproken.

De ziektebelasting of het aantal te voorkomen ziektegevallen verschilt tussen de twee vaccinatiestrategieën. Zonder vaccinatie zijn er bij de hoog risico populatie (TVS) vaccinatiestrategie 8.700 gevallen van rotavirus en in de totale populatie (UMV) gaat het om 74.000 gevallen. Dit komt neer op een verlies van 123 QALYs in de hoog risicogroep en 288 QALYs in de totale populatie (geen discounting). De bijbehorende kosten vanuit maatschappelijk perspectief zijn daarbij €2,7 en €19,2 miljoen voor respectievelijk de gehele populatie en de hoog risico populatie.

Aangezien het bij de universele vaccinatiestrategie gaat om vaccinatie van in principe gezonde zuigelingen is er sprake van een gemiddeld lage ziektebelasting. Daarnaast is het ook niet van tevoren te voorspellen welke zuigelingen profijt zullen hebben van de vaccinatie. Vanwege de preventieve aard van de vaccinatie is er sprake van een lage ziektebelasting met als gevolg ook de laagste referentiewaarde van €20.000/QALY.

De indiener heeft daarnaast ook zelf de ziektebelasting uitgerekend met behulp van de proportional shortfall methode. Hiervoor zijn de kwaliteit van leven gegevens gebruikt bij ziekteverschijnselen en worden ook het aantal kinderen met rotavirus genoemd (17.000 kinderen, waarbij ongeveer 6 met fatale afloop). De berekening is als volgt:

$$\text{Ziektebelasting} = 1 - (\text{QALYs}_{\text{met rotavirus}} / \text{QALYs}_{\text{zonder rotavirus}})$$

De ziektebelasting is daarom volgens de indiener $1 - 0,9987/1 = 0,0013$. Door de lagere incidentie in de afgelopen jaren is het aantal kinderen met rotavirus gedaald wat ook een invloed heeft op de ziektebelasting. De relevante referentiewaarde is daarmee €20.000 per QALY. Hierbij is uitgegaan van de disutiliteiten voor zowel kind als ouder/verzorger gerelateerd aan een milde besmetting met rotavirus. Deze disutiliteiten zijn te vinden in tabel 6.

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van rotavirus vaccin in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in rotavirus vaccin in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van rotavirus vaccin ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van het ingediende dossier.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase, EBSCO host en Cochrane in december 2016. De volgende Engelstalige inclusiecriteria werden gebruikt: the Netherlands, interventions related to rotavirus, outcomes should be cost per QALYs, cost per life year gained, cost per DALY gained and study designs any type of economic evaluation.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabel1 geeft weer welke van de gevonden klinische studies zijn gebruikt.

Tabel 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeksoptet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) ²	Gerandomiseerd, geblindeerd en placebo-gecontroleerde trial	69.598 (30.523 uit Europa)	Gezonde kinderen	Rotateq (n=34.822) of placebo (n=30.523) op leeftijd van 6-12 weken en daarna 2 extra doses met 4 -10 weken intervallen	Tot 2 jaar na vaccinatie	≥3 waterige of lossere dan normaal ontlasting binnen 24 uur en/of krachtig braken samen met de ontdekking van rotavirus met behulp van EIA in een ontlastingsmonster genomen binnen 14 dagen na ontstaan symptomen

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is de huidige situatie en dat is geen vaccinatie.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

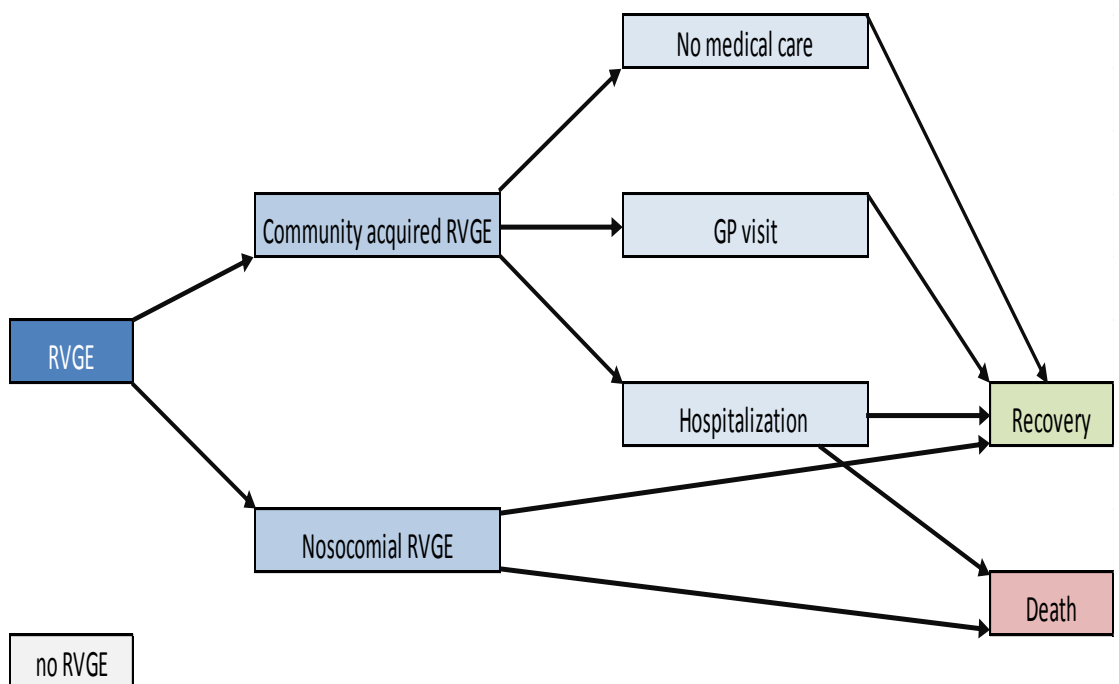
Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met rotavirus vaccin aan te kunnen tonen.

Economisch model

Modelstructuur

De indiener heeft een time-to-event deterministisch cohort model ontwikkeld om de kosteneffectiviteit van het toevoegen van vaccinatie tegen rotavirus aan het Rijksvaccinatieprogramma. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van het discrete time-event deterministische cohort model voor rotavirus vaccin bij ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

In de base-case is het effect van universele vaccinatie gemodelleerd als de afname van het aantal gevallen door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis in een gevaccineerde populatie ten opzichte van een niet-gevaccineerde populatie. Daarbij is er onderscheid gemaakt in verschillende leeftijdscategorieën waarbij ook verschillende uitkomsten zijn meegenomen in discrete tijdstappen. Een aanname daarbij is dat er geen sprake zal zijn van levenslange bescherming, maar is er de aanname gedaan dat de bescherming 5 jaar zal zijn.

Gezondheidstoestanden

Het model bestaat uit 5 gezondheidstoestanden, zoals ook te zien is in figuur 1. Het gaat daarbij om de toestanden: 1) thuis opgelopen rotavirus geen medische zorg

nodig, 2) thuis verkregen rotavirus bezoek aan huisarts nodig, 3) thuis verkregen rotavirus opgenomen in ziekenhuis/hospitalisatie niet fataal, 4) in ziekenhuis verkregen (nosocomiale) rotavirus niet fataal en 5) nosocomiale infectie en fataal.

Modelaannames

In tabel 2 zijn de gedane aannames te zien zoals gemeld door de indiener van het dossier.

Tabel 2: Overzicht van gedane aannames

<i>Aanname</i>	<i>Bron</i>
Geen verschil in verlies aan QALYs tussen toestanden bezoek aan huisarts, of plaats van infectie (thuis of in ziekenhuis) resulterend in hospitalisatie	Mangen et al. 2010 ³
Fatale infecties komen alleen voor bij gehospitaliseerde kinderen	Rozenbaum et al. 2011 ⁴
50% van alle kinderen in de leeftijd van 1 tot 4 jaar heeft luiers nodig	Mangen et al. 2010 ³
50% gebruikt een auto of openbaar vervoer naar een huisarts	Mangen et al. 2010 ³
100% gebruikt een auto of openbaar vervoer naar het ziekenhuis (verdeling 50/50)	Mangen et al. 2010 ³
Efficacy data is gebaseerd op de pivotal fase 3 studie	Vesikari et al. 2006 ⁵
22% van alle niet-gevaccineerde kinderen in de leeftijdsgroep van 0 tot 1 jaar zijn beschermd tegen het rotavirus als gevolg van groepsbescherming	Pollard et al. 2015 ⁶
Prijs van het vaccin is gebaseerd op de literatuur, aangezien Rotateq niet te vinden is in de Taxe en ook niet in de handel is	Mangen et al. 2010 ³ , Rozenbaum et al. 2011 ⁴

Cyclusduur, cohortgrootte en moment van instroom in model

De populatie in het model omvat het geboortecohort in Nederland uit 2016. De populatie bestaat daarbij uit twee groepen: i) niet gevaccineerde personen met een normaal of hoog risico en ii) gevaccineerde personen met een normaal of hoog risico. Het cohort bestaat uit 170.510 kinderen, zijnde alle kinderen geboren in 2016 in Nederland, en alle kinderen stromen in bij geboorte.

Voor het eerste jaar is er gebruik gemaakt van een cyclusduur van één maand om zo het doseringsschema van Rotateq® te kunnen weerspiegelen. In de daarop volgende jaren was de cyclusduur één jaar.

Tijdshorizon

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. Volgens de indiener sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur niet goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. De gekozen tijdshorizon is daarom nu 10 jaar om de 5 tot 7 jaar lang durende bescherming door het vaccin te laten zien. De indiener geeft daarnaast aan dat de volledige levensverwachting van ongeveer 85 jaar voor de fatale gevallen van besmetting met

het rotavirus wordt meegenomen. Dit geldt alleen voor kinderen die geen hoog risico hebben zoals vermeld in paragraaf 1.3.

Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief, zowel de reiskosten als de kosten van productiviteitsverliezen zijn meegenomen.

Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%. De kosten van de vaccins en daaraan gerelateerde kosten van toediening en administratie zijn niet gediscoteerd omdat die kosten allemaal in het eerste jaar plaatsvinden.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek.

2.4

Inputgegevens

Klinische uitkomstmaten

De patiënten geïncludeerd in het model is het geboortecohort uit 2016 in Nederland. Voor de incidentie cijfers is volgens de indiener de meest recente Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie gebruikt van Bruijning-Verhagen et al.¹ waarbij wordt verwezen naar de een studie van Mangen et al.³ De indiener geeft aan dat beide bronnen zijn gebruikt voor de distributie van de incidentie van rotavirus, hospitalisaties en mortaliteit. Deze gegevens zijn te vinden in tabel 3. Echter de gegevens over het huisartsbezoek komen niet overeen met de gegevens in het model (21,2%, 18,7% en 4% respectievelijk) of met de waarden van de parameters waarmee in de gevoeligheidsanalyses wordt gevarieerd.

Tabel 3: Rotavirus infectie in de populatie^{1,7}

Totale populatie	170.510
<i>RV incidentie als aantallen en (percentage) van totale populatie</i>	
<1 jaar	16873 (9,90%)
1 tot 4 jaar	39409 (23,11%)
5 tot 9 jaar	8565 (5,02%)
Huisarts bezoek 0 tot 1 jaar in dossier	3577 (2,10%)
<i>Huisarts bezoek 0 tot 1 jaar in model</i>	21,2%
Huisarts bezoek 1 tot 4 jaar in dossier	7370 (4,32%)
<i>Huisarts bezoek 1 tot 4 jaar in model</i>	18,7%
Huisarts bezoek 5 tot 14 jaar in dossier	503 (0,29%)
<i>Huisarts bezoek 5 tot 14 jaar in model</i>	4%
Hospitalisatie rotavirus besmetting thuis	4084 (2,40%)
Hospitalisatie nosocomiale infectie	463 (0,27%)
Sterfte bij gehospitaliseerde gevallen (hoog risico populatie)	0,81%
Sterfte bij gehospitaliseerde gevallen (algemene populatie)	0,0050%

Gegevens over hospitalisatie en sterftcijfers zijn afkomstig van een multicenter observationele studie van Bruijning et al.⁸ Zoals eerder aangegeven is er vanuit gegaan dat kinderen alleen aan de gevolgen van rotavirus kunnen sterven als ze gehospitaliseerd zijn. Daarbij is er onderscheid gemaakt in de sterftcijfers tussen een hoog risicopopulatie, zijnde kinderen met risicofactoren als prematuren, laag

geboortegewicht en/of complexe chronische aandoeningen, en de algemene populatie. Sterfte door andere oorzaken is niet meegenomen in het model. De indiener geeft aan dat dit is gedaan omdat de totale invloed op de populatie als zeer laag wordt geschat. Een overzicht hiervan is te vinden in tabel 4. Echter de gerapporteerde incidentiecijfers in het dossier en in tabel 4 (eerste regel) komen niet overeen met de gebruikte data in het model. In het model zijn de gebruikte incidentiecijfers hoger, maar komen wel overeen met de studie van Bruijning et al.¹

Tabel 4: Leeftijdsverdeling van incidenties, hospitalisatie en sterfte (in %)

	Maanden				Jaren				
	0-2	2-4	4-6	6-12	1-2	2-3	3-4	4-5	5-9
Incidentie in dossier	2	3	4	15	37	10	7	2	13
Incidentie in model (PSA)	8	13	17	63	65	18	13	4	13
<i>Hospitalisatie normaal risico</i>									
Thuis	5	5	8	28	34	9	6	2	3
Nosocomiaal	11	17	11	31	15	6	4	0	2
<i>Hospitalisatie hoog risico</i>									
Thuis	0	9,18	3,06	21,43	40,82	13,27	2,04	4,08	4,00
Nosocomiaal	29,70	14,85	6,93	24,75	16,83	0	4,95	0	1,98
<i>Sterfte^a</i>									
Normaal risico	14,29	28,57	0	42,86	14,29	0	0	0	0
Hoog risico	14,29	28,57	0	42,86	14,29	0	0	0	0

^a als percentage van de te verwachten sterfte

Effectiviteit

Vaccinatiegraad en vaccin efficacy

De indiener geeft aan dat de vaccinatiegraad met de huidige vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma varieert tussen de 92 en 99%. Daarom is er voor dit model uitgegaan van een gemiddelde vaccinatiegraad van 95%.

De efficacy, in het geval van vaccins vergelijkbaar met de effectiviteit, is gebaseerd op het Europese cohort van de REST studie.² Efficacy tussen de eerste en derde en laatste dosis is afkomstig uit de studie van Atkins et al.⁹ waarin wordt aangegeven dat na het eerste volledige 'rotavirus seizoen' na de vaccinatie de efficacy moet worden vermenigvuldigd met de dosis specifieke factoren:

- Eerste dosis: $1/(1,073^2)$
- Tweede dosis: $1/1,073$
- Derde dosis: 1,0

Efficacy in het derde tot vijfde seizoen is berekend als een lineaire afname die hetzelfde is als de afname tussen het eerste en tweede seizoen. Efficacy tijdens het zesde en zevende seizoen zijn afkomstig van een studie van Payne et al.¹⁰ waarin is gekeken naar de lange termijn efficacy van Rotateq®. Echter de indiener geeft aan dat deze data alleen gebruikt zijn in een scenarioanalyse.

Groepsbescherming (herd immunity)

Volgens de indiener is er bewijs dat gevaccineerde personen de vatbare populatie beschermen door de transmissie in sociale netwerken terug te dringen. Dit is ook het geval bij de vaccinatie tegen rotavirus blijkt uit impact studies van vaccinatie met Rotateq®. In een scenarioanalyse heeft de indiener aangenomen een groepsbescherming van 22% voor de niet-gevaccineerde groep van 0 tot 2 maanden en een zelfde percentage voor de groep van 2 tot 12 maanden. Het is echter niet duidelijk wat dit percentage betekent en hoe het moet worden geïnterpreteerd.

Een overzicht van de gebruikte efficacy data in het model is te vinden in tabel 5 inclusief de achterliggende bron van de data. Hierbij is er onderscheid gemaakt in drie niveaus van ziekte-ernst zijnde milde gevallen (geen medische zorg nodig), matig (bezoek aan de huisarts) en ernstig (ziekenhuisopname). Het is echter onduidelijk wat de verschillen tussen het vijfde en het zesde seizoen veroorzaken.

Tabel 5: Vaccin efficacy

	Milde RVGE	Matige RVGE	Ernstige RVGE	Bron
Na eerste dosis (2 maanden)	62,54%	62,54%	86,86%	Atkins et al. ⁹
Na tweede dosis (op 4 maanden)	67,1%	67,1%	93,2%	Atkins et al. ⁹
Eerste seizoen (na derde dosis op 6 maanden)	72%	72%	100%	Vesikari et al. ⁵
Tweede seizoen	58,5%	58,5%	94,3%	Vesikari et al. ⁵
Derde seizoen	45%	45%	89%	Berekend
Vierde en vijfde seizoen	31,5%	31,5%	82,9%	Berekend
Zesde en zevende seizoen	69%	69%	69%	Payne et al. ¹⁰
Groepsbescherming 0 tot 1 jaar	22%	22%	22%	Pollard et al. ⁶

Utiliteiten

In de twee meest recente Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies^{1,4} zijn volgens de indiener de disutiliteiten gebruikt uit de Canadese studie van Brisson et al.¹¹ Echter een verdere onderbouwing waarom deze disutiliteiten ook valide zijn voor Nederland wordt niet gegeven. Volgens de indiener gaat de voorkeur inderdaad uit naar data uit Nederland. Echter als de culturele verschillen niet te groot zijn dan zal het wel aannemelijk zijn dat dit mag. Er wordt echter geen verdere uitleg gegeven of er in dit geval relevante culturele verschillen zijn.

In de studie van Brisson et al.¹¹ is aan diegene die de zieke kinderen verzorgden gevraagd om de kwaliteit van leven van het kind en henzelf te beoordelen. Het ging daarbij om kinderen onder de 3 jaar oud. De disutiliteiten zijn verkregen met behulp van de HUI2 (Health Utilities Index-2) en de EQ-5D. Deze disutiliteiten zijn te vinden in tabel 6. De disutiliteiten voor de ouders zijn alleen in een scenarioanalyse meegenomen. De utiliteit van de kinderen is 0,896 (bepaald met de HUI2) en die van de ouders 0,875 (bepaald met de EQ-5D).¹¹

Tabel 6: Disutiliteiten zoals gebruikt in model

RV event	Disutiliteit voor kinderen	Disutiliteiten ouders
Milde RVGE	0,0011	0,002
Matige RVGE	0,0022	0,004
Ernstige RVGE	0,0022	0,004

Voor het berekenen van het verlies aan QALYs als gevolg van sterfte is volgens de indiener dezelfde methode gebruikt als in het artikel van Bruijning-Verhagen.¹ Hierbij is de leeftijd van de patiënt (in jaren) afgetrokken van de gemiddelde

levensverwachting in Nederland. Bij de hoog risico populatie is daarbij aangenomen dat de levensverwachting 1 jaar, 20 jaar of 41,3 jaar is met een evenredige verdeling over deze drie.

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De indiener heeft directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit de volgende studies gebruikt: Bruijning-Verhagen en Mangen et al. en daarnaast ook de Richtlijn voor economische evaluaties van het Zorginstituut.^{1,3,12} Hierbij wordt door de indiener wel verwezen naar de vorige Handleiding voor Kostenonderzoek uit 2010.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2016.

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De indiener geeft aan dat Rotateq® nog geen officiële prijs heeft in Nederland. Daarom is er gebruik gemaakt van de prijs zoals te vinden in de literatuur.^{1,4} Daarnaast zijn de kosten van het introduceren van dit vaccin (alleen eerste jaar) en de administratiekosten en de kosten van het toedienen van het vaccin meegenomen. Echter de kosten in het model voor deze laatste twee zijn iets hoger dan aangegeven in tabel 7.

Voor de berekening van de kosten van een bezoek aan de huisarts is er van uitgegaan dat in 90% van de gevallen het consult in de praktijk is en in 10% gaat het om een huisbezoek. Daarbij blijkt uit de studie van De Wit et al.¹³ dat in 10% van de besmettingen contact wordt gezocht met de huisarts en dat per bezoek aan de huisarts er gemiddeld 0,97 additionele telefonische consulten plaatsvinden. Bij elk bezoek aan de huisarts wordt er een recept afgegeven. De medicijnkosten gerelateerd aan dit recept zijn ook meegenomen in de kosten van de huisarts. Uit de studie van Kemmeren et al.¹⁴ blijkt dat antibiotica, pijnstillers of ORS worden voorgeschreven.

Voor de productiviteitsverliezen zijn in het dossier alleen de kosten per uur gegeven, maar het aantal uur per event wordt in het dossier niet gegeven. Echter dit staat wel weergegeven in het model. Daarnaast missen in onderstaande tabel ook de kosten van het laboratorium onderzoek om de besmetting met het rotavirus te bevestigen. De kosten daarvan zijn €73,73 en komen voor bij alle hospitalisaties. In het model is daarnaast ook een verdere uitsplitsing van het zorggebruik te vinden. Dan gaat het vooral om de zorg die gepaard gaat met hospitalisatie. Daarbij gaat het om ligdagen op verschillende afdelingen, kosten van isolatie, van de diagnostiek en van de behandeling zelf. Hieruit blijkt ook dat kinderen met een hoog risico gemiddeld langer in het ziekenhuis verblijven wat hogere kosten met zich meebrengt.

Tabel 7 beschrijft de eenheidskosten van de verschillende goederen en diensten die gebruikt zijn voor het berekenen van de kosten in het model.

Tabel 7: Nederlandse kosten (€, 2016) voor het zorggebruik

Zorggebruik	Beschrijving (inclusief bron)	Kosten (inclusief bron)
Prijs RotaTeq® per regime	Aanname gebaseerd op internationale literatuur, want niet opgenomen in de Z-index. ^{1,4}	€70
Bezoek aan de huisarts	Prijs huisarts van kostenhandleiding (geïndexeerd naar 2016). ^{7,12} 90% bezoekt de praktijk en 10% van bezoeken is een huisbezoek. 0,97 telefonische consulten per bezoek aan huisarts. ³ Een bezoek aan de huisarts resulteert altijd in voorgeschreven medicatie, zoals berekend in RIVM rapport. ^{1,7,14}	€91,67 ¹²
Administratie kosten vaccin	Verkregen uit Bruijning-Verhagen geïndexeerd naar 2016. ^{1,12} vermenigvuldigd met aantal doses (3 doses)	€1,64 * 3 (€4,97) ^a
Kosten toediening vaccin	Verkregen uit Bruijning-Verhagen geïndexeerd naar 2016. ^{1,12} Vermenigvuldigd met aantal doses (3 doses)	€6,44 * 3 (€19,51) ^a
Vaccinatieprogramma: start-up kosten	Verkregen uit Bruijning-Verhagen geïndexeerd naar 2016. ^{1,12}	€220.600
Hospitalisatie besmetting thuis	Verkregen uit Bruijning-Verhagen geïndexeerd naar 2016. ^{1,12}	€2.200,54 (Normaal risico) €2.575,21 (hoog risico) ¹
Hospitalisatie Nosocomiale infectie	Verkregen uit Bruijning-Verhagen geïndexeerd naar 2016. ^{1,12}	€2.014,72 (normaal risico) €2.150,05 (hoog risico) ¹
Extra luiers en babydoekjes	50% van kinderen in leeftijdsgroep 1 tot 4 jaar heeft luiers nodig, 2 luiers per dag ³ en geïndexeerd naar 2016. ⁷	€0,35 ³
Reiskosten naar huisarts	Aangenomen dat 50% een auto of OV gebruikt, geïndexeerd naar 2016. ^{1,7,12}	€0,86
Reiskosten naar ziekenhuis	Aangenomen dat 100% een auto of openbaar vervoer gebruikt, verdeling 50/50 ¹² geïndexeerd naar 2016. ⁷ Patiënten bezoeken eerst een huisarts voor ze naar ziekenhuis gaan.	€0,86 + €2,83
Productiviteitsverliezen	Kosten productiviteitsverliezen uit kostenhandleiding: gemiddelde arbeidskosten voor men en vrouw en inclusief correctiefactor van 0,8 voor werkelasticiteit. ^{7,12}	€34,82

^a Dit zijn de kosten die gebruikt zijn voor de toediening van en administratie gerelateerd aan het vaccin zoals gebruikt in het model.

De gebruikte kostengegevens zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

Discussie inputgegevens: Op meerdere plekken in het dossier, zoals in tabel 3 en 4

en kosten gerelateerd aan vaccinatie, hebben de parameters verschillende waarden dan die gebruikt worden in het model. Hierdoor is niet altijd duidelijk welke waarde van die parameter correct is.

Conclusie inputgegevens: Het Zorginstituut blijft het lastig vinden dat de inputgegevens zoals beschreven in het dossier niet altijd overeenkomen met het model.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

De indiener geeft aan dat het model is gebaseerd op het gepubliceerde model van Bruijning-Verhagen¹ en dat daar weinig van is afgeweken. De enige aanpassingen die door de indiener zijn gedaan aan het oorspronkelijke model zijn: omvang van het geboortecohort; hogere vaccinatiegraad, indexeren van kosten naar 2016, toevoegen van de aanname dat het verlies aan QALYs bij nosocomiale infecties even groot is als bij besmettingen thuis en de kosten per uur productiviteitsverlies zijn verhoogd. Daarnaast zijn de effecten op de leeftijdsgroep 10 tot 14 jaar eruit gehaald, inclusief de daarbij horende incidentie en zorggebruik. De reden hiervoor volgens de indiener is dat ze aannemen dat Rotateq® geen effect heeft op het aantal rotavirus besmettingen in deze leeftijdsgroep.

Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 8 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen. Om de minimale en maximale waarden te berekenen is er gevarieerd met de standard error of met 20% en dat is gedaan bij alle parameters die zijn meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse.

De prijs van het vaccin (regime) is alleen eenzijdig meegenomen in de gevoeligheidsanalyse. De minimale waarde is gelijk aan de waarde in de base-case analyse. De voorkeur gaat uit naar het tweezijdig meenemen van elke parameter. Niet alle parameters zijn meegenomen in de gevoeligheidsanalyse en dan gaat het vooral om parameters die gerelateerd zijn aan het maatschappelijk perspectief.

Tabel 8: Parameters gebruikt in de univariate gevoeligheidsanalyse

<i>Parameter</i>	<i>Base-case analyse</i>	<i>Minimale waarden</i>	<i>Maximale waarden</i>	<i>Bron</i>
Geboortecohort	170.510	136.408	204.612	+/- 20%
Incidentie RV <1 jaar	16.873	10.985	21.406	Bruijning-Verhagen ¹
Incidentie RV 1-4 jaar	39.409	23.067	52.528	Bruijning-Verhagen ¹
Incidentie RV 5-9 jaar	138.151	38.807	264.048	Bruijning-Verhagen ¹
Bezoek huisarts 0-1 jaar	21,20%	12,80%	26,50%	Bruijning-Verhagen ¹
Bezoek huisarts 1-4 jaar	18,70%	16,40%	19,90%	Bruijning-Verhagen ¹
Bezoek huisarts 5-14 jaar	4%	1,80%	4,70%	Bruijning-Verhagen ¹
Hospitalisatie besmetting thuis, normaal risico (aantal kinderen)	3626	3028	4223	Bruijning-Verhagen ¹
Hospitalisatie besmetting	485	333	548	Bruijning-Verhagen ¹

thuis, hoog risico (aantal kinderen)				
Hospitalisatie nosocomial, normaal risico (aantal kinderen)	212	151	274	Bruijning-Verhagen ¹
Hospitalisatie nosocomial, hoog risico (aantal kinderen)	251	161	341	Bruijning-Verhagen ¹
Sterfte normal risico	0,00%	0,00%	0,04%	Bruijning-Verhagen ¹
Sterfte hoog risico	0,81%	0,36%	1,46%	Bruijning-Verhagen ¹
Kosten bezoek aan huisarts	€91,67	€73,34	€110,00	+/- 20%
Kosten hospitalisatie besmetting thuis, normaal risico	€2200,79	€2047,27	€2353,30	Bruijning-Verhagen ¹
Kosten hospitalisatie besmetting thuis, hoog risico	€2575,50	€2533,08	€3642,06	Bruijning-Verhagen ¹
Kosten hospitalisatie nosocomial, normaal risico	€2014,95	€1254,42	€2502,78	Bruijning-Verhagen ¹
Kosten hospitalisatie nosocomial, hoog risico	€2150,29	€1215,03	€3085,55	Bruijning-Verhagen ¹
Geen medische zorg - disutiliteit	0,0011	0,0009	0,0013	Bruijning-Verhagen ¹
Huisarts bezoek - disutiliteit	0,0022	0,0018	0,0026	Bruijning-Verhagen ¹
Hospitalisatie - disutiliteit	0,0022	0,0018	0,0026	Bruijning-Verhagen ¹
Vaccin kosten	€70	€70	€80	
Discount rate kosten	4,0%	0%	6%	Hakkaart-van Roijen ¹²
Discount rate uitkomsten	1,5%	0%	3%	Hakkaart-van Roijen ¹²

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Tabel 9 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen. In de PSA zijn niet alle parameters meegenomen waar parameter onzekerheid over is en dan gaat het voornamelijk over parameters gerelateerd aan productiviteitsverliezen. Hierdoor is het onduidelijk in welke mate deze parameters invloed hebben op de ICER.

Tabel 9: Parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Deterministisch	Lage waarde	Hoge waarde	Variantie (s ²)	Distributie
Geboortecohort	170510	127333	191000		Beta
Rotavirus incidentie					
Incidentie RV <1 jaar	16.873	10985	21406	5350906,422	Beta
Incidentie RV 1-4 jaar	39.409	23067	52528	44801344,5	Beta
Incidentie RV 5-9 jaar	138.151	38807	264048	4125868898	Beta
Bezoek huisarts 0-1 jaar	21,20%	12,80%	26,50%	0,000731206	Gamma
Bezoek huisarts 1-4	18,70%	16,40%	19,90%	3,74844E-05	Gamma

jaar					
Bezoek huisarts 5-14	4%				Gamma
jaar		1,80%	4,70%	1,27551E-05	
<i>Kosten</i>					
Toediening vaccin	€19,51	€15,61	€23,42	3.964649878	Gamma
Administratie vaccin	€4,97	€3,98	€5,96	0.257111085	Gamma
Hospitalisatie normaal risico	€2.200,54	€1.760	€2.641	50420.52056	Gamma
Hospitalisatie hoog risico	€2.575,50	€2.060	€3.091	69067.058	Gamma
Nosocomial normaal risico	€2.014,95	€1.612	€2.418	42274.29719	Gamma
Nosocomial hoog risico	€2.150,29	€1.720	€2.580	48143.97214	Gamma
<i>Vaccin efficacy</i>					
Eerste seizoen (mild en matig)	72%	63,20%	78,90%	0.001239327	Beta
Eerste seizoen (ernstig)	100%	90,7%	100%	2.60308E-21	Beta
Tweede seizoen (mild en matig)	58,50%	46,80%	71,70%	0.00453561	Beta
Tweede seizoen (ernstig)	94,3%	75,44%	99,9%	0.000816327	Beta
<i>Hospitalisaties</i>					
Totaal aantal hospitalisaties ¹ (normaal risico)	3626	3028	4223	92907.85898	Gamma
Nosocomial (normaal risico)	212	151	274	988.0533049	Gamma
Totaal aantal hospitalisaties ^a (hoog risico)	458	333	584	4133.165429	Gamma
Nosocomial (hoog risico)	251	161	341	2090.055012	Gamma
<i>Utiliteiten - disutiliteiten</i>					
Geen medische zorg - disutiliteit	0,0011	0,0009	0,0013	1.25989E-08	Beta
Huisarts bezoek - disutiliteit	0,0022	0,0018	0,0026	5.03957E-08	Beta
Hospitalisatie - disutiliteit	0,0022	0,0018	0,0026	5.03957E-08	Beta

^a De indiener geeft bij deze parameters aan in de tabel dat het gaat om percentage, maar uit het dossier blijkt het om de absolute aantallen te gaan.

Scenarioanalyses

De indiener heeft een aantal verschillende scenarioanalyses uitgevoerd dit is inclusief een scenario waarin er geen sprake is van discounting. Het eerste scenario is een alternatieve vaccinatiestrategie waarin alleen de hoog risico populatie wordt gevaccineerd. De criteria voor de hoog risico populatie zijn gebaseerd op de studie van Bruijning-Verhagen.¹ Uit die studie blijkt dat de 7,9% van de populatie (n=13.486) een hoger risico heeft als gevolg van een aantal risicofactoren, zoals zijnde prematuriteit, laag geboortegewicht en een aantal medische aandoeningen.

Andere uitgevoerde scenarioanalyses zijn:

- Geen kosten van administratie en toediening gerelateerd aan vaccin meegenomen. De aanvrager neemt aan dat deze kosten niet van toepassing zijn indien Rotateq wordt opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma;
- Sterfte in vaccinatiegroep gelijk aan 0 (vaccine efficacy voor ernstige RV = 100%), aannahme dat besmetting met rotavirus geen sterfte meer tot gevolg heeft bij een universele vaccinatie;
- Meenemen van QALY verlies van verzorger, dit om de indirecte effecten op gezondheidsuitkomsten mee te nemen. De kwaliteit van leven van de verzorger van het kind zal negatief beïnvloed worden door de extra te geven zorg;
- Vaccin efficacy in jaar 6 en 7 (69%)¹⁰. In de base-case wordt aangenomen dat het vaccin minder lang beschermt;
- Groepsbescherming:
 - 0-2 maanden 22% efficacy bij niet-gevaccineerde kinderen van 0 tot 1 jaar oud,
 - 0-2 maanden 22% efficacy bij niet-gevaccineerde kinderen van 0 tot 1 jaar oud en 69% efficacy voor de leeftijdsgroep van 5 tot 9 jaar oud.
- Een daling van de incidentie met 50%. De geschatte incidenties in de studie van Bruijning-Verhagen zijn mogelijk een overschatting van de werkelijke incidentie. De incidentie van rotavirusinfectie voor alle leeftijdscategorieën is verlaagd met 50%. De andere incidenties, zoals hospitalisatie en sterfte, zijn daaraan gerelateerd waardoor de absolute aantallen ook veranderen.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut kan zich vinden in de gevoeligheidsanalyses, maar had wel graag gezien dat alle parameters waarbij sprake is van parameteronzekerheid waren meegenomen.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Budget impact vaccinatie gehele populatie

In tabel 10 staat een overzicht van de mogelijke budget impact van universele vaccinatie en de voorgestelde prijs van het vaccin Rotateq®. Hierbij wordt de prijs gehanteerd zoals die volgens de indiener te vinden is in de internationale literatuur en zonder de gerelateerde kosten als toediening en administratie. Daarnaast is er een scenario waarin er wordt uitgegaan van de gehanteerde vaccinatiegraad van 95% en één met een vaccinatiegraad van 100%.

Tabel 10: Budget impact rotavirus vaccinatie

	<i>Prijs per regime</i>	<i>Populatie</i>	<i>Totale kosten</i>
Vaccinatiegraad 95%	€70	161.985	€11.338.950
Vaccinatiegraad 100%	€70	170.510	€11.935.700

In het dossier geeft de indiener ook nog aan dat er voor het eerste jaar ook nog startup kosten zijn van in totaal €220.600. Dit bedrag lijkt onafhankelijk te zijn van de strategie of de vaccinatiegraad.

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met rotavirus vaccin resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van geen vaccinatie (zie tabel 11a). Dit zijn de resultaten voor het gehele geboortecohort waarbij het effect wordt getoond als een lager verlies aan QALYs of aan een lagere aan rotavirus gerelateerde sterfte.

Tabel 11a: Incrementele effecten van behandeling met rotavirus vaccin versus geen vaccinatie, discontering 1,5%

	<i>Rotavirus vaccin</i>	<i>Geen vaccin</i>	<i>Incrementeel</i>
Sterfte	2,03	5,89	3,87
Verlies aan QALYs	71,38	170,67	99,29

In tabel 11b is het effect van vaccinatie op het aantal gevallen van rotavirus en de daarbij horende toestanden, zoals bezoek aan de huisarts en ziekenhuisopname, te zien. Deze aantallen zijn door de indiener al verdisconteerd.

Tabel 11b: Rotavirus incidenties (verdisconteerd)

<i>Toestanden</i>	<i>RotaTeq®</i>	<i>Geen vaccinatie</i>	<i>Vershil</i>
Gevallen van rotavirus	33.957	64.847	30.891
Geen professionele hulp nodig	27.593	49.027	21.434
Bezoek aan de huisarts	5.504	11.289	5.785
Hospitalisatie nodig	715	4.075	3.359
Hospitalisatie nosocomiale infectie	145	457	312
Fatale gevallen	2,03	5,90	3,87

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met rotavirus vaccin resulteert in €2.074.550 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 12 voor een overzicht van de totale (maatschappelijk perspectief) en incrementele kosten. Dit zijn de totale kosten voor de gehele populatie uitgaande van een vaccinatiegraad van 95%.

Tabel 12: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van rotavirus vaccin versus geen vaccinatie, discontering 4%

	<i>Rotavirus vaccin</i>	<i>Geen vaccin</i>	<i>Incrementeel</i>
Directe medische kosten	€2.220.893	€10.600.042	€-8.379.149
Indirecte kosten	€2.099.680	€7.391.863	€-5.292.183
Vaccinatiekosten	€15.745.833	€0	€15.745.833
Totale kosten	€20.066.456	€17.991.906	€2.074.550

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De indiener rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) vanuit zowel het maatschappelijk perspectief: €20.844 per QALY als vanuit het gezondheidszorgperspectief €74.193 per QALY ten opzichte van geen vaccinatie (zie tabel 13). Hierbij is net zoals bij de kosten uitgegaan van de resultaten in het model en niet van de resultaten in het dossier van de indiener.

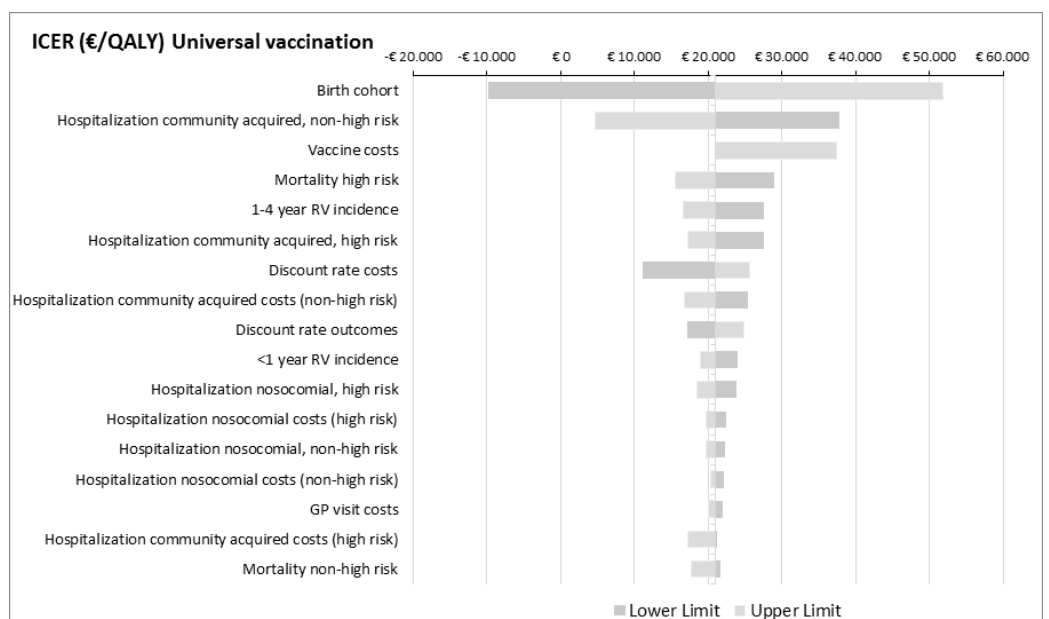
Tabel 13: Incrementele kosteneffectiviteit van rotavirus vaccin versus geen vaccinatie (universele massa vaccinatie)

Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) – maatschappelijk perspectief	€20.844 /QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) - gezondheidszorgperspectief	€74.193/QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses

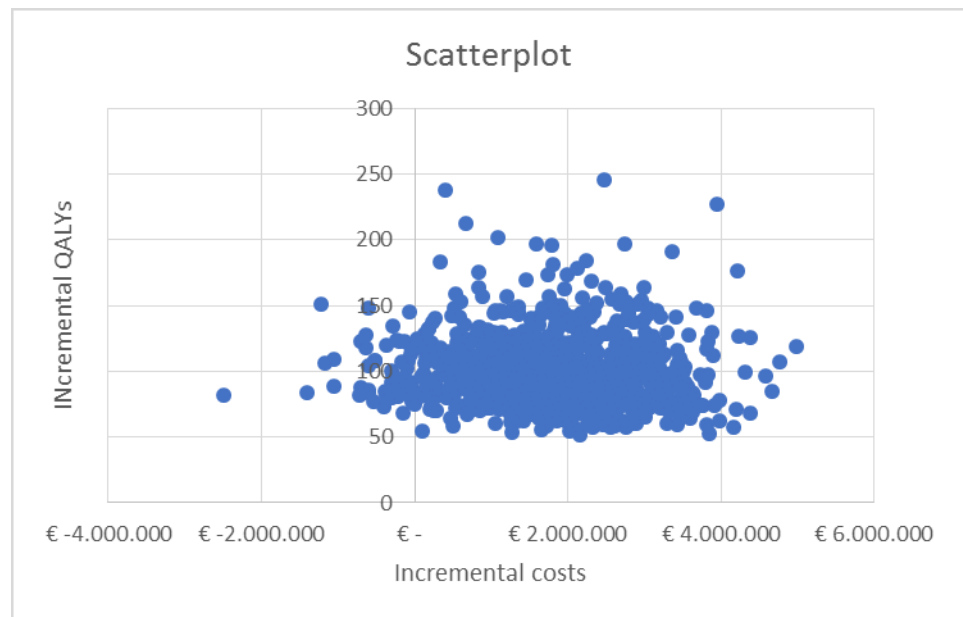
In figuur 2 zijn de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse te vinden. Hieruit komt naar voren dat de omvang van het geboortecohort, het risico op hospitalisatie en de prijs van het vaccin invloed hebben op de ICER.



Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Figuren 3 en 4 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses

(PSA) ten opzichte van geen vaccinatie weer. In figuur 3 zijn daarbij de assen anders dan gebruikelijk. Uit de PSA blijkt dat er ook een kleine kans is dat er besparingen zijn als gevolg van rotavirus vaccinatie met Rotateq®. Volgens de indiener is dat het geval bij 4,9% van de simulaties, oftewel er is sprake van dominantie ten opzichte van geen vaccinatie bij deze simulaties.



Figuur 3: Probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van geboortecohort van 2016.

Figuur 3: **probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van geboortecohort van 2016.**

Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is de kans dat rotavirus vaccin kosteneffectief is ca 53,1%. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties is €19.978 wat iets lager is dan de deterministische ICER.



Figuur 4: Probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van geboortecohort van 2016.

Figuur 4: **vaccin vs geen vaccinatie (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties van geboortecohort van 2016).**

Scenarioanalyses

In tabel 14 zijn de resultaten van de verschillende scenarioanalyses te zien die de indiener heeft uitgevoerd. Uit deze resultaten komt naar voren dat het vaccineren van alleen de hoog risico groep vaccineren dominant is ten opzichte van niet

vaccineren. Daarnaast stijgt de ICER aanzienlijk bij een analyse vanuit het gezondheidszorgperspectief (ICER van €74.193) en bij een 50% daling van de incidentie van rotavirus (ICER van €175.033). Hieruit blijkt dat de incidentie van rotavirus een grote invloed heeft op de resultaten. De ICER daalt daarentegen bij het includeren van QALY verlies van verzorger en het meenemen van groepsbescherming.

Tabel 14: Resultaten van de verschillende scenarioanalyses

	<i>ΔKosten</i>	<i>ΔEffecten</i>	<i>ICER (€/QALY)</i>
<i>Base-case</i>	€2.088.440	99,29	€21.033
Gezondheidszorgperspectief	€7.367.111	99,29	€74.193
Gerichte vaccinatie (hoog risico populatie)	€-136.739	57	€-2.409
Sterfte in vaccinatiegroep is 0	€2.088.440	128,64	€16.234
Meenemen verlies aan QALYs verzorger	€2.088.440	233,89	€8.929
Vaccinatiegraad 50%	€1.298.067	52,27	€24.833
Groepsbescherming 0-2 maanden 22% efficacy	€1.693.947	102,94	€16.454
Langere vaccin efficacy (9 jaar, 69%)	€1.631.005	106,99	€15.244
Groepsbescherming 0-2 maanden 22% efficacy + 5-9 jaar 69% efficacy	€1.236.512	110,65	€11.175
50% lagere incidentie rotavirus			
Universele vaccinatie	€8.689.617	49,65	€175.033
Gerichte vaccinatie	€618.141	28	€21.781

In tabel 15 zijn de incrementele kosteneffectiviteitsratio's voor zowel het maatschappelijk perspectief als het gezondheidszorgperspectief voor beide vaccinatiestrategieën (universeel of alleen hoog risico) te zien. Bij een referentiewaarde van €20.000/QALY is de vaccinatie van de hoog risicogroep vanuit beide perspectieven kosteneffectief. Echter de universele massavaccinatie is niet kosteneffectief bij die referentiewaarde.

Tabel 15: Incrementele kosteneffectiviteitsratio van rotavirus vaccin versus geen vaccinatie - verschillende perspectieven en beide strategieën

<i>Universele massavaccinatie</i>	
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) – maatschappelijk perspectief	€20.844 /QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) - gezondheidszorgperspectief	€74.193/QALY
<i>Hoog risicogroep</i>	
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) – maatschappelijk perspectief	-€2.409/QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) - gezondheidszorgperspectief	€9.123/QALY

4 Discussie en Conclusies

De indiener claimt dat behandeling met rotavirus vaccin mogelijk een kosteneffectieve interventie is ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteit van rotavirus vaccin ter preventie van door rotavirus geïnduceerde gastro-enteritis van voldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
 - Bij verschillende parameters zijn de waarden in het dossier anders dan in het model. Hierbij gaat het voornamelijk over efficacy parameters, waarbij de waarden in het model overeen lijken te komen met die in de studie van Bruijning et al.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - Bij de univariate gevoeligheidsanalyse is de prijs van het vaccin eenzijdig meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse. Deze analyse is eerder expliciet gevraagd door het Zorginstituut. Daarnaast gaat de voorkeur uit naar het dubbelzijdig variëren van parameters in de univariate gevoeligheidsanalyse in plaats van enkelzijdig.
 - Niet alle parameters waar onzekerheid over is zijn meegenomen in het model. Dan gaat het voornamelijk over parameters die gerelateerd zijn aan niet-medische kosten (luiers, reiskosten en productiviteitsverliezen), waarvoor ook veel aannames gedaan zijn. Vanwege de grote onzekerheid rondom die parameters is het juist voor die parameters van belang om de invloed op de ICER te zien,

Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €20.000/QALY dan is de kosteneffectiviteit uitgaande van de probabilistische analyse van rotavirus vaccin ten opzichte van geen vaccinatie gunstig. Uitgaande van de probabilistische analyse is er 53% kans dat het Rotateq® kosteneffectief is. Echter niet alle assumpties zijn meegenomen in de gevoeligheidsanalyse en dan gaat het vooral om parameters die gerelateerd zijn aan productiviteitsverliezen en andere niet-medische kosten.

De indiener geeft aan dat hun analyse op de volgende punten verschilt ten opzichte van eerder in Nederland gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyses: lagere vaccinprijs, kleiner geboortecohort, kosten voor het jaar 2016, aangepaste vaccin efficacy, andere discount ratio's en een kortere tijdshorizon. Daarbij waren ook de kosten per uur productiviteitsverlies hoger door het gebruik van kostprijzen uit 2016.

Het Zorginstituut voegt daarbij nog aan toe dat er de afgelopen jaren de incidentie van rotavirus is gedaald wat ook invloed heeft op de kosteneffectiviteit van het vaccineren tegen rotavirus. In een scenarioanalyse is er ook gerekend met een 50% lagere incidentie waardoor de ICERs voor zowel de universele vaccinatie (€175.033/QALY) als voor de vaccinatie van de hoog risicogroep (€21.781) stijgen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 juni 2017.

5

Literatuur

- ¹ Bruijning-Verhagen P et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low costs and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Medicine* 2013, 11:112.
- ² Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
- ³ Mangen M et al. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program?. *Vaccine*. 2010;28(14):2624-2635.
- ⁴ Rozenbaum M et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model. *BMC Public Health*. 2011;11(1).
- ⁵ Vesikari T et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine*. 2006;24(22):4821-4829.
- ⁶ Pollard S et al. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2015;33(32):3795-3800.
- ⁷ Statistics Netherlands, Statline.
[http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37943NED&D1=0-9&D2=203,220,237,254,271,288,\(1-17\)-I&HD=130605-0932&HDR=T&STB=G1](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37943NED&D1=0-9&D2=203,220,237,254,271,288,(1-17)-I&HD=130605-0932&HDR=T&STB=G1)
(Accessed December 2, 2016)
- ⁸ Bruijning-Verhagen P et al. Rotavirus-related Hospitalizations Are Responsible for High Seasonal Peaks in All-cause Pediatric Hospitalizations, *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: e244–e249
- ⁹ Atkins K et al. Impact of rotavirus vaccination on epidemiological dynamics in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30(3):552-564.
- ¹⁰ Payne DC et al. Long-term consistency in Rotavirus Vaccine Protection RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012-2013. *Clinical Infectious Diseases*, October 26, 2015
- ¹¹ Brisson M et al. Health-related quality of life lost to rotavirus-associated gastroenteritis in children and their parents. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010;29(1):73-75
- ¹² Hakkaart-van Roijen L et al. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. [Methods and standard cost prices for economic evaluations in healthcare]. Version 2010. Diemen, The Netherlands: College van Zorgverzekeringen; 2011.
- ¹³ de Wit MA et al. A comparison of gastroenteritis in a general practice-based study and a community-based study. *Epidemiol Infect* 2001, 127:389-397.
- ¹⁴ Kemmeren JM et al. Priority setting of foodborne pathogens. *Microbiological Laboratory for Health Protection* 2006. RIVM report 330080001/2006.