



Folkhälsoinstitutets arbetsgrupps utredning om vaccinering av barn mot rotavirus

26.11.2007

Folkhälsoinstitutets publikationer **B** 17/2008

**FOLKHÄLSOINSTITUTETS ARBETSGRUPPS UTREDNING OM
VACCINERING AV BARN MOT ROTAVIRUS
26.11.2007**

Folkhälsoinstitutet
KTL-National Public Health Institute, Finland
Helsingfors 2007

Folkhälsoinstitutets publikationer B17 / 2008

Copyright National Public Health Institute

Julkaisija-Utgivare-Publisher

Kansanterveyslaitos (KTL)

Mannerheimintie 166

00300 Helsinki

Puh. vaihde (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

Folkhälsoinstitutet

Mannerheimvägen 166

00300 Helsingfors

Tel. växel (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

National Public Health Institute

Mannerheimintie 166

FIN-00300 Helsinki, Finland

Telephone +358 9 474 41, telefax +358 9 4744 8408

<http://www.ktl.fi>

ISBN (print)

ISBN 978-951-740-816-5 (pdf)

ISSN 0359-3576

<http://www.ktl.fi/portal/2920>

Omslagsbild - cover graphic:

Tuomas Marttila

Folkhälsoinstitutets arbetsgrupps utredning om vaccinering av barn mot rotavirus
Folkhälsoinstitutets publikationer, B17/2008, 48 sidor
ISBN 978-951-740-816-5(pdf -versio)
ISSN 0359-3576
<http://www.ktl.fi/portal/6329>

Sammanfattning

Arbetsgruppen för vaccinering av barn mot rotavirus föreslår att alla småbarn erbjuds rotavirusvaccinering som en del av det allmänna vaccinationsprogrammet.

Folkhälsoinstitutet tillsatte den 22 januari 2007 en arbetsgrupp vars huvudsakliga uppgift var att göra en bedömning av frågan om rotavirusvaccin bör ges till alla barn som en del av det allmänna vaccinationsprogrammet. Arbetsgruppen för rotavirusvaccinering har kartlagt sjukdomsbördan av rotavirus bland barn och utrett skyddseffekten och säkerheten hos de vacciner som finns på marknaden samt analyserat de resultat som framgår av en kostnadseffektanalys. På basis av sitt utredningsarbete har arbetsgruppen kommit fram till att införande av rotavirusvaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet skulle ha en betydande positiv effekt på barns välbefinnande. Ett införande av rotavirusvaccinering i det allmänna barnvaccinationsprogrammet skulle väsentligt minska antalet rotavirusrelaterade sjukhusvårdtillfällen och sjukhusinfektioner, användningen av andra sjukvårdstjänster samt arbetsfrånvaron bland föräldrar till små barn. Samtidigt skulle vi i vårt land sannolikt helt kunna undvika de dödsfall som barndiarréer i sällsynta fall kan leda till.

I Finland orsakar rotavirus varje vårvinter en diarréepidemi under vilken mer än 11 000 barn behöver sjukvårdsinsatser på grund av uttorkning. Ytterligare lika många barn måste vårdas hemma på grund av diarré, men klarar sig utan kontakt med sjukvården. Smittsamheten är hög på grund av de stora mängder virus som utsöndras i avföringen i samband med diarré. Handdesinficering och andra hygieniska åtgärder som effektivt förhindrar spridning av bakteriella diarréer har antagligen inte lika stor effekt när det gäller att förhindra spridningen av rotavirus.

De två rotavirusvacciner för peroral administration som finns att tillgå har båda en skyddseffekt på över 90 % mot svår rotavirusdiarré som kräver korrigerande av vätskebalansen. I de omfattande effekt- och säkerhetsstudier som har utförts har ingetdera av dessa vacciner konstaterats orsaka mer biverkningar än placebo.

Enligt dagens kunskapsläge skulle en vaccinering av små barn inte innebära någon risk för den övriga befolkningen, utan förmodligen leda till en minskning av antalet fall av rotavirusdiarré i hela befolkningen.

Enligt den kostnadseffektanalys som utförts vid Folkhälsoinstitutet står kostnaderna för båda vaccinerna i ett rimligt förhållande till den nytta som kan uppnås genom en vaccinering, då kostnaderna beaktas ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Ur samhällets synpunkt skulle ett införande av rotavirusvaccinering i det allmänna vaccinationsprogrammet sannolikt innebära en kostnadsinbesparing.

Ämnesord: rotavirus, rotavirusvaccin

Arbetsgruppens medlemmar

Ordförande:

Marjo Renko, docent, specialistläkare i pediatrik immunologi, Uleåborgs universitet och barnkliniken vid Uleåborgs universitetssjukhus

Medlemmar:

Eija-Liisa Alalaurila, med.lic., specialistläkare i pediatrik, social- och hälsovårdsväsendet i Tammerfors

Tarja Rautanen, med.lic., specialistläkare i pediatrik, Jorvs sjukhus

Mari Vuorijärvi, hälsovårdare, social- och hälsovårdsväsendet i Vanda, Myrbacka rådgivningsbyrå

Hanna Nohynek, MD, akademiforskare, Folkhälsoinstitutet

Satu Rapola, MD, specialistläkare i hälsovård, specialforskare, Folkhälsoinstitutet, arbetsgruppens sekreterare

Heini Salo, pol.mag., forskare, Folkhälsoinstitutet

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	3
1. Arbetsgruppens förslag.....	6
1.1 Arbetsgruppens motiveringar i korthet.....	6
2. Arbetsgruppens uppdrag och arbete.....	7
3. Internationella rekommendationer och nuläget i Finland.....	8
4. Rotavirus och sjukdomsbördan till följd av rotavirusinfektioner.....	10
4.1 Rotavirus.....	10
4.2 Rotavirusinfektionens smittsamhet och utveckling.....	11
4.3 Symtom och diagnostik.....	11
4.4 Behandling och prognos.....	12
4.5 Epidemiologi och sjukdomsbörda.....	13
5. Rotavirusvacciner.....	15
5.1 Rotarix®.....	15
5.2 RotaTeq®.....	16
5.3 Administrering av rotavirusvaccin.....	17
6. Vaccinernas skyddseffekt.....	17
7. Vaccinsäkerheten.....	19
7.1 Vaccinsäkerheten för första generationens rotavirusvaccin.....	19
7.2 Vaccinsäkerheten för andra generationens rotavirusvacciner.....	19
7.2.1 Vaccinsäkerheten i effektstudiefasen.....	19
7.2.2 Vaccinsäkerheten vid användning i stor skala.....	21
7.3 Uppföljningen av rotavirusvaccinets säkerhet.....	22
8. Rotavirusvaccineringens effekter med avseende på den övriga befolkningen.....	22
9. Kostnadseffektivitet.....	23
9.1 Ekonomisk bedömning av ett vaccinationsprogram mot rotavirus för barn yngre än 5 år.....	23
9.1.2 Sjukdomsbördan och kostnaderna på grund av rotavirus utan vaccinationsprogram.....	24
9.1.3 Resultat.....	24
10. Slutsatser och arbetsgruppens förslag.....	25
11. Litteratur.....	28
Bilaga 1.....	32
Bilaga 2.....	33

1. Arbetsgruppens förslag

Efter genomgång av befintlig evidens anför arbetsgruppen att det är motiverat att ta in vaccinering mot rotavirus i det allmänna barnvaccinationsprogrammet i Finland.

1.1 Arbetsgruppens motiveringar i korthet

I sitt utredningsarbete har arbetsgruppen använt sig av Nationella vaccinationsexpertgruppens kriterier för införande av nya vacciner i det allmänna vaccinationsprogrammet. Arbetsgruppen konstaterar att samtliga kriterier är uppfyllda.

1. Kan en vaccinering i stor skala väntas ge en folkhälsomässigt betydande minskning av sjukligheten, med beaktande av sjukdomens epidemiologi och svårighetsgrad samt vaccinets effekt?

Ja. I Finland orsakar rotavirus varje vårvinter en diarréepidemi under vilken mer än 11 000 barn behöver sjukvårdsinsatser på grund av störningar i vätskebalansen. Ytterligare lika många barn måste vårdas hemma på grund av diarré, men klarar sig utan kontakt med sjukvården. På marknaden finns två rotavirusvacciner för peroral administration, båda med en skyddseffekt på över 90 % mot svår rotavirusdiarré som kräver korrigerande av vätskebalansen.

2. Är vaccinet säkert på individnivå?

Ja. I de omfattande effekt- och säkerhetsstudier som har genomförts har ingetdera av vaccinerne konstaterats orsaka mer biverkningar än placebovaccin.

3. Är vaccinet säkert ur folkhälsosynpunkt?

Ja. Enligt dagens kunskapsläge skulle en vaccinering av små barn inte innebära någon risk för den övriga befolkningen, utan förmodligen leda till en minskning av antalet fall av rotavirusdiarré i hela befolkningen.

4. Står den nytta som kan uppnås genom en vaccinering i ett rimligt förhållande till den ekonomiska insatsen?

Ja. Enligt den kostnadseffektanalys som utförts vid Folkhälsoinstitutet står kostnaderna för båda vacciner i ett rimligt förhållande till den nytta som kan uppnås genom en vaccinering, då kostnaderna beaktas ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Ur samhällets synpunkt skulle ett införande av rotavirusvaccinering i det allmänna vaccinationsprogrammet sannolikt innebära en kostnadsinbesparing.

2. Arbetsgruppens uppdrag och arbete

Folkhälsoinstitutet tillsatte den 22 januari 2007 en arbetsgrupp vars huvuduppgift var att bedöma huruvida rotavirusvaccin bör ges till alla barn som en del av det allmänna vaccinationsprogrammet. Arbetsgruppen ombads ge motiverade svar på följande frågor:

1. Kan en vaccinering i stor skala väntas ge en folkhälsomässigt betydande minskning av sjukligheten, med beaktande av sjukdomens epidemiologi och svårighetsgrad samt vaccinets effekt?
2. Är vaccinet säkert på individnivå?
3. Är vaccinet säkert ur folkhälsosynpunkt?
4. Står den nytta som kan uppnås genom en vaccinering i ett rimligt förhållande till den ekonomiska insatsen?

Arbetsgruppen ombads också ge en rekommendation om vaccinationstidtabellen och antalet vaccindoser, i fall arbetsgruppen skulle besluta att rekommendera att vaccinet tas in i vaccinationsprogrammet för alla barn.

Arbetsgruppen ombads också ta ställning till huruvida man i tillägg till eller i stället för att vaccinera alla barn i en viss ålder mot rotavirus borde vaccinera vissa specifika riskgrupper inom ramen för det allmänna vaccinationsprogrammet, och vilka dessa riskgrupper i så fall skulle vara.

Arbetsgruppen har sammanträtt sammanlagt 5 gånger. Vid det första mötet delades uppdraget upp i delområden med namngivna ansvarspersoner. Vid de följande mötena behandlades delområdena enligt ett överenskommet schema på basis av skriftliga underlag som upprättats av ansvarspersonerna för de olika delområdena. Rapportens slutgiltiga innehåll godkändes av medlemmarna vid arbetsgruppens sista möte.

I enlighet med Folkhälsoinstitutets anvisningar ombads alla medlemmar i arbetsgruppen ange eventuella bindningar som skulle kunna påverka deras ställningstaganden i arbetsgruppen. Timo Vesikari beslöt att inte delta i gruppens arbete, men ställde sig till arbetsgruppens förfogande som sakkunnig. Arbetsgruppens övriga medlemmar hade inte några sådana bindningar som skulle ha förhindrat ett opartiskt arbete i gruppen.

3. Internationella rekommendationer och nuläget i Finland

I en rekommendation som utfärdats av European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) och European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) i februari 2007 konstateras att de två rotavirusvacciner (Rotarix® och RotaTeq®) som finns på marknaden är säkra och effektiva, och kan rekommenderas för alla friska spädbarn (1). WHO har konstaterat att båda rotavirusvaccinerna är säkra och effektiva, och rekommenderar att de tas in i de nationella vaccinationsprogrammen i de regioner där vaccinernas effekt är kliniskt påvisad, dvs. USA, Europa och Latinamerika. I Asien och Afrika pågår ännu de kliniska prövningarna, varför WHO ännu avvaktar med sin rekommendation för dessa regioners del (2) (www.who.int).

I Förenta staterna har Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) och American Academy of Pediatrics (AAP) rekommenderat rotavirusvaccinering av alla spädbarn (3, 4), ett viktigt ställningstagande som innebär att det i Förenta staterna inte är möjligt att begränsa rotavirusvaccineringen till vissa specifika målgrupper, eftersom vaccinet bör ingå i det allmänna vaccinationsprogrammet (5).

Rotarix®-vaccinet hade fram till oktober 2007 fått försäljningstillstånd i mer än 100 länder, och i ytterligare ett antal länder (bl.a. USA) pågick processen ännu (enligt meddelande från GlaxoSmithKline). Europeiska läkemedelsverket (EMA) beviljade vaccinet sitt godkännande i februari 2006. I Finland beviljades vaccinet försäljningstillstånd av Läkemedelsverket i februari 2006 och kom ut i apotekshandeln i maj 2006. Enligt Suomen LääkeData Oy:s statistik uppgick försäljningen av Rotarix®-vaccin till sammanlagt 8 679 doser under år 2006. Under 12-månadersperioden fram till utgången av juni 2007 såldes sammanlagt 20 288 doser (vilket motsvarar cirka 10 100 vaccinerade barn).

RotaTeq®-vaccinet beviljades godkännande av Förenta staternas läkemedelsverk (FDA) i februari 2006 och av Europeiska läkemedelsverket (EMA) i april 2006. Fram till oktober 2007 hade vaccinet godkänts för användning i 61 länder, och i 70 länder (bl.a. i USA) pågick processen ännu (enligt meddelande från Sanofi-Pasteur MSD). I Finland beviljades vaccinet försäljningstillstånd av Läkemedelsverket i juni 2006 och kom ut i apotekshandeln i april 2007. Enligt LääkeData Oy:s statistik uppgick försäljningen av vaccinet till 197 doser (vilket motsvarar cirka 65 vaccinerade barn) fram till den 30 juni 2007.

Rotavirusvaccin har tagits in i det nationella vaccinationsprogrammet i Australien, Belgien, Brasilien, El Salvador, Ecuador, Österrike, Luxemburg, Mexiko, Nicaragua, Panama, USA och Venezuela (enligt meddelanden från GSK och Sanofi-Pasteur MSD) (5, 6).

I mars 2007 var läget det att fem europeiska länder hade tagit beslut i fråga om rotavirusvaccinering. Österrike, Belgien och Luxemburg hade beslutat att ta in rotavirusvaccinering i sina allmänna vaccinationsprogram, medan Frankrike och Tyskland hade beslutat att inte ta in vaccinet i sina allmänna vaccinationsprogram. I

Slovenien hade införande av rotavirusvaccin i vaccinationsprogrammet rekommenderats av en expertgrupp, men något myndighetsbeslut hade ännu inte fattats. I Spanien hade en expertgrupp inte ansett det motiverat att ta in vaccinet i det allmänna vaccinationsprogrammet (7).

I Finland har det tillsvidare inte getts någon nationell rekommendation om användning av rotavirusvaccin. Beslut om att inleda vaccinering nästa år har fattats på regional nivå, bl.a. i Kajanaland. För inköp av rotavirusvaccin på apotek behövs ett recept som utfärdats av en läkare. Denna praxis innebär att barnen försätts i en ojämlig ställning med avseende på tillgången till vaccin, vilket ger upphov till etiska problem.

En familjs möjligheter att i tid få tillgång till vaccinet är i hög grad beroende av hur medvetet och aktivt personalen på förlossningssjukhuset och rådgivningen agerar i denna fråga. Om vaccinet inte är gratis, finns det risk för att vissa barn inte blir vaccinerade. Detta gäller speciellt barn från mindre bemedlade familjer, familjer där föräldrarna studerar samt invandrarfamiljer. Rådgivningarnas personal upplever att det nuvarande systemet är oöverskådligt och ökar deras arbetsbörda. Vaccinets fördelar och nackdelar måste diskuteras separat med varje familj, och vaccinationen innebär extra arbete.

4. Rotavirus och sjukdomsburden till följd av rotavirusinfektioner

4.1 Rotavirus

Rotavirus hör till familjen reovirus, och består av 11 segment dubbelsträngat RNA och tre kapsidlager (proteinhöljen). Utgående från egenskaperna hos det mellersta kapsidlagret indelas rotavirusen i olika typer (A-G). Virus av typ A orsakar merparten av de sjukdomsfall på grund av rotavirus som drabbar människor. På basis av det yttersta lagrets egenskaper indelas virusen vidare i G- och P-typer, vars undertyper anges med siffror. De typer som orsakar merparten av rotavirusinfektioner bland människor är G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] och G9P[8]. De kliniska sjukdomsbilderna är tämligen likartade för de olika serotyperna.

4.2 Rotavirusinfektionens smittsamhet och utveckling

Rotavirusinfektioner är mycket smittsamma, eftersom det vid diarré utsöndras stora mängder virus i avföringen. Under en symptomgivande infektion utsöndrar ett barn mer än 10^{12} viruspartiklar per gram avföring (7). Handdesinficering och andra hygieniska åtgärder som effektivt förhindrar spridning av bakteriella diarréer har antagligen inte lika stor effekt när det gäller att förhindra spridningen av rotavirus.

Rotavirus smittar vanligen på fekal-oral väg. Det kan också smitta via viruskontaminerat luftvägssekret som svalts ned i mag-tarmkanalen där viruset kan föröka sig i tarmens enterocyter. Infektionen skadar enterocyterna och stör upptaget av vätska och näringsämnen, speciellt upptaget av kolhydrater. De skadade enterocyterna i tarmslemhinnan ersätts då av sekretoriska kryptepitelceller, vilket ökar utsöndringen av vätska och elektrolyter i tarmen. Störningen av utsöndringen av matsmältningsenzymer leder till att absorptionen försämras ytterligare. När osmolaliteten i tarminnehållet stiger, ökar vätskemängden i tarmen ytterligare och ger upphov till en vattentunn diarré. Uppkomstmekanismen för kräkningar i samband med rotavirusinfektioner är dåligt känd.

Rotavirus förökar sig inte utanför mag-tarmkanalen, trots att viruset via tarmen kan ta sig ut i blodbanan och vidare till centrala nervsystemet och orsaka symptom. Uppkomstmekanismen för de encefaliter som ibland förekommer i samband med rotavirusinfektioner är inte känd (3, 8).

4.3 Symtom och diagnostik

Inkubationstiden vid rotavirusenterit är kort, för det mesta 1-2 dygn. Symtomen är ofta hastigt påkommande, med hög feber och kräkningar samt 24-48 timmar senare vattentunn diarré. I typiska fall förekommer avföringar upp till 10-20 gånger/dygn. Hos spädbarn och barn i lekåldern varar diarrén 3-8 dygn (3). Speciellt när barnet får sin första rotavirusinfektion kan symtomen ofta bli kraftiga och snabbt leda till kraftig vätskeförlust och uttorkning. Senare infektioner är lindrigare och kortvarigare (9). Den

mest typiska sjukdomsbilden ser man hos barn i åldern ½-2 år. Hos barn under sex månader kan sjukdomen vara lindrig eller symtomfri (subklinisk) på grund av antikroppar som överförts från modern. I Finland förekommer kliniskt betydelsefull, vårdkrävande rotavirus sjukdom hos barn i åldrarna upp till 4-5 år samt i enstaka fall även senare.

Vuxna kan insjukna i rotavirus enterit i lindrig eller helt symtomfri form. Hos vuxna patienter ger sjukdomen symtom i form av feber, kräkningar, diarré, huvudvärk, trötthet och krampartade magsmärtor, och pågår vanligen i 1-2 dygn. Också vuxna patienter med lindriga symtom utsöndrar levande virus och kan smitta ner sin omgivning (10).

Rotavirus påvisas med hjälp av avföringsprov, antingen med snabba men icke-sensitiva antigen tester (latexagglutination eller kromatografi) eller med enzymimmunologiskt test (EIA). Serokonversion kan påvisas med hjälp av parade serumprover, men metoden har begränsad klinisk betydelse. Den känsligaste metodiken för påvisande av rotavirus i avföring är realtids-PCR.

På sjukhus används vanligen icke-sensitiva antigen tester. I kombination med den låga provtagningstätheten har detta lett till en underskattning av rotavirusets andel av det totala antalet enteritfall. För barn är uttorkningsrisken 5,5 gånger högre vid rotaviruspositiv diarré sjukdom än vid rotavirusnegativ sjukdom (11).

4.4 Behandling och prognos

Rotavirus enterit är i princip en självläkande sjukdom. Hos friska barn fortsätter utsöndringen av rotavirus i avföringen vanligen i cirka en veckas tid efter det att sjukdomen har gått över (12). Hos barn med immundefekt kan virusutsöndringen fortgå i månader. Vattentunn diarré, kräkningar och feber kan hos barn orsaka hastigt påkommen kraftig vätskeförlust, vilket ofta kräver rehydrering med GI-sond. I svårare fall krävs intravenös rehydrering. I utvecklingsländer är dödligheten i rotavirusinfektioner stor, eftersom man inte har tillgång till effektiva rehydreringsmetoder. Även i utvecklade länder leder förseningar i samband med

vårdsökandet eller genomförandet av behandlingen ibland till dödsfall. I dagens situation dör årligen 0-2 barn i Finland av vätskeförlust på grund av rotavirusdiarré.

4.5 Epidemiologi och sjukdomsbörda

Primär rotavirusinfektion är vanligast i åldern 9-23 månader. Före 6 månaders ålder lindras sjukdomsbilden av antikroppar som överförs från modern. Risken för sjukhusinläggning är störst i åldersgruppen 6-23 månader (13). Risken för allvarlig sjukdom är dock större för prematura barn än för fullgångna barn, eftersom skyddande antikroppar från modern inte har hunnit överföras (14).

Så gott som alla barn drabbas före tre års ålder av en rotavirusinfektion, antingen symtomgivande eller symtomfri. En genomgången infektion skyddar mot senare infektioner; en subklinisk (icke symtomgivande) infektion ger ett partiellt skydd vid senare infektioner, medan en symtomgivande infektion innebär att senare infektioner oftast får ett subkliniskt förlopp (9).

I Europa förekommer årligen en rotavirusepidemi under vårvintern. Epidemin börjar i Sydeuropa och sprider sig snabbt till Skandinavien. I Finland varar epidemin från december till juni. Under det andra halvåret påträffas endast enstaka sjukdomsfall. Men t.ex. under åren 1985-1995 konstaterades laboratorieverifierade rotavirusfynd någonstans i Finland under var och en av årets 4-veckorsperioder (13). Orsaken till årstidsvariationen är inte känd. Vintertid utgör rotavirusfallen två tredjedelar av alla diarréfall som vårdas på barnsjukhus och pediatrika jourpolikliniker i Europa (15).

I utvecklingsländerna orsakar rotavirusenteriter varje år mer än 500 000 dödsfall (16). I utvecklade länder, där man har möjlighet att behandla störningar i vätskebalansen, förekommer endast enstaka dödsfall i samband med rotavirusinfektioner.

Varje rotavirusepidemi innebär ett stort antal läkarbesök och sjukhusinläggningar samt nedsatt livskvalitet för de infekterade barnen och deras familjer. I USA har man beräknat att fyra av fem barn drabbas av rotavirusenterit före 5 års ålder. Av de

drabbade behöver 1/7 uppsöka läkare, 1/70 läggs in på sjukhus, och 1/200 000 dör på grund av sjukdomen (17, 18).

I Europa har årligen cirka 700000 barn under 5 år behov av öppenvårdstjänster på grund av rotavirusinfektion. Årligen läggs cirka 90 000 barn in på sjukhus, dvs. ett av 54 barn i Europa. Varje år dör 200-250 barn i EU i rotavirusinfektion (19).

Enligt en undersökning som utfördes i Finland på 1990-talet utgjorde andelen barn som måste vårdas på sjukhus på grund av diarré 5,6 % av varje åldersklass (13). Enligt undersökningen uppgick antalet sjukhusvårdtillfällen inom gruppen barn yngre än 5 år till cirka 3 600 per år, varav uppskattningsvis 54 % berodde på rotavirus. Det innebär att 3 % av Finlands barn någon gång behöver sjukhusvård på grund av rotavirus. Incidensen av sjukhusvårdskrävande rotavirusdiarré förblev oförändrad över perioden 1984-1995 (13). Årligen inträffar 0-2 diarrérelaterade dödsfall i Finland (20).

Folkhälsoinstitutet har utrett sjukdomsbyggnaden till följd av rotavirus i Finland. I utredningen estimerades rotavirusets andel av alla poliklinikbesök och vårdavdelningsperioder (Stakes vårdanmälningsregister), respektive läkarbesök i primärvården, som orsakats av gastroenteriter. Det årliga antalet sjukvårdskrävande rotavirusdiarréfall uppskattades till 11 100 i åldersgruppen under 5 år (285 000 barn). Dessa rotavirusfall beräknades årligen orsaka 2 400 sjukhusvårdtillfällen, 3 700 sjukhuspoliklinikbesök och 9 000 hälsocentralbesök.

Rotavirusinfektioner förekommer oftare bland daghemsbarn än bland barn i genomsnitt. I en amerikansk undersökning var medianvärdet för incidensen av rotavirusinfektioner bland barn under 4 år cirka 1,21/1000 barndagar för daghemsbarn, jämfört med cirka 0,4/1000 barndagar för övriga barn (21). I en finländsk studie följdes 207 daghemsbarn i åldern 9-44 månader över en period om 6 månader. Under denna tid inträffade 98 diarréepisoder, av vilka 40 % konstaterades bero på rotavirus. Incidensen av rotavirusdiarré uppgick i denna undersökning till 0,08 per barnmånad, dvs. 2,7/1000 barndagar (22).

Rotavirus sprider sig lätt i sjukhusmiljö. Merparten av alla nosokomiala diarréepisoder i Europa orsakas av rotavirus (23). I utvecklade länder uppgår incidensen av

rotavirusorsakade sjukhusinfektioner bland barn under 2 år till 7,0-15,8/1000 sjukhusvård dagar och bland barn under 5 år till 0,7-8,1/1000 sjukhusvård dagar (24).

5. Rotavirusvacciner

Två nya rotavirusvaccinpreparat, Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals) och RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD) erhöll godkännande av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) år 2006, och samma år erhöll båda preparaten försäljningsgodkännande i Finland. Vaccinerna är indicerade för aktiv immunisering av spädbarn från 6 veckors ålder för förebyggande av gastroenterit orsakad av rotavirusinfektion. Närmare uppgifter om vaccinernas sammansättning, skyddseffekt och biverkningar samt anvisningar om försiktighetsmått och kontraindikationer vid användningen ges i tillverkarens anvisningar (www.nam.fi) och i Vaccinatörens handbok.

5.1 Rotarix®

Rotarix®-vaccinpulver innehåller frystorkat levande försvagat humant rotavirus av serotyp G1P[8] (stam RIX4414) samt hjälpsubstanserna sackaros, dextran och sorbitol. Lösningvätskan innehåller sterilt vatten och kalciumkarbonat, samt som stabilisator xantangummi. Vaccinet bör förvaras i kylskåp (2-8 °C) i originalförpackningen och skyddas för ljus. Vaccinet får inte frysas. Vaccinpulvret håller i tre års tid. Färdigberett Rotarix®-vaccin bör enligt rekommendationen användas omedelbart efter det att lösningvätskan har tillsatts, även om det har konstaterats att det hålls stabilt i ett dygn i rumstemperatur (18-25 °C).

Rotarix®-vaccin tillhandahålls i en förpackning som innehåller en glasflaska med en dos vaccinpulver, 1 ml lösningemedel i en färdigfylld applikator samt en överföringshylsa (adapter) för beredning av en dos oral suspension. En vaccindos innehåller minst 10^6 CCID₅₀ (median Cell Culture Infective Dose).

Rotarix®-vaccinationsprogrammet omfattar två doser (1 ml/dos) som administreras oralt (p.o.). Den första dosen kan ges vid sex veckors ålder. Båda doserna ska helst ges

före fyra månaders (16 veckors) ålder, men allra senast före sex månaders (24 veckors) ålder. Intervallet mellan doserna bör vara minst fyra veckor. I samband med kliniska studier har vaccinet vanligen getts vid två månaders och fyra månaders ålder. I en stor europeisk skyddseffektstudie gavs vaccinet emellertid vid 3 månaders och 5 månaders ålder i Finland (25).

5.2. RotaTeq®

RotaTeq® är ett reassortantvaccin som framställs i Veroceller. Vaccinet har utvecklats ur rotavirusstammar som isolerats från människa och kalv. Vaccinet innehåller levande försvagat rotavirus av fem olika serotyper (G1-G4 och P[8]) samt hjälpsubstansen sackaros. RotaTeq-vaccin tillhandahålls i en förpackning som innehåller en förfylld tub med skruvkork (klämtub) med en dos vaccinlösning (2 ml) för oral administrering. En vaccindos innehåller minst $2,0-2,8 \cdot 10^6$ infekterande virusenheter (infecting units, IU) av var och en av de angivna serotyperna. Vaccinet bör förvaras i kylskåp (2-8 °C) i originalförpackningen och skyddas för ljus. Hållbarhetstiden vid rätt förvaring är två år. RotaTeq-vaccinet bör administreras mycket snart efter det att det har tagits ut ur kylskåpet.

Rotateq®-vaccinationsprogrammet omfattar tre doser (2 ml/dos) som administreras oralt (p.o.). Den första dosen kan ges i åldern 6-12 veckor, dock inte till barn som är äldre än 12 veckor. Enligt rekommendationen bör alla tre doser ges före 22-24 veckors ålder, och allra senast före 26 veckors ålder. Intervallet mellan doserna bör vara minst fyra veckor.

5.3 Administrering av rotavirusvaccin

När vaccinet ges, bör barnet hållas i en bakåtlutad ställning. Hela innehållet i applikatoren/tuben ska tömmas långsamt på insidan av barnets kind. Om största delen av vaccindosen kräks upp eller spottas ut, är det enligt produktresuméerna möjligt att ge en ersättande dos vid samma mottagningsbesök. Några ersättande doser gavs dock inte i samband med de kliniska prövningarna.

Hela vaccinserien bör genomföras med samma preparat som den inletts med. Man bör inte byta preparat mitt under vaccinationsprogrammet. Rotavirusvaccin får under inga omständigheter ges som injektion.

6. Vaccinernas skyddseffekt

De immunologiska korrelaten för rotavirusvaccinets skyddseffekt är än så länge otillräckligt utredda (26). För närvarande baserar sig kunskapen om vaccinets skyddseffekt på kliniska studier.

I en klinisk effektstudie som utfördes i Finland gavs omkring 400 barn antingen en dos Rotarix® eller en dos placebovaccin peroralt vid två och fyra månaders ålder.

Vaccinets skyddseffekt under det första året var 90 % mot svår rotavirusdiarré och 73 % mot alla former av rotavirusdiarré. Skyddseffekten över en uppföljningstid på två år var 85 % respektive 72 % (27).

I en klinisk studie för utvärdering av Rotarix®-vaccinets skyddseffekt som utfördes i Latinamerika deltog mer än 63 000 barn. Barnen gavs peroralt en dos rotavirusvaccin eller en dos placebovaccin i två och fyra månaders ålder. Under det första året var skyddseffekten efter två doser rotavirusvaccin cirka 85 % mot svår rotavirusdiarré och sjukhusvårdskrävande rotavirusdiarré. Rotarix®-vaccinets effekt mot gastroenterit orsakad av rotavirus av serotyp G1P[8] var 92 %, och effekten mot övriga serotyper innehållande antigen P[8], dvs. G3P[8], G4P[8] och G9P[8], var 87 % (28). Rotarix®

gav en minskning med 40 % av antalet fall av alla slag av diarrésjukdomar som kräver vätsketerapi eller annan sjukhusvård, jämfört med placebovaccin (28).

I en klinisk studie som genomfördes i sex europeiska länder (Finlands andel var 72 %) utvärderades effekten av Rotarix®-vaccin under två rotavirussäsonger efter vaccineringen. Närmare 4 000 barn fick två doser rotavirusvaccin i samband med de rutinmässiga vaccinationerna för åldersgruppen. Under den första rotavirussäsongen var skyddseffekten mot svår rotavirusdiarré 96 % och mot alla former av rotavirusdiarré 87 %. Skyddseffekten över en uppföljningstid på två år var 90 % respektive 79 %. Med hjälp av vaccinet minskade antalet fall av samtliga former av sjukhusvårdskrävande gastroenterit med 72 % (25).

Skyddseffekten av RotaTeq®-vaccin har utvärderats i två effektstudier (29, 30). I den ena studien deltog närmare 70 000 barn, av vilka en tredjedel var från Finland. I den andra studien deltog 1 312 barn, av vilka 53 % var från Finland. Vaccinet gavs i tre doser, den första vid 6-12 veckors ålder och de följande med 1-2 månaders intervall. Under den första rotavirussäsongen efter vaccineringen var skyddseffekten 98 % mot svår (G1-4)-rotavirusdiarré och 74 % mot samtliga former av (G1-4)-rotavirusdiarré (30). Fram till 2 års ålder gav vaccinet en minskning med över 94 % av antalet sjukhus- och poliklinikbesök på grund av gastroenterit orsakad av rotavirus G1-4 och P1[8], och en minskning med över 96 % av antalet sjukhusvårdskrävande rotavirusenteriter, jämfört med placebovaccin. RotaTeq®-vaccin gav en minskning med omkring 59 % av antalet fall av diarrésjukdomar som kräver vätsketerapi eller annan sjukhusvård, jämfört med placebovaccin (29, 30). Under den andra rotavirussäsongen efter vaccineringen var skyddseffekten 88 % mot svår (G1-4)-rotavirusdiarré och 63 % mot samtliga former av (G1-4)-rotavirusdiarré (30).

7. Vaccinsäkerheten

7.1 Vaccinsäkerheten för första generationens rotavirusvaccin

Det första rotavirusvaccin (RotaShield®) som godkändes i västländerna för användning i stor skala måste dras tillbaka från marknaden av säkerhetsskäl, då vaccinet konstaterades orsaka tarminvagination, speciellt efter den första dosen. Det har anförts att det observerade inte nödvändigtvis skulle ha behövt inträffa på andra håll än i USA, och att det i de aktuella fallen handlade om en felplanerad vaccinationstidtabell som innebar att den första dosen gavs alltför sent (32). Tillverkaren såg dock inte någon möjlighet att inleda ytterligare prövningar av samma preparat under andra betingelser, t.ex. i Europa eller i utvecklingsländerna.

7.2 Vaccinsäkerheten för andra generationens rotavirusvacciner

7.2.1 Vaccinsäkerheten i effektstudiefasen

Utvecklingen av nya rotavirusvacciner, den s.k. andra generationens rotavirusvacciner, planerades så att fas III-studiernas urval skulle ha tillräcklig storlek och statistisk kraft för att kunna visa om vaccinet ökar incidensen av tarminvaginationer eller andra icke önskade händelser av lika ovanligt slag. Rotarix®-vaccinets säkerhet påvisades i en studie på cirka 63 000 barn i sammanlagt 12 länder i Latinamerika (28). Studien föregicks av en pilotstudie i Finland (27). Rotateq®-vaccinets säkerhet undersöktes på cirka 70 000 barn i sammanlagt 12 länder, en tredjedel av dem finländska barn (30). Till skillnad från Rotashield®-vaccinet ledde rotavirusvaccinerna av andra generationen inte till någon ökning av incidensen av tarminvagination bland vaccinerade barn jämfört med placebogrupper under en 42-dagarsperiod efter vaccineringen, och inte heller av incidensen av dödsfall eller andra allvarliga, icke önskade händelser av sällsynt slag.

Tabell. Incidensen av tarminvagination vid olika tidpunkter bland barn som fått rotavirusvaccin respektive placebovaccin vid vaccinsäkerhets- och effektstudier som har genomförts före registreringen.

1) Rotarix®

Tidsfönster	Rotavirusvaccinerade		Placebovaccinerade		Riskkvot, 95 % konfidensintervall
	N - alla	N - tarminvagination	N - alla	N - tarminvagination	
efter 31 dagar*	31673	6	31552	7	0,85 0,3 – 2,42
efter 1:a dosen	31673	1	31552	2	0,50 0,07 – 3,8
efter 2:a dosen	29616	5	29465	5	0,99 0,31 – 3,21
från 1:a dosen till studiens slut	31673	9	31552	16	0,56 0,25 – 1,24

*räknat från vilken vaccindos som helst

2) Rotateq®

Tidsfönster	Alla vaccinerade	Rotavirusvaccinerade N - tarminvagination	Placebovaccinerade N - tarminvagination	Riskkvot, 95 % konfidensintervall
efter 41 dagar*		6	5	1,6 0,4 – 6,4
efter 1:a dosen	68038	0	1	
efter 2:a dosen		4	1	
efter 3:e dosen	59210	2	3	
från 1:a dosen fram till 1 års ålder	56310	12	15	0,8 0,3 – 1,8

*räknat från vilken vaccindos som helst

7.2.2 Vaccinsäkerheten vid användning i stor skala

Båda rotavirusvaccinerna av andra generationen erhöll registreringsgodkännande av Europeiska läkemedelsmyndigheten 2006. I anvisningarna föreskrivs att vaccinationsserien ska ges från 6 veckors ålder, men senast före den ålder då tarminvagnationsrisken är som störst, dvs. ungefär ett halvt års ålder (www.nam.fi).

Europeiska smittskyddsmyndigheten har år 2006 tillsatt en teknisk rådgivande kommitté till vars medlemmar har kallats sju sakkunniga från Europeiska samfundet för pediatrik infektionsmedicin (European Society for Pediatric Infectious Diseases, ESPID) och Europeiska samfundet för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), däribland en hälsoekonom och en expert på evidensbaserade översikter (1). Kommittén har, baserat på den information som framkommit i samband med effekt- och vaccinsäkerhetsstudierna och de uppgifter som tillverkarna har gett till registreringsmyndigheterna som en del av registreringsansökan, konstaterat att de nya andra generationens rotavirusvaccinerna är säkra att använda. På grundval av denna evidensbaserade översikt och sin bedömning av uppgifternas tillförlitlighet (33) (bilaga 1) har kommittén gjort följande konstateranden om vaccinernas säkerhet för olika barngrupper:

1. Vaccinet är säkert för administrering till friska barn inom det rekommenderade tidsfönstret (6 veckor till 6 månader) för administrering av doserna. (Evidensstyrka 1A).
2. Vaccinet är säkert att ge till friska barn samtidigt med andra inaktiverade vacciner, antingen vid samma vaccinationstillfälle eller vid olika tillfällen. (Evidensstyrka 1C+).
3. För vaccinets säkerhet vid samtidig vaccinering med levande poliovirusvaccin saknas tillräckliga belägg. (Evidensstyrka 2A). Kommittén rekommenderar en paus på minst 2 veckor mellan administreringarna av dessa två levande vacciner.
4. När det gäller prematurfödda, hiv-positiva eller kroniskt sjuka barn saknas tillräckliga belägg för vaccinets säkerhet (evidensstyrka 2C); vaccinering enligt kalenderåldern kan dock övervägas på individuella grunder.
5. Vaccinet bör inte ges till barn med allvarligt immunbristtillstånd (evidensstyrka 1C; härledd ur evidens om andra levande vacciner).

I produktresuméerna konstateras att rotavirusvaccin inte bör ges till barn som tidigare haft tarminvagination, barn med en sådan medfödd missbildning av tarmkanalen som kan vara predisponerande för tarminvagination, eller barn med en sjukdom som innebär att deras motståndskraft är nedsatt. RotaTeq® innehåller sackaros (sucrose) och får inte ges till barn med en allvarlig störning av sockermetabolismen (www.nam.fi).

7.3 Uppföljningen av rotavirusvaccinets säkerhet

I alla de länder där man gått in för rotavirusvaccinering i stor skala har det lagts stor vikt vid uppföljningen av vaccinbiverkningar (34). På grund av erfarenheterna av RotaShield rekommenderar ECDC:s expertkommitté att varje land som inleder rotavirusvaccinering ordnar med fortsatt uppföljning både på kort sikt och på lång sikt (i cirka ett års tid) för att erhålla all tänkbar information om sambandet mellan vaccinering och tarminvagination under fältförhållanden inom ramen för det normala vaccinationsprogrammet.

8. Rotavirusvaccineringens effekter med avseende på den övriga befolkningen

Speciellt efter det första vaccinationstillfället kan det förekomma utsöndring av rotavirus i avföringen. I några dokumenterade fall har man funnit vaccinvirus (Rotarix®) i avföringsprover från personer som haft direktkontakt med vaccinerade barn. Inga symtomgivande fall har dock rapporterats. Även barn som bor i samma hushåll som en immunsupprimerad person kan enligt de flesta experters åsikt vaccineras, eftersom ett ovaccinerat barns eventuella insjuknande innebär en större riskfaktor än den teoretiska risken för att insjukna i en sjukdom orsakad av ett vaccinvirus.

Rotavirusvaccinering av barn innebär inte någon risk för den övriga befolkningen, och skulle förmodligen minska antalet fall av rotavirusenterit inom hela befolkningen.

9. Kostnadseffektivitet

9.1 Ekonomisk bedömning av ett vaccinationsprogram mot rotavirus för barn yngre än 5 år

På grund av avsaknaden av forskningsbaserade incidensdata för rotavirusjukdom bland barn över 2 år har den aktuella utredningen avgränsats till att gälla endast sådan användning av sjukvårdstjänster som föranleds av rotavirusdiarré. Användningen av sjukvårdstjänster på grund av rotavirusjukdom bland barn yngre än 5 år modellerades utgående från en estimering av rotavirusfallens andel av den totala användningen av sjukvårdstjänster (läkarbesök i primärvården, sjukhuspoliklinikbesök och vårdavdelningsperioder) på grund av infektiös eller icke-infektiös gastroenterit. Införandet av rotavirusvaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet jämfördes med den nuvarande situationen där rotavirusvaccin inte används.

Utredningen av rotavirusvaccinets kostnadseffektivitet och kostnadsnytta för barn i åldern under 5 år utfördes utgående från en uppskattning av 1) de direkta kostnader som uppstår på grund av rotavirusjukdom (vård- och resekostnader), 2) de produktivetskostnader som uppstår på grund av rotavirusjukdom (kostnader på grund av föräldrarnas arbetsfrånvaro), 3) kostnaderna för vaccinationsprogrammet (kostnader för vaccin, vaccinering och biverkningar), 4) de hälsoeffekter som kan uppnås genom vaccinationsprogrammet samt hälsoeffekternas inverkan på kostnaderna för rotavirusjukdom. Vaccinationsprogrammets effektivitet mättes i antalet förebyggda sjukdomsfall, antalet vunna levnadsår och antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår.

Alla kostnader är angivna i 2005 års prisnivå. I grundanalysen har hälsoeffekter och kostnader som uppstår efter mer än ett år diskonterats med en diskonteringsränta på 5 %. I grundanalysen antogs anskaffningspriset vara 29,5 €dos för RotaTeq och 39,5 €dos för Rotarix.

9.1.2 Sjukdomsbördan och kostnaderna på grund av rotavirus utan vaccinationsprogram

Rotavirus uppskattades årligen orsaka 11 100 fall av sjukvårdskrävande rotavirusdiarréer i åldersgruppen under 5 år (285 000 barn). Dessa sjukdomsfall beräknades årligen kräva 2 400 sjukhusvårdtillfällen, 3 700 sjukhuspoliklinikbesök och 9 000 hälsocentralbesök. Utan vaccinationsprogram uppskattades de årliga diskonterade vårdkostnaderna på grund av rotavirus bland barn under 5 år uppgå till 4,2 miljoner euro. Av vårdkostnaderna orsakas cirka 70 % (3,0 miljoner euro) av vård på sjukhusavdelning. Resekostnaderna på grund av läkarbesök uppskattades till 0,17 miljoner euro per år. Den årliga arbetsfrånvaron bland föräldrar till barn under 5 år som behöver sjukvård på grund av rotavirusdiarré uppskattades till 13 700 dagar, vilket innebär en kostnad om 1,7 miljoner euro per år.

9.1.3 Resultat

Genom att ta in rotavirusvaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet bedömdes man årligen kunna undvika över 9 000 fall av sjukvårdskrävande rotavirusdiarré bland barn under 5 år. Detta skulle innebära en minskning av det årliga behovet av sjukvårdstjänster med över 2 000 sjukhusvårdtillfällen, mer än 3 000 sjukhuspoliklinikbesök och cirka 7 500 hälsocentralbesök. Dessutom bedömdes man årligen kunna undvika 0,6 rotavirusdödsfall. Detta innebär årligen 44-47 odiskonterade vunna levnadsår och 80-86 odiskonterade vunna QALY.

Vaccinationsprogrammets kostnader är större än de kostnadsinbesparingar man genom vaccinering kan uppnå inom hälso- och sjukvården. De diskonterade kostnaderna av ett vaccinationsprogram bedömdes utgöra 1,2 miljoner euro med Rotarix och 2,0 miljoner euro med RotaTeq. Vaccinkostnaderna uppskattades till 5,6 miljoner euro (29,5 €dos) med RotaTeq och 4,9 miljoner euro (39,5 €dos) med Rotarix.

Ur hälso- och sjukvårdsperspektiv bedömdes kostnaden per vunnet QALY uppgå till 25 218 euro med Rotarix (95 % konfidensintervall 20 370-30 498 €) och 45 199 euro med RotaTeq (95 % konfidensintervall 38 177-48 506 €). Kostnaden per vunnet QALY baserar sig på konservativa skattningar av modellens parametrar. Ur ett samhällsperspektiv förefaller ett vaccinationsprogram mot rotavirus innebära en kostnadsinbesparing. I dessa siffror ingår inte de beräknade kostnaderna för sjukhusinfektioner som orsakats av rotavirus (bidiagnosvårdtillfällen) eller hemvårdsfall (som inte kräver sjukvårdsinsatser). När de beräknade kostnaderna för sjukhusinfektions- och hemvårdsfallen togs med i modellen, minskade kostnaden för ett vunnet QALY ur hälso- och sjukvårdens perspektiv till 16 197 euro med Rotarix och 31 331 euro med RotaTeq. För hälso- och sjukvården skulle vaccinationsprogrammet då innebära en merkostnad om 1,02 miljoner euro med Rotarix och 1,85 miljoner euro med RotaTeq. I denna utredning har man endast beaktat de direkta effekterna av ett vaccinationsprogram. Vaccinering mot rotavirus skulle troligen minska incidensen av rotavirusdiarré även bland dem som inte är vaccinerade.

I Finland har beslutsfattarna inte på förhand fastställt hur mycket samhället skulle vara villigt att betala för ett vunnet levnadsår eller vunnet QALY som skulle kunna uppnås med hjälp av ett vaccinationsprogram. Den ekonomiska modellen anger att ett vaccinationsprogram mot rotavirus sannolikt (med 95 % konfidensintervall) är kostnadseffektivt ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv vid en betalningsvillighet om 20 000-30 000 euro per vunnet QALY.

Bilaga 2. Ekonomisk bedömning av ett vaccinationsprogram mot rotavirus för barn under 5 års ålder

10. Slutsatser och arbetsgruppens förslag

Arbetsgruppen för rotavirusvaccinering har kartlagt sjukdomsbördan av rotavirus bland barn och utrett skyddseffekten och säkerheten hos de vacciner som finns på marknaden samt analyserat de resultat som framgår av en kostnadseffektanalys. På basis av sitt utredningsarbete har arbetsgruppen kommit fram till att införande av

rotavirusvaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet skulle ha en betydande positiv effekt på barns välbefinnande. Ett införande av rotavirusvaccinering i det allmänna barnvaccinationsprogrammet skulle väsentligt minska antalet rotavirusrelaterade sjukhusvårdtillfällen och sjukhusinfektioner, användningen av andra sjukvårdstjänster samt arbetsfrånvaron bland föräldrar till små barn. Samtidigt skulle vi i vårt land sannolikt helt kunna undvika de dödsfall som barndiarréer i sällsynta fall kan leda till.

Dessa målsättningar uppnås oavsett vilketdera man väljer av de två vacciner som nu finns på marknaden. Tidtabellen för båda vaccinerna är sådan att den går att genomföra enligt gällande rekommendationer utan extra rådgivningsbesök. Det skulle inte ta mer än några minuter av mottagningstiden på rådgivningen att berätta om vaccineringen och att administrera vaccinet.

I Finland får för närvarande vart femte barn rotavirusvaccin på föräldrarnas bekostnad. Då vaccinanskaffningen bekostas av föräldrarna innebär det att barnen försätts i en ojämlig ställning med avseende på tillgången till vaccin. På rådgivningen blir man tvungen att ge individuella instruktioner om ordnande av recept och inköp av vaccin, vilket innebär en ökning av personalens arbetsbörda. Genom att ta in vaccinet i vaccinationsprogrammet underlättar man arbetet på rådgivningsbyråerna och skapar en enhetlig praxis samtidigt som man minskar risken för förväxlingar.

Oavsett vilketdera vaccinet man väljer bör vaccinationsprogrammet inledas före 12 veckors ålder och slutföras senast före 24 veckors ålder. I praktiken bör vaccinationerna genomföras vid rådgivningsbesöken i 2 och 4 (alternativt 3 och 5) månaders ålder om man väljer Rotarix, och i 2, 3 och 4 månaders ålder om man väljer RotaTeq. Vaccinet kan ges till alla barn, utom då vaccinering enligt läkemedelstillverkarens anvisningar är kontraindicerad (t.ex. vid tidigare tarminvagination, predisponerande missbildning av tarmkanalen eller allvarlig immuninsufficiens). Några grunder för riskgruppsbaserad vaccinering finns inte.

Ur ett samhällsperspektiv skulle vaccinering mot rotavirus inom ramen för det allmänna barnvaccinationsprogrammet sannolikt innebära en kostnadsinbesparing. Vaccinernas slutgiltiga anskaffningspris är givetvis ännu inte känt. Ur hälso- och sjukvårdsperspektiv skulle kostnadseffekten av ett rotavirusvaccinationsprogram dock vara rimlig.

11. Litteratur

1. Van Damme P. Evidence-based recommendations for the use of rotavirus vaccines in Europe. 25th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Porto, Portugal; 2007.
2. Rotavirus vaccines.WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2007;82(32):285-95.
3. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. Pediatrics. 2007 Jan;119(1):171-82.
4. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006 Aug 11;55(RR-12):1-13.
5. Vesikari T. Rotavirusrokotteelle on selvä käyttöaihe myös Suomessa. Suom Lääkäril. 2006;61:2242-4.
6. Kudjawa Y, Levy-Bruhl D, Pastore Celentano L, D OF, Salmaso S, Lopalco PL, et al. The current status of HPV and rotavirus vaccines in national immunisation schedules in the EU - preliminary results of a VENICE survey. Euro Surveill. 2007 Apr;12(4):E070426 1.
7. Bishop RF. Natural history of human rotavirus infection. Arch Virol Suppl. 1996;12:119-28.
8. Iturriza-Gomara M, Auchterlonie IA, Zaw W, Molyneaux P, Desselberger U, Gray J. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. J Clin Microbiol. 2002 Dec;40(12):4797-9.
9. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med. 1996 Oct 3;335(14):1022-8.
10. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. Lancet Infect Dis. 2004 Feb;4(2):91-9.

11. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Todd P, et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis.* 2007 May 1;195 Suppl 1:S26-35.
12. Vesikari T, Sarkkinen HK, Maki M. Quantitative aspects of rotavirus excretion in childhood diarrhoea. *Acta Paediatr Scand.* 1981 Sep;70(5):717-21.
13. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Jan;88(426):24-30.
14. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics.* 1999 Jan;103(1):E3.
15. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis.* 2007 May 1;195 Suppl 1:S4-S16.
16. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003 May;9(5):565-72.
17. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods PA, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis.* 1996 Sep;174 Suppl 1:S5-11.
18. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *Jama.* 1998 May 6;279(17):1371-6.
19. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1 Suppl):S7-S11.
20. Kallunki M, Renko M, Uhari M. [Infant mortality in Finland during the years of 1969-1996]. *Duodecim.* 2004;120(17):2100-7.
21. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon M. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 Jun;154(6):586-93.

22. Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, Zeng SQ, Tvede M, Paerregaard A. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Nov;24(11):962-5.
23. Fruhwirth M, Heininger U, Ehlken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schuler I, et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Aug;20(8):784-91.
24. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial Rotavirus Infection in European Countries: A Review of the Epidemiology, Severity and Economic Burden of Hospital-Acquired Rotavirus Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1 Suppl):S12-S21.
25. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor J, Cohen R, 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(in press).
26. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine.* 2006 Apr 5;24(15):2718-31.
27. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Oct;23(10):937-43.
28. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):11-22.
29. Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1):11-8.
30. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):23-33.
31. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S36-43.

32. Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, Chanock RM, La Montagne JR, Kapikian AZ. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis.* 2003 Apr 15;187(8):1301-8.
33. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
34. (CDC) CfDcAP. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination--United States, February 1, 2006-February 15, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2007 56:218-22.

Bilaga 1. Klassificering av evidensgrad. Denna klassificering tillämpas av Europeiska samfundet för pediatrik infektionsmedicin (European Society for Pediatric Infectious Diseases, ESPID) och Europeiska samfundet för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) vid bedömningen av skyddseffekten och säkerheten hos rotavirusvaccin.

Grade of recommendation	Clarity of risk/benefit	Methodological strength of supporting evidence	Implications
1A	Clear	RCTs without important limitations	Strong recommendation; can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C+	Clear	No RCTs but strong RCT results can be unequivocally extrapolated, or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation; can apply to most patients in most circumstances
1B	Clear	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws)	Strong recommendation; likely to apply to most patients
1C	Clear	Observational studies	Intermediate strength recommendation; may change when stronger evidence is available
2A	Unclear	RCTs without important limitations	Intermediate strength recommendation; best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C+	Unclear	No RCTs but strong RCT results can be unequivocally extrapolated, or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation; best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B	Unclear	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws)	Weak recommendation; alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances
2C	Unclear	Observational studies	Very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable

Bilaga 2

Ekonomisk bedömning av ett vaccinationsprogram mot rotavirus för barn yngre än 5 år

Heini Salo, Vaccinavdelningen, Folkhälsoinstitutet
Jukka Ollgren, Vaccinavdelningen, Folkhälsoinstitutet
Miika Linna, Centrum för hälsoekonomi CHES, Stakes
Harri Sintonen, Folkhälsoinstitutet och Helsingfors universitet
Terhi Kilpi, Vaccinavdelningen, Folkhälsoinstitutet

Bakgrund

Rotavirus är den vanligaste orsaken till diarrésjukdom (gastroenterit) hos barn. Hos små barn orsakar sjukdomen kräkningar och diarré samt ofta även hög feber. En del barn måste få sjukhusvård på grund av vätskeförlust och uttorkning. Två nya rotavirusvacciner (Rotarix® och RotaTeq) har kommit ut på marknaden. De ger ett effektivt skydd speciellt mot svåra rotavirusinfektioner.

Förekomsten av rotavirusenterit i Finland har undersökts bl.a. inom ramen för kliniska prövningar utförda vid Tammerfors universitet. Studier av skyddseffekten har utförts i Finland, både med ett vaccin som senare drogs bort från marknaden [1] och med de två vacciner som nyligen har kommit ut på marknaden [2-4]. Studierna ger underlag för en uppskattning av incidensen av rotavirusenterit bland barn i åldern 0-2 år. I fråga om incidensen bland äldre barn finns däremot inte några forskningsbaserade data.

De kostnader som uppstår på grund av rotavirusjukdom bland små barn i Finland har utretts i samband med en klinisk studie i Tammerfors, där man samlade in uppgifter om sjukdomskostnaderna och hur dessa påverkades av en vaccinering [5]. En utvärdering av de ekonomiska effekterna av ett rotavirusvaccinationsprogram har även gjorts i en pro gradu-avhandling baserad på samma undersökningsmaterial [6]. Analysen gällde ett vaccin som senare drogs bort från marknaden.

På grund av avsaknaden av forskningsbaserade incidensdata för rotavirusjukdom bland barn över 2 år har den aktuella utredningen avgränsats till att gälla endast sådan användning av sjukvårdstjänster som föranleds av rotavirusdiarré. Användningen av sjukvårdstjänster på grund av rotavirusjukdom bland barn yngre än 5 år modellerades utgående från en estimering av rotavirusfallens andel av den totala användningen av sjukvårdstjänster (läkarbesök i primärvården, sjukhuspoliklinikbesök och vårdavdelningsperioder) på grund av infektiös eller icke-infektiös gastroenterit. Situationen efter införande av rotavirusvaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet jämfördes med den nuvarande situationen där rotavirusvaccin inte används.

Utredningen av rotavirusvaccinets kostnadseffektivitet och kostnadsnytta för barn i åldern under 5 år utfördes utgående från en uppskattning av 1) de direkta kostnader som uppstår på grund av rotavirusjukdom (vård- och resekostnader), 2) de produktivetskostnader som uppstår på grund av rotavirusjukdom (kostnader på grund av föräldrarnas arbetsfrånvaro), 3) kostnaderna för vaccinationsprogrammet (kostnader för vaccin, vaccinering och biverkningar), 4) de hälsoeffekter som kan

uppnås genom vaccinationsprogrammet samt hälsoeffekternas inverkan på kostnaderna för rotavirus sjukdom. Vaccinationsprogrammets effektivitet mättes i antalet förebyggda sjukdomsfall, antalet vunna levnadsår och antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår.

Utredningens syfte

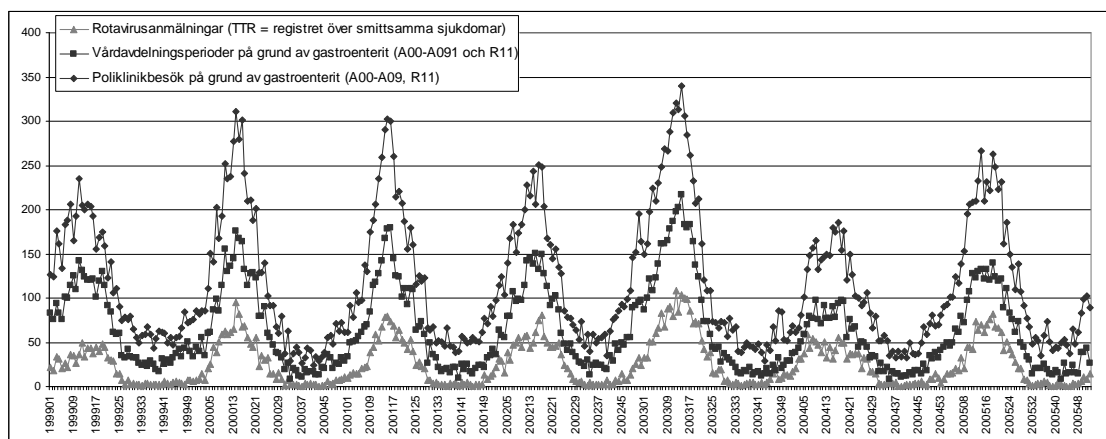
Utredningens syfte var att göra en uppskattning av

- kostnadseffektiviteten och kostnadsnyttan för barn yngre än 5 år av att ta in rotavirusvaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet
- den rotavirusorsakade sjukdomsördan (användningen av sjukvårdstjänster) för barn yngre än 5 år i Finland
- de verkliga kostnader som samhället åsamkas av diarré sjukdomar orsakade av rotavirus (kostnadsanalys)
- de hälsoeffekter som kan uppnås genom vaccinering (förebyggda sjukdomsfall, vunna levnadsår samt vunna kvalitetsjusterade levnadsår).

Undersökningsmaterialet

Antalet sjukhuspoliklinikbesök och vårdavdelningsperioder på grund av infektiösa eller icke-infektiösa gastroenteriter erhöles ur Stakes vårdanmälningsregister (HILMO). Ur registret hämtades uppgifter om samtliga poliklinikbesök och vårdavdelningsperioder på grund av någon av följande huvuddiagnoser (diagnoskod enligt ICD-10): A00-A09 (infektiösa gastroenteriter), R11 (icke närmare specificerat illamående och kräkningar) eller K50-K52 (icke-infektiösa gastroenteriter).

Figur 1. Rotavirusanmälningar till registret över smittsamma sjukdomar samt antalet sjukhuspoliklinikbesök och vårdavdelningsperioder på grund av infektiös eller icke-infektiös gastroenterit (HILMO, Stakes) kalenderveckovis 1999-2005.

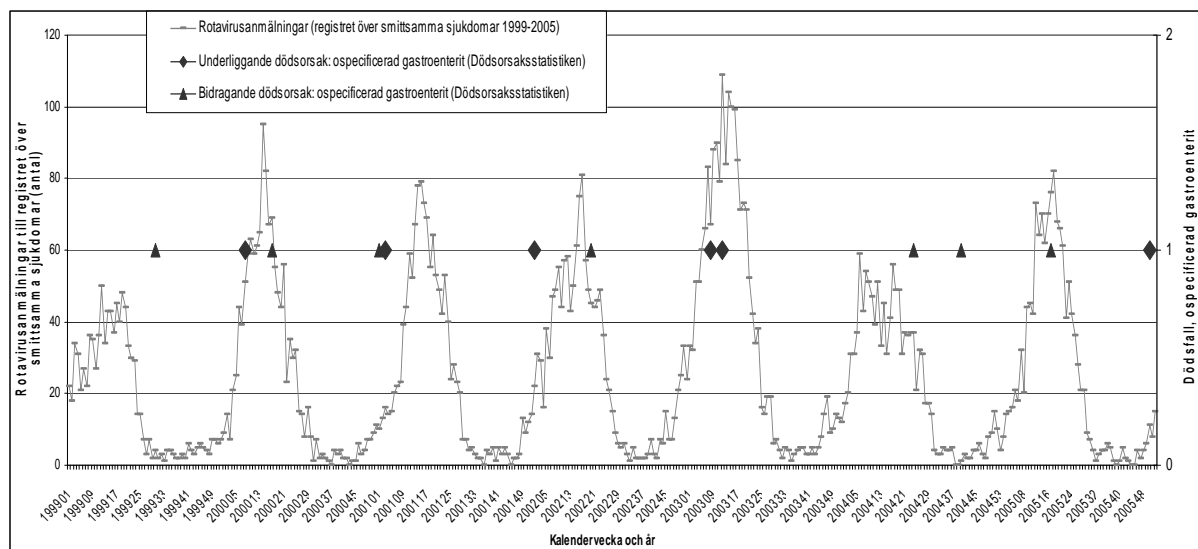


Eftersom Finland saknar ett rikstäckande hälsocentralsregister gjordes uppskattningen av antalet primärvårdsbesök för gastroenterit hos barn under 5 år på basis av ett opublicerat pilotmaterial som tagits fram inom ramen för Stakes projekt *Statistikreform inom öppenvården*. Dessutom användes besöksuppgifter från hälsocentralen i Tusby (hälsocentralens eget register). Av Stakes-materialet användes endast uppgifter från

hälsocentralen i Salo, eftersom de övriga hälsocentralerna hade angett besöksorsak för endast 50-70 % av besöken. Sökningen i primärvårdsregistren gjordes på samma huvuddiagnoser som sökningen i HILMO. Antalet laboratorieanmälda gastroenteritfall enligt kalendervecka erhöles ur Folkhälsoinstitutets register över smittsamma sjukdomar.

Enligt dödsorsaksregistret inträffade under perioden 1996-2005 tio dödsfall bland barn under 5 år där den underliggande dödsorsaken var infektionssjukdomar utgående från mag-tarmkanalen (ICD-10: A00-A09). Av dessa dödsfall hade ett fall kodats som rotavirusenterit (A080), 6 hade kodats som ospecificerade gastroenteriter (A049, A084 och A09) och 3 som specificerade gastroenteriter (A040, A043, A052). Samtliga ospecificerade fall inträffade under rotavirusssäsongen. Under perioden 1996-2005 noterades ytterligare nio dödsfall bland barn under 5 år där gastroenterit hade angetts som bidragande dödsorsak. (Sju av dessa fall hade kodats som ospecificerad gastroenterit). I grundanalysen uppskattades antalet dödsfall på grund av rotavirusenterit bland barn under 5 år till 0,7 fall per år (7 dödsfall/10 år). Denna uppskattning baseras på uppgifterna om underliggande dödsorsak i dödsfallsstatistiken (se figur 1).

Figur 2. Antalet rotavirusanmälningar i registret över smittsamma sjukdomar (vänstra y-axeln) samt antalet dödsfall bland barn under 5 år där ospecificerad gastroenterit angetts som underliggande eller bidragande dödsorsak (högra y-axeln) kalenderveckovis 1999-2005.



Uppgifterna om skyddseffekten mot rotavirusenterit baseras på studier av skyddseffekten av Rotarix respektive Rotateq [2,4]. Vaccinforskningscentralen vid Tammerfors universitet har genomfört skyddseffektstudier av båda vaccinerna i Finland. Rotavirusvaccinernas skyddseffekt varierar beroende på virusets G-typ. Det betyder att vaccinets skyddseffekt är beroende av rotavirusets G-typsfördelning, som varierar från år till år. I grundanalysen antogs båda vaccinerna ha den G-typsfördelning som rapporterats i en studie om skyddseffekten av RotaTeq® [2]. Denna fördelning, där största delen av virusen är av typ G1, motsvarar den fördelning som råder under en

typisk rotavirusssäsong i Finland [7, 8]. Vid känslighetsanalysen testades vaccinets skyddseffekt i samband med en ur skyddseffektsynpunkt ogynnsam G-typsfördelning.

Uppskattningen av antalet kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som förloras på grund av rotavirusdiarréer baserar sig på en studie som utförts i Kanada [9], där man undersökte QALY-förlusten på dagsnivå för barn och medföljande föräldrar som besökt hälsocentralläkare. Föräldern gav en uppskattning av barnets QALY-förlust på HUI-2-skalan och en uppskattning av sin egen QALY-förlust på EQ-5D-skalan. Grundanalysen baserar sig på antagandet att varje rotavirusfall leder till QALY-förlust för barnet och ena föräldern (se tabell 1).

Kostnaderna för produktivetsförluster på grund av föräldrarnas arbetsfrånvaro uppskattades endast för de fall där barnet hade fått sjukvård på grund av rotavirusdiarré. Först gjordes en uppskattning av det årliga antalet frånvarodagar från arbetet. Föräldrarnas frånvaro från arbetet på grund av vård eller vaccinering av barn antogs orsaka kostnader endast i fråga om barn under skolåldern som vårdades någon annanstans än i hemmet. Exempelvis antogs produktivetsförluster vid arbetsfrånvaro uppstå endast i 41 % av fallen när det gällde föräldrar till barn i åldern ≤ 5 år, eftersom andelen hemmavårdade barn i den åldersgruppen år 2005 var mindre än 59 % [10]. Arbetsfrånvarons längd per sjukdomsfall uppskattades på basis av antalet symtomdagar. Antalet symtomdagar uppskattades till 5,4 per sjukdomsfall på basis av uppgifter från en vaccinstudie som utförts i Finland [5]. Då veckodagen för symtomstarten antogs vara jämnt fördelad över hela veckan, kom man efter subtraktion av veckoslutsdagarna fram till en beräknad arbetsfrånvaro om 3,9 dagar per sjukdomsfall. Vid uppskattningen av kostnaderna för produktivetsförlusterna användes 2005 års bruttodagslön (139,1 €).

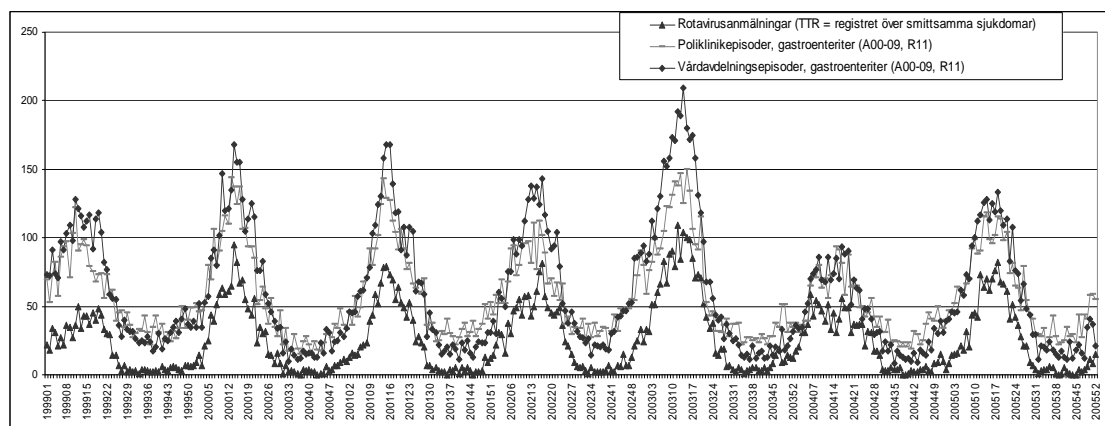
Analyserna utfördes med hjälp av dataprogrammen Microsoft Excel, SPSS och WinBUGS. Kostnadsuppgifterna erhöles huvudsakligen ur Stakes publikation Yksikkökustannukset Suomessa (Enhetskostnaderna i Finland) [11]. Den genomsnittliga resekostnaden för ett läkarbesök erhöles ur undersökningen om tids- och resekostnader i hälso- och sjukvården [12]. Samtliga kostnader är angivna i 2005 års prisnivå. I grundanalysen har hälsoeffekter och kostnader som uppstår efter mer än ett år diskonterats med en diskonteringsränta på 5 % [13]. I känslighetsanalysen utreddes olika scenarier enligt en diskonteringsränta på 5 % respektive 3 %. Praxis när det gäller valet av diskonteringsränta varierar från land till land. Till exempel i studier av kostnadseffektiviteten för rotavirusvaccin som utförts i Belgien har man använt sig av en diskonteringsränta på 3 % för kostnaderna och en diskonteringsränta på 1,5 % för nyttorna [14]. I England har man använt en diskonteringsränta på 3,5 % för både kostnader och nyttor för de första 30 åren, och en diskonteringsränta på 3 % för de efterföljande åren. [15]

Till de direkta kostnaderna för ett vaccinationsprogram räknas vaccinets pris samt kostnaderna för vaccinering och biverkningar. I analysen utgick man från att vaccinationen inte förutsätter några extra rådgivningsbesök. Vaccineringen antogs ta 5 minuter av hälsovårdarens tid i anspråk. Priset för hälsovårdarens arbetsinsats uppskattades till 1,6 euro/dos. I grundanalysen antogs att vaccinernas anskaffningspris är 29,5 €/dos för RotaTeq och 39,5€/dos för Rotarix. Inga kostnader uppskattades för eventuella vaccinbiverkningar [2].

Utredningsmetoder

Sjukdomsburden för hälso- och sjukvården på grund av rotavirusdiarréer beräknades på följande sätt. Ur HILMO erhöles för varje enskild patient uppgifterna om det sammanlagda antalet vårdavdelningsperioder och poliklinikbesök på grund av infektiös eller icke-infektiös gastroenterit. Dessa uppgifter omvandlades med hjälp av en anonymiserad personbeteckning till episoder. Episoderna indelades i infektiösa och icke-infektiösa vårdavdelnings- och poliklinikbesöksepisoder och sammanställdes till kalenderveckovisa summor (se figur 3). Ur registret över smittsamma sjukdomar erhöles antalet laboratorieanmälda tarminfektioner kalenderveckovis. Med hjälp av en regressionsmodell förklarades antalet gastroenteritepisoder per kalendervecka med hjälp av de veckovisa laboratorieanmalingarna av olika gastroenteriter till registret över smittsamma sjukdomar. Rotavirusanmalingarna till registret över smittsamma sjukdomar gav en statistiskt signifikant förklaring av vårdavdelningsepisoderna (både för infektiösa och icke-infektiösa gastroenteriter) och av poliklinikbesöksepisoderna på grund av infektiösa gastroenteriter. På basis av resultaten av regressionsmodellen bedömdes att 71 % av vårdavdelningsepisoderna på grund av infektiösa gastroenteriter, 50 % av poliklinikbesöksepisoderna på grund av infektiösa gastroenteriter och 23 % av vårdavdelningsepisoderna på grund av icke-infektiösa gastroenteriter var orsakade av rotavirus. På detta sätt kunde man estimerar hur stor andel av gastroenteritepisoderna som orsakas av rotavirus och följaktligen kan förebyggas med rotavirusvaccin. Enligt samma princip estimerades att 47 % av hälsocentralbesöken på grund av gastroenterit var orsakade av rotavirus.

Figur 3. Antalet rotavirusanmalingar till registret över smittsamma sjukdomar samt antalet vårdavdelningsepisoder och poliklinikbesöksepisoder på grund av infektiös gastroenterit (HILMO, Stakes) kalenderveckovis 1999-2005.



I undersökningen användes en kohortmodell som grund för modellering av de kostnader för användningen av sjukvårdstjänster (vårdavdelningsepisoder, poliklinikbesöksepisoder och hälsocentralbesök) som föranleds av rotavirus i en situation med respektive utan ett vaccinationsprogram. Dessutom modellerades de förändringar i termer av kvalitetsjusterade levnadsår (quality-adjusted life years, QALY) och vunna levnadsår (life years saved, LYS) som ett vaccinationsprogram ger upphov till. Den hypotetiska födelsekohorten följdes upp till 5 års ålder. I kohortmodellen förflyttas individerna med estimerade övergångssannolikheter mellan tillstånden i modellen enligt på förhand fastställda tidsintervall (cykler). Vid

simuleringen användes månadslånga cykler i åldersgruppen under 1 år och årslånga cykler i åldersgruppen 1-4 år.

Vid den ekonomiska utvärderingsundersökningen gjordes en bedömning av kostnaderna per vunnet levnadsår och kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (vunnet QALY) som kan uppnås med hjälp av vaccinet. Undersökningens resultat rapporteras ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv (kostnaderna för behandling av rotavirusenterit och vaccinkostnaderna) och ur ett samhällsperspektiv (kostnaderna för sjukvård, resor och produktivitetsförluster).

Med hjälp av en känslighetsanalys undersökte man systematiskt hur analysresultatet påverkades av olika antaganden om variabelernas värden. För att utreda variationsvidden för resultaten av den ekonomiska bedömningen varierades värdena på de viktigaste osäkra kliniska och ekonomiska parametrarna i en envägs känslighetsanalys. Man undersökte resultatens känslighet med avseende på bl.a. vaccinets skyddseffekt, pris och diskonteringsränta. Dessutom undersöktes resultatens känslighet med avseende på antalet hälsocentralbesök och rotavirusorsakade dödsfall. För att utreda den samtidiga osäkerhetseffekten av olika parametrar genomfördes dessutom en probabilistisk känslighetsanalys ur ett hälso- och sjukvårdskostnadsperspektiv. Konfidensintervallen för den inkrementella kostnadseffektkvoten (kostnaden per vunnet QALY) har fastställts på 95 procents konfidensnivå och presenteras med hjälp av en acceptanskurva. De inkrementella kostnaderna och den inkrementella effektiviteten (av icke-vaccinering jämfört med vaccinering) presenteras även i form av en tvådimensionell spridningsfördelning i ett kostnadseffektplan som erhållits genom bootstrap-urval.

Tabell 1. Modellvariablernas punkttestimat (grundanalys och envägs känslighetsanalys) och fördelningar (probabilistisk känslighetsanalys)

	Grundanalys	Fördelning	Variationsvidd	S.D.	Källa
Årlig incidens* (/ barn yngre än 5 år)					
Besök hos HVC-läkare	0.0281	normal		0.00263	
Specialsjukvårdsepisoder					
Vårdavdelningsepisoder	0.0088	normal		0.0003	
Poliklinikbesöksepisoder	0.0058	normal		0.0002	
QALY-förlust/rotavirusepisod	0.004039	normal		0.00073	
För barnet	0.00220	normal		0.00026	[9]
För föräldern	0.00184	normal		0.00047	[9]
Kostnad/episod (€)					
Vårdavdelningsepisod	1578.6	normal		768.5	
Poliklinikbesöksepisod	265.8	normal		72.2	
		Jämn			
Besök på hälsocentral (HVC)	61.60	fördelning	49.5 -74.0		
Kostnad/vaccindos (€)					
RotaTeq®	29.5				
Rotarix®	39.5				
Vaccinets effekt (1:a säsongen)		%			
RotaTeq® (svår sjukdom)	94.5				[3]
RotaTeq® (ej svår sjukdom)	86.0				[3]
Rotarix® (svår sjukdom)	95.1				[4]
Rotarix® (ej svår sjukdom)	92.6				[4]

*Estimerad med hjälp av regressionsanalys ur HILMO-material och material från hälsocentraler.

Resultat

Kostnaderna och sjukdomsördan på grund av rotavirus i en situation utan vaccinationsprogram

Rotavirus uppskattades årligen orsaka 11 100 fall av sjukvårdskrävande rotavirusdiarréer i åldersgruppen under 5 år (285 000 barn). Dessa sjukdomsfall beräknades årligen kräva 2 400 sjukhusvårdtillfällen, 3 700 sjukhuspoliklinikbesök och 9 000 hälsocentralbesök. (Se tabell 2.)

Utan vaccinationsprogram uppskattades de årliga diskonterade vårdkostnaderna på grund av rotavirus bland barn under 5 år uppgå till 4,2 miljoner euro. Av vårdkostnaderna orsakas cirka 70 % (3,0 miljoner euro) av vård på sjukhusavdelning. Resekostnaderna på grund av läkarbesök uppskattades till 0,17 miljoner euro per år. Den årliga arbetsfrånvaron bland föräldrar till barn under 5 år som behöver sjukvård på grund av rotavirusdiarré uppskattades till 13 700 dagar, vilket innebär en kostnad om 1,7 miljoner euro per år. (Se tabell 3.)

Resultaten av grundanalysen

Genom att ta in rotavirusvaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet bedömdes man årligen kunna undvika över 9 000 fall av sjukvårdskrävande rotavirusdiarré bland barn under 5 år. Detta skulle innebära en minskning av det årliga behovet av sjukvårdstjänster med över 2 000 sjukhusvårdtillfällen, mer än 3 000 sjukhuspoliklinikbesök och cirka 7 500 hälsocentralbesök. Dessutom bedömdes man årligen kunna undvika 0,6 rotavirusdödsfall. Detta innebär årligen 44-47 odiskonterade vunna levnadsår och 80-86 odiskonterade vunna QALY. (Se tabell 2).

Tabell 2. Uppskattning av den årliga sjukdomsördan av rotavirus hos barn under 5 år (antalet sjukvårdskrävande fall av rotavirusenterit), när födelsekohorten vaccineras respektive inte vaccineras.

	Icke-vaccinering	Vaccinering		Antal fall, vårdtillfällen och vårdbesök som undvikits genom vaccinering	
		RotaTeq®	Rotarix	RotaTeq®	Rotarix
Sjukdomsfall	11 117.5	2 109.4	1 477.0	9 008.1	9 640.5
Sjukhusvårdtillfällen	2 385.4	338.4	241.7	2 047.0	2 143.7
Besök på jourpoliklinik	3 316.5	511.0	380.3	2 805.5	2 936.1
Andra poliklinikbesök	335.2	52.5	39.4	282.7	295.8
Besök på hälsovårdscentral	8 991.9	1 784.9	1 236.5	7 207.1	7 755.4
Privatläkarbesök före kontakt med den specialiserade sjukvården	392.4	60.8	45.5	331.6	347.0
Dödsfall	0.7	0.13	0.09	0.57	0.61
Förlorade odiskonterade levnadsår	53.9	10.2	7.2	43.7	46.7
Förlorade odiskonterade QALY	98.8	18.7	13.1	80.1	85.7
Förlorade diskonterade (3 %) levnadsår	21.0	4.0	2.8	17.0	18.2
Förlorade diskonterade (3 %) QALY	64.0	12.1	8.5	51.9	55.5
Förlorade diskonterade (5 %) levnadsår	13.7	2.6	1.8	11.1	11.9
Förlorade diskonterade (5 %) QALY	55.7	10.5	7.4	45.2	48.3

Kostnaderna för vaccinationsprogrammet är större än de kostnadsinsparningar som man genom vaccinering kan uppnå inom hälso- och sjukvården. De diskonterade kostnaderna för ett vaccinationsprogram bedömdes utgöra 1,2 miljoner euro med Rotarix och 2,0 miljoner euro med RotaTeq. Vaccinkostnaderna uppskattades till 5,6 miljoner euro (29,5 €/dos) med RotaTeq och 4,9 miljoner euro (39,5 €/dos) med Rotarix.

Då man beaktar de totala kostnaderna (sjukvårds-, rese- och produktivetskostnaderna) bedömdes vaccinationsprogrammet ge en kostnadsinsparing vid användning av Rotarix, respektive en merkostnad om 0,4 miljoner euro vid användning av RotaTeq. (Se tabell 3).

Ur hälso- och sjukvårdsperspektiv bedömdes kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (vunnet QALY) uppgå till 25 218 euro med Rotarix och 45 199 euro med RotaTeq. Motsvarande kostnad för ett vunnet levnadsår (LYS) bedömdes uppgå till 102 479 euro med Rotarix och 183 792 euro med RotaTeq. (Se tabell 4).

Tabell 3. Uppskattning av de årliga diskonterade (5 %) kostnaderna på grund av rotavirus bland barn under 5 år, när födelsekohorten vaccineras respektive inte vaccineras.

euro/år	Icke-vaccinering	Vaccinering RotaTeq®	Vaccinering Rotarix	Kostnadsinbesparing genom vaccinering*	
				RotaTeq®	Rotarix
Vårdkostnader					
Vård på vårdavdelning	2 947 724	466 544	354 670	2 481 180	2 593 054
Jourpoliklinikbesök	672 876	106 498	80 960	566 378	591 915
Övriga poliklinikbesök	49 954	7 906	6 010	42 047	43 943
Hälsocentralbesök	522 921	82 764	62 918	440 157	460 003
Privatläkarbesök före kontakt med specialistsjukvården	22 044	3 489	2 652	18 555	19 392
Vårdkostnader sammanlagt	4 215 518	667 201	507 210	3 529 762	3 688 916
Vaccinkostnader	0	5 589 468	4 926 312	-5 589 468	-4 926 312
Resekostnader	167 122	28 090	20 641	139 031	146 481
Direkta kostnader sammanlagt	4 382 640	6 284 759	5 454 163	-1 902 120	-1 071 524
Hälso- och sjukvårdskostnader	4 215 518	6 256 669	5 433 522	-2 041 151	-1 218 005
Produktivitetskostnader					
Föräldrarnas arbetsfrånvaro	1 700 463	334 271	225 038	1 366 192	1 475 424
Totalkostnader	6 083 102	6 619 030	5 679 202	-535 928	403 901

* Negativt förtecken = kostnad

Tabell 4. Resultaten av den ekonomiska bedömningen

	Kostnaderna för hälso- och sjukvården		Totalkostnaderna	
	RotaTeq®	Rotarix	RotaTeq®	Rotarix
Kostnad (€)/vunnet QALY	45 199	25 218	11 868	dominerar
Kostnad (€)/undviken episod	227	126	59	dominerar
Kostnad (€)/vunnet levnadsår	183 792	102 479	48 257	dominerar
Kostnad (€)/undviken vårdavdelningsepisod	997	568	262	dominerar

Känslighetsanalys

För att systematiskt utreda hur analysresultaten påverkades av antagandena om olika variabler genomfördes en envägs känslighetsanalys. Resultaten av känslighetsanalysen jämförs nedan med de kostnader som ett vunnet QALY enligt grundanalysen innebär för hälso- och sjukvården. Resultaten av känslighetsanalysen visas i tabell 5 där de olika scenarierna även presenteras i odiskonterad form samt diskonterade enligt en diskonteringsränta på 3 %.

Vid känslighetsanalysen testades hur känsligt resultatet av den ekonomiska bedömningen var för förändringar i antalet hälsocentralbesök. I grundanalysen uppskattades antalet hälsocentralbesök på grund av gastroenterit på basis av uppgifter om hälsocentralbesök i kommunerna Salo och Tusby. Uppgifterna för Salo baserade sig på ett pilotmaterial från 2001-2003 som samlats in i samband med Stakes projekt *Statistikreform inom öppenvården* (opublicerat material 2006). Uppgifterna för Tusby baserar sig på hälsocentralens eget register. Vid känslighetsanalysen uppskattades

antalet hälsocentralbesök endast på basis av hälsocentralbesöken i Salo, vilket ledde till en 1,3-faldig ökning av antalet hälsocentralbesök jämfört med grundanalysen. När antalet hälsocentralbesök ökade 1,3-falt, minskade kostnaden för ett vunnet QALY till 19 034 euro med Rotarix och 36 188 euro med RotaTeq.

Rotavirusvaccinernas effekt varierar beroende på G-typ. Känslighetsanalysen baserades på de G-typsfordelningar som var rådande under rotavirussäsongerna 1987-88 och 1988-89, och vilka var ogynnsamma med tanke på vaccinets skyddseffekt [7]. Under rotavirussäsongen 1987-88 fanns det mest (14,5 %) av typ G2, som är den typ mot vilken vaccinerna har den sämsta skyddseffekten. Säsongen 1988-89 var exceptionell, eftersom det då fanns minst av typ G1 (13,1 %) och mest av typ G4 (85,0 %). Båda vaccinernas skyddseffekt är bäst mot typ G1. Jämfört med grundanalysen skulle kostnaden för ett vunnet QALY under säsongen 1987-88 ha minskat till 23 809 euro med Rotarix och ökat till 46 055 euro med RotaTeq. Under säsongen 1988-89 skulle motsvarande kostnader för ett vunnet QALY ha ökat till 26 428 euro med Rotarix och 71 200 euro med RotaTeq.

Vid känslighetsanalysen utreddes hur modellens resultat påverkas av antalet rotavirusrelaterade dödsfall. Om det skulle inträffa endast ett dödsfall vartannat år (0,5 fall/år), skulle kostnaden för ett vunnet QALY med båda vaccinerna öka med 8 %. Om det skulle inträffa ett dödsfall per år, skulle däremot kostnaden för ett vunnet QALY med båda vaccinerna minska med 10 %.

Ovan har sjukdomsördan av rotavirusdiarré estimerats uteslutande på basis av vårdavdelningsperioder och poliklinikbesök där gastroenterit stod som huvuddiagnos. Rotavirus orsakar emellertid också en del av alla de vårdavdelningsperioder och poliklinikbesök där gastroenterit anges som bidiagnos. Dessa fall antogs ge en bild den sjukdomsörda som hälso- och sjukvården åsamkas av sjukhusinfektioner på grund av rotavirus. Vid känslighetsanalysen beräknades kostnaderna för bidiagnosvårdtillfällen på följande sätt. Ur HILMO-registret hämtades uppgifter om alla vårdavdelningsperioder och poliklinikbesök där infektionssjukdomar utgående från mag-tarmkanalen (A00-A09) angetts endast som bidiagnos. Vårdavdelningsperioderna och poliklinikbesöken sammanställdes till kalenderveckovisa summor. Med hjälp av regressionsmodellen kunde antalet gastroenteritepisoder per kalendervecka förklaras med hjälp av de veckovisa uppgifterna om laboratorieanmälda fall av olika typer av gastroenteriter som gjorts till registret över smittsamma sjukdomar. Enligt regressionsmodellen orsakade rotavirus 51 % av alla vårdavdelningsperioder, 48 % av alla jourpoliklinikbesök och 20 % av alla övriga poliklinikbesök med bidiagnosen gastroenterit. Rotavirusets andel av alla vårdavdelningsperioder och poliklinikbesök med bidiagnosen gastroenterit uppskattades på följande sätt. När gastroenterit var huvuddiagnos (respektive bidiagnos) vid vård på vårdavdelning, uppskattades vårdavdelningsepisodens längd till 2,1 (respektive 4,5) vårddagar. Med ledning av detta förhållande mellan vårdtiden vid gastroenterit som huvud- respektive bidiagnos gjorde man antagandet att rotavirus orsakade 46,8 % (= 2,1/4,5) av de vårdepisoder där bidiagnossjukdomen på basis av regressionsanalysen antas bero på rotavirus. Utgående från dessa antaganden åsamkas hälso- och sjukvården årligen en kostnad om 0,21 miljoner euro på grund av sjukhusinfektioner orsakade av rotavirus. När denna uppskattning av antalet sjukhusinfektionsfall som förorsakats av rotavirus togs med i modellen, minskade kostnaden för ett vunnet QALY till 20 725 euro med Rotarix och 40 127 euro med RotaTeq.

I grundanalysen uppskattades endast användningen av sjukvårdstjänster (vårdsökande fall). Vid känslighetsanalysen uppskattades även antalet fall som vårdats i hemmet och QALY-förlusterna för dessa fall. Antalet hemvårdsfall uppskattades genom att man först estimerade det totala antalet fall av rotavirusdiarré. Från det totala antalet fall drog man sedan av antalet vårdsökande fall. Uppskattningen av incidensen av rotavirusdiarré bland barn under 2 år (0,1038/barn/år) gjordes utgående från resultaten av en vaccineffektstudie som utförts i Finland [5]. En uppskattning av incidensen av rotavirusdiarré bland barn i åldern 2-4 år (0,0487/barn/år) erhöll man genom att anta att incidensen efter 2-årsåldern sjunker i samma proportion som det estimerade antalet hälsocentralbesök på grund av rotavirus minskar från en åldersklass till en annan. Sålunda gjorde man uppskattningen att det årligen förekommer 8 380 fall av rotavirusdiarré i åldersgruppen under 5 år där det inte behövs några sjukvårdstjänster. Eftersom det kan antas att QALY-förlusten i de fall som vårdas hemma är mindre än i de fall där man har använt sig av sjukvårdstjänster, kan den bedömning som gjordes vid grundanalysen inte utan modifikationer användas för att bedöma QALY-förlusten för de fall som vårdas hemma [9]. Eftersom QALY-förlusten för fall som vårdas hemma inte har utretts, har vi i känslighetsanalysen gjort antagandet att QALY-förlusten för hemvårdade barn och deras föräldrar är hälften så stor som för vårdsökande barn och deras föräldrar. Vid känslighetsanalysen har vi inte uppskattat några kostnader för hemvårdade fall (receptfria läkemedel, föräldrarnas arbetsfrånvaro). Vi har endast gjort en bedömning av förlorade QALY, respektive de QALY-förluster som kan undvikas genom vaccinering. När hemvårdsfallens uppskattade QALY-förluster togs med i modellen, minskade kostnaden för ett vunnet QALY till 19 570 euro med Rotarix och 35 136 euro med RotaTeq.

När både sjukhusinfektionsfall (bidiagnos) och hemvårdsfall togs med i modellen, minskade kostnaden för ett vunnet QALY till 16 197 euro med Rotarix och 31 331 euro med RotaTeq. Tröskelpriset, dvs. det pris där vaccinet (under de antaganden som gjorts i grundanalysen) skulle innebära en kostnadsinbesparing för hälso- och sjukvården, är 29,4 euro/dos för Rotarix och 18,2 euro/dos för RotaTeq.

Tabell 5. Utfall av envägs känslighetsanalys

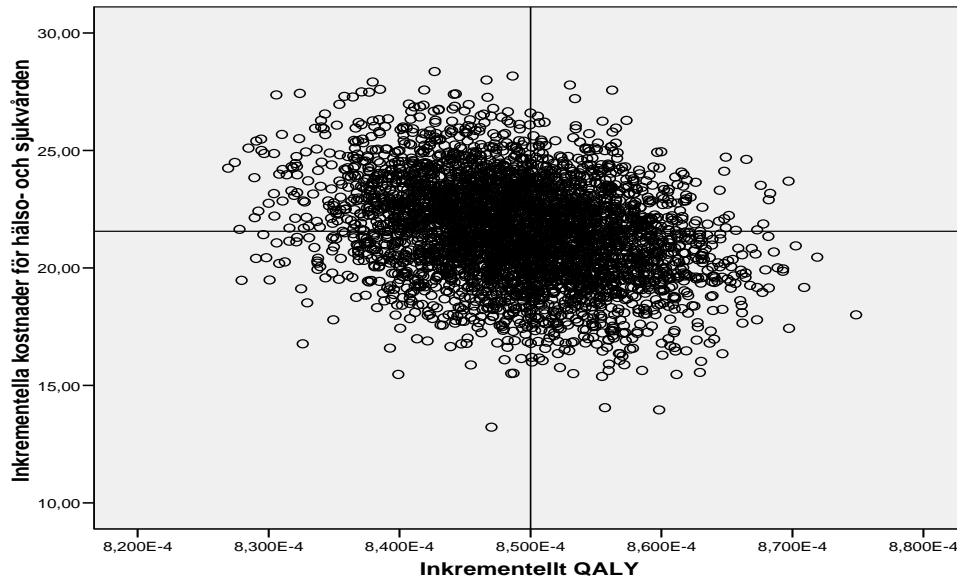
	Kostnad (€) per vunnet QALY		Kostnad (€) per vunnet levnadsår		Hälso- och sjukvårdens andel av kostnaderna för vaccinationsprogrammet (€)	
	RotaTeq®	Rotarix®	RotaTeq®	Rotarix®	RotaTeq®	Rotarix®
Diskonteringsränta 5 %						
Grundanalys	45 199	25 218	183 792	102 479	2 041 151	1 218 005
Bidiagnoser inbegripna	40 127	20 725	166 458	85 874	1 848 634	1 020 650
HVC x 1,3 (antalet HVC-besök i Salo)	36 188	19 034	175 531	92 268	1 923 962	1 086 553
RV-dödsfall 0.5/år	48 615	27 126	257 309	143 471	2 041 151	1 218 005
RV-dödsfall 1/år	40 889	22 813	128 655	71 736	2 041 151	1 218 005
Serotypsfördelning 1987/88	46 055	23 809	138 460	71 498	2 108 995	1 269 900
Serotypsfördelning 1988/89	71 200	26 428	289 839	107 654	2 335 378	1 210 452
RV-hemvård inbegripna	35 136	19 570	183 792	102 479	2 041 151	1 218 005
Bidiagnoser och RV-hemvård inbegripna	31 331	16 197	166 458	85 874	1 848 634	1 020 650
Diskonteringsränta 3 %						
Grundanalys	37 763	20 359	115 459	62 224	1 960 637	1 130 818
Bidiagnoser inbegripna	33 376	16 441	103 883	51 130	1 764 050	929 204
HVC x 2	22 611	9 918	99 732	43 731	1 654 021	783 238
HVC x 1.3 (antalet HVC-besök i Salo)	30 616	15 421	109 788	55 280	1 839 999	995 384
RV-dödsfall 0.5/år	41 656	22 458	161 643	87 114	1 960 637	1 130 818
RV-dödsfall 1/år	33 120	17 855	80 822	43 557	1 960 637	1 130 818
QALY-förlust/barn + 2 föräldrar	28 906	15 585	115 459	62 224	1 960 637	1 130 818
Serotypsfördelning 1987/88	43 585	21 797	133 290	66 612	2 030 237	1 183 104
Serotypsfördelning 1988/89	60 016	21 420	183 609	65 554	2 262 114	1 127 023
RV-hemvård inbegripna	30 077	16 191	115 459	62 224	1 960 637	1 130 818
Bidiagnoser och RV-hemvård inbegripna	26 679	13 141	103 883	51 130	1 764 050	929 204
Diskonteringsränta 0 %						
Grundanalys	22 853	11 540	41 891	21 154	1 829 519	988 708
Bidiagnoser inbegripna	20 070	8 999	37 238	16 691	1 626 299	780 146
RV-hemvård inbegripna	19 489	9 832	41 891	21 154	1 829 519	988 708
Bidiagnoser och RV-hemvård inbegripna	17 247	7 733	37 238	16 691	1 626 299	780 146
Tröskelpris (€/dos) för kostnadsinbesparing inom hälso- och sjukvården						
	RotaTeq®	Rotarix®				
Diskonteringsränta 5 %	18.2	29.4				
Diskonteringsränta 3 %	18.6	30.1				
Diskonteringsränta 0 %	19.3	31.3				

För att utreda den samtidiga osäkerhetseffekten av olika parametrar genomfördes dessutom en probabilistisk känslighetsanalys ur ett hälso- och sjukvårdskostnadsperspektiv. Modellparametrarna tilläts variera enligt på förhand fastställda fördelningsmönster (se tabell 1). Alla parametrar (vaccinpris, diskonteringsränta, rotavirusdödsfall) varierades inte i samband med denna känslighetsanalys. Däremot gjordes probabilistiska känslighetsanalyser av olika scenarier med konstanthållande av vissa parametrar (se figur 6). Sjukhusinfektions- och hemvårdsfallen togs inte med i den probabilistiska känslighetsanalysen.

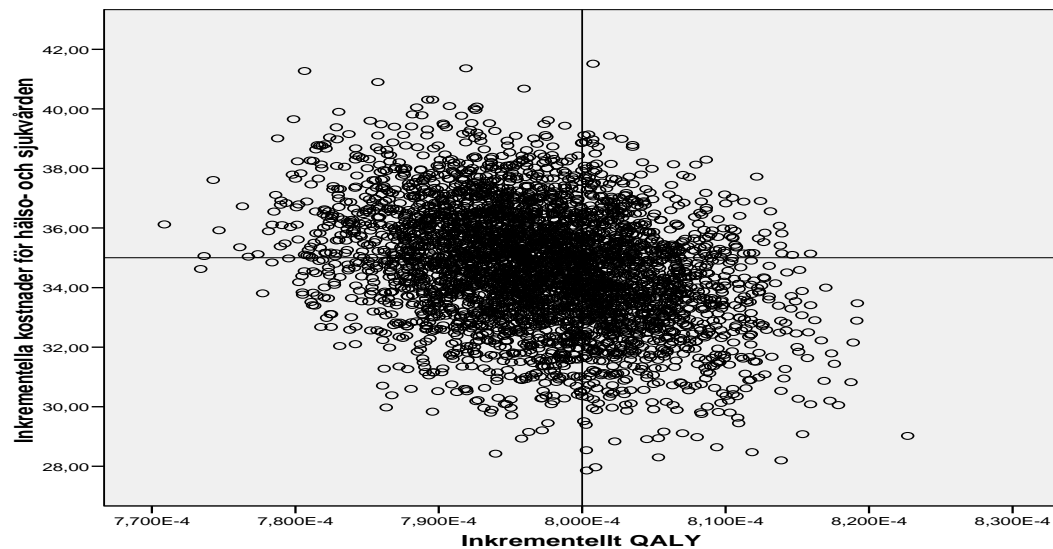
Vårdkostnader och QALY-förluster med respektive utan vaccinering enligt olika vaccinprisscenarier och med 3 respektive 5 procents diskonteringsränta simulerades (56 000 gånger) på basis av undersökningsmaterialet och med modellens parameterfördelningar (se tabell 1). Med hjälp av bootstrap-urval simulerades en

tvådimensionell spridningsfördelning för inkrementella kostnader och inkrementell effekt (vid vaccinering respektive icke-vaccinering). Fördelningen presenteras i ett kostnadseffektplan (se figurerna 4 och 5).

Figur 4. Rotarix: spridningsfördelning av inkrementella kostnader och inkrementellt QALY (vid vaccinering respektive icke-vaccinering)



Figur 5. RotaTeq-vaccin: spridningsfördelning av inkrementella kostnader och inkrementellt QALY (vid vaccinering respektive icke-vaccinering)

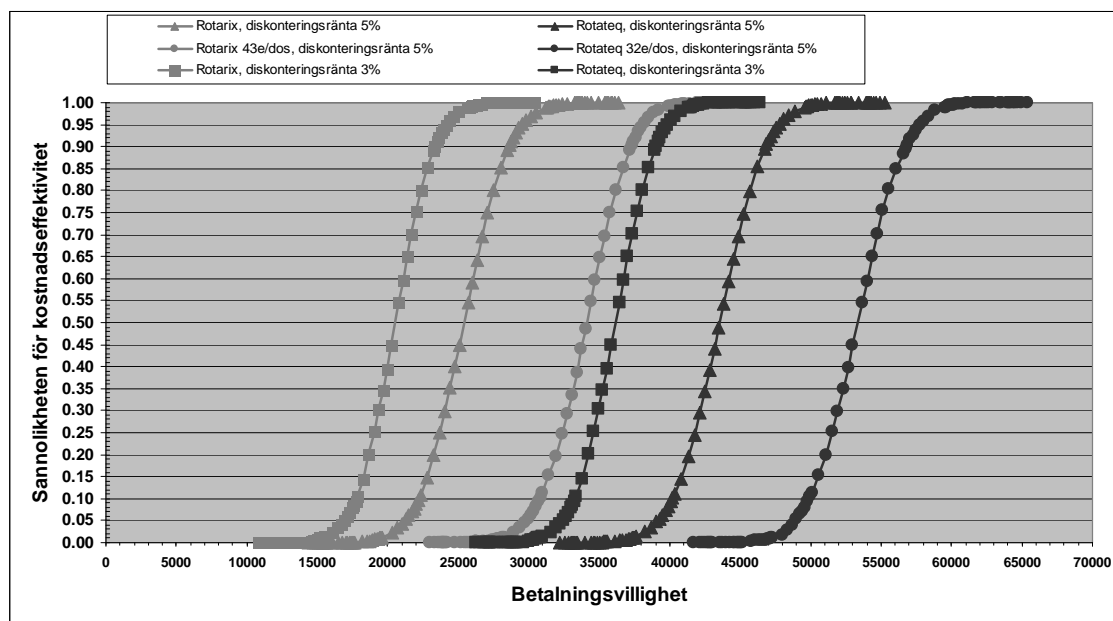


Sannolikheten för att vaccinationsprogrammet är kostnadseffektivt utreddes även med hjälp av en acceptanskurva för kostnadseffektiviteten (se figur 6). Med de vaccinpriser som användes vid grundanalysen var kostnadseffektiviteten vid 95 %

konfidensintervall 20 370-30 498 euro för Rotarix och 38 177-48 506 euro för RotaTeq.

I figur 6 visas även acceptanskurvor för kostnadseffektiviteten vid 3 procent diskonteringsränta och vid vaccinpriser som är högre än de priser som användes vid grundanalysen (43 euro/dos för Rotarix och 32 euro/dos för RotaTeq). Om priset för Rotarix var 43 euro/dos, skulle kostnadseffektiviteten vid 95 % konfidensintervall vara 29 038-38 773 euro för Rotarix. Om priset för RotaTeq var 32 euro/dos, skulle konfidensintervallet för RotaTeq vara 48 296-58 471 euro. Vid 3 procent diskonteringsränta och 95 % konfidensintervall var kostnadseffektiviteten 16 127-24 853 euro för Rotarix och 31 491-40 550 euro för RotaTeq. Om dödsfallsfrekvensen på grund av rotavirusinfektion var endast 0,5 barn/år (dvs. 1 dödsfall vartannat år), skulle kostnadseffektiviteten vid 95 % konfidensintervall vara 21 794-32 657 euro för Rotarix och 41 059-52 235 euro för RotaTeq.

Figur 6. Rotarix- och RotaTeq-vaccinernas kostnadseffektivitet (kostnad/vunnet QALY) uttryckt i acceptanskurvor (vid vaccinering respektive icke-vaccinering) för olika scenarier sedda ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv



Sammanfattning

Ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv bedömdes kostnaden per vunnet QALY uppgå till 25 218 euro med Rotarix (95 % konfidensintervall 20 370-30 498 €) och 45 199 euro med RotaTeq (95 % konfidensintervall 38 177-48 506 €). Kostnaden per vunnet QALY baserar sig på konservativa skattningar av modellens parametrar. Ur ett samhällsperspektiv förefaller ett vaccinationsprogram mot rotavirus innebära en kostnadsinbesparing. I dessa siffror ingår inte de beräknade kostnaderna för sjukhusinfektioner som orsakats av rotavirus (bidiagnosvårdtillfällen) eller hemvårdsfall (som inte kräver sjukvårdsinsatser). När de beräknade kostnaderna för

sjukhusinfektions- och hemvårdsfallen togs med i modellen, minskade kostnaden för ett vunnet QALY ur hälso- och sjukvårdsperspektiv till 16 197 euro med Rotarix och 31 331 euro med RotaTeq. För hälso- och sjukvården skulle vaccinationsprogrammet då innebära en merkostnad om 1,02 miljoner euro med Rotarix och 1,85 miljoner euro med RotaTeq. I denna utredning har man endast beaktat de direkta effekterna av ett vaccinationsprogram. Vaccinering mot rotavirus skulle troligen minska incidensen av rotavirusdiarré även bland dem som inte är vaccinerade.

I Finland har beslutsfattarna inte på förhand fastställt hur mycket samhället skulle vara villigt att betala för ett vunnet levnadsår eller vunnet QALY som skulle kunna uppnås med hjälp av ett vaccinationsprogram. I England anses kostnaden för ett vunnet QALY vara alltför hög, om den överstiger 35 000-50 000 euro [16]. Ett pneumokockkonjugatvaccin som ur hälso- och sjukvårdsperspektiv bedömdes kosta 45 038 euro per vunnet QALY då man inte beaktade effekterna på befolkningsnivå [17] togs inte in i vaccinationsprogrammet till den kostnaden. Enligt en (opublicerad) studie som utförts vid Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt var kostnaden per vunnet QALY cirka 20 000 euro för en bypassoperation och 45 800 euro för hemdialysvård. Livskvaliteten har i dessa studier mätts med hjälp av 15D-skalan.

Den ekonomiska modellen anger att ett vaccinationsprogram mot rotavirus sannolikt (med 95 % konfidensintervall) är kostnadseffektivt ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv vid en betalningsvillighet om 20 000-30 000 euro per vunnet QALY.

Litteratur

- [1] Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Oct;23(10):937-43.
- [2] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):23-33.
- [3] Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):11-22.
- [4] Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor J, Cohen R, 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 Nov 24;370(9601):1757-63.
- [5] Takala AK, Koskenniemi E, Joensuu J, Makela M, Vesikari T. Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Clin Infect Dis*. 1998 Aug;27(2):272-82.
- [6] Verho J. Kustannus-vaikuttavuusanalyysin teoria ja soveltaminen rokottamiseen [The theory of cost-effectiveness analysis with application to vaccinations] [Master's Theses]. Helsinki: Helsinki University; 2002.
- [7] Maunula L, von Bonsdorff CH. Rotavirus serotypes and electrophoretotypes in Finland from 1986 to 1990. *Arch Virol*. 1995;140(5):877-90.

- [8] Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet*. 1997 Oct 25;350(9086):1205-9.
- [9] Sénécal M, Brisson M, Lebel M, Yarmko J, Wong R, Gallant L, et al. Burden of rotavirus associated gastroenteritis in Canadian families: a prospective community based study. 24th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2006 May 3-5, 2006; Basel, Switzerland; 2006.
- [10] Suomalainen lapsi 2007. Helsinki: Tilastokeskus 2007.
- [11] Hujanen T. [Unit costs of health care in Finland 2001]. Helsinki: STAKES 2003.
- [12] Asikainen R, Makkonen K. [Time and Travel Costs in Health Care] [Master's thesis]. Kuopio: University of Kuopio; 1998.
- [13] Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkevalmisteen kohtuullisen tukkuhinnan ja erityiskorvattavuuden hakemisesta ja hakemukseen liitettävistä selvityksistä. Sosiaali- ja terveysministeriö 2004.
- [14] Bilcke J, Beutels P, De Smet F, Hanquet G, Van Ranst M, Van Damme P. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants: Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. Report No.: 54C, D2007/10.273/11.
- [15] Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine*. 2007 May 16;25(20):3971-9.
- [16] Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004 Jul 24;329(7459):224-7.
- [17] Salo H, Sintonen H, Pekka Nuorti J, Linna M, Nohynek H, Verho J, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(11-12):821-32.