

# Kostnadseffektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 31-2009

Metodevurdering



 kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Rotavirusinfeksjoner er en ledende årsak til akutt gastroenteritt hos barn under 5 år. Det finnes i dag to vaksiner (Rotarix® og Rotateq®) mot rotavirusinfeksjoner som har fått innvilget markedsføringstillatelse i Norge. Kunnskapssenteret fikk i oppdrag av Nasjonalt folkehelseinstitutt å evaluere kostnadseffektiviteten ved å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. **Metode:** Det ble foretatt en helseøkonomisk evaluering som sammenlignet kostnader og helsegevinster for de to vaksine kandidatene mot en ikke-vaksinasjonsstrategi. Analysene ble basert på en modell som beregnet kostnader per kvalitetsjusterte leveår for de to vaksinene. Resultatene av analysene ble presentert som inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer, både fra et helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv. **Resultat:** Fra et helsetjenesteperspektiv ga analysene følgende hovedresultater, presentert som inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer: Rotarix®: NOK 687 500 per vunnet kvalitetsjusterte leveår, Rotateq®: NOK 762 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår. Fra et tilnærmet samfunnsperspektiv var de inkrementelle

*(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavsplass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-316-6 ISSN 1890-1298

nr 31–2009

||| kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)*

kostnadseffektivitetsratioene henholdsvis NOK 27 500 per vunnet kvalitetsjusterte leveår for Rotarix<sup>®</sup>, og NOK 104 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår for Rotateq<sup>®</sup>. **Konklusjon:** Vaksinerings ser ut til å være et effektivt tiltak mot rotavirus gastroenteritt, men er også forbundet med betydelige kostnader. Konklusjonen av kostnadseffektiviteten av å innføre vaksinasjon ble basert på en terskelverdi for betalingsvillighet per vunnet kvalitetsjusterte leveår på 500 000 kr. Med de antagelsene som ble gjort for modellen er det lite trolig at vaksinasjon vil være kostnadseffektivt sett fra et helsetjenesteperspektiv. Ved å gjøre analysen fra et samfunnsperspektiv, der indirekte kostnader relatert til produktivitetstap ble inkludert, endret konklusjonen seg til at vaksinerings med stor sannsynlighet vil være kostnadseffektivt for samfunnet. • Rapporten gir ikke entydig svar på hvilken av de to vaksinekandidatene som eventuelt bør foretrekkes. Dette kan imidlertid lettere gis svar på så snart utfallet av eventuelle anbudskonkurranser på vaksineprisen foreligger.

<b>Tittel</b>	Kostnadseffektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet
<b>English title:</b>	Cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in Norway
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Samdal, Kristian, <i>forsker (prosjektleder)</i> Hagen, Gunhild, <i>helseøkonom</i> Flem, Elmira, <i>lege</i> Klemp, Marianne, <i>forskningsleder</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-316-6
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapportnr</b>	31
<b>Prosjektnr</b>	468
<b>Rapporttype</b>	Metodevurdering
<b>Antall sider</b>	58 (79 med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Nasjonalt folkehelse institutt
<b>Nøkkelord</b>	rotavirus, vaksine, Rotarix®, Rotateq®, kostnadseffektivitet
<b>Sitering</b>	Samdal K, Hagen G, Flem E, Klemp M. Kostnadseffektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Rapport Nr 31-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, juni 2006

---

# 1-side oppsummering

## Bakgrunn

Rotavirusinfeksjoner er en ledende årsak til akutt gastroenteritt hos barn under 5 år. Det finnes i dag to vaksiner (Rotarix® og Rotateq®) mot rotavirusinfeksjoner som har fått innvilget markedsføringstillatelse i Norge. Kunnskapssenteret fikk i oppdrag av Nasjonalt folkehelseinstitutt å evaluere kostnadseffektiviteten ved å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet.

## Metode

Det ble foretatt en helseøkonomisk evaluering som sammenlignet kostnader og helsetjenesteperspektiv for de to vaksinealternativene mot en ikke-vaksinasjonsstrategi. Analysene ble basert på en modell som beregnet kostnader per kvalitetsjusterte leveår for de to vaksinene. Resultatene av analysene ble presentert som inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer, både fra et helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv. NOK 500 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår ble brukt som terskelverdi for å definere kostnadseffektivitet.

## Resultat

Inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer fra et helsetjenesteperspektiv:

- Rotarix®: NOK 687 500 per vunnet kvalitetsjusterte leveår
- Rotateq®: NOK 762 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår

Inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer fra et samfunnsperspektiv:

- Rotarix®: NOK 27 500 per vunnet kvalitetsjusterte leveår
- Rotateq®: NOK 104 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår

## Konklusjon

Med en terskelverdi på NOK 500 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår som definisjon på kostnadseffektive intervensjoner, er det lite sannsynlig at vaksinasjon mot rotavirus vil være kostnadseffektivt i Norge sett fra et helsetjenesteperspektiv. I et tilnærmet samfunnsperspektiv som også inkluderte indirekte kostnader som følge av produktivitetstap ved foreldres sykefravær vil det derimot være overveiende sannsynlig at vaksinasjon vil være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

---

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Infeksjon med rotavirus er en ledende årsak til akutt gastroenteritt hos barn under 5 år, og er på verdensbasis regnet å være den viktigste årsaken til alvorlig diaré i denne aldersgruppen. På verdensbasis er det anslått at mellom 454 000 og 705 000 barn hvert år dør av denne sykdommen. Majoriteten av dødsfallene inntreffer i lavinntektsland, men insidensen er like høy i høyinntektsland og man regner med at stort sett alle barn har gjennomgått en eller flere rotavirusinfeksjoner før de er fylt 5 år. Selv om dødeligheten av rotavirusinfeksjoner er lav i høyinntektsland utøver likevel sykdommen et betydelig press på helsesektoren i form av sykehusinnleggelses og legekonsultasjoner. I et bredere samfunnsøkonomisk perspektiv er det også betydelige kostnader forbundet med foreldres fravær fra jobb for å passe syke barn. Nyttene av vaksinasjon mot rotavirus i Norge vil derfor først og fremst være å redusere sykehusinnleggelses og legekonsultasjoner, samt å redusere foreldres sykefravær.

Vaksinasjon er regnet for å være et effektivt tiltak for å redusere sykdomsbyrden av rotavirusinfeksjoner, og det er i dag utviklet to vaksiner som har markedsføringstillatelse i Norge. Disse er Rotarix® (GlaxoSmithKline plc., Brentford, United Kingdom) og Rotateq® (Merck & Co. Inc., Readington, New Jersey, USA). Begge har vist god beskyttelse mot rotavirusinfeksjoner og høy grad av sikkerhet i store randomiserte studier. Det er likevel store kostnader relatert til å innføre vaksinene, og vaksinasjon mot rotavirus er i dag ikke inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge.

Kunnskapssenteret fikk i oppdrag av Nasjonalt folkehelseinstitutt å evaluere kostnadseffektiviteten av å innføre vaksinasjon mot rotavirus i Norge, og rapporten er ment å være et hjelpemiddel for en ekspertgruppe, nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt, med mandat om å gi råd til Helse- omsorgsdepartementet om riktig bruk av rotavirusvaksine.

---

## METODE

---

Den helseøkonomiske evalueringen ble gjort som en cost-utility analyse der relevante kostnader ble målt i norske kroner, og effekten av vaksiner ble målt i kvalitets-

justerte leveår. Analysen ble gjort både fra et helsetjenesteperspektiv som inkluderte direkte kostnader forbundet med vaksinasjon, og et tilnærmet samfunnsperspektiv som i tillegg inkluderte indirekte kostnader relatert til produktivitetstap ved foreldres sykefravær. Vi undersøkte to intervensjoner, henholdsvis vaksineringsstrategier med Rotarix® og Rotateq®, som ble sammenlignet med en ikke-vaksineringsstrategi.

Den helseøkonomiske evalueringen ble basert på en beslutningsmodell utviklet i programvaren TreeAge®, og modellen ble fylt med data på relevante kostnader, effekt av vaksinasjon, sykdomsbyrde og livskvalitet. Modellen ble designet som en Markov modell med 4 Markov stadier, hvor en hypotetisk norsk fødselskohort på 60 000 barn ble fulgt i et livslangt perspektiv. En terskelverdi på NOK 500 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår ble brukt for å definere kostnadseffektive intervensjoner. Både kostnader og helsegevinster ble diskontert med en diskonteringsrate på 4 % per år.

Resultatene ble uttrykt i kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår, og ble presentert separat fra et helsetjenesteperspektiv og et tilnærmet samfunnsperspektiv. Helsetjenesteperspektivet ble supplert med resultater som beregnet kostnader per unngåtte sykehusinnleggelse som følge av vaksineringsstrategier, mens samfunnsperspektivet ble supplert med reduksjon i foreldres sykefravær som følge av vaksinasjon. Det ble også foretatt probabilistiske sensitivitetsanalyser, samt enveis sensitivitetsanalyser på parametere brukt i modellen.

---

## RESULTAT

---

### Helsetjenesteperspektiv:

Inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer:

- Rotarix®: NOK 687 500 per vunnet kvalitetsjusterte leveår
- Rotateq®: NOK 762 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår

Kostnad per unngåtte sykehusinnleggelse ved innføring av vaksinasjon:

- Rotarix®: NOK 63 000
- Rotateq®: NOK 66 000

Sannsynlighet for mest kostnadseffektive intervensjon ved en betalingsvillighet på NOK 500 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår:

- Ingen vaksineringsstrategi: 86 %
- Rotarix®: 14 %
- Rotateq®: 2,5 %

### Tilnærmet samfunnsperspektiv:

Inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer:

- Rotarix®: NOK 27 500 per vunnet kvalitetsjusterte leveår
- Rotateq®: NOK 104 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår

Reduksjon i foreldres sykefravær som følge av vaksinerings:

- Rotarix®: 73 %
- Rotateq®: 69 %

Sannsynlighet for mest kostnadseffektive intervensjon ved en betalingsvillighet på NOK 500 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår:

- Ingen vaksinerings: 4 %
- Rotarix®: 94 %
- Rotateq®: 2 %

### **Budsjettmessige konsekvenser:**

Årlige budsjettmessige konsekvensene ved å vaksinere en fødselskohort på 60 000 barn med en vaksinedekning på henholdsvis 90 og 100 %:

- Rotarix®: NOK 80,5 mill og NOK 89,5 mill
- Rotateq®: NOK 83,5 mill og NOK 92,5

---

## **DISKUSJON**

---

Modellen bygger på en rekke antagelser og begrensninger som må tas hensyn til når man tolker resultatene, i tillegg er det betydelige usikkerheter i flere av modellparameterne som har størst innvirkning på resultatene. Sammenligninger mellom de to vaksine kandidatene er basert på indirekte sammenligninger, og må derfor tolkes med forsiktighet.

---

## **KONKLUSJON**

---

Vaksinering er et effektivt tiltak mot rotavirus gastroenteritt, men er også forbundet med betydelige kostnader. Konklusjonen av kostnadseffektiviteten av å innføre vaksinasjon er basert på en terskelverdi for betalingsvillighet per vunnet kvalitetsjusterte leveår på NOK 500 000. Med de antagelsene som ble gjort for modellen er det lite trolig at vaksinasjon vil være kostnadseffektivt sett fra et helsetjenesteperspektiv (ca 14 % sannsynlighet for vaksinasjon med Rotarix® og ca 2,5 % for vaksinasjon med Rotateq®). Ved å gjøre analysen fra et tilnærmet samfunnsperspektiv, der indirekte kostnader av produktivitetstap på grunn foreldres fravær fra jobb ble inkludert, endret konklusjonen seg til at vaksinering med stor sannsynlighet vil være kostnadseffektivt for samfunnet (Rotarix®: ca 94 % og Rotateq®: ca 4 %). Fra et samfunnsperspektiv viste resultatene at vaksinering med en sannsynlighet på ca 39 % også kan være kostnadsbesparende for samfunnet. Rapporten gir ikke entydig svar på hvilken av de to vaksine kandidatene som eventuelt bør foretrekkes. Dette kan imidlertid lettere gis svar på så snart utfallet av eventuelle anbudskonkurranser foreligger.

---

# Key messages

## Cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in Norway

### Background

Rotavirus is a leading cause of acute gastroenteritis among infants and children under 5 years old. In Norway, there are two vaccines (Rotarix® and Rotateq®) licensed for preventing rotavirus gastroenteritis. The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was assigned by the National Institute of Public Health to estimate the cost-effectiveness of including vaccination against rotavirus in the childhood immunization programme.

### Methods

We performed a cost-utility analysis that compared costs and effects of the two vaccine alternatives to a non-vaccination strategy. The analyses were based on a model that estimated costs per quality adjusted life-years for the vaccine candidates. The results were presented as incremental cost-effectiveness ratios, and were presented both from a healthcare- and a societal perspective. NOK 500 000 per quality adjusted life-years gained was used as threshold for defining cost-effective interventions.

### Results

Incremental cost-effectiveness ratios from a healthcare perspective:

- Rotarix®: NOK 687 500 per quality adjusted life-year gained
- Rotateq®: NOK 762 000 per quality adjusted life-year gained

Incremental cost-effectiveness ratios from a societal perspective:

- Rotarix®: NOK 27 500 per quality adjusted life-year gained
- Rotateq®: NOK 104 000 per quality adjusted life-year gained

### Conclusions

With NOK 500 000 per quality adjusted life-years gained as threshold for cost-effectiveness, it is unlikely that vaccination against rotavirus will be a cost-effective intervention when viewed from a healthcare perspective. However, adopting a societal perspective, which also included indirect costs related to production losses from parent's sick absence, the conclusion was changed to vaccination being considered a cost-effective intervention.



---

# Executive summary

## Cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in Norway

---

### BACKGROUND

---

Rotavirus is a leading cause of acute gastroenteritis in infants and young children. It is considered the most important cause of severe diarrhea in this age-group, and is annually estimated to cause 454 000 – 705 000 deaths worldwide. The majority of these deaths occur in developing countries, but the incidence rates of the infection are similar in developed countries, and it is assumed that all children will have at least one infection by the age of 5 years old. Despite low mortality of rotavirus infections in developed countries, the infection is associated with a significant disease-burden in terms of hospitalizations and outpatient visits. In a broader perspective the burden of disease is also related to costs to society due to production losses of parents being home from work to tend for their sick children. The benefits of vaccination against rotavirus in Norway will therefore be highly related to reducing the number of hospitalizations and outpatient visits in the healthcare sector, and also reducing sick absence for the parents.

Vaccination is considered an effective intervention to reduce the burden of disease related to rotavirus infections, and there are two vaccines licensed for use in Norway. These are Rotarix® (GlaxoSmithKline plc., Brentford, United Kingdom) and Rotateq® (Merck & Co. Inc., Readington, New Jersey, USA). Both vaccines have shown high protection and high security in large randomized controlled trials. However, there are also high costs related to introducing vaccination for routine use, and today, vaccination against rotavirus infections is not included in the childhood immunization programme.

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was assigned by the National Institute of Public Health to estimate the cost-effectiveness of including vaccination against rotavirus in the childhood immunization programme in Norway. The report is meant to aid an expert group from the National Institute of Public Health, whose mandate is to give advice to the Norwegian Directory of Health for “right” use of rotavirus vaccines in Norway.

---

## METHODS

---

The economic evaluation was performed as cost-utility analyses were costs were expressed in Norwegian kroner and effects were expressed in quality adjusted life-years. The analyses were presented both from a healthcare perspective, that included direct medical costs related to vaccination, and a societal perspective, that also included indirect costs due to production losses from parent's absence from work. We considered two interventions, vaccination with Rotarix® and vaccination with Rotateq®, which were compared to a non-vaccination strategy.

The cost-utility analyses were based on a decision model designed in the software TreeAge®, and the model was populated with data on relevant costs, effects of vaccination, epidemiology and quality of life. The model was designed as a Markov model with 4 Markov states, which followed a hypothetical Norwegian birth cohort of 60 000 children in a lifelong perspective. NOK 500 000 per quality adjusted life-years gained was used as a threshold for cost-effective interventions. Both costs and effects were discounted with a discount rate of 4% per year.

The results were expressed as costs per quality adjusted life-years gained, and were presented separately from a healthcare- and a societal perspective. The healthcare perspective was supplied with costs per avoided hospitalization related to vaccination, while the societal perspective was supplied with the reduction in sick absence related to vaccination. We also performed probabilistic sensitivity analyses, and one-way sensitivity analyses on parameters used in the model.

---

## RESULTS

---

### **Healthcare perspective:**

Incremental cost-effectiveness ratios:

- Rotarix®: NOK 687 500 per quality adjusted life-year gained
- Rotateq®: NOK 762 000 per quality adjusted life-year gained

Costs per avoided hospitalization related to vaccination:

- Rotarix®: NOK 63 000
- Rotateq®: NOK 66 000

Probability of the most cost-effective intervention when willingness to pay per quality adjusted life-years gained was NOK 500 000:

- No vaccination: 86 %
- Rotarix®: 14 %
- Rotateq®: 2,5 ‰

### **Societal perspective:**

Incremental cost-effectiveness ratios:

- Rotarix®: NOK 27 500 per quality adjusted life-year gained
- Rotateq®: NOK 104 000 per quality adjusted life-year gained

Reduction in parent's absence from work related to vaccination:

- Rotarix®: 73 %
- Rotateq®: 69 %

Probability of the most cost-effective intervention when willingness to pay per quality adjusted life-years gained was NOK 500 000:

- No vaccination: 2 %
- Rotarix®: 94 %
- Rotateq®: 4 %

### **Budget impact:**

Annually costs of vaccinating a birth cohort of 60 000 Norwegian infants with vaccine coverage from 90 – 100 %:

- Rotarix®: NOK 80,5 mill - NOK 89,5 mill
- Rotateq®: NOK 83,5 mill - NOK 92,5

---

## **DISCUSSION**

---

The model is based on several assumptions and limitations which must be considered when interpreting the results. In addition, some of the model parameters with the highest impact on the results are associated with considerable uncertainties. Comparison between the two vaccine candidates must be handled with care, as these are based on indirect comparison.

---

## **CONCLUSIONS**

---

Vaccination is an effective intervention against rotavirus gastroenteritis. However, it is also related with considerable costs. Based on study assumptions and using NOK 500 000 as threshold for cost-effective interventions, it is unlikely that routine vaccination against rotavirus will be cost-effective from a healthcare perspective (approximately 14 % and 2,5 % for Rotarix® and Rotateq®, respectively). However, by adopting a societal perspective, including indirect costs due to production losses, the conclusion was changed to vaccination being considered cost-effective with a probability of approximately 94 % for Rotarix® and 4 % for Rotateq®. From a societal perspective there was also a decent probability of vaccination being deemed as cost saving to society (about 39 %). The analyses do not provide clear answers of which of the two vaccine candidates to be preferred. This must be addressed after potential bidding rounds have been completed and final vaccine prices are available.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Ordliste

## Akronymer

<b>RGE</b>	Rotavirus gastroenteritt
<b>RCT</b>	Randomisert kontrollert studie
<b>CUA</b>	Cost-utility analyse
<b>NOK</b>	Norske kroner
<b>QALY</b>	Kvalitetsjusterte leveår
<b>ICER</b>	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
<b>NMB</b>	Netto pengeoverskudd
<b>VE</b>	Vaksineeffekt
<b>RR</b>	Relativ risiko
<b>PSA</b>	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
<b>AUP</b>	Apotekenes utsalgpris

---

# Innhold

<b>1-SIDE OPPSUMMERING</b>	<b>1</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>2</b>
Bakgrunn	2
Metode	2
Resultat	3
Diskusjon	4
Konklusjon	4
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>5</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY</b>	<b>6</b>
Background	6
Methods	7
Results	7
Discussion	8
Conclusions	8
<b>ORDLISTE</b>	<b>10</b>
<b>INNHold</b>	<b>11</b>
<b>FORORD</b>	<b>13</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>14</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>15</b>
Bakgrunn	15
Rotavirus	16
Epidemiologi	17
Vaksine	18
Helseøkonomi	19
<b>METODE</b>	<b>20</b>
Beslutningsmodellen	21
Parametere brukt i beslutningsmodellen	24
Effekt av rotavirusvaksiner	24
Epidemiologiske data	25
Overgangssannsynligheter	26

Kostnader	28
Livskvalitet	32
<b>RESULTATER</b>	<b>35</b>
Helsetjenesteperspektiv	35
Samfunnsperspektiv	36
Budsjettmessige konsekvenser	37
Sensitivitetsanalyser	38
<b>DISKUSJON</b>	<b>46</b>
Svakheter ved analysen	47
Vurderinger av usikkerhetene i parametere	50
Helseøkonomiske evalueringer fra andre land	52
<b>KONKLUSJON</b>	<b>55</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>56</b>
<b>APPENDIKS</b>	<b>59</b>
Appendiks 1: Søkestrategi – Effekt av vaksiner	59
Appendiks 2: Detaljer om inkluderte studier	61
Appendiks 3: Kostnadsberegninger	72
Appendiks 4: Tap av QALY ved rotavirusinfeksjoner	73
Appendiks 5: Enveis-sensitivitetsanalyser	74
Appendiks 6: Søkestrategi - Helseøkonomi	77

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag av Nasjonalt folkehelseinstitutt å gjøre en økonomisk evaluering av innføring av vaksine mot rotavirus infeksjon i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Resultatene i rapporten er basert på en helseøkonomisk modell som evaluerer kostnader og nytte ved vaksiner i Norge.

*Prosjektgruppen har bestått av:*

- Kristian Samdal, helseøkonom (prosjektleder), Kunnskapssenteret
- Gunhild Hagen, helseøkonom, Kunnskapssenteret
- Elmira Flem, lege, Folkehelseinstituttet
- Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar, Kunnskapssenteret
- Marianne Klemp, forskningsleder, Kunnskapssenteret

*Interne fagfeller:*

- Espen Movik, forsker, Kunnskapssenteret
- Kjetil Gundro Brurberg, forsker, Kunnskapssenteret

*Eksterne fagfeller:*

- Ivar Sønbo Kristiansen, professor i helseøkonomi, Universitetet i Oslo
- Bjarne Robberstad, førsteamanuensis i helseøkonomi, Helseøkonomi Bergen

Rapporten er ment å være et hjelpemiddel for en ekspertgruppe, nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt, med mandat om å gi råd til Helse- og omsorgsdepartementet om riktig bruk av rotavirusvaksine i Norge.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp  
*Forskningsleder*

Kristian Samdal  
*Prosjektleder*



---

# Problemstilling

Er det kostnadseffektivt å inkludere vaksine mot rotavirusinfeksjon i det norske barnevaksinasjonsprogrammet?

Det ble ikke fokusert på sikkerhetsaspekter relatert til eventuelle bivirkninger ved vaksinasjon. Disse ble vurdert å være neglisjerbare, og det ble derfor antatt at det ikke var alvorlige bivirkninger relatert til vaksinasjon.

---

# Innledning

---

## BAKGRUNN

---

Infeksjon med rotavirus (RGE<sup>1</sup>) er en ledende årsak til akutt gastroenteritt hos barn under 5 år, og er på verdensbasis regnet som den viktigste årsaken til alvorlig diaré i denne aldersgruppen (1). Man regner med at stort sett alle barn gjennomgår en eller flere infeksjoner før fylte 5 år (2), og på verdensbasis dør hvert år anslagsvis mellom 454 000 – 705 000 barn av rotavirusinfeksjoner (1). Majoriteten av dødsfallene inntrer i lavinntektsland, men sykdommen har vist seg å være like utbredt i høyinntektsland, selv om alvorligheten av sykdommen er betydelig lavere. Dette fører til store belastninger for helsevesenet i form av sykehusinnleggelser og legekonsultasjoner. Rotavirusinfeksjoner er årlig forbundet med omlag 25 millioner legekonsultasjoner og 2 millioner sykehusinnleggelser på verdensbasis (3). I tillegg er det også betydelige samfunnsøkonomiske kostnader forbundet med produktivitetstap i form av at foreldre må være hjemme fra jobb for å passe syke barn.

Vaksinasjon er regnet som et effektivt tiltak for å redusere sykdomsbyrden av rotavirus infeksjoner (4), og det er i dag utviklet to forskjellige vaksiner. Disse er Rotarix® (GlaxoSmithKline plc., Brentford, United Kingdom) og Rotateq® (Merck & Co. Inc., Readington, New Jersey, USA). Begge vaksinene har markedsføringstillatelse i Norge, og har vist god beskyttelse og høy sikkerhet mot alvorlige rotavirusinfeksjoner i store randomiserte kontrollerte studier (3;5). Siden RGE er forbundet med lav dødelighet i Norge, er nytten av vaksinen først og fremst relatert til å redusere presset på helsesektoren i form av færre sykehusinnleggelser og legekonsultasjoner forårsaket av RGE. I et bredere samfunnsøkonomisk perspektiv, er reduksjon av foreldres sykefravær som følge av vaksinerings også et argument for å innføre vaksinerings. Vaksinene er imidlertid også forbundet med betydelige kostnader, og rotavirusvaksinasjon er i dag ikke inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Denne rapporten sammenligner kostnader og effekt ved innføring av hver av de to vaksine kandidatene i forhold til en fortsatt ikke-vaksinasjonsstrategi.

---

<sup>1</sup> Rotavirus GastroEnteritt

---

## ROTAVIRUS

---

### *Klassifisering:*

Rotavirus er et dobbeltstrenget RNA-virus som tilhører reoviridae familien, og forekommer i tre ulike grupper<sup>2</sup> hos mennesker, hvor gruppe A er mest utbredt (6). Viruset klassifiseres i et binært klassifiseringssystem basert på to proteiner (VP7 og VP4) på virusets overflate. De to overflateproteinene bestemmer virusets serotyper og deles inn i henholdsvis serotype G og P. Det finnes minst 10 forskjellige G-serotyper og 8 forskjellige P-serotyper som kan forekomme hos mennesker (6). Likevel er det de 4 gruppe A-kombinasjonene G1P[8], G2[P4], G3P[8] og G4P[8] som dominerer, og utgjør nærmere 90 % av alle rotavirus infeksjoner hos mennesker på verdensbasis. G1P[8] alene er ansvarlig for 60-80% infeksjonene (7). Prevalensen av ulike serotyper varierer over tid og mellom geografiske områder.

### *Patogenese:*

Rotavirus infiserer epitelceller i tynntarmens tarmtotter, og forårsaker akutt gastroenteritt (6). Alvorlighetsgraden av RGE varierer imidlertid i stor grad, fra asymptomatiske infeksjoner til alvorlige tilfeller. Alvorlige tilfeller kan føre til dødsfall forårsaket av dehydrering og forstyrrelser i elektrolyttbalansen, som følge av oppkast og diaré.

### *Smitteforhold:*

Rotaviruset er meget smittomt, og skilles ut i store mengder i faeces. Smitten skjer hovedsakelig fekal-oralt fra person til person. Luftbåren smitte er også mulig ved aerosol fra oppkast (8).

### *Diagnose, sykehistorie og behandling:*

Diagnose av RGE stilles ved antigenpåvisning fra faecesprøver, men blir sjelden gjort i klinisk praksis da behandlingen er uavhengig av påvist rotavirus infeksjon.

Sykehistorien er karakterisert ved en inkubasjonstid på 2-3 dager. Symptomene inkluderer diaré, oppkast og feber. Oppkast stanser som regel opp etter 1-2 døgn, mens diaré kan vare 4-6 dager. Komplikasjoner ved infeksjonen er knyttet til dehydrering og forstyrrelser i elektrolyttbalansen (8).

Behandlingsmålene ved RGE er å forebygge dehydrering, og spredning av viruset. De fleste pasienter trenger imidlertid ingen behandling da tilstanden er selvbegrensende. I alvorlige tilfeller er det indikasjon for å behandle dehydrering og eventuelle elektrolyttforstyrrelser. Peroral rehydrering er å foretrekke, men intravenøs hydrering kan være nødvendig hos medtatte pasienter. Forebyggende tiltak som god håndhygiene er viktig, men på verdensbasis er vaksinerings hovedstrategien for å redusere sykdomsbyrden av RGE, spesielt i lavinntektsland (9).

---

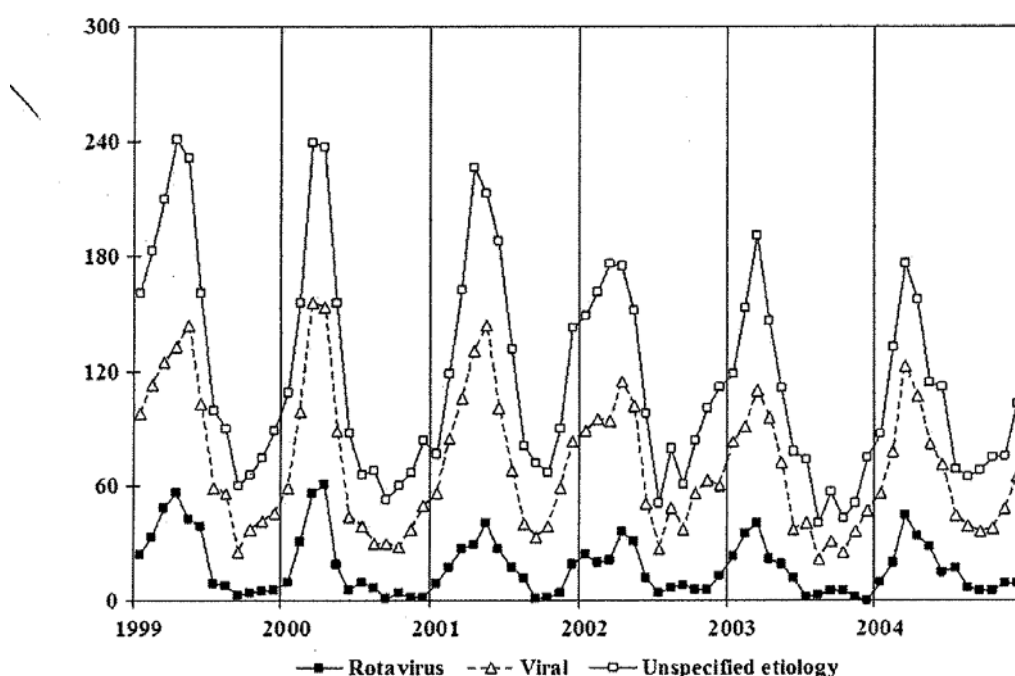
<sup>2</sup> Gruppe A, B og C.

## EPIDEMIOLOGI

De fleste barn har gjennomgått en eller flere rotavirusinfeksjoner før de er 5 år, uavhengig av geografi. En studie fra Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) har beregnet insidensen av sykehusinnleggelser på grunn av RGE i Norge til å være 3,0 (2,6 – 3,5) per 1000 per år (10). Ut fra dette er den årlige sykdomsbyrden av RGE estimert å utgjøre om lag 900 sykehusinnleggelser, 7 200 legekonsultasjoner og 29 000 hjemmeepisoder<sup>3</sup> per år i Norge (10).

Studien viste også at RGE er forbundet med tydelige sesongvariasjoner, der forekomstene har sesongtopp i perioden mars til mai. Dette er også tilsvarende med data fra andre nordiske land, og er illustrert i figur 1.

Figur 1: Sykehusinnleggelser av gastroenteritt med ulike etiologi hos barn under 5 år etter måned og år i Norge 1999-2004, hentet fra studien til Flem et al. (10)

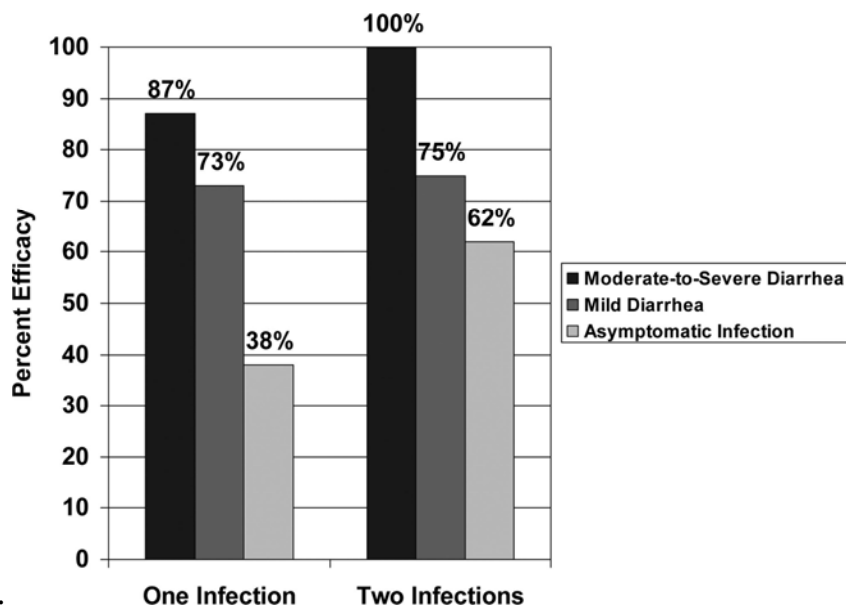


Når det gjelder insidensen av rotavirusinfeksjoner for andre aldersgrupper, foreligger det lite tilgjengelig dokumentasjon. RGE er først og fremst forbundet med små barn, og i denne rapporten er det antatt at eventuell RGE etter 5-årsalderen er forbundet med asymptomatiske infeksjoner.

Naturlig gjennomgåtte rotavirusinfeksjoner gir beskyttelse mot reinfeksjoner, uavhengig av alvorlighetsgrad og med økt grad av beskyttelse for hver gjennomgått infeksjon (11). Beskyttelsen er også høyere mot alvorlige tilfeller av RGE, og er illustrert i figur 2.

<sup>3</sup> Dvs rotavirusinfeksjoner hvor det ikke oppsøkes medisinsk hjelp

Figur 2: Effekt av naturlig gjennomgåtte rotavirusinfeksjoner mot reinfeksjoner, hentet fra artikkelen til Velazquez et al. (12)



---

## VAKSINE

---

Det at en naturlig gjennomgått RGE gir beskyttelse mot påfølgende infeksjoner, er avgjørende for utviklingen av vaksiner. På grunn av høy insidens av RGE, og mulighet for alvorlige konsekvenser er vaksiner et egnet mål for redusere sykdomsbyrden. I 1998 fikk en vaccine mot rotavirus (Rotashield®, Wyeth Laboratories) markedsføringstillatelse, og ble anbefalt for universell vaksinerings av spedbarn i USA. Året etter, oktober 1999, ble imidlertid vaksinen trukket fra markedet på grunn av en mulig assosiasjon mellom bruk av vaksinen og utvikling av tarminvaginose. Utvikling av nye og sikrere vaksiner mot rotavirus har derfor vært et satningsområde, og har ført til at det i dag finnes to vaksiner med markedsføringstillatelse i Norge. Disse er Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals) og Rotateq® (Sanofi Pasteur MSD), som begge fikk markedsføringstillatelse i Norge i 2006.

### Rotarix® (13):

- Består av levende svekket virus
- Monovalent human virusstamme (RIX4414 bestående av serotype G1P[8])
- Gis til spedbarn fra 6 ukers alder
- Gis som 2 orale doser
- Minst 4 ukers intervall mellom første og andre dose
- Vaksinerings skal være avsluttet ved 24 ukers alder
- Kan gis sammen med andre barnevaksiner
- Bivirkninger på placebonivå
- Må oppbevares og transporteres nedkjølt (+2°C til +8°C)

### *Rotateq® (14):*

- Består av levende svekket virus
- Pentavalent human-bovin rotavirus-stamme (WC3 bestående av serotypene G1, G2, G3, G4 og P[8])
- Gis som 3 orale doser
- 1. dose til spedbarn fra 6-12 ukers alder
- 4-10 ukers intervall mellom dosene
- 3. dose må ikke gis etter 32 ukers alder
- Kan gis sammen med andre barnevaksiner
- Bivirkninger på placebonivå
- Må oppbevares og transporteres nedkjølt (+2°C til +8°C)

### *Bivirkninger:*

Bivirkninger av vaksinene, først og fremst forbundet med tarminvaginase, er grundig undersøkt i store randomiserte kontrollerte studier (RCT) på grunn av den mulige sammenhengen mellom Rotashield® og tarminvaginase. Sikkerheten ved Rotarix® og Rotateq®, med spesiell fokus på risiko for tarminvaginase, har blitt analysert i to store RCT'er med henholdsvis 63 225 og 70 301 deltakere (3;5). Begge studiene konkluderte med at det ikke var økt risiko for tarminvaginase forbundet med vaksiner mot RGE, og bivirkningsprofilen for andre alvorlige hendelser var tilsvarende for intervensjons- og kontrollgruppene. Det er også gjennomført en rekke mindre RCT'er, samt at bivirkningsprofilene til vaksinene har blitt nøye overvåket siden vaksinene ble gjort tilgjengelige på markedet i 2006, uten at dette har endret konklusjonene. Denne rapporten fokuserer ikke på sikkerheten av vaksinene, og det antas derfor i resten av rapporten at det ikke er noen betydelige bivirkninger forbundet med vaksiner.

---

## **HELSEØKONOMI**

---

Denne rapporten er en helseøkonomisk evaluering av å inkludere vaksinasjon mot RGE i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. En helseøkonomisk evaluering kan defineres som en komparativ analyse der alternative behandlingsstrategier sammenlignes både når det gjelder kostnader og "helsegevinster" av tiltakene (15). Formålet med slike analyser er å bidra med informasjon om hvordan man best kan utnytte knappe ressurser i helsesektoren, noe som er et nyttig utgangspunkt for prioriteringsvurderinger.

---

# Metode

Denne økonomiske evalueringen ble utført som en cost-utility analyse (CUA)<sup>4</sup>, der relevante kostnader ble målt i norske kroner (NOK) og effekten av tiltakene ble målt i kvalitetsjusterte leveår (QALY)<sup>5</sup>. Analysen ble gjort både fra et helsetjenesteperspektiv som inkluderte direkte kostnader forbundet med vaksinerings, samt fra et samfunnsperspektiv som i tillegg inkluderte indirekte kostnader relatert til produktivitetstap i form av foreldres fravær fra jobb for å passe syke barn.

Resultatene fra analysene ble hovedsakelig presentert ved inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer (ICER)<sup>6</sup>, som er forholdet mellom forskjellene i kostnader mellom to tiltak og forskjellene i helsegevinstene mellom tiltakene. I cost-utility analyser er dette forholdet presentert som kostnad per vunnet QALY.

$$ICER = \frac{Kostnad_{intervensjon} - Kostnad_{komparator}}{Effekt_{intervensjon} - Effekt_{komparator}} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Usikkerheten i resultatene fra analysen ble undersøkt med probabilistiske sensitivitetsanalyser (PSA), samt enveis sensitivitetsanalyser på variabler brukt i modellen. Enveis sensitivitetsanalyser innebærer å endre en variabel av gangen, mens alle andre variabler holdes konstant, for undersøke den enkelte variabelens innvirkning på resultatet. PSA tar hensyn til usikkerheten i flere variabler samtidig, ved at variablene i modellen erstattes med sannsynlighetsfordelinger som det "trekkes" fra i Monte Carlo simuleringer. PSA gjør det også mulig å beregne sannsynligheten for hvilket behandlingsalternativ som er mest kostnadseffektivt ved varierende betalingsvillighet. Dette er basert på en omregning av ICER til hvilket behandlingsalternativ som gir høyest netto pengeoverskudd (NMB)<sup>7</sup>.

$$NMB = \lambda \Delta E - \Delta C \quad (\lambda = \text{betalingsvillighet})$$

Enveis sensitivitetsanalysene ble presentert med Tornado diagram, mens PSA ble presentert med scatterplot og akseptabilitetskurver (CEAC)<sup>8</sup>.

---

<sup>4</sup> Bruker engelsk terminologi i mangel av en dekkende norsk beskrivelse

<sup>5</sup> Engelsk forkortelse for Quality Adjusted Life Years

<sup>6</sup> Engelsk forkortelse for Incremental Cost Effectiveness Ratio

<sup>7</sup> Engelsk forkortelse for Net Monetary Benefit

<sup>8</sup> Engelsk forkortelse for Cost-Effectiveness Acceptability Curves

Vi undersøkte to intervensjoner, vaksine med henholdsvis Rotarix® og Rotateq®, og sammenlignet med en ikke-vaksineringstrategi. Det finnes foreløpig ingen eksplisitt terskelverdi i Norge for hva som kan defineres som en kostnadseffektiv intervensjon. Helsedirektoratet har antydnet NOK 500 000 som det beste midlertidige anslaget for et statistisk leveår med full helse (16). I denne analysen brukte vi NOK 500 000 per vunnet QALY som terskelverdien for å definere en kostnadseffektiv behandlingsstrategi.

For å gi svar på problemstillingen; *Er det kostnadseffektivt å inkludere vaksine mot rotavirus infeksjon i det norske barnevaksinasjonsprogrammet?*, ble det utviklet en beslutningsmodell i programvaren TreeAge® og utført en CUA. Modellen ble fylt med data om relevante kostnader, effekt av vaksinasjon, sykdomsbyrde og livskvalitet.

Rapporten ble skrevet i Kunnskapscenterets rapportmal, i henhold til Kunnskapscenterets metodebok (17).

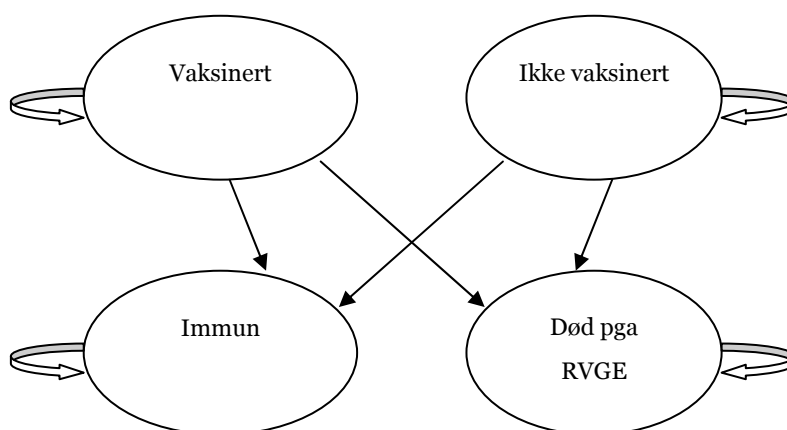
---

## BESLUTNINGSMODELLEN

---

For den helseøkonomiske analysen ble det brukt en statisk beslutningsmodell utviklet som en Markov modell med fire Markov stadier. Dette innebærer at man følger en tenkt gruppe pasienter som passerer gjennom forskjellige stadier av sykdom og behandling over en bestemt periode. De fire stadiene var: vaksinert mot RGE, ikke vaksinert mot RGE, immun mot RGE og død på grunn av RGE. Modellen fulgte en norsk fødselskohort på 60 000 i et livslangt perspektiv, med en sykluslengde på 3 måneder. Et livslangt perspektiv ble definert å være 80 år på bakgrunn av forventet levealder ved fødsel i den norske befolkning (78,3 år for menn og 83,0 år for kvinner) i 2008 (18). I løpet av en syklus vil individet forbli i samme Markov stadiet, eller gå over i en annen. Mulige overganger mellom Markov stadiene er illustrert med piler i figur 1, mens helsetilstandene er representert som sirkler. De "runde" pilene representerer at individet forblir i samme stadiet.

*Figur 3: Markov stadier i modellen*

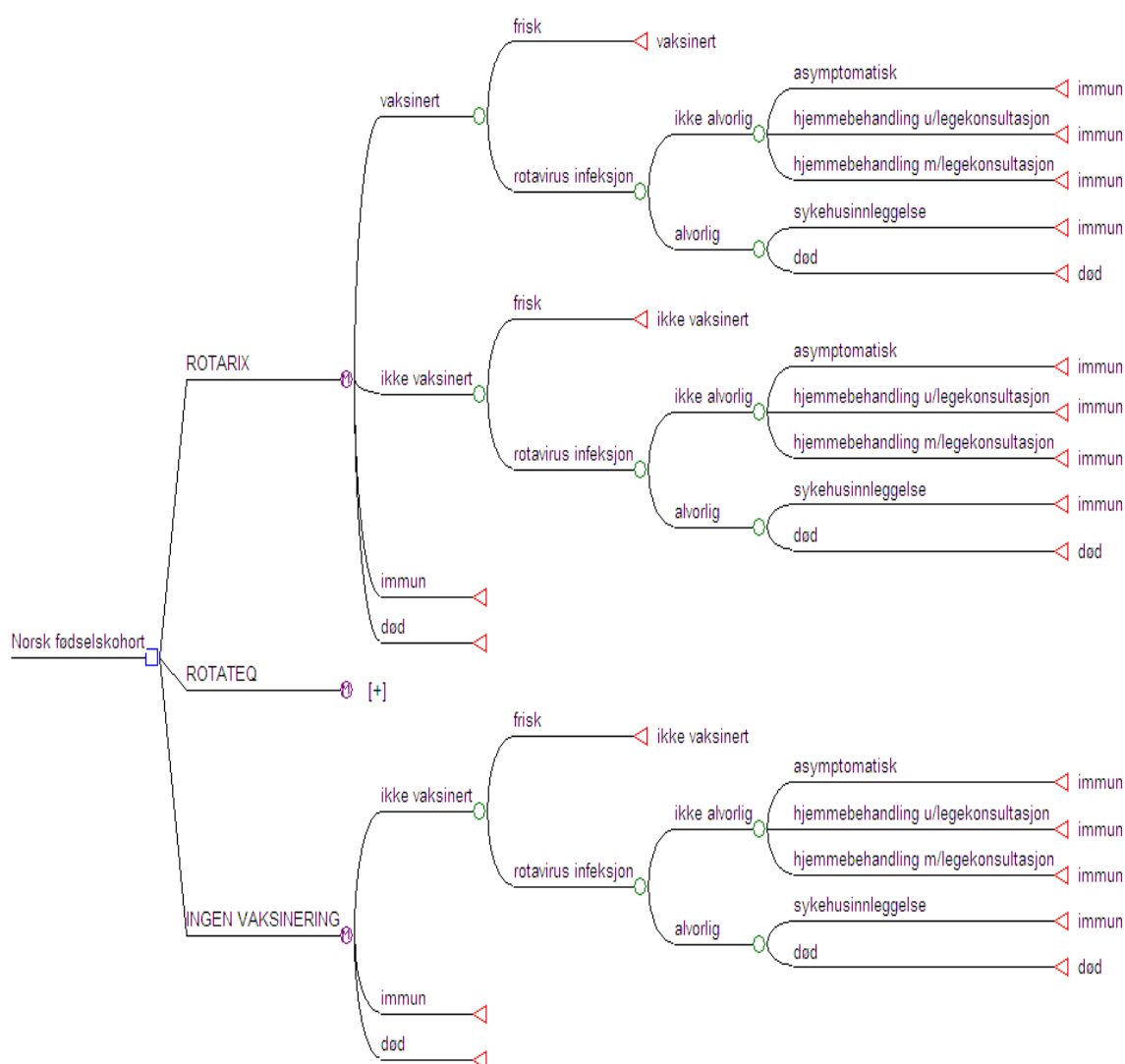




Det er knyttet ulike kostnader og ”helsegevinster” til å tilbringe en syklus i en bestemt Markov stadie. Fordi varigheten av en rotavirusinfeksjon er vesentlig kortere enn sykluslengden på 3 måneder, ble kostnadene og ”helsegevinstene” beregnet i overgangen mellom stadiene.

Markov modellen tok utgangspunkt i 3 alternative behandlingsstrategier; vaksinasjon med Rotarix®, vaksinasjon med Rotateq® eller ingen vaksineringsstrategi. Oversikt over modellstrukturen er vist i figur 4. Behandlingsarmen for Rotateq®<sup>9</sup> er strukturmessig identisk med den for Rotarix, mens armen med ingen vaksineringsstrategi har utelatt helsetilstanden vaksinert og har derfor kun 3 Markov stadier.

Figur 4: Modellstruktur



I modellen startet alle individene i helsetilstanden vaksinert eller ikke vaksinert, avhengig av vaksinedekning. I løpet av en syklus beveget individene seg mot høyre og endte opp i en helsetilstand<sup>10</sup> avhengig av om de hadde hatt RGE eller ikke, og even-

<sup>9</sup> Illustrert som [+] i figur 2

<sup>10</sup> Helsetilstanden for begynnelsen av neste syklus er markert til høyre for trekantene i figur 2

tuelt alvorlighet av infeksjonen. Helsetilstanden immun og død var avsluttende tilstander, som innebærer at individet forble i denne helsetilstanden resten av tidssyklusene. Hvordan individene beveget seg i løpet av tidsperspektivet var avhengig av overgangssannsynligheter som ble estimert fra epidemiologiske data på RGE i Norge og vaksinenes beskyttelseeffekt.

Fordi beslutningsmodeller brukt i helseøkonomiske analyser kun er forenklinger av virkeligheten og i stor grad avhengig av hva slags data som er tilgjengelig, var det nødvendig å gjøre en rekke forutsetninger/begrensninger i utviklingen av modellen. Disse forutsetningene er gjort nærmere rede for under:

- Det ble ikke tatt hensyn til eventuell flokkimmunitet av vaksine
- Det ble antatt at alle barn har gjennomgått minst en rotavirusinfeksjon før 5-årsalderen, og at naturlig gjennomgått RGE gir full immunitet mot eventuell reinfeksjon, uavhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad
- Det ble antatt full vaksineeffekt fra første dose av vaksinen<sup>11</sup> for begge alternativene, og at ingen barn fikk RGE før dette tidspunktet
- Det ble ikke tatt hensyn til sykehusinfeksjoner av rotavirus
- Det ble ikke tatt hensyn til variasjon i serotyper av rotavirus
- Det ble ikke tatt hensyn til sesongvariasjoner av RGE
- Ingen bivirkninger relatert til vaksinene
- Ingen svekkelse i vaksinenes effekt over tid
- Ingen kostnader eller redusert livskvalitet forbundet med asymptomatiske infeksjoner
- I studiene som ikke rapporterte om reduksjon i legekonsultasjoner, ble det antatt at alvorlig RGE som ikke førte til sykehusinnleggelse, resulterte i en legekonsultasjon<sup>12</sup>

Modellen beregnet resultater både fra et helsetjenesteperspektiv og et samfunns-perspektiv ut fra parametere som inkluderte relevante kostnader, effekt av vaksinasjon, sykdomsbyrde og livskvalitet. Alle kostnader og helsegevinster ble diskontert med en diskonteringsrate på 4 % per år, i henhold til Finansdepartementets veileder for samfunnsøkonomiske analyser (19).

---

<sup>11</sup> Dvs fra ca 6 ukers alder.

<sup>12</sup> Dvs at vaksine effekt mot legekonsultasjoner ble basert på studienes rapportering av effekt mot "severe" RGE

---

## PARAMETERE BRUKT I BESLUTNINGSMODELLEN

---

### Effekt av rotavirusvaksiner

Effektmålene på vaksinasjon som ble brukt i modellen var:

- Effekt av vaksine mot alle rotavirusinfeksjoner
- Effekt av vaksine på legekonsultasjoner
- Effekt av vaksine på sykehusinnleggelser

Vaksinasjon har vist seg å gi høy grad av beskyttelse mot alvorlige rotavirusinfeksjoner. RGE er et større helseproblem i utviklingsland enn i industrialiserte land, og effekten av vaksinene har også vist seg å være høyere i industrialiserte land (2). Effekten av vaksinene ble derfor estimert på bakgrunn av studier gjennomført på europeiske barn. Det er ikke gjort noen direkte sammenligninger av effekten av Rotarix® mot Rotateq®. Effektmålene kan derfor ikke brukes for å konkludere om hvilken vaksine som gir best beskyttelse mot RGE (2). Studiene rapporterte effekten av vaksinene som *vaccine efficacy*. I modellen er *vaccine efficacy* (VE) omregnet til relativ risiko (RR) med formelen:  $RR = 1 - VE$ .

Effekten av vaksinene ble estimert på bakgrunn av et litteratursøk med forhåndsdefinerte inklusjonskriterier. To prosjektmedarbeidere gikk gjennom alle unike titler identifisert i litteratursøket uavhengig av hverandre. Hvis minst én av prosjektmedarbeiderne vurderte en tittel eller sammendrag som relevant eller mulig relevant, ble artikkelen bestilt i fulltekst for videre vurdering. Artikkelen ble vurdert i henhold til inklusjonskriteriene, og uenighet ble avklart ved diskusjon. De inkluderte artiklene ble også vurdert med hensyn på kvalitet i form av risiko for systematiske skjevheter. Fullstendig søkestrategi med inklusjonskriterier er beskrevet i appendiks 1. Det var 3 studier som tilfredsstilte inklusjonskriteriene, og som ble brukt til å beregne effekten av vaksinene:

<b>Rotarix®:</b>	Vesikari et al., 2004 (20)
	Vesikari et al., 2007 (21)
<b>Rotateq®:</b>	Vesikari et al., 2006 (5)

Når det gjelder Vesikari et al., 2006 var dette en multisenter studie som inkluderte data fra 11 land (Europa, USA, Sør-Amerika). Når det gjaldt data på effekt av Rotateq på sykehusinnleggelser, brukte vi spesifikke data fra de europeiske landene som Vesikari et al. har presentert i en oppfølgingsartikkel fra 2007 (22).

I de tilfellene studiene rapporterte på samme effektmål, ble det gjort meta-analyser i Review Manager 5.0 for å få et samlet effektestimat. Den samlede dokumentasjonen på hvert endepunkt ble også vurdert i forhold til GRADE (Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Detaljer om de inkluderte studie-

ne med flytskjema, vurderinger av risiko for systematiske skjevheter, meta-analyser og kvalitetsvurderinger med GRADE er oppsummert presentert i appendiks 2. Effektmålene til vaksinene som er brukt i modellen er vist i tabell 1, med tilhørende parameternavn brukt i modellen og kildereferanse. Alle effektmålene er sammenlignet med ingen vaksine.

Tabell 1: Effekt av vaksine (RR = 1 - VE)

	Effekt av vaksine (RR)	Parameternavn	Kilde (ref)
<b>Rotarix®</b>			
- Alle infeksjoner	0,22 (0.17-0.28)	eRixAny	(20;21)
- Legekonsultasjoner	0,10 (0.07-0.15)	eRixOutVis	(20;21)
- Sykehusinnleggelse	0,04 (0.01-0.17)	eRixHosp	(20;21)
<b>Rotateq®</b>			
- Alle infeksjoner	0,26 (0.21-0.33)	eTeqAny	(5)
- Legekonsultasjoner	0,14 (0.07-0.26)	eTeqOutVis	(5)
- Sykehusinnleggelse	0,04 (0.02-0.10)	eTeqHosp	(5;22)

## Epidemiologiske data

Sykdomsbyrden av RGE i Norge ble beregnet av en ekspertgruppe ved FHI, og publisert i studien Flem et al. (10). Studien kombinerte retrospektive data fra Norsk pasientregister (1995-2004) på sykehusinnleggelser av barn fra 0-5 år forårsaket av gastroenteritt, med en prospektiv overvåkning av RGE hos barn under 5 år ved Ullevål universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus og St. Olavs hospital i tidsperioden 2006-2008.

Insidensen av sykehusinnleggelser på grunn av RGE ble estimert å være 3,0 (2,6 – 3,5) per 1000 per år hos barn under 5 år, med et gjennomsnittlig sykehusopphold på 1,3 dager. Ut fra dette ble det også beregnet antall legekonsultasjoner og hjemmeepisoder som følge av RGE. Det ble ikke funnet dødsfall som kunne knyttes til RGE, verken i registerdataene eller under overvåkningsperioden. Studien hevdet likevel at klinisk erfaring tilsier at det forekommer dødsfall på grunn av RGE også i Norge, og det ble referert til en svensk observasjonsstudie, som anslo at det i Sverige forekommer 1 til 2 dødsfall per 10 år forårsaket av RGE (23).

Den årlige sykdomsbyrden av RGE i Norge ble beregnet å tilsvare:

- 906 (735 – 1 092) sykehusinnleggelser
- 7 248 (4 530 – 9 060) legekonsultasjoner
- 28,992 (21 744 – 36 240) hjemmeepisoder

Aldersdistribusjonen av rotaviruspositive tilfeller ved sykehusinnleggelser hos barn under 5 år er presentert i tabell 2. Den er basert på den prospektive overvåkningen fra Ullevål universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus og St. Olavs hospital (10).

Tabell 2: Aldersdistribusjon av RGE i Norge hos barn under 5 år

Alder (månedder)	Andel (%)
<3	1,6
3 - 5	6,3
6 - 11	17,4
12 - 23	43,2
24 - 35	21,1
36 - 47	7,9
48 - 59	2,6

### Overgangssannsynligheter

Basert på de epidemiologiske data ble det estimert overgangssannsynligheter som beregnet hvordan individene ”beveger” seg mellom Markov stadiene i modellen. Effekten av vaksinene ble uttrykt ved relativ risiko. Overgangssannsynlighetene brukt i modellen er oppsummert i tabell 3, og er nærmere forklart under. Overgangssannsynlighetene blir ofte utregnet på bakgrunn av flere modellparametere, og er i tabell 3 derfor også supplert med tilhørende baseline verdi brukt i modellen.

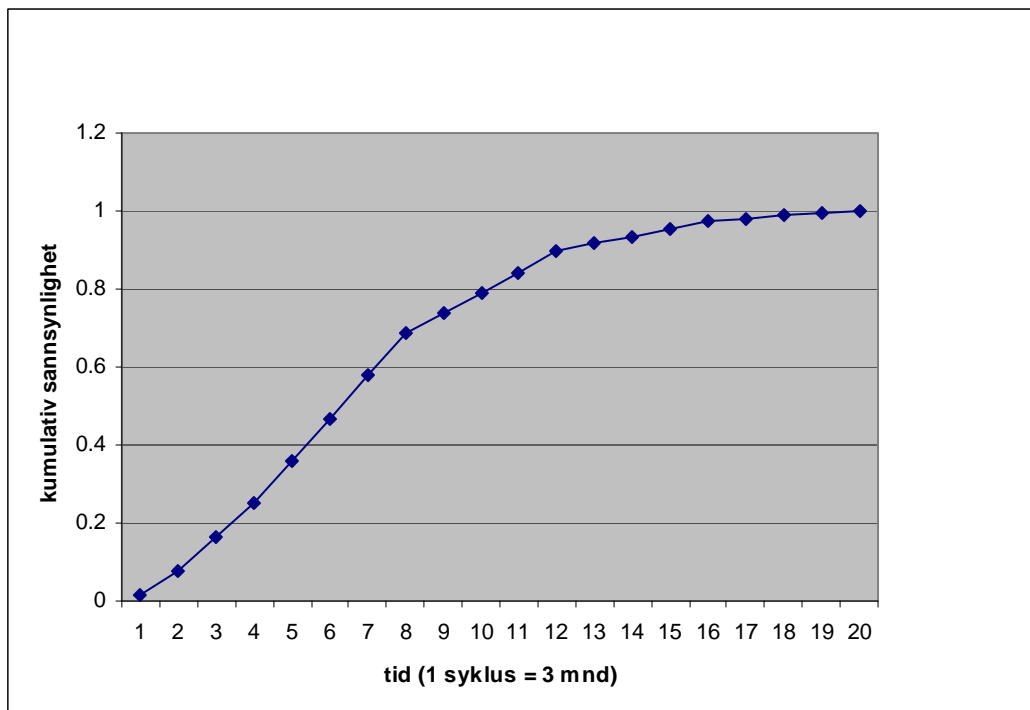
#### *Sannsynlighet for å få RGE uten vaksinerings:*

Denne sannsynligheten er basert på aldersdistribusjonen av barn innlagt på sykehus fra sykdomsbyrdestudien (10). Det ble antatt at denne aldersdistribusjonen også er representativ for RGE generelt. I tillegg er det antatt at alle barn har gjennomgått RGE før de er 5 år. Dette ga en kumulativ sannsynlighet for å få RGE i løpet av de 5 første årene i modellen<sup>13</sup> som vist i figur 5.

---

<sup>13</sup> 5 år = 20 sykluser

Figur 5: Kumulativ sannsynlighet for RGE hos barn under 5 år, uten vaksinerings



#### *Sannsynlighet for alvorlig RGE:*

I modellen ble alvorlig RGE definert som en infeksjon som krevde sykehusinnleggelse, og ble basert på en insidensrate på 3,0 (2,6 -3,5) per 1000 per år, beregnet av FHI (10). Alvorlig RGE i modellen inkluderte også dødsfall på grunn av RGE. Dette er imidlertid sjeldent i Norge, og det finnes ikke presise dødelighetsdata. Sannsynligheten for å dø av RGE i Norge ble derfor basert på en artikkel skrevet av "the Pediatric ROTavirus European Committee (PROTECT). Forfatterne estimerte dødeligheten av RGE i nord- og vesteuropeiske land til å være mellom 0,5 - 3,0 per 1 000 000 barn under 5 år per år (24).

#### *Sannsynlighet for ikke-alvorlig RGE:*

Ikke alvorlig RGE ble definert som asymptomatiske infeksjoner, infeksjoner som kun ble behandlet i hjemmet (hjemmeepisoder) og infeksjoner som krevde legekonsultasjoner, dvs all RGE som ikke førte til sykehusinnleggelse. Samlet sannsynlighet for ikke-alvorlig RGE ble derfor beregnet å være 1-sannsynlighet for alvorlig RGE. Baseline sannsynlighetene for de forskjellige alvorlighetsgradene, samt øvre og nedre grense for sannsynlighetene ble basert på beregningene fra FHI, som estimerte insidensen av legekonsultasjoner å være 8 (5-10) ganger høyere enn for sykehusinnleggelser, og at insidensen for hjemmeepisoder var 4 (3-5) ganger høyere enn for legekonsultasjoner (10). Resten av tilfellene ble antatt å være asymptomatiske.

Tabell 3: Baseline overgangssannsynligheter for alvorlighetsgrad av RGE

Behandlingsstrategi	Parameter- navn	Overgangs- sannsynlighet	Baseline verdi
<b>Ingen vaksine:</b>			
- asymptomatisk	-	#	0,40
- hjemmeepisode	pHome	0,48 (0,36 – 0,60)	0,48
- legekonsultasjon	pOutVis	0,12 (0,075 – 0,15)	0,12
- sykehusinnleggelse	pHosp	0,015 (0,013 – 0,0175)	0,015
- død pga RGE <sup>†</sup>	pRVmort	0,00012 (0,000033 – 0,0002)	0,00012
<b>Rotarix®</b>			
- asymptomatisk	-	#	0,88
- hjemmeepisode	-	pHome*eRixAny	0,11
- legekonsultasjon	-	pOutVis*eRixOutVis	0,012
- sykehusinnleggelse	-	pHosp*eRixHosp	0,0006
- død pga RGE <sup>†</sup>	-	pRVmort *eRixHosp	0,000023
<b>Rotateq®</b>			
- asymptomatisk	-	#	0,86
- hjemmeepisode	-	pHome*eTeqAny	0,12
- legekonsultasjon	-	pOutVis*eTeqOutVis	0,016
- sykehusinnleggelse	-	pHosp*eTeqHosp	0,0006
- død pga RGE <sup>†</sup>	-	pRVmort *eTeqHosp	0,000023

# = (1 – hjemmeepisode – legekonsultasjon)

† sannsynligheten for dødsfall etter sykehusinnleggelse

## Kostnader

Som tidligere nevnt er kostnadene som inkluderes i helseøkonomiske evalueringer avhengig av analysens perspektiv. I denne rapporten er analysen gjort både fra et helsetjenesteperspektiv, som kun tar hensyn til direkte kostnader, og et tilnærmet samfunnsperspektiv, som i tillegg tar hensyn til indirekte kostnader i form av produktivitetstap. Et fullstendig samfunnsperspektiv skulle inkludert alle relevante kostnader, og ville derfor bestått av flere kostnader enn det som er tatt hensyn til i denne rapporten. For enkelthets skyld vil terminologien samfunnsperspektiv bli brukt i resten av rapporten, selv om det er snakk om et tilnærmet samfunnsperspektiv.

### Direkte kostnader:

De direkte kostnadene ble knyttet til vaksinepris, kostnader ved administrering av vaksine, samt kostnader forbundet med legekonsultasjoner og sykehusinnleggelses. Kostnader forbundet med hjemmeepisoder av RGE og asymptomatiske infeksjoner er satt lik 0, fordi disse ikke påfører kostnader for helsesektoren. Det ble heller ikke tatt hensyn til økte kostnader for husholdningene ved eventuelle innkjøp av medisiner eller betalte egenandeler når analysen ble utført fra et samfunnsperspektiv. Mer detaljerte beregninger er vist i appendiks 3. Alle baseline kostnader ble variert med +/- 20 % i sensitivitetsanalysene. Kostnadene er oppsummert i tabell 4.

### *Vaksinepris:*

Vaksinepris ble beregnet på grunnlag av apotekenes utsalgspris (AUP) av Rotarix®, som tilsvarer NOK 689,40 per dose, oppgitt i preparatomtalen fra Statens legemiddelverk (13). Det ble antatt at alle som ble vaksinert fullførte vaksineringsen, dvs 2 doser Rotarix® eller 3 doser Rotateq®. Som følge av at en eventuell inkludering av vaksine mot RGE i barnevaksinasjonsprogrammet vil føre til en prisreduksjon i forhold til dagens prisnivå, ble baseline vaksinepris brukt i modellen satt til å være 80 % av dagens pris. Prisen av Rotateq® er foreløpig ikke tilgjengelig. Det ble antatt at den totale prisen for 3 doser Rotateq® tilsvarte prisen for 2 doser Rotarix®. Denne antagelsen ble gjort etter en konsultasjon med Sanofi Pasteur MSD, som har markedsføringstillatelsen for Rotateq® i Norge. I sensitivitetsanalysene ble vaksineprisen variert fra 0 til dagens AUP på NOK 689,40 per dose Rotarix®, for å illustrere prisens betydning for resultatet. Prisene som er brukt er inkludert merverdiavgift (MVA), og MVA ble ikke trukket fra i det tilnærmede samfunnsperspektivet.

### *Administreringskostnader:*

Disse kostnadene er forbundet med økt arbeidsbelastning på helsestasjonene ved å gi rotavirusvaksine. Kostnadene er basert på tidsbruken ved å gi henholdsvis 2 doser av Rotarix® og 3 doser av Rotateq® basert på en upublisert beregning gjort av en arbeidsgruppe koordinert av FHI<sup>14</sup>, samt gjennomsnittslønnen for sykepleiere i 2008 oppgitt hos Statistisk sentralbyrå (25). Det ble antatt at vaksinen ble gitt samtidig med andre vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet slik at det ikke krevdes ekstra besøk til helsestasjonene. Administreringskostnadene per vaksinerte barn ble da beregnet og utgjøre NOK 113 for Rotarix® og NOK 167 for Rotateq® (utregning vist i appendiks 3).

### *Kostnader ved legekonsultasjon:*

Legekonsultasjoner ble definert som besøk på legevakt eller hos fastlege, og kostnadene ble estimert ut fra Fastlegetariffen (26). En konsultasjon ble anslått å vare inntil 35 minutter, og være jevnt fordelt mellom dag- og kveldsbesøk. Halvparten av konsultasjonene ble antatt å vare kortere enn 20 min, mens resten ble antatt å vare 20-35 min. Det ble ikke tatt hensyn til eventuelle kostnader knyttet til diagnostiske

---

<sup>14</sup> Se appendiks 3



prøver. Gjennomsnittskostnaden ved en legekonsultasjon ble da beregnet å utgjøre NOK 264 (utregning vist i appendiks 3).

#### *Kostnader ved sykehusinnleggelse:*

De estimerte kostnadene knyttet til sykehusinnleggelse på grunn av RGE er basert på DRG (diagnoserelaterte grupper) systemet utgitt i regelverket for Innsatsstyrt finansiering i 2008 (27). Kostnadene ble basert på DRG 184A (Øsofagitt, gastroenteritt & diverse 0-17 år m/bk<sup>15</sup>) som tilsvarer en kostnadsvekt på 0,63. DRG 184A ble valgt fremfor DRG 184B (Øsofagitt, gastroenteritt & diverse 0-17 år u/bk) fordi det ble antatt at barn innlagt på sykehus som følge av RGE hadde dehydrering som utløsende årsak og kompliserende faktor for sykehusinnleggelsen. Kostnaden relatert til sykehusinnleggelse ble antatt å tilsvare enhetskostnaden på NOK 33 647 multiplisert med kostnadsvekten på 0,63, noe som beregnet gjennomsnittlig kostnad ved sykehusinnleggelser på grunn av RGE å være NOK 21 198 per sykehusopphold.

*Tabell 4: Direkte kostnader ved rotavirusvaksinasjon*

<b>Kostnadstype</b>	<b>Parameter- navn</b>	<b>Kostnad (NOK)</b>	<b>Kilde</b>
<b>Vaksinepris</b>			
-Rotarix®	cRotarix	551,50 (0–689,40)	(13)
-Rotateq®	cRotateq	551,50 (0–689,40)	Antagelse
<b>Administreringskostnad</b>			
-Rotarix®	cTimeRix* cNursing	113 (90–136)	(FHI) (25)
-Rotateq®	cTimeTeq* cNursing	167 (134–200)	(FHI) (25)
<b>Kostnad legekonsultasjon</b>	cOutVis	264 (211–317)	(26)
<b>Kostnad sykehusinnleggelse</b>	cHosp	21 198 (16 958–25 438)	(27)

<sup>15</sup> Med bidiagnose eller kompliserende faktorer

### Indirekte kostnader:

De indirekte kostnadene som ble inkludert i analysen ble begrenset til kun å gjelde kostnader i forbindelse med produksjonstap ved foreldres sykefravær, og da begrenset til sykefravær for en av foreldrene. Det ble altså ikke tatt hensyn til ekstrautgifter for husholdningene i form av for eksempel ekstra væsketilførsel, bleieforbruk, og transportkostnader ved behov for legekonsultasjoner/sykehusinnleggelse. De indirekte kostnadene ble ikke tatt med det første året i modellen, da det ble antatt at en av foreldrene allerede var hjemme med permisjon i denne perioden. De indirekte kostnadene er presentert i tabell 5.

### *Gjennomsnittlig kostnad av produksjonstap per sykefraværsdag*

Den gjennomsnittlige kostnaden per sykedag ble beregnet på bakgrunn av en SINTEF-rapport fra 2000, Økonomiske konsekvenser av sykefravær (28). Basert på en spørreundersøkelse blant 95 norske bedrifter beregnet rapporten kostnadene ved sykefravær til gjennomsnittlig å være 1700 kr per dag, hvor produksjonstapet ble antatt å utgjøre 55 % av disse kostnadene. Justering av disse kostnadene fra 2000 til 2009 med hensyn på konsumprisindeksen beregnet gjennomsnittskostnaden for en fraværsdag til å være NOK 1 980. Den gjennomsnittlig kostnaden for produksjonstapet på grunn av foreldres fravær for å passe syke barn, ble da estimert å være (1 980 x 0,55) NOK 1 090.

### *Antall sykefraværsdager relatert til RGE*

Det fantes ingen data på sykefraværsdager i forbindelse med RGE i Norge. Fra en kostnadsstudie utført i 7 europeiske land (the REVEAL study)<sup>16</sup> viste det seg at antall sykefraværsdager varierte stort mellom ulike land (29). Av disse landene var Sverige mest naturlig å sammenligne seg med, og resultatene fra Sverige ble brukt som utgangspunkt for å estimere antall sykefraværsdager. Det ble antatt at det var like mange sykefraværsdager relatert til tilfeller av RGE som krevde sykehusinnleggelse som det var av tilfeller som krevde legekonsultasjoner<sup>17</sup>. Det var ingen data på sykefraværsdager i tilfeller av RGE der det ikke ble oppsøkt medisinsk hjelp, så sykefraværsdager relatert til hjemmeepisoder ble antatt å være noe kortere.

Resultatene fra Sverige viste 3,8 (1,2 – 6,4) sykefraværsdager i forbindelse med sykehusinnleggelse (30). Disse tallene ble også brukt i forbindelse med legekonsultasjoner, mens antall sykefraværsdager ved hjemmeepisoder av RGE ble antatt å være 2,5 (1,0 – 4,0)<sup>18</sup>.

I forbindelse med dødsfall ble det antatt maksimal velferdspermisjon på 12 dager (31) for begge foreldrene, i tillegg til fraværet ved sykehusinnleggelse.

---

<sup>16</sup> Belgia, Frankrike, Tyskland, Italia, Spania, Sverige og Storbritannia

<sup>17</sup> Studien viste faktisk noen flere sykefraværsdager relatert til primærhelsetjenesten, men det var få studiedeltakere og ingen statistiske tester for signifikante forskjeller.

<sup>18</sup> Øvre og nedre grense for fraværet er også basert på antagelser.

Tabell 5: Indirekte kostnader ved produktivitetstap i forbindelse med RGE

Beskrivelse	Parameternavn	Verdi	Kilde
<b>Produktivitetstap†</b>	cLossProd	1090 (872 – 1308)	(28)
<b>Sykefravær‡</b>			
- hjemme episode	absHome	2,5 (1,0 – 4,0)	antagelse
- legekonsultasjon	absOutVis	3,8 (1,2 – 6,4)	(30), antagelse
- sykehusinnleggelse	absHosp	3,8 (1,2 – 6,4)	(30)
- død	absDeath	absHosp+24	(31), antagelse
<b>Samfunnskostnader†</b>			
- hjemme episode	cSocHome	absHome*cLossProd	
- legekonsultasjon	cSocOutVis	absOutVis*cLossProd	
- sykehusinnleggelse	cSocHosp	absHosp*cLossProd	
- død	cSocDeath	absDeath*cLossProd	

† NOK

‡ antall dager

## Livskvalitet

I cost-utility analyser blir resultatet ofte presentert som inkrementell kostnad per vunnet QALY. QALYs består av to dimensjoner, i form av livskvaliteten<sup>19</sup> i en gitt helsetilstand og tidsperioden man befinner seg i denne tilstanden. Innvirkningen på livskvaliteten ved RGE er illustrert i tabell 6.

### Helserelatert livskvalitet

Måling av livskvalitet er mest hensiktsmessig når det baseres på generiske måleinstrumenter<sup>20</sup>, som måler flere dimensjoner ved sykdomsbildet, og gjør det mulig å sammenligne livskvalitet på tvers av diagnoser. Problemet ved å måle livskvaliteten ved RGE er hovedsakelig at måle metodene baserer seg på at pasientene besvarer forskjellige spørreskjema tilknyttet helsetilstanden, noe som ikke lar seg gjennomføre for aldersgruppen 0-5 år. Livskvalitetsmålene blir derfor basert på andres oppfatninger av helsetilstanden, det være seg for eksempel foreldre, fastleger eller spesialister i pediatri.

Det var svært lite data tilgjengelig når det gjelder livskvalitet i forbindelse med RGE. Vi fant kun en relevant studie, Martin et al. 2008 (32), og livskvalitetsdataene ble

<sup>19</sup> Verdi mellom 0 og 1, der 0 er død og 1 er "perfekt" helse

<sup>20</sup> F eks EQ-5D, SF-6D, 15D, HUI-II, HUI-III

derfor basert på denne studien. Studien målte verdier for livskvalitet ved tilfeller av RGE i primærhelsetjenesten og ved sykehusinnleggelse. Verdiene ble målt med EQ-5D<sup>21</sup> med fastleger og barneleger som proxy for pasientene. Studien rapporterte verdier på livskvalitet for aldersgruppene: 0-18 måneder og 18-60 måneder, med resultatet at livskvalitetstapet var større i aldersgruppen 18-60 måneder fordi disse barna har større mobilitet/er i stand til å gå. Vi valgte likevel å bruke samme verdier på livskvalitet for alle barn under 5 år, uavhengig av alder, dvs resultatene fra aldersgruppen 0-18 måneder. Denne beslutningen ble tatt på bakgrunn av etiske prinsipper. Dersom man skulle anta et større livskvalitetstap hos de eldre barna fordi de er i stand til å gå, antar man samtidig også at disse har høyere livskvalitet enn de yngre, noe som vil være meget vanskelig å rettfærdiggjøre. Vi valgte derfor å se bort fra påvirkning av RGE med hensyn på barnas mobilitet, og brukte vektene på livskvalitet som representerte de yngste barna. Det ble ikke tatt hensyn til livskvalitetstap for foreldre, og verdiene på livskvalitet i forbindelse asymptomatiske infeksjoner ble satt til å tilsvare livskvaliteten for friske barn, dvs 1.

Tabell 6: Vekter på helserelatert livskvalitet ved RGE

Helsetilstand	Livskvalitetsvekt	Parameternavn	Kilde
<b>Frisk</b>	1,0	uWell	
<b>RGE</b>			
- asymptomatisk	1,0	uWell	Antagelse
- hjemme episode	0,781 (0,678 – 0,884)	uRVnonHosp	(32)
- legekonsultasjon	0,781 (0,678 – 0,884)	uRVnonHosp	(32)
- sykehusinnleggelse	0,425 (0,330 – 0,520)	uRVhosp	(32)
<b>Død</b>	0	uDead	

#### Varighet av RGE

Varigheten av infeksjoner ble estimert på bakgrunn av sykehistorien ved RGE oppgitt i Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL), som opplyser at oppkast kan vare 1-2 døgn, mens diaré kan vare i 4-6 dager (8). Ut fra disse tallene antok vi at en hjemme episode med RGE varte i 4 (2 – 6) dager. Varigheten av RGE som krevde legekonsultasjon eller sykehusinnleggelse ble antatt å være den samme, dvs 6 (4 – 8) dager. Ved sykehusinnleggelse ble selve sykehusoppholdet antatt å utgjøre i gjennomsnitt 1,3 dager av infeksjonens totale varighet, basert på studien til Flem et al (10).

<sup>21</sup> Måler helserelatert livskvalitet i forbindelse med 5 dimensjoner: mobilitet, personlig stell, dagligdagse gjøremål, smerte/ubehag og angst/depresjon

Tabell 7: Varighet av RGE

Beskrivelse	Varighet (dager)	Parameter navn	Kilde
- hjemme episode	4 (2 – 6)	durHome	(8), antagelse
- legekonsultasjon	6 (4 – 8)	durOutVis	(8), antagelse
- sykehusinnleggelse	6 (4 – 8)	durHosp	(8), antagelse
- sykehusopphold	1,3	durInp	(10)

Ved å kombinere tallene fra tabell 6 og tabell 7, ble tap av QALY beregnet. Dette er presentert i tabell 8. Selve utregningen er vist i appendiks 4.

Tabell 8: Tap av QALY ved en episode av RGE

Beskrivelse	Verdi	Parameter navn
- hjemmeepisode	0,00240	disHome
- legekonsultasjon	0,00360	disOutVis
- sykehusinnleggelse	0,00487	disHosp

# Resultater

Resultatene fra analysene ble fremstilt separat, fra et helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv, med en antatt fødselskohort på 60 000 barn, som ble fulgt i 80 år. Det er imidlertid verdt å nevne at på grunn av forutsetningene brukt i modellen inntraff alle kostnader og helsemessige konsekvenser i løpet av de første 5 årene. Begrunnelsen for å følge kohorten i et livslangt perspektiv var å fange opp det totale tap av QALY ved eventuelle dødsfall på grunn av RGE.

## HELSETJENESTEPERSPEKTIV

De forventede totale kostnadene og helseeffektene fra et helsetjenesteperspektiv var henholdsvis NOK 20 280 000 og 1 470 830 QALYs for ingen vaksinerings, NOK 68 700 000 og 1 470 901 QALYs for vaksinasjon med Rotarix®, og NOK 71 5800 000 og 1 470 898 QALYs for vaksinasjon med Rotateq®. Dette ga en ICER på henholdsvis NOK 687 500 per vunnet QALY for Rotarix® og NOK 762 000 per vunnet QALY for Rotateq®, sammenlignet med ingen vaksinerings. Resultatene er avrundet i forhold til utregningene gjort i TreeAge, som opererer med flere desimaler. Kostnadene og helsegevinstene ble diskontert med diskonteringsrate på 4 % per år., og er presentert på individnivå i tabell 9. Vaksinerings med Rotarix® viste seg å være en dominerende behandlingsstrategi i forhold til vaksinerings med Rotateq®, med det menes at Rotarix® var forbundet med lavere kostnader og høyere effekt enn Rotateq®.

Tabell 9: Livsløpskostnader og helsegevinster per pasient ved behandlingsoalternativene for RGE

Behandlingsstrategi	Kostnad (NOK)	Inkrementell kostnad	Effekt (QALY)	Inkrementell effekt	ICER†
Ingen vaksine	338	-	24,514	-	-
Rotarix®	1 145	807	24,515	0,00117	687 500
Rotateq®	1 193	48	24,515	-0,00005	Dominert

† NOK per vunnet QALY

Når det gjelder redusert press på helsetjenesten i form av antall sykehusinnleggelseser som følge av vaksinerings, er dette presentert i tabell 10. Tabellen viser antall sykehusinnleggelseser for de to vaksinekandidatene, samt for en ikke-vaksinasjonsstrategi de fem første leveårene for en fødselskohort på 60 000 barn. Tabellen viser også kostnader relatert til å unngå en sykehusinnleggelse dersom man innfører vaksinasjon. På bakgrunn av insidens av sykehusinnleggelseser og effekt av vaksinene mot sykehusinnleggelseser, ble antall sykehusinnleggelsesene beregnet å utgjøre henholdsvis 900 ved ingen vaksinerings, 132 ved vaksinasjon med Rotarix® og 125 ved vaksinasjon med Rotateq®. Dette tilsvarer en kostnad per unngåtte sykehusinnleggelse på henholdsvis ca NOK 63 000 for Rotarix® og NOK 66 000 for Rotateq®.

Tabell 10: Antall sykehusinnleggelseser på grunn av RGE for en fødselskohort på 60 000 i løpet av de 5 første leveårene for de forskjellige behandlingsstrategiene

Behandlingsstrategi	Sykehusinnleggelseser	Kostnader	Kostnad per unngåtte sykehusinnleggelse ved vaksinerings
Ingen vaksine	900	20 304 000	-
Rotarix®	132	68 718 000	63 000
Rotateq®	125	71 570 000	66 000

## SAMFUNNSPERSPEKTIV

De forventede totale kostnadene og effektene fra et samfunnsperspektiv var henholdsvis NOK 84 180 000 og 1 470 830 QALYs for ingen vaksinerings, NOK 86 160 000 og 1 470 901 QALYs for vaksinasjon med Rotarix®, og NOK 91 200 000 og 1 470 898 QALYs for vaksinasjon med Rotateq®. Dette ga en ICER på henholdsvis NOK 27 500 per vunnet QALY for Rotarix® og NOK 104 000 per vunnet QALY for Rotateq®, sammenlignet med ingen vaksinerings. Kostnadene og helsegevinstene ble diskontert med diskonteringsrate på 4 % per år, og resultatene er presentert på individnivå i tabell 11. Også her var ble vaksinasjon med Rotateq® dominert av vaksinasjon med Rotarix®.

Tabell 11: Livsløpskostnader og helsegevinster per pasient ved behandlingsoalternativene ofr RGE

Behandlingsstrategi	Kostnad (NOK)	Inkrementell kostnad	Effekt (QALY)	Inkrementell effekt	ICER†
Ingen vaksine	1 403	-	24,515	-	0
Rotarix®	1 436	32	24,514	0,00117	27 500
Rotateq®	1 520	84	24,515	-0,00005	Dominert

† NOK per vunnet QALY

Når det gjelder foreldres sykefravær ved å følge kohorten fra 0-5 år, ble antall sykefraværsdager beregnet å utgjøre ca 62 500 uten vaksinerings, ca 17 000 ved vaksinasjon med Rotarix® og ca 19 000 ved vaksinasjon med Rotateq®. Dette tilsvarte en reduksjon i antall sykefraværsdager på henholdsvis, ca 73 % ved bruk av Rotarix® og ca 69 % ved bruk Rotateq® i forhold til ingen vaksinerings, i løpet av en 5-årsperiode.

---

## **BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER**

---

Ut fra dagens AUP på NOK 689,40 per dose Rotarix® ble de årlige budsjettmessige konsekvensene av å vaksinere en fødselskohort på 60 000 barn i Norge beregnet å utgjøre mellom NOK 80,5 mill og NOK 89,5 mill for Rotarix®, med en vaksinedekningsgrad på henholdsvis 90 og 100 %. For Rotateq® ble de samme kostnadene beregnet å utgjøre mellom NOK 83,5 mill og NOK 92,5 mill<sup>22</sup>.

I modellen ble det i baseline analysene antatt en prisreduksjon på 20 % per dose Rotarix® i forhold til dagens AUP. Kostnadene ble da beregnet å utgjøre mellom NOK 65,5 mill og NOK 73 mill for Rotarix®, og NOK 68,5 mill og NOK 76 mill for Rotateq®, per år.

De årlige budsjettmessige konsekvensene ble kun basert på vaksinepris og administreringskostnader. Administreringskostnadene var relatert til arbeidsbelastningen for helsestasjoner, når det gjelder planlegging, innkalling, informasjon, utførelse og registrering i SYSVAK i forbindelse med vaksinasjon.

---

<sup>22</sup> Antatt at pris på 3 doser Rotateq® tilsvarer 2 doser Rotarix®



---

## SENSITIVITETSANALYSER

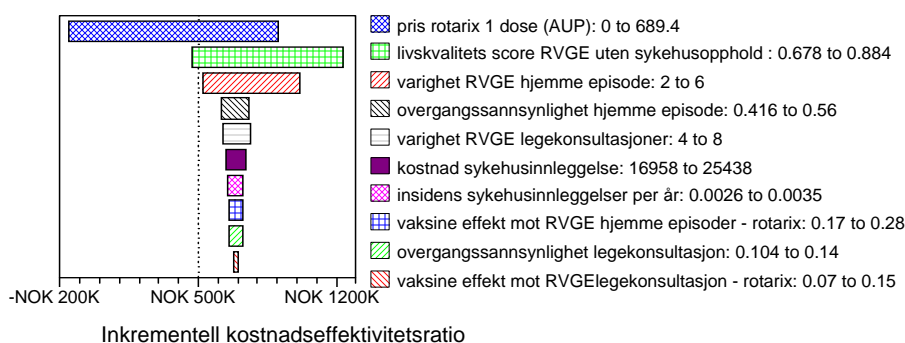
---

Vi utførte separate sensitivitetsanalyser avhengig av perspektivet på analysene, og det ble presentert tornado diagram og utført en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA). Tornado diagram er en grafisk fremstilling av enveis sensitivitetsanalyser<sup>23</sup>, som illustrerer i hvilken grad variablene har innvirkning på resultatet. PSA går ut på å erstatte variablene i modellen med sannsynlighetsfordelinger<sup>24</sup>, som det ”trekkes” fra når man kjører analysene<sup>25</sup>. På denne måten kan man ta hensyn til usikkerhetene i mange variabler samtidig, og man kan beregne sannsynligheten for at et alternativ er kostnadseffektivt under gitte betingelser. Enveis-sensitivitetsanalyser på parametre i modellen er presentert i appendiks 5.

### Helsetjenesteperspektiv

Tornado diagram med de 10 variablene som hadde størst innvirkning på resultatene, er vist i figur 6 og 7 for henholdsvis Rotarix® og Rotateq®. De horisontale ”stolpene” viser endringen av ICER når den enkelte variabelen varieres i forhold til en fastsatt øvre og nedre grense, mens alle andre variabler holdes konstant. Variablene med størst innflytelse på resultatet er representert med de bredeste ”stolpene”. Den vertikale linjen i figurene viser en ICER på NOK 500 000, som er den antatte terskelverdien for kostnadseffektive behandlinger i Norge.

Figur 6: Tornadodiagram Rotarix® vs ingen vaksine



Det var bare variabelen som representerte pris på vaksinen og variabelen som viste score på livskvalitets i forbindelse med RGE uten sykehusopphold som endret resultatet til å krysse terskelverdien på NOK 500 000 per vunnet QALY. Med andre

---

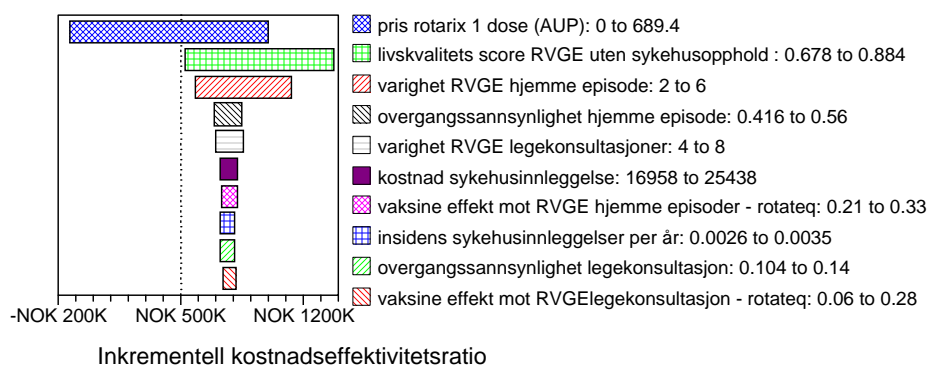
<sup>23</sup> Endrer en variabel, og holder alle andre konstante for å se den enkelte variabelens innvirkning på resultatet

<sup>24</sup> F eks normal, beta, gamma, lognormal osv

<sup>25</sup> Monte Carlo simulering

ord er det først og fremst reduksjon i vaksinepris som vil kunne gjøre vaksinen kostnadseffektivt sett fra et rent helsetjenesteperspektiv.

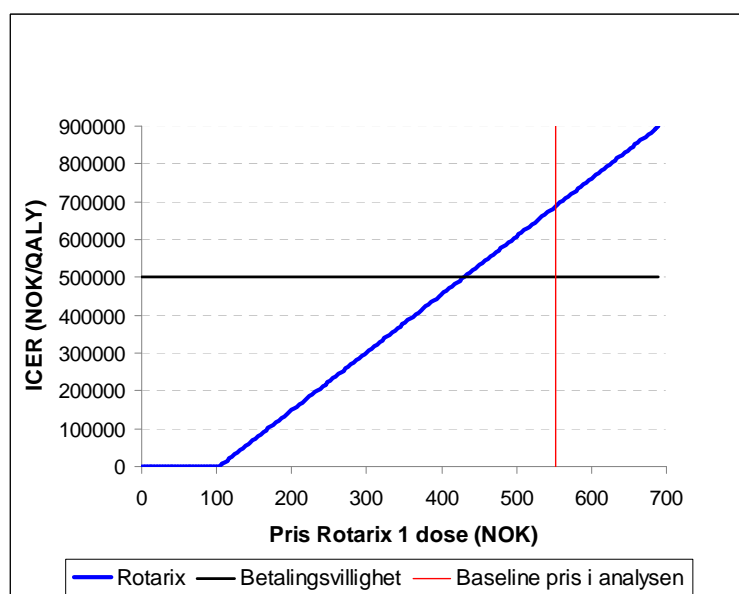
Figur 7: Tornadodiagram Rotateq® vs ingen vaksine



Resultatet av tornado diagrammet for Rotateq viste samsvar med tornado diagrammet for Rotarix på de fleste variablene, men det var bare variasjon i pris som fikk resultatet til krysse terskelverdien og gjøre vaksinen kostnadseffektiv i et helsetjenesteperspektiv.

Fordi prisen på vaksinen hadde størst innvirkning på resultatet av analysen, presenterte vi også enveis sensitivitetsanalysen av vaksinepris med hensyn på ICER i figur 8. Prisen ble variert fra 0 til dagens pris på NOK 689,40 per dose.

Figur 8: Enveis-sensitivitetsanalyse på vaksinepris i forhold til inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER).

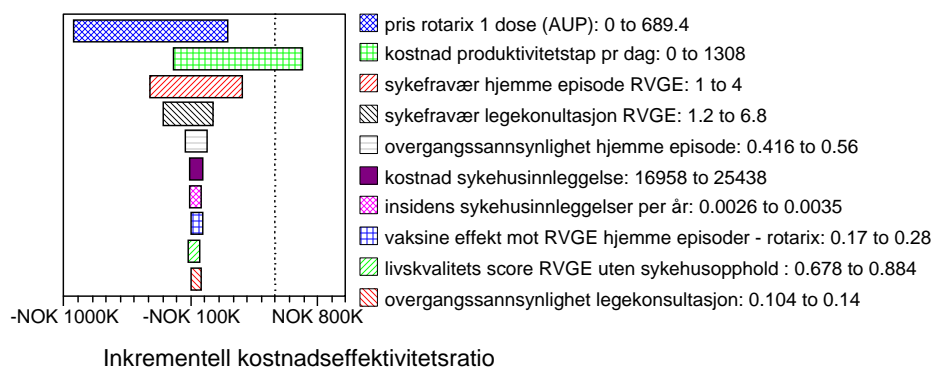


Linjen for betalingsvillighet viser terskelverdien på NOK 500 000 per vunnet QALY, mens den vertikale linjen viser prisen som er brukt i base-case analysen<sup>26</sup>. Den totale vaksineprisen for Rotateq® er antatt å tilsvare den totale vaksineprisen til Rotarix®, og er derfor ikke med i figuren. Figuren viser hva prisen per dose av Rotarix® må ligge på for å komme under terskelverdien for kostnadseffektivitet, dvs der linjen for Rotarix® krysser linjen for betalingsvilligheten. Dette tilsvarte en AUP på ca NOK 430 per dose for en dose av Rotarix®, som er en reduksjon på ca. 38 % i forhold til dagens pris. Figuren er noe misvisende der linjen for Rotarix® krysser x-aksen, dvs ved ca NOK 100 per dose. Ved en pris under dette vil man få en negativ ICER som impliserer at vaksinasjon med Rotarix® vil være dominant overfor et ikke-vaksinasjons alternativ.

## Samfunnsperspektiv

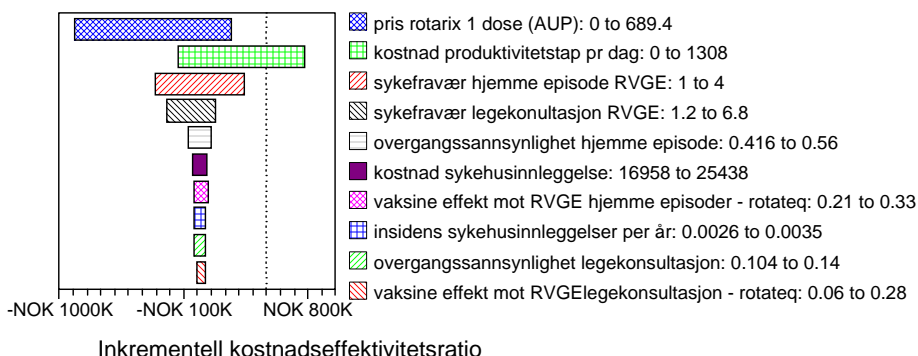
Tornado diagram med de 10 variablene som hadde størst innvirkning på resultatene fra et samfunnsperspektiv er vist i figur 9 og 10 for henholdsvis Rotarix® og Rotateq®. De vertikale linjene illustrerer også her terskelverdien på NOK 500 000 per vunnet QALY.

Figur 9: Tornadodiagram Rotarix® vs ingen vaksine



<sup>26</sup> En reduksjon på 20% av dagens AUP

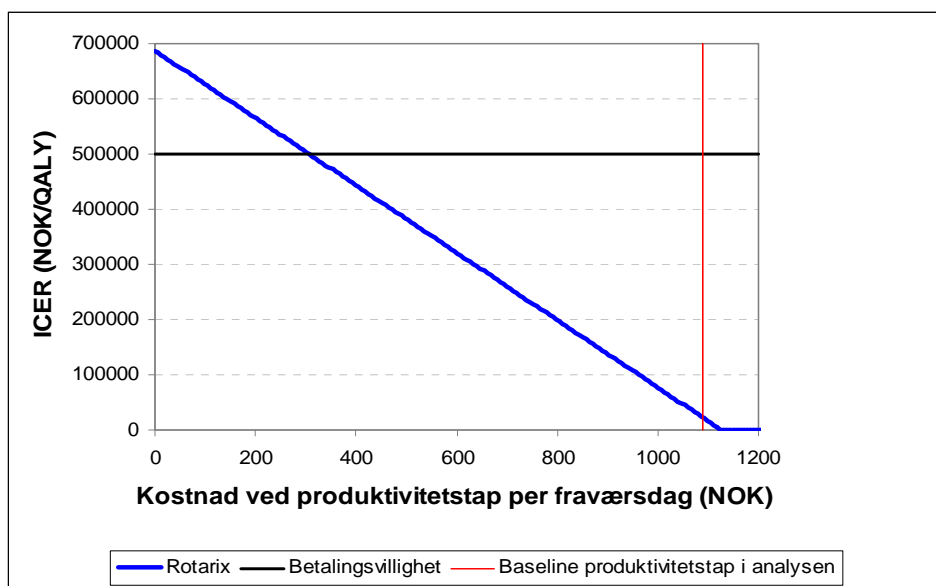
Figur 10: Tornadodiagram Rotateq® vs ingen vaksine



Tornado diagrammene viste samsvar mellom Rotarix® og Rotateq® når det gjelder hvilke variabler som i sterkeste grad påvirker resultatene. Diagrammene viste at det fra et samfunnsøkonomisk perspektiv kun er indirekte kostnadene per dag, i form av tapt produktivitetstap for samfunnet, som potensielt kan endre konklusjonen på analysen.

På grunn av at de indirekte kostnadene i forbindelse med produktivitetstap hadde stor innvirkning på resultatet ble det gjort en enveis sensitivitetsanalyse med hensyn på variabelen, cLossProd, som representerer gjennomsnittlig samfunnskostnad for produktivitetstapet ved en fraværsdag. Dette er illustrert i figur 11, der den horisontale linjen representerer terskelverdien på NOK 500 000 per vunnet QALY, og den vertikale linjen representerer baseline kostnaden for produktivitetstapet brukt i modellen, NOK 1090. Sensitivitetsanalysen viste at dersom den gjennomsnittlige kostnaden for produktivitetstapet per fraværsdag er over ca NOK 300, dvs der linjen for Rotarix® krysser linjen for betalingsvilligheten, vil dette føre til at kostnad per vunnet QALY for Rotarix® kommer under terskelverdien. Resultatene for Rotateq® er dominert av Rotarix® i analysen, og er derfor ikke med i figuren.

Figur 11: Enveis-sensitivitetsanalyse på kostnad av produktivitetstap i forhold til inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER)



Det er imidlertid verdt å merke seg at de samfunnsmessige kostnadene er forbundet med kostnaden av produktivitetstapet per fraværsdag og lengden på fraværet. Fra Tornado diagrammene ser vi at variabelen på lengden av sykefravær i forbindelse med hjemme episoder forbundet med RGE, samt RGE med påfølgende legekonsultasjon også har stor betydning på resultatet. Dette gjør at de samlede indirekte kostnadene får stor betydning for resultatet.

### Probabilistisk sensitivitetsanalyse

Parameterne i modellen ble tilpasset ulike sannsynlighetsfordelinger basert på standard referansemeter (33). Det ble brukt betafordelinger i forbindelse med overgangssannsynligheter, Log-Normal fordelinger i forbindelse med effekt av vaksine og livskvalitet, og gamma-fordelinger i forbindelse med kostnader. Parameterne med tilhørende fordelinger er oppsummert i appendiks 5. Monte Carlo simuleringen ble kjørt med 10 000 simuleringer, og resultatene ble presentert som scatterplot og akseptabilitetskurver (CEAC<sup>27</sup>) i figur 12-15.

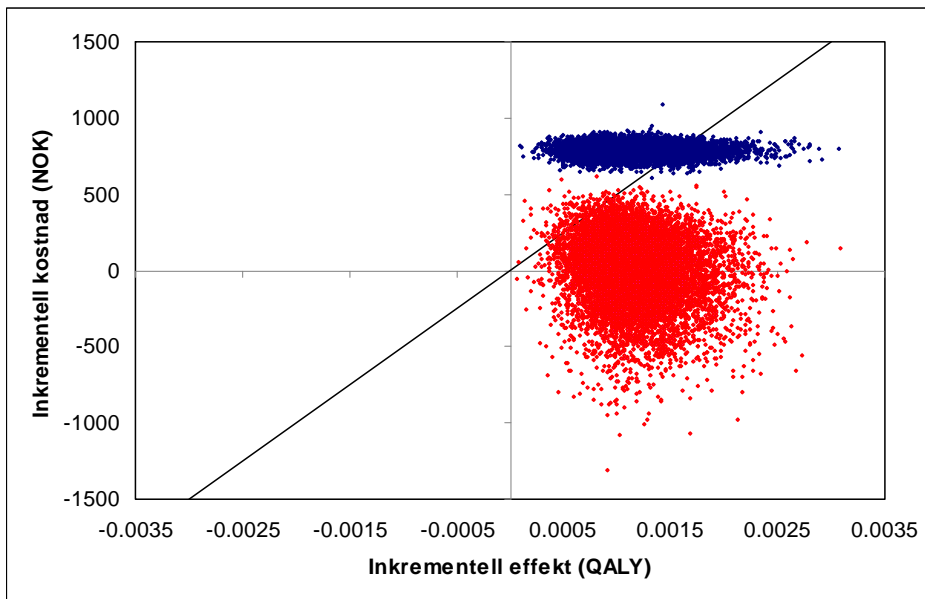
### Scatterplot

Scatterplottet i figur 12 og 13 viser inkrementell kostnad og inkrementell effekt som punkter i kost-effekt planet for hver enkelt simulering, fra henholdsvis et helsesektor perspektiv og et samfunnsperspektiv. Terskelverdien for betalingsvilligheten på NOK 500 000 for en vunnet QALY er vist som den diagonale linjen. Punktestimate-

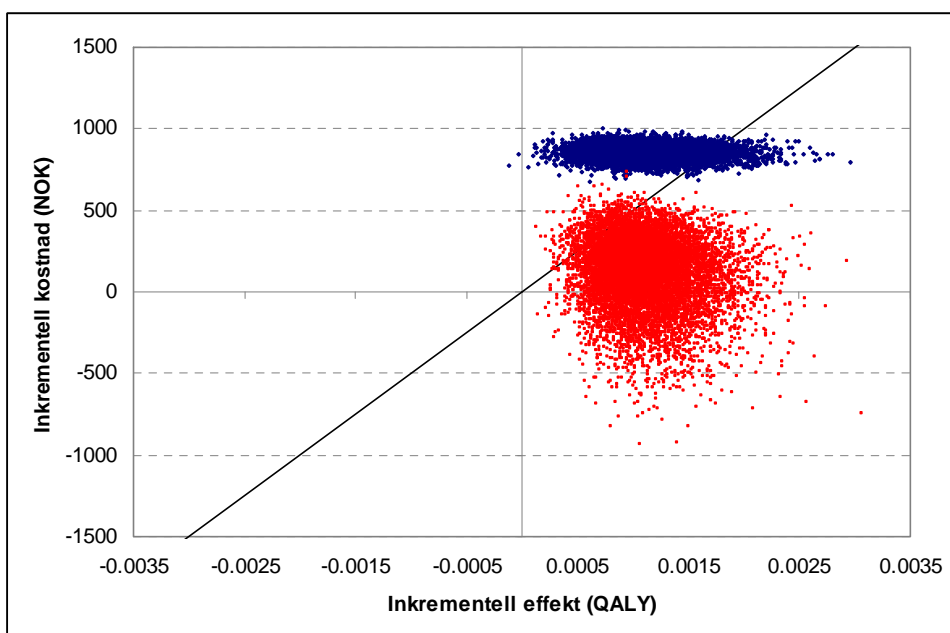
<sup>27</sup> Cost Effectiveness Acceptability Curves

ne til venstre/over linjen indikerer et ikke kostnadseffektivt resultat i forhold til betalingsvilligheten, mens punkttestimater til høyre/under linjen indikerer kostnadseffektivitet.

*Figur 12: Monte Carlo simulering; inkrementell kostnad og effekt av å erstatte en ikke-vaksinasjonsstrategi med Rotarix® ved 10 000 simuleringer fra helsetjenesteperspektiv (blå) og samfunnsperspektiv (rød). Terskelverdien på NOK 500 000 for betalingsvilligheten av en vunnet QALY er illustrert ved den diagonale linjen.*



*Figur 13: Monte Carlo simulering; inkrementell kostnad og effekt av å erstatte en ikke-vaksinasjonsstrategi med Rotateq® ved 10 000 simuleringer fra helsetjenesteperspektiv (blå) og samfunnsperspektiv (rød). Terskelverdien på NOK 500 000 for betalingsvilligheten av en vunnet QALY er illustrert ved den diagonale linjen.*

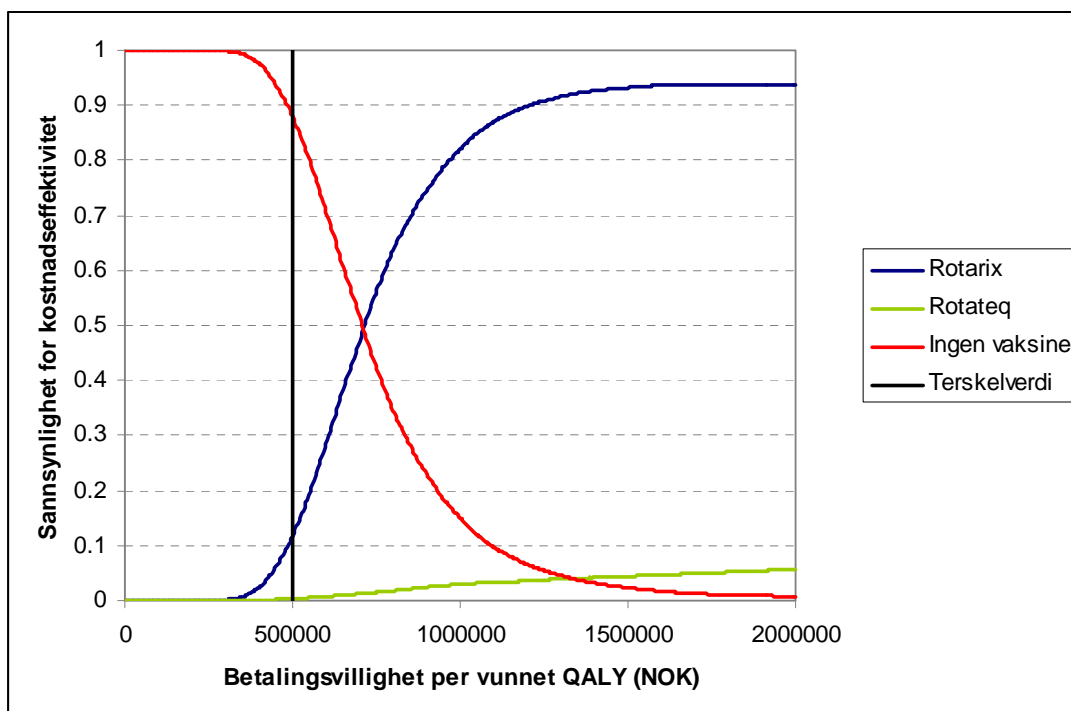


Figur 12 og 13 viser forskjellen i kostnadseffektivitet forbundet med analysens perspektiv. Fra et helsetjenesteperspektiv viste resultatene av Monte Carlo simuleringen at vaksinasjon med overveiende sannsynlighet ikke er kostnadseffektivt, fordi de fleste punkttestimatene ligger over terskelen for antatt betalingsvillighet på NOK 500 000 per QALY. Fra et samfunnsperspektiv viste derimot resultatene et motsatt resultat der de fleste punkttestimatene illustrerte at vaksinerings vil være kostnadseffektivt eller kostnadsbesparende for samfunnet. Punkttestimatene som ligger til høyre og under origo, representerer at vaksinerings vil være kostnadsbesparende (dominant) i forhold til ingen vaksinerings. Resultatene fra samfunnsperspektivet er imidlertid forbundet med større grad av usikkerhet, representert ved større spredning i punkttestimatene, noe som skyldes stor parameterusikkerhet når det gjelder verdien av sykefravær.

### Akseptabilitetskurver

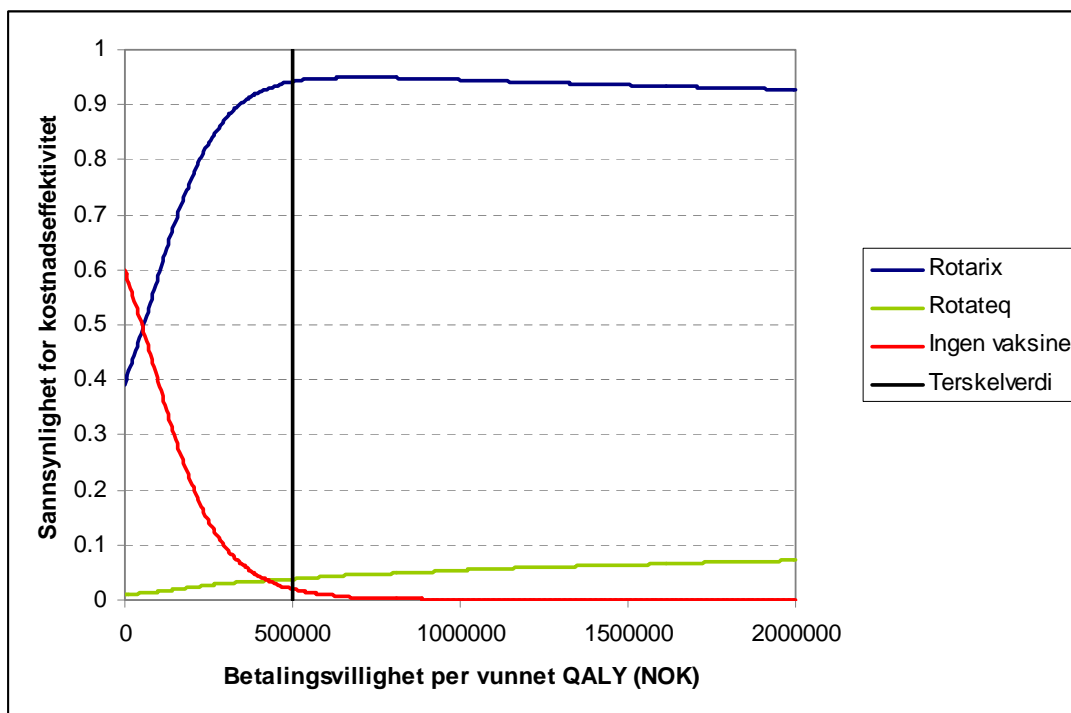
Kurvene i figur 14 og 15, viser sannsynligheten for at de forskjellige behandlingalternativene er kostnadseffektive når betalingsvilligheten per vunnet QALY endrer seg. Den vertikale linjen angir terskelverdien på NOK 500 000 per QALY som er i brukt i analysen.

Figur 14: Akseptabilitetskurve, helsetjenesteperspektiv, viser estimert sannsynlighet for kostnadseffektive intervensjoner ved forskjellige verdier for betalingsvilligheten av en vunnet QALY. Monte Carlo simulering med 10 000 simuleringer.



Figur 14 viste at når parameterne ble tilpasset de gitte fordelingene og sett fra et helsetjenesteperspektiv, var vaksinasjon med Rotarix® og Rotateq® de mest kostnadseffektive behandlingsoalternativene i henholdsvis 14 % og 2,5 % av simuleringene, ved betalingsvillighet på NOK 500 000 per vunnet QALY. Sannsynligheten for at en ikke-vaksinasjonsstrategi var det mest kostnadseffektive alternativet var på ca 86 %.

Figur 15: Akseptabilitetskurve, samfunnsperspektiv, viser estimert sannsynlighet for kostnadseffektive intervensjoner ved forskjellige verdier for betalingsvillighet av en vunnet QALY. Monte Carlo simulering med 10 000 simuleringer.



Figur 15 viser de samme sannsynlighetene sett fra et samfunnsperspektiv. Rotarix® var mest kostnadseffektivt i ca 94 % av simuleringene, mens sannsynlighetene for Rotateq® og ingen vaksinerings ville være kostnadseffektivt var på henholdsvis ca 4 % og ca 2 %. Sannsynligheten for at vaksinasjon med Rotarix® var kostnadsbesparende var på ca 39 %.



---

# Diskusjon

Denne rapporten presenterte resultatene av en cost-utility analyse av å inkludere vaksine mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Resultatene ble basert på en Markov beslutningsmodell som estimerte kostnadseffektiviteten av henholdsvis vaksinasjon med Rotarix® og Rotateq® sammenlignet med dagens ikke-vaksinasjonsstrategi. Resultatene ble presentert fra et helsetjenesteperspektiv og et tilnærmet samfunnsperspektiv og konklusjoner ble gjort med hensyn på en terskelverdi for kostnadseffektive intervensjoner på NOK 500 000 per vunnet QALY. Med utgangspunkt i de antagelsene og forutsetningene som er beskrevet, tydet resultatene på at det er liten sannsynlighet for at vaksiner (Rotarix® ca 14 %, Rotateq® ca 2,5 %) vil være kostnadseffektivt sett fra et helsetjenesteperspektiv, mens sett fra et samfunnsperspektiv vil vaksiner med stor sannsynlighet (Rotarix® ca 94 %, Rotateq® ca 4 %) ansees som kostnadseffektivt. Fra et samfunnsperspektiv er det en ikke ubetydelig mulighet/sannsynlighet for at Rotarix® også vil kunne være et kostnadsbesparende/dominant alternativ (sannsynlighet ca 39 %).

Det er imidlertid en rekke faktorer å ta hensyn til når man tolker resultatene. Ikke bare er resultatene i stor grad avhengig av perspektivet på analysen, men også hvilke forutsetninger som ligger til grunn for modellen, hva slags parametere som inngår i modellen og usikkerheten i de ulike parameterne påvirker resultatene i stor grad. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet.

Resultatene i rapporten er i stor grad avhengig av hvilket perspektiv analysene utføres i, og resultatene er presentert separat fra både et helsetjenesteperspektiv og et tilnærmet samfunnsperspektiv. Når det gjelder diskontering av helsegevinster er dette ikke tatt med i sensitivitetsanalysene, og analysene er gjort etter finansdepartementets anbefalinger om en diskonteringsrate på 4 % per år for både kostnader og helsegevinster (19). Det er imidlertid lite trolig at endringer i diskonteringsraten for helsegevinstene ville hatt stor påvirkning på resultatene i denne analysen, på grunn av den lave dødeligheten av RGE i Norge.

Det er ikke gjort studier som direkte sammenligninger vaksine effekt (VE) av Rotarix® mot Rotateq®. Effekten av vaksinene som er brukt i modellen er forholdsvis like, og er basert på de respektive vaksinenes sammenligning med placebo, og er derfor indirekte sammenligninger. Dette gjør det problematisk å konkludere med at en vaksine er mer effektiv enn den andre, da studiene som omhandler effekten av

vaksinene er gjort på forskjellige premisser. Det er foreløpig ikke fastsatt noen pris per dose for Rotateq® i Norge, så det ble antatt at prisen for 3 doser Rotateq® tilsvarte prisen på 2 doser Rotarix®. Grunnen til at Rotarix® tilsynelatende ser ut som det mest kostnadseffektive alternativet er at det er høyere administrasjonskostnadene knyttet til Rotateq® sammenlignet med Rotarix® på grunn av at vaksinen krever flere doser. På grunn av dette er det viktig at analysens resultater på kostnadseffektivitet som direkte sammenligner Rotarix® med Rotateq® (figur 14 og 15) må tolkes med forsiktighet.

Fra et samfunnsøkonomisk perspektiv er det overveiende sannsynlig at innføring av generell rotavirusvaksinering er kostnadseffektivt. Denne rapporten kan imidlertid ikke umiddelbart gi svar på hvilken av de to vaksinekandidatene som eventuelt bør velges av bevilgende myndigheter. Dette spørsmålet må besvares når resultatet fra eventuelle anbudsrunder foreligger, og endelige vaksinepriser er kjent.

---

## **SVAKHETER VED ANALYSEN**

---

Under utviklingen av modellen ble det gjort noen forenklinger og begrensninger som kan ha overestimert de inkrementelle kostnadseffektivitetsratioene (ICER) ved vaksinering:

- 1) Det ble ikke tatt hensyn til eventuell flokkimmunitet av vaksine, noe som kan ha potensiell positiv effekt på effekten av vaksinene. Mangel på data i tillegg til at dette krever en mer kompleks dynamisk modellstruktur gjorde at dette ikke ble tatt med i analysen. Effekten av vaksinene er likevel såpass høy at dette lite trolig vil kunne endre konklusjonene.
- 2) Det ble antatt at alle barn har gjennomgått minst en rotavirusinfeksjon før 5-årsalderen, og at gjennomgått RGE gir full immunitet mot en eventuell påfølgende RGE, uavhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad. Disse antagelsene ble tatt på bakgrunn av en studie gjort av Velazquez et al. (11). Muligheten for at barn får flere påfølgende rotavirusinfeksjoner før de er 5 år er imidlertid tilstede, og dersom dette er et stort antall vil dette kunne være fordelaktig for en vaksinasjonsstrategi. De epidemiologiske data vi hadde tilgang til tillot derimot ikke å skille mellom førstegangs og påfølgende infeksjoner. Naturlig gjennomgåtte rotavirusinfeksjoner har vist seg å gi høy beskyttelse mot påfølgende infeksjoner, og da spesielt alvorlige infeksjoner (11), og det ble derfor antatt 100 % beskyttelse mot reinfeksjoner.
- 3) Det ble ikke tatt hensyn til sykehusinfeksjoner<sup>28</sup> av rotavirus, noe som vil utgjøre en belastning for helsesektoren i form av lengre sykehusopphold og

---

<sup>28</sup> Sykehusinfeksjon av rotavirus vil si at barn innlagt pga av andre diagnoser pådrar rotavirusinfeksjon under sykehusoppholdet.

også utgjøre en risiko for potensielt sårbare barn som er innlagt på sykehus med andre diagnoser. Kostnaden av sykehusinnleggelser i analysen ble kun basert på DRG 184A, som er forbundet med kompliserende forhold ved gastroenteritt som for eksempel dehydrering. DRG 184B, som også er forbundet med gastroenteritt, men uten kompliserende forhold har en kostnadsvekt som er ca halvparten av DRG 184A. I en svensk analyse brukte de gjennomsnittet av disse DRG'ene for å estimere kostnadene ved sykehusinnleggelser for RGE (30). Det er derfor mulig at kostnaden brukt for sykehusinnleggelse er noe overvurdert i denne analysen, men det kan muligens veie opp for noe av kostnadene relatert til sykehusinfeksjoner på grunn av RGE, som ble utelatt på grunn av mangel på data. Helseeffekter relatert til sykehusinfeksjoner er imidlertid helt utelatt.

- 4) Det ble heller ikke tatt hensyn til sesongvariasjonene av RGE. Den typiske sesongvariasjonen til rotavirusinfeksjoner sammenfaller med sesongvariasjonene til andre virusinfeksjoner som respiratorisk syncytialt virus (RSV) og influensa, og vil derfor utøve et ekstra press på helsesektoren i disse periodene.

Likeledes er det foretatt modellmessige forenklinger og begrensninger som kan ha underestimert de inkrementelle kostnadseffektivitetsratioene (ICER) ved vaksinerings:

- Det ble ikke tatt hensyn til eventuelle bivirkninger av vaksinene. Selv om bivirkningene, og da spesielt i forbindelse med tarminvaginasjon, er nøye undersøkt i store RCT'er og under overvåkning i land som har innført vaksinasjon, er det likevel mulighet for at det kan være alvorlige bivirkninger relatert til vaksinene. Siden det er så lav dødelighet av RGE i Norge, vil eventuelle alvorlige bivirkninger av vaksinasjon med potensiell dødelig utgang ha store konsekvenser selv om de er ekstremt sjeldne. "
- 2) Det ble ikke tatt hensyn til at vaksinenes effekt svekkes over tid. Det ble brukt data på effekt av vaksine som varierte i oppfølgingstid fra 1 til 2 år. Fra studiene som hadde oppfølgingstid på 2 år brukte vi den kombinerte effekten for det første og det andre året. Studiene viste at effekten av vaksinen var noe dårligere det andre året (21). Det ble likevel sett bort fra svekkelse i vaksineeffekt på grunn av at effekten av vaksinene fortsatt var høy etter 2 år, og at de fleste tilfellene (over 70 %) av RGE skjer hos barn under 2 år.
- 3) Det ble ikke tatt hensyn til eventuelle variasjoner av sirkulerende rotavirus-stammer. Effekten av vaksinene er hovedsakelig basert på beskyttelsen mot de vanligste virusstammene. Dersom innføringen av vaksine fører til et

typeskift hos viruset til at andre rotavirus-stammer overtar kan effekten av vaksinene være overvurdert i denne analysen.

I helseøkonomiske evalueringer skal man optimalt sett inkludere alle relevante kostnader avhengig av perspektiv. I denne rapporten er det utelatt kostnadskomponenter, som for eksempel transportkostnader knyttet til sykehusinnleggelser og kostnader knyttet til diagnostisering av RGE hos fastleger, som vil kunne påvirke ICER. Vi mener likevel at de utelatte kostnadene vil være små i forhold til de kostnadene som er inkludert i analysene, og at det derfor er liten sannsynlighet for at disse vil kunne endre konklusjonene i rapporten.

En viktig metodisk svakhet med denne analysen er knyttet til bruken av QALY som mål på helseeffekter av RGE. Livskvalitetsvektene brukt for å beregne QALY baseres ofte på generiske måleinstrumenter som fanger opp flere dimensjoner i et sykdomsbilde. Disse måleinstrumentene baserer seg på spørreskjemaer, og er derfor i utgangspunktet dårlig egnet for å måle livskvalitet hos små barn. I tillegg er det lite tilgjengelig litteratur som omhandler dette i forbindelse med RGE. Flere CUA'er gjort i europeiske land har basert seg på en undersøkelse gjort i Canada, som brukte foreldres vurderinger av VAS (Visual Analogue Scale) og HUI2 for å beregne livskvaliteten hos rotavirus-positive barn. Denne undersøkelsen er kun publisert som poster, og skiller ikke mellom livskvalitet i forhold til alvorlighetsgraden av infeksjonen. Vi brukte i stedet en publisert studie, Martin et al. 2008 (32), fra Storbritannia som estimerte livskvalitetsvekter ved bruk av EQ-5D der fastleger og barneleger vurderte helsetilstandene for barna. I tillegg til at barna selv ikke er i stand til å besvare spørsmål om sin egen helse er også de 5 dimensjonene brukt i EQ-5D, lite egnet for beskrive livskvaliteten hos små barn da de er knyttet til: 1) mobilitet, 2) personlig stell, 3) dagligdagse gjøremål, 4) smerte/ubehag og 5) angst/depresjon. Hos de minste barna ser man at flere dimensjonene er lite egnet som mål for livskvalitet hos små barn. Dette har stor betydning når man vet at ca 70 % av tilfellene av RGE skjer hos barn under 2 år (10). Studien til Martin et al justerte imidlertid resultatene ved at mobilitet og personlig stell ikke hadde innflytelse på livskvaliteten. Problemene knyttet til selvrapportering og irrelevante helsedimensjoner stiller derfor store spørsmålsteget både ved reliabiliteten og validiteten av å bruke EQ-5D som instrument for å måle livskvalitet hos små barn. I tillegg har EQ-5D vært kritisert for å inflatere helsegevinsten, og det ville derfor vært interessant å sammenligne resultatene i studien til Martin et al., med andre studier som bruker andre livskvalitetsinstrumenter. Det er dessverre lite tilgjengelig dokumentasjon på dette området, men det er viktig å være klar over usikkerhetene knyttet til målingen av livskvalitet i denne rapporten siden sensitivitetsanalysene viste hvor stor innvirkning denne parameteren har på resultatene i analysene. Når det gjelder studien til Martin et al. er denne utført av GSK, og er derfor forbundet med interessekonflikter siden GSK også har vaksinen Rotarix®.

Selv om det er svakheter forbundet med målingen av QALY-vektene valgte vi likevel å gjøre en CUA. I vestlige land er mortaliteten av RGE generelt veldig lav, og det er derfor avgjørende å fange opp helseeffekter assosiert med redusert morbiditet som følge av vaksinasjon. Ved å bruke QALY som effektmål oppnår man dette, og selv om det er usikkerhet knyttet til målemetodene er det tilsynelatende det beste alternativet. Bruken av QALY gjør det også mulig å sammenligne resultater av økonomiske evalueringer på tvers av diagnoser. På grunn av usikkerhetene ble resultatene i analysen også supplert med å presentere kostnader per unngåtte sykehusinnleggelse og reduksjon i sykefravær som følge av vaksinerings.

Flere økonomiske evalueringer inkluderer QALY-tap for foreldre i tillegg til barna. Vi valgte å se bort fra dette, selv om de negative eksterne effektene av RGE kan være betydelige for foreldrene. Det er ikke vanlig praksis å inkludere pårørendes QALY-tap i CUA, og dette problemet kan kanskje bedre la seg undersøkes med andre analysemetoder, som for eksempel betalingsviljestudier.

---

## VURDERINGER AV USIKKERHETENE I PARAMETERE

---

Som beskrevet i sensitivitetsanalysene er analysen beheftet med usikkerheter i alle variablene som inngår i modellen, og resultatene er derfor forbundet med variasjonene i alle disse variablene. Tornado diagrammene viste følsomheten av resultatene på ulike variabler brukt i modellen, der noen variabler har større innflytelse enn andre.

Sensitivitetsanalysene viste at prisen på vaksinen hadde stor innflytelse på resultatene da den ble variert fra NOK 0 til dagens pris på NOK 689,40 per dose Rotarix®. Selv om prisen i seg selv ikke er noen usikkerhet etter eventuelle anbudsrunder og forhandlinger, ble dette gjort for å illustrere at prisfastsettelsen på vaksinen vil være avgjørende for kostnadseffektiviteten. Perspektivet på analysen hadde også stor innvirkning på hvilke variabler som påvirket resultatene mest. Fra helsetjenesteteperspektivet var det usikkerhetene i variabler tilknyttet tap av QALY i forbindelse med RGE som var av størst betydning foruten prisen på vaksinen. Dette dreier seg om både usikkerheten i selve livskvalitetsvekten ved RGE og varigheten av sykdommen<sup>29</sup>. Siden det er antatt at alle barn gjennomgår RGE før 5-årsalderen, og at insidensen for alvorlige tilfeller<sup>30</sup> er lav, betyr det at livskvalitetsvekter og varighet ved mindre alvorlige infeksjoner har vesentlig innvirkning på resultatet. Med tanke på at instrumentene for å måle disse vektene ikke er beregnet på små barn, og at det er lite spesifikke data på varigheten av RGE gjør dette at det er store usikkerheter knyttet til resultatene av analysen. Flere økonomiske evalueringer fra andre land baserer seg på estimat for tap av QALY i forbindelse med RGE på 0,0022, hentet fra en kanadisk undersøkelse presentert på en konferanse i 2006 (34). Dette estimatet er la-

---

<sup>29</sup> Dvs varigheten av redusert livskvalitet i forbindelse med RVGE

<sup>30</sup> Dvs sykehusinnleggelser

vere enn QALY-tapet brukt i denne rapporten som baserer seg på studien til Martin et al. (32). Estimerer på tap av QALY i denne analysen varierte fra 0,0024 til 0,0048 avhengig av alvorlighetsgraden, noe som favoriserer kostnadseffektivitetsratioen av vaksinasjon i forhold til de andre studiene. Flere andre studier har derimot også inkludert QALY tap hos foreldre i tillegg til barna i analysene. Vi valgte å ikke ta med dette fordi det ikke er vanlig praksis i helseøkonomiske evalueringer å inkludere QALY-tap hos pårørende.

Når det gjelder resultatene fra et samfunnsperspektiv er det variablene knyttet til de indirekte kostnadene som hadde størst innflytelse på resultatene. Også dette er knyttet til usikkerheter i flere variabler, som produktivitetstap per sykefraværsvardag og lengden på sykefravær i forbindelse med RGE. Vi fant ingen studier som dokumenterte sykefravær i Norge på grunn av RGE, men gjorde antagelser basert på en svensk studie (30). Når det gjelder kostnader relatert til produktivitetstapet av en tapt arbeidsdag, baserte vi oss på en SINTEF rapport om økonomiske konsekvenser av sykefravær (28). Det er imidlertid usikkerhet i verdiene brukt for begge disse variablene, noe som gjør at det også er betydelige usikkerheter forbundet med resultatene.

Generelt, fra begge perspektiver, kan det derfor konkluderes med at de variablene med størst innvirkning på kostnadseffektiviteten også er de variablene som det er knyttet størst usikkerhet til. På bakgrunn av dette vil det være viktig med mer presise data på tap av livskvalitet i forbindelse med RGE, og samfunnsmessige kostnader ved produktivitetstap for å oppnå større grad av sikkerhet i resultatene. Resultatene fra begge perspektivene var også sensitive i forhold til andelen av tilfeller av RGE som ikke hadde behov for medisinsk hjelp. Bedre kartlegging av disse tilfellene vil derfor også ha positiv effekt på sikkerheten i resultatene.

Når man skal tolke resultatene av helseøkonomiske evalueringer, i form av CUA, på generell basis er det to aspekter som er helt avgjørende for konklusjonene i analysene. Dette er knyttet til betalingsvilligheten per vunnet QALY og hvilket perspektiv man bruker i analysen. Per i dag finnes det ingen eksplisitt terskelverdi som definerer kostnadseffektive behandlingsstrategier, så vi brukte NOK 500 000 per vunnet QALY som anslag på denne terskelverdien. Resultatene ble valgt å presenteres både fra et helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv.

På bakgrunn av usikkerhetene i variablene som er brukt i modellen vil det vært hensiktsmessig med sikrere data på aspekter knyttet til tap av QALY ved RGE, sykefravær hos foreldre og insidens av mindre alvorlige tilfeller av RGE<sup>31</sup>. Mer forskning og bedre dokumentasjon av disse variablene vil gi større sikkerhet av resultatene i analysen.

---

<sup>31</sup> Disse er beregnet ut fra insidensen av sykehusinnleggelser relatert til RGE ved at 1 sykehusinnleggelse tilsvarer 4 legekonsultasjoner, og at 1 legkonsultasjon tilsvarer 8 hjemmeepisoder (10).

---

## **HELSEØKONOMISKE EVALUERINGER FRA ANDRE LAND**

---

Kostnadseffektiviteten av å innføre vaksine mot rotavirus er undersøkt i en rekke land verden over. Vi valgte derfor å presentere helseøkonomiske evalueringer som er foretatt i andre høyinntektsland. På tilsvarende måte som det ble søkt etter studier som dokumenterte effekten av rotavirus vaksiner, søkte vi etter publikasjoner av økonomiske evalueringer av å innføre vaksine mot RGE. Vi valgte å kun inkludere cost-utility analyser fra andre høyinntektsland. Søkestrategi og inklusjonskriterier er vedlagt i appendiks 6. Studiene er oppsummert i tabell 12.

Tabell 12: Økonomiske evalueringer fra andre land

<b>Studie</b>	<b>Land</b>	<b>Perspektiv</b>	<b>Resultat i kostnad per vunnet QALY†</b>
Bilcke 2007, (35)	Belgia	Helsetjeneste og samfunn	<i>Helsetjeneste:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= €50 024</li> <li>• Rotateq= €68 321</li> </ul> <i>Samfunn:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= dominant‡</li> <li>• Rotateq= €29 618</li> </ul>
Goosens 2007 (36)	Nederland	Samfunn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= € 21 900 to € 35 076</li> </ul>
Newall 2007 (37)	Australia	Helsetjeneste og samfunn	<i>Helsetjeneste:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= \$60 073‡</li> <li>• Rotateq= \$67 681‡</li> </ul> <i>Samfunn:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= dominant‡</li> <li>• Rotateq=dominant‡</li> </ul>
Melliez 2007 (38)	Frankrike	Helsetjeneste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= €98 000</li> <li>• Rotateq= €151 000</li> </ul>
Jit 2007 (39)	Eng-land/Wales	Helsetjeneste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= £61 000</li> <li>• Rotateq= £79 900</li> </ul>
Standaert 2008 (40)	Italia	Helsetjeneste og samfunn	<i>Helsetjeneste:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= €14 829</li> </ul> <i>Samfunn:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= dominant‡</li> </ul>
Martin 2009 (41)	Storbritan-nia	Helsetjeneste og samfunn	<i>Helsetjeneste:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= £23 298</li> </ul> <i>Samfunn:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= £11 459</li> </ul>
Standaert 2009 (42)	Frankrike	”Begrenset” samfunn°	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotarix= €44 583</li> </ul>

† sammenlignet med ingen vaksinerings

‡ kostnadsbesparende, dvs lavere kostnad og høyere helsegevinst enn komparator

≠ Australske dollar

° kostnader ved egenandeler inkludert, men indirekte kostnader ved produktivitetstap utelatt



Det er også gjort en økonomisk evaluering av vaksinasjon mot rotavirus i Finland (43). Denne studien er kun publisert som et abstract, men var en del av beslutningsgrunnlaget som ble brukt da Finland bestemte seg for å begynne vaksinerings av finske barn fra september 2009 (44).

Det er store forskjeller i organisering og kostnader i helsevesenet mellom ulike land, og i tillegg er analysene utført med forskjellige modeller og med ulike antagelser. Det er derfor store forskjeller i resultatene, og resultatene kan ikke brukes til direkte sammenligninger med vår analyse fra Norge. Det finnes heller ingen felles terskelverdi for betalingsvilligheten per vunnet QALY, så konklusjoner om kostnadseffektivitet vil også variere mellom ulike land. Man ser likevel at ved å inkludere indirekte kostnader i form av produktivitetstap, vil resultatet bli mer kostnadseffektivt for vaksinasjonsalternativet. Ofte vil konklusjonen også tendere mot at vaksinasjon er en kostnadsbesparende strategi når de indirekte kostnadene inkluderes.

---

# Konklusjon

Vaksine mot rotavirus er et effektivt tiltak for å redusere sykdomsbyrden av RGE, men er også forbundet med betydelige kostnader. Konklusjonen av kostnadseffektiviteten av å innføre vaksinasjon mot RGE er basert på en terskelverdi for betalingsvilligheten per vunnet QALY på NOK 500 000. Med de antagelsene som ble gjort for modellen er det lite trolig at vaksinasjon vil være kostnadseffektivt sett fra et helse-tjenesteperspektiv, uten en betydelig reduksjon i vaksinepris (ca 14 % sannsynlighet for vaksinasjon med Rotarix® og ca 2,5 % for vaksinasjon med Rotateq®). Ved å gjøre analysen fra et tilnærmet samfunnsperspektiv, der indirekte kostnader av produktivitetstap på grunn foreldres fravær fra jobb ble inkludert, endret konklusjonen seg til at vaksinering med stor sannsynlighet vil være kostnadseffektivt for samfunnet (Rotarix®: ca 94 % og Rotateq®: ca 4 %). Fra et samfunnsperspektiv viste resultatene at vaksinering med en sannsynlighet på ca 39 % også kan være kostnadsbesparende for samfunnet.

Rapporten gir ikke entydig svar på hvilken av de to vaksinekandidatene som eventuelt bør foretrekkes. Dette kan imidlertid lettere gis svar på så snart utfallet av eventuelle anbudskonkurranser foreligger.

---

# Referanser

1. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12(2):304-6.
2. McCormack PL, Keam SJ. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis. *Paediatr Drugs* 2009;11(1):75-88.
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;354(1):11-22.
4. Forster J, Guarino A, Perez N, Moraga F, Roman E, Mory O, et al. Hospital-Based Surveillance to Estimate the Burden of Rotavirus Gastroenteritis Among European Children Younger Than 5 Years of Age. *Pediatrics* 2009;123(3):e393-e400.
5. 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;354(1):23-33.
6. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998;4(4):561-70.
7. Grimwood K, Buttery JP. Clinical update: rotavirus gastroenteritis and its prevention. *Lancet* 2007;370(9584):302-4.
8. Norsk Elektronisk Legehåndbok. [www.legehandboka.no](http://www.legehandboka.no). Tilgjengelig fra: [www.legehandboka.no](http://www.legehandboka.no).
9. World Health Organization. Rotavirus. World Health Organization. Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/nuvi/rotavirus/en/>.
10. Flem E, Vainio K, Dollner H, Midgaard C, Bosse FJ, Rognlien AG, et al. Rotavirus gastroenteritis in Norway: Analysis of prospective surveillance and hospital registry data. *Scand J Infect Dis* 2009;1-7.
11. 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;335(14):1022-8.
12. Velazquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(3 Suppl):S54-S56.
13. Statens legemiddelverk. SPC Rotarix. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_80333.aspx?SearchID=3d7eb3af-1c89-4710-99d8-2a01589a2ca9](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=3d7eb3af-1c89-4710-99d8-2a01589a2ca9).

14. Merck. Rotateq. Tilgjengelig fra:  
[http://www.merckvaccines.com/rotateqProductPage\\_frmst.html](http://www.merckvaccines.com/rotateqProductPage_frmst.html).
15. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third. Oxford University Press; 2005.
16. Helsedirektoratet. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. 2007.
17. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning - Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006.
18. Statistisk sentralbyrå. Forventet levealder nok en gang rekordhøy. Statistisk sentralbyrå. Tilgjengelig fra:  
<http://www.ssb.no/vis/emner/02/02/10/dode/main.html>.
19. Finansdepartementet. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. 2005.
20. 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;23(10):937-43.
21. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, 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(9601):1757-63.
22. Vesikari T, Itzler R, Matson DO, Santosham M, Christie CD, Coia M, et al. Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). *Int J Infect Dis* 2007;11 Suppl 2:S29-S35.
23. Johansen K, Hedlund KO, Zwegberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. *Scand J Infect Dis* 2008;40(11-12):958-64.
24. The Pediatric ROTavirus European ComitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;134(5):908-16.
25. Statistisk sentralbyrå. Heltidsansatte i helseforetak. Statistisk sentralbyrå. Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/06/05/lonnstasyk/tab-2009-03-13-02.html>.
26. Den norske legeforening. Fastlegetariffen - Normaltariffen For allmennleger i fastlegeordningen og i legevakt. 2008.
27. Sosial- og helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2008.
28. Hem KG. Økonomiske konsekvenser av sykefravær. 2000.
29. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der WM. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007;195 Suppl 1:S36-S44.
30. Bergman A, Young C, Miadi-Fargier H, Gothefors L. [Health care and society have to pay a high price for rotavirus infections in children. A Swedish descriptive cost analysis study]. *Lakartidningen* 2008;105(16):1186-91.
31. Fornyings- og administrasjonsdepartementet. Statens personallhåndbok 2009. 2009.

32. Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ* 2008;11(3):471-84.
33. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006.
34. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine* 2009;
35. Bilcke J, Beutels P, De Smet F, Hanquet G, Van Ranst M, Van Damme P. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants.: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007.
36. Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hovels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26(8):1118-27.
37. Newall AT, Beutels P, Macartney K, Wood J, Macintyre CR. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine* 2007;25(52):8851-60.
38. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* 2008;26(5):706-15.
39. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* 2007;25(20):3971-9.
40. Standaert B, Marocco A, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lopalco PL, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination with Rix4414 in Italy. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2008;10(1):23-35.
41. Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. *Vaccine* 2009;27(33):4520-8.
42. Standaert B, Perez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy* 2008;6(4):199-216.
43. Salo H, Ollgren J, Linna M, Sintonen H, Kilpi T. Economic evaluation of rotavirus vaccination in Finland. *Eur J Public Health* 2007;17(suppl\_2):210-1.
44. Nohynek H, Salo H, Renko M, Leino T. Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in September 2009. *Euro Surveill* 2009;14(35)

---

# Appendiks

---

## APPENDIKS 1: SØKESTRATEGI – EFFEKT AV VAKSINER

---

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE
- EMBASE

*Litteratursøk i EMBASE:*

<b>Index</b>	<b>Searches</b>	<b>Results</b>
<b>1</b>	exp Rotavirus/	6159
<b>2</b>	rotavirus.mp.	7361
<b>3</b>	1 or 2	7361
<b>4</b>	Vaccine/	15421
<b>5</b>	vaccin*.mp.	154396
<b>6</b>	4 or 5	154396
<b>7</b>	6 and 3	2258
<b>8</b>	exp rotavirus vaccine/	1441
<b>9</b>	rotavirus vaccine.mp.	1601
<b>10</b>	8 or 9	1601
<b>11</b>	rotarix.mp.	272
<b>12</b>	rotateq.mp.	268
<b>13</b>	"WC-3".mp.	9
<b>14</b>	"Rix 4414".mp.	29
<b>15</b>	or/11-14	349
<b>16</b>	7 or 15 or 10	2261
<b>17</b>	limit 16 to "treatment (2 or more terms high specificity)"	245
<b>18</b>	limit 17 to yr="2000 -Current"	<b><u>147</u></b>

Litteratursøk i Ovid MEDLINE:

Index	Searches	Results
<b>1</b>	rotavirus.mp.	8825
<b>2</b>	exp Rotavirus/	5664
<b>3</b>	exp Rotavirus Infections/	4302
<b>4</b>	or/1-3	8825
<b>5</b>	exp Rotavirus Vaccines/	591
<b>6</b>	exp Vaccines/	130664
<b>7</b>	vaccin*.mp.	199824
<b>8</b>	or/5-7	203933
<b>9</b>	4 and 8	1990
<b>10</b>	rotarix.mp.	80
<b>11</b>	rotateq.mp.	91
<b>12</b>	"Rix 4414".mp.	1
<b>13</b>	"WC-3".mp.	9
<b>14</b>	or/10-13	136
<b>15</b>	9 or 14	1997
<b>16</b>	limit 15 to "therapy (specificity)"	119
<b>17</b>	limit 16 to yr="2000- Current"	<b><u>52</u></b>

Søket ble foretatt den 15. april 2009. Vi fant tilsammen 199 relevante artikler som ble vurdert etter inklusjonskriteriene.

*Inklusjonskriterier:*

- Studiedesign:** Randomiserte kontrollerte studier.
- Populasjon:** Europeiske spedbarn
- Intervensjon:** Vaksine (Rotarix® eller Rotateq®) mot rotavirusinfeksjoner
- Sammenligning:** Ingen vaksinasjon
- Utfall:** Reduksjon av alle typer RGE, reduksjon av RGE som krevde legekonsultasjoner, reduksjon av sykehusinnleggelser på grunn av RGE
- Språk:** Engelskspråklige artikler, samt artikler med engelsk sammendrag. Skandinaviske artikler.

---

## APPENDIKS 2: DETALJER OM INKLUDERTE STUDIER

---

Detaljer om de 3 inkluderte studiene på effekten av vaksinene med risiko for systematiske skjevheter, flow-charts:

### 1) ROTARIX® - Vesikari et al., 2004

Study	Vesikari et al., 2004
Title	Efficacy of RIX4414 Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine in Finnish Infants
Population	Healthy finish infants born after at least 36 weeks of gestation
Design	RCT
Intervention	Two oral doses of either RIX4414 (n=270) or placebo (n=135)  Followed for 2 rotavirus epidemic seasons for acute gastroeneteritis
Outcomes	Primary Outcome Measures: <ul style="list-style-type: none"><li>• Efficacy against any RVGE and severe (score <math>\geq</math> 11 on Vesikari scale) RVGE</li><li>• Immunogenicity</li><li>• Safety</li></ul>
Notes	Sponsored by GlaxoSmithKline Biologicals

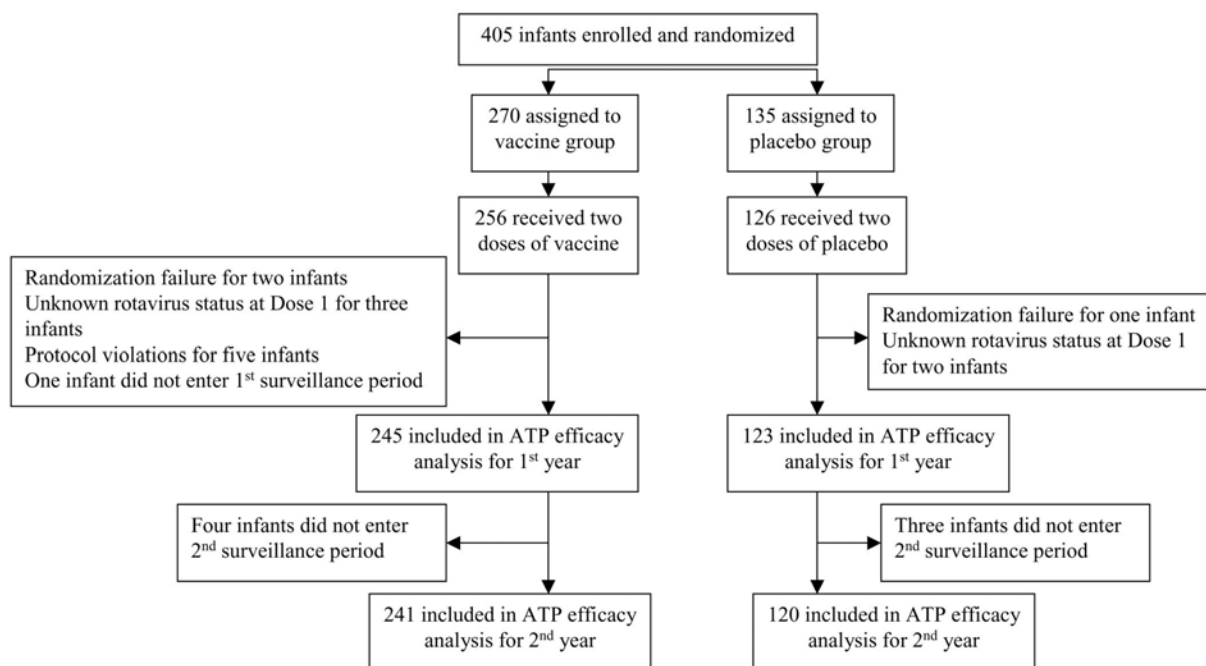
### Risk of bias' table for Vesikari et al., 2004

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer generated randomization list, 2:1 ratio vaccine vs placebo
Allocation concealment?	Unclear	Not mentioned
Blinding?	Yes	Double blinding
Incomplete outcome data addressed?	Yes	All persons randomized were accounted for
Free of selective reporting?	Unclear	Study protocol not available
Free of other bias?	Unclear	

**Overall:** Unclear risk of bias



## Flytskjema - Vesikari et al., 2004



## 2) ROTARIX® - Vesikari et al., 2007

Study	Vesikari et al., 2007
Title	Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study
Population	Healthy infants aged 6-14 weeks who weighed more than 2000g at birth, from 6 European countries (Finland, Czech Republic, Germany, Spain, France, Belgium)
Design	RCT
Intervention	Two oral doses of either RIX4414 (n=2646) or placebo (n=1348)  Followed for gastroenteritis episodes from 2 weeks post-dose two through the two consecutive rotavirus seasons following vaccinations.
Outcomes	<p>Primary Outcome Measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Occurrence of any RV GE caused by the circulating wild-type RV strains during the first efficacy follow-up period.</li> </ul> <p>Secondary Outcome Measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Occurrence of severe RV GE caused by the circulating wild-type RV strains during the each efficacy follow-up period.</li> <li>• Occurrence of any and severe RV GE caused by the circulating wild-type RV strains of G1 serotype during each efficacy follow-up period.</li> <li>• Occurrence of any and severe RV GE caused by the circulating wild-type RV strains of non-G1 serotypes during each efficacy follow-up period.</li> <li>• Occurrence of hospitalization due to RV GE caused by the circulating wild-type RV strains during each efficacy follow-up period.</li> <li>• Occurrence of any medical attention (medical provider contact, advice, visit; emergency room contact or visit or hospitalization) for RV GE caused by the circulating wild-type RV strains during each efficacy follow-up period.</li> <li>• Occurrence of any and severe RV GE caused by the circulating wild-type RV strains during the period starting from Dose 1 of the study vaccine until Visit 5.</li> <li>• Occurrence of any and severe RV GE caused by the circulating wild-type RV strains during the first efficacy follow-up period in subjects who completed the two-dose vaccination course before the RV epidemic season.</li> <li>• Occurrence of any and severe RV GE caused by the circulating wild-type RV strains during the first efficacy follow-up period in subjects who were vac-</li> </ul>

---

nated during the RV epidemic season.

- Immune response to HRV vaccine at Visit 1 and Visit 3.
- Immune response to all antigens contained in each of the different childhood vaccines at Visit 3 and Visit 4 or Visit 6 (if applicable):
- In a subset of subjects (N=1800), occurrence of each type of solicited symptom within the 8-day solicited follow-up period (Day 0 to Day 7) after each dose of HRV/placebo.
- For all subjects, occurrence of unsolicited symptoms within 31 days (Day 0 to Day 30) after each dose of HRV/placebo and SAEs throughout the entire study period.

---

Notes                      Sponsored by GlaxoSmithKline Biologicals

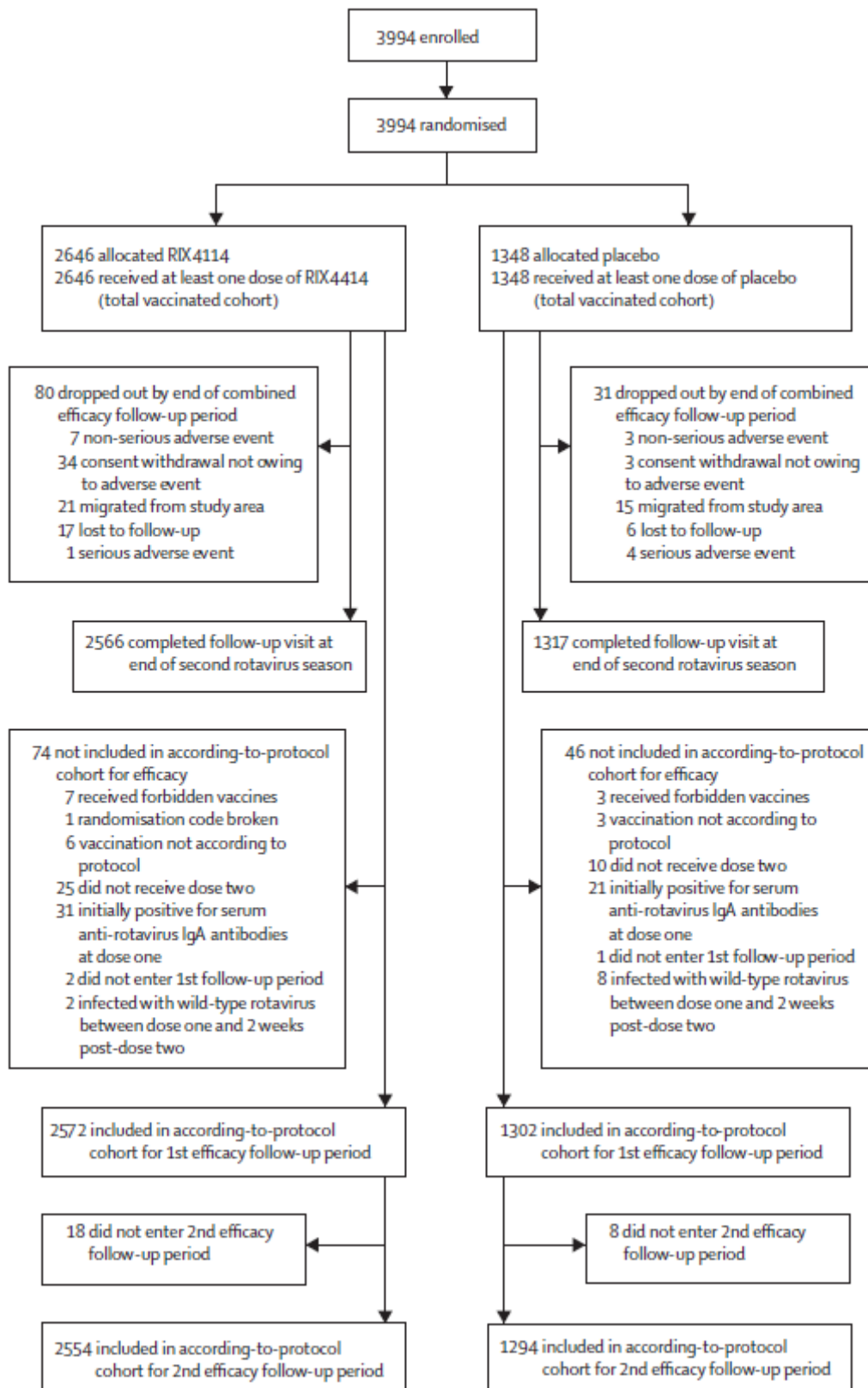
---

**Risk of bias' table for Vesikari et al., 2007**

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Central internet randomisation system, 2:1 ratio vaccine vs placebo
Allocation concealment?	Yes	Treatment allocation concealed from investigators and the parents of the participating infants
Blinding?	Yes	Double blinding
Incomplete outcome data addressed?	Yes	All persons randomized were accounted for
Free of selective reporting?	Yes	The study was registered with ClinicalTrial.gov, number NCT00140686. The corresponding author had full access to all data in the study.
Free of other bias?	Unclear	

**Overall:** Low risk of bias

## Flytskjema – Vesikari et al., 2007



### 3) ROTATEQ®

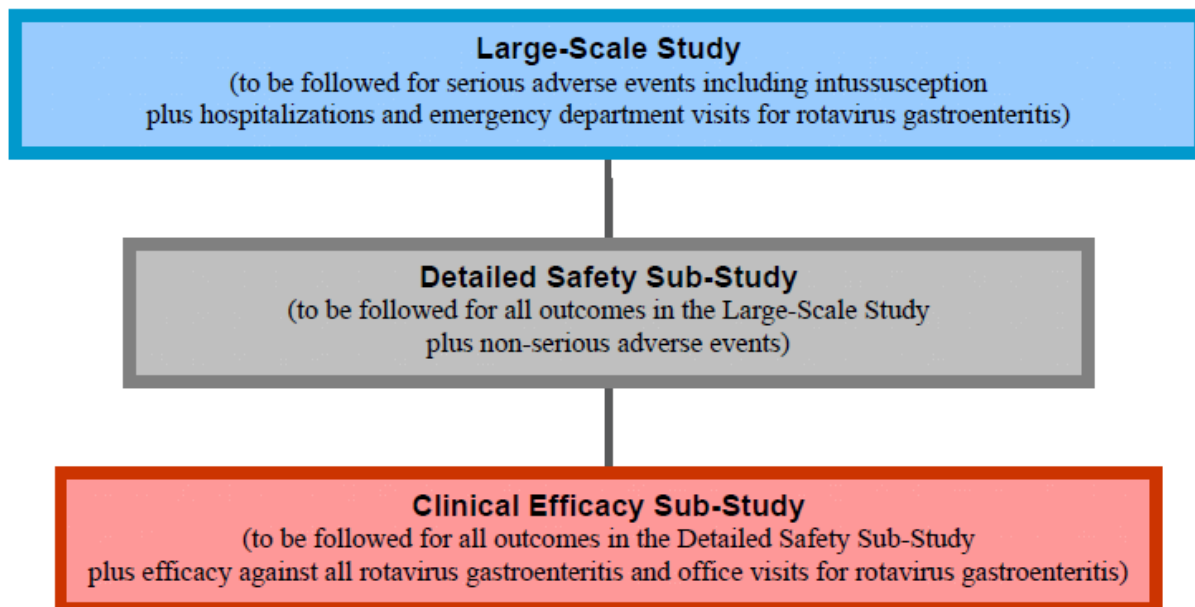
Study	Vesikari et al., 2006
Title	Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine
Population	Healthy infants between 6-12 weeks of age from 11 countries.  Clinical efficacy sub-study enrolled patients from Finland and the US
Design	RCT
Intervention	Three oral doses of either the WC3 bovine strain or placebo  Clinical efficacy data followed for at least one full rotavirus season after vaccination
Outcomes	Primary Outcome Measures: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Occurrence of clinical rotavirus disease caused by the composite of the rotavirus serotypes contained within the vaccine more than 14 days following the third dose (Time Frame: 14 days following the 3rd vaccination)</li> </ul> Secondary Outcome Measures: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum neutralizing antibody (SNA) responses against rotavirus (Time Frame: 14 days following the 3rd vaccination)</li> </ul>
Notes	Sponsored by Merck

#### Risk of bias' table for Vesikari et al., 2006

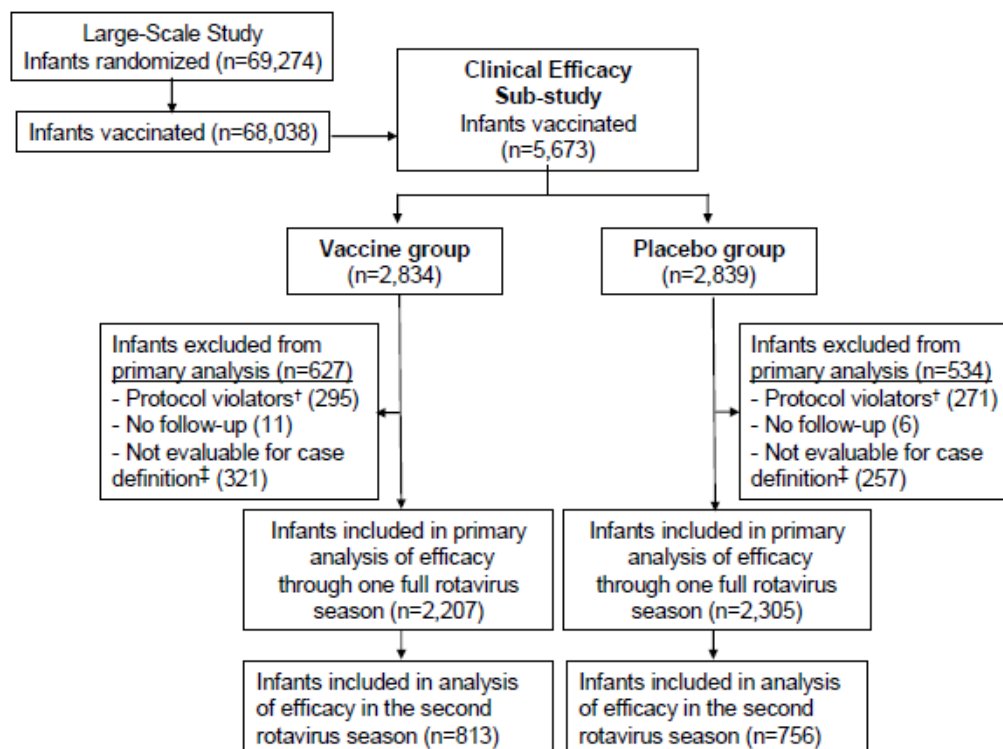
Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Sequence generation process not reported. Study participants randomised in a 1:1 ratio vaccine vs placebo
Allocation concealment?	Unclear	Treatment allocation concealment not reported.
Blinding?	Yes	Double blinding
Incomplete outcome data addressed?	Yes	All persons randomized were accounted for
Free of selective reporting?	Yes	The study was registered with ClinicalTrial.gov, number NCT00090233.
Free of other bias?	Yes	Named article of the year in Lancet 2006

Overall: Low risk of bias

## Flytskjema – Vesikari et al., 2006



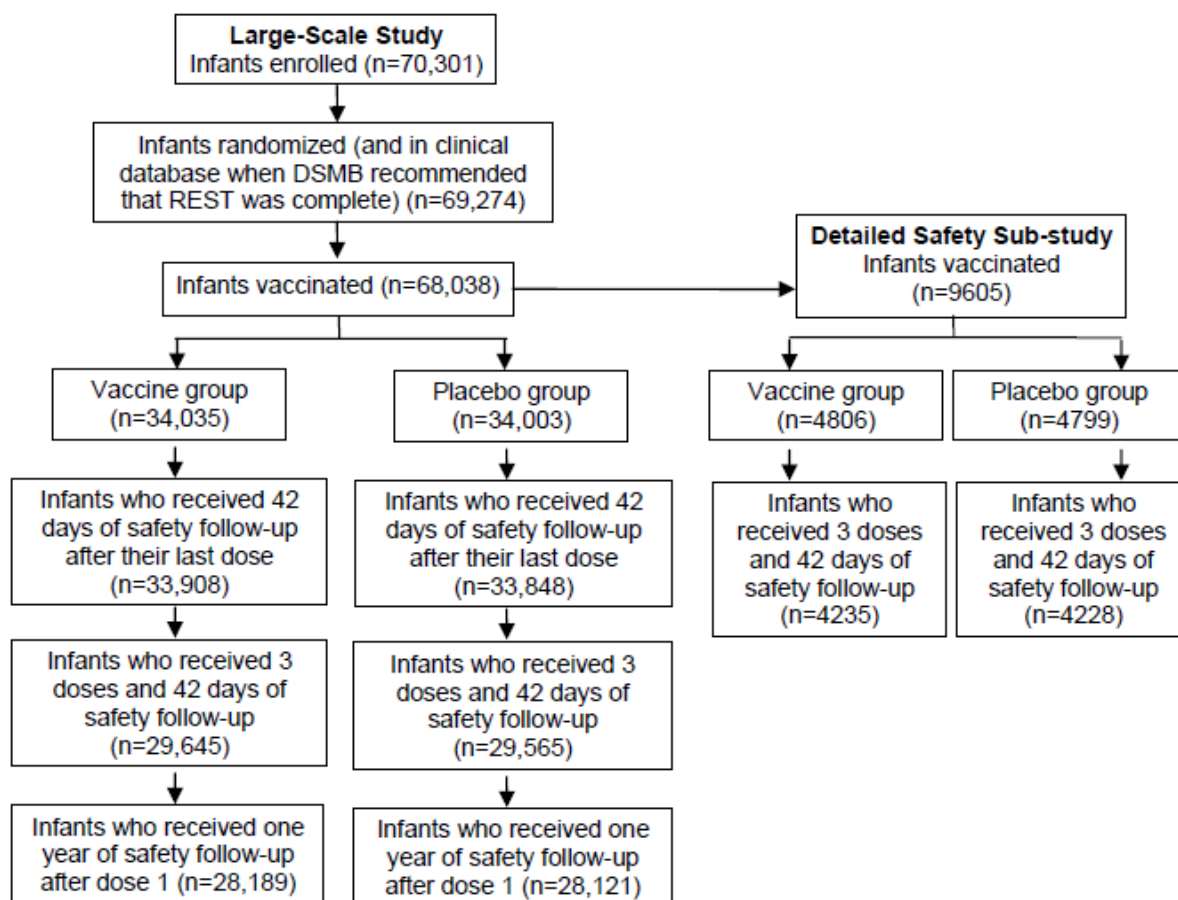
Effekten av Rotateq® mot alle rotavirus infeksjoner og på legekonsultasjoner er basert på *the Clinical Efficacy Sub-Study*, med følgende flytskjema:



\*The large majority (>90%) of protocol violators did not receive all 3 doses.

†Includes infants with incomplete clinical or laboratory data, wild-type rotavirus EIA-positive stool before the third dose, or stool samples collected >14 days after symptom onset.

Effekten av Rotateq® på sykehusinnleggelser er basert på *the Large-Scale Study*, med følgende flytskjema:

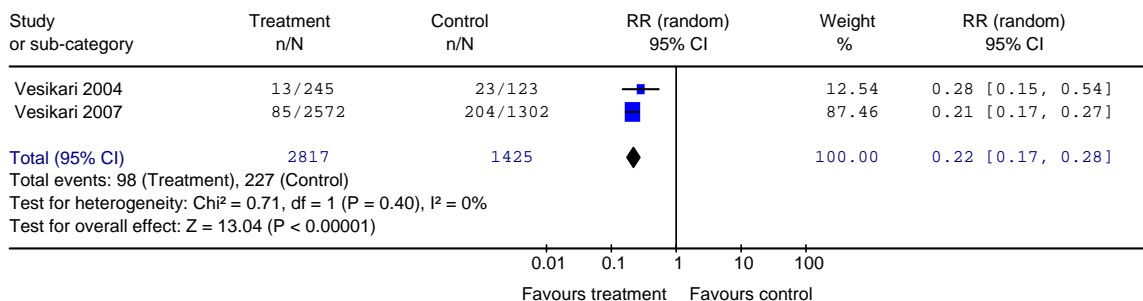


I presentasjonen av effekten av Rotateq® på sykehusinnleggelser ble det trukket ut data fra europeiske forhold som er presentert i en oppfølgingsartikkel til Vesikari et al., 2006 (ref (22)). Deltakerne i *vaccine group* og *placebo group* er derfor redusert til henholdsvis  $n = 14018$  og  $n = 13984$  i presentasjonen av RR ved sykehusinnleggelser for Rotateq® (se under).

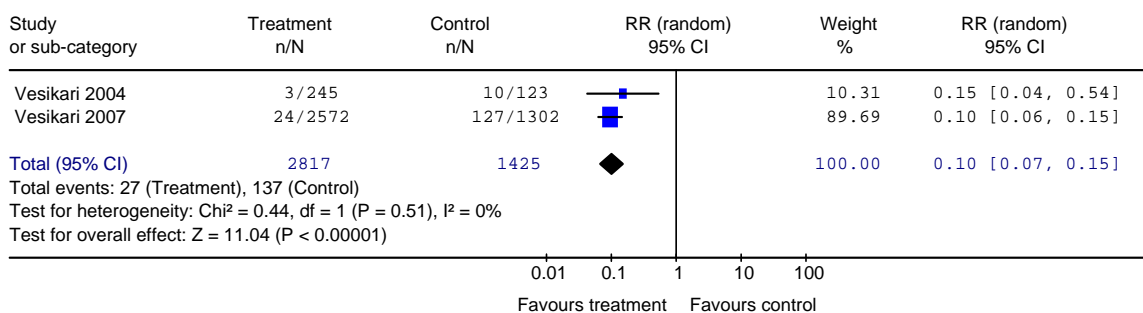
## Effekten av vaksiner presentert som relativ risiko med eventuelle meta-analyser:

### ROTARIX®:

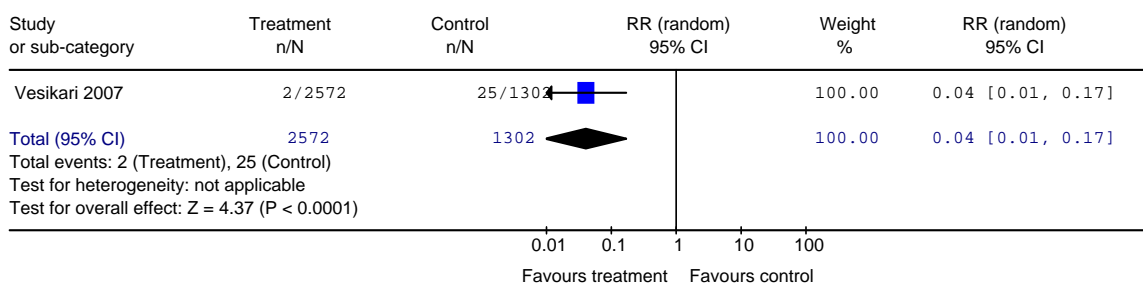
Review: Effekt av rotavirus vaksiner  
 Comparison: 02 Rotarix  
 Outcome: 01 Effekt av vaksine mot alle rotavirusinfeksjoner



Review: Effekt av rotavirus vaksiner  
 Comparison: 02 Rotarix  
 Outcome: 02 Effekt av vaksine på legekonsultasjoner



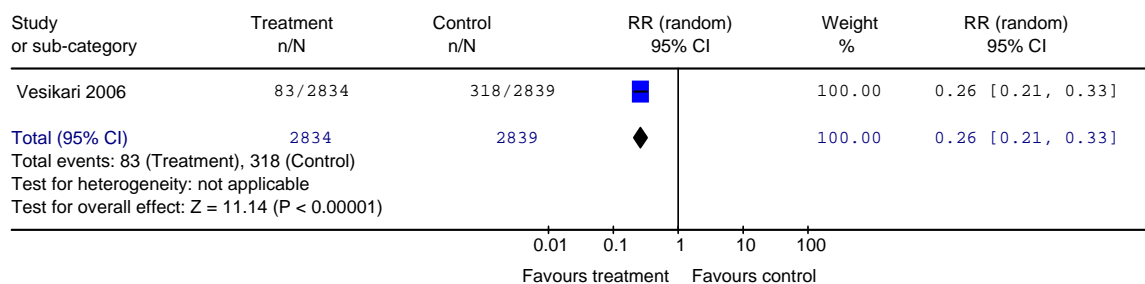
Review: Effekt av rotavirus vaksiner  
 Comparison: 02 Rotarix  
 Outcome: 03 Effekt av vaksine på sykehusinnleggelser



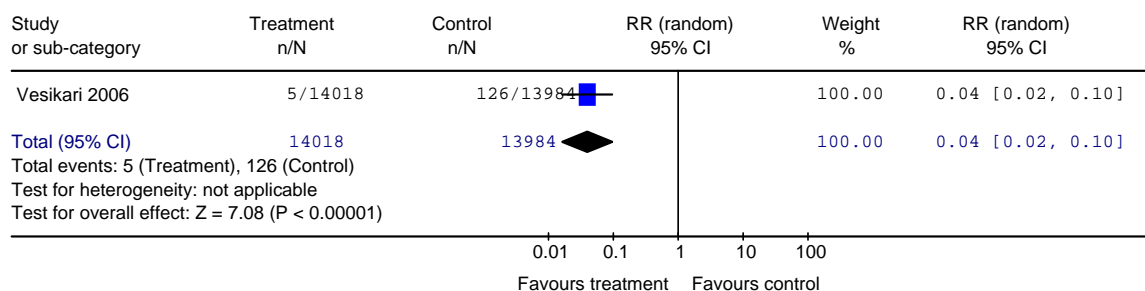


## ROTATEQ®:

Review: Effekt av rotavirus vaksiner  
Comparison: 01 Rotateq  
Outcome: 01 Effekt av vaksine mot alle rotavirusinfeksjoner



Review: Effekt av rotavirus vaksiner  
Comparison: 01 Rotateq  
Outcome: 03 Effekt av vaksine på sykehusinnleggelser



Når det gjelder effekt av Rotateq® på legekonsultasjoner var dette ikke presentert med dikotome utfall i studien (Vesikari 2006), og er derfor kun oppgitt på bakgrunn av VE som presentert i studien. VE var beregnet fra *the Clinical Efficacy Sub-Study* (N = 2834 i Treatment, N = 2839 i Control). Omregnet til relativ risiko: RR med 95% konfidensintervall = 0,14 (0,07 – 0,26).

## Vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget ved bruk av GRADE:

### Vaksinasjon med Rotarix®:

Author(s): Kristian Samdal

Date: 2009-12-10

Question: Should Vaccination with Rotarix be used for rotavirus gastroenteritis?

Settings: European infants

Bibliography: Vesikari et al., 2004, Vesikari et al. 2007

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Vaccination with Rotarix	control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>alle infeksjoner</b>												
2	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	98/2817	227/1425	RR 0.22 (0.17 to 0.28)	134 fewer per 1,000	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
<b>legekonsultasjoner</b>												
2	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	27/2817	137/1425	RR 0.1 (0.07 to 0.15)	80 fewer per 1,000	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>sykehusinnleggelseser</b>												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1,2</sup>	none	2/2572	25/1302	RR 0.04 (0.01 to 0.17)	18 fewer per 1,000	⊕⊕⊕○ MODERATE	

<sup>1</sup> Few total events (<300)

<sup>2</sup> Based on 1 study

### Vaksinasjon med Rotateq®:

Author(s): Kristian Samdal

Date: 2009-12-10

Question: Should Vaccination with Rotateq be used for rotavirus gastroenteritis?

Settings: Infants from 11 countries (Europa, Latin-America, USA)

Bibliography: Vesikari et al., 2006

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Vaccination with Rotateq	control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>alle infeksjoner</b>												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	83/2834	318/2839	RR 0.26 (0.21 to 0.33)	82 fewer per 1,000	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
<b>sykehusinnleggelseser</b>												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	5/14018	126/13984	RR 0.04 (0.02 to 0.1)	8 fewer per 1,000	⊕⊕⊕○ MODERATE	

<sup>1</sup> Few total events (<300)

Når det gjelder effekten av Rotateq® på legekonsultasjoner var dette ikke rapportert med dikotome utfall i studien, og er utelatt i tabellen. Avhengig av antall utfall vil "Quality" på dette effektmålet ligge på *Moderate* eller *High*.

---

## APPENDIKS 3: KOSTNADSBEREGNINGER

---

### *Administreringskostnader ved vaksinasjon:*

Arbeidsbelastningen på helsestasjonene ble gjort av en ekstern arbeidsgruppe koordinert av FHI, og ble beregnet å utgjøre 0,52 timer per barn for 2 doser Rotarix® (parameternavn: cTimeRix), og 0,77 timer per barn for 3 doser Rotateq® (parameternavn: cTimeTeq).

Fra Statistisk sentralbyrå ble gjennomsnittlig månedslønnlønn for en sykepleier antatt å være NOK 30 474 (25). Med et brutto årsverk bestående av 1 688 timer ble gjennomsnittlig timelønn beregnet å være NOK 217 (parameternavn: cNursing).

Administreringskostnadene per barn Rotarix =  $0,52 * 217 = \text{NOK } 113$

Administreringskostnadene per barn Rotateq =  $0,77 * 217 = \text{NOK } 167$

### *Kostnader ved legekonsultasjoner:*

Ble beregnet på bakgrunn av fastlegetariffen (26), ved at halvparten av konsultasjonene varte mellom 0-20 minutter og den andre halvparten varte mellom 20-35 minutter. Det ble antatt å være jevnt fordelt mellom dag- og kveldsbesøk.

Kostnaden ble beregnet til  $\text{NOK} = (0.5 * ((130 + 267) / 2)) + (0.5 * ((260 + 397) / 2)) = 264$

---

## APPENDIKS 4: TAP AV QALY VED ROTAVIRUSINFEKSJONER

---

Tap av QALY i forbindelse med forskjellige former for RGE ble beregnet på bakgrunn av studien til Martin et al. (32), som estimerte livskvalitetsvekter ved RGE, og antatt lengde på infeksjoner estimert fra Norsk elektronisk legehåndbok (8). Gjennomsnittlig lengde på sykehusopphold ble antatt å være 1,3 dager (10).

Livskvalitetsvekter ved RGE:

- Uten sykehusopphold: 0,781 (0,678 – 0,884)
- Ved sykehusopphold: 0,425 (0,330 – 0,520)

Varighet av infeksjon i dager:

- Hjemmeepisode: 4,0 (2,0 – 6,0)
- Legekonsultasjon: 6,0 (4,0 – 8,0)
- Sykehusinnleggelse: 6,0 (4,0 – 8,0)

Gjennomsnittlig tap av livskvalitet ved forskjellig alvorlighet av RGE:

- Hjemmeepisode:  $(1-0,781)*(4/365) = 0,0024$
- Legekonsultasjon:  $(1-0,781)*(6/365) = 0,0036$
- Sykehusinnleggelse:  $(1-0,781)*((6-1,3)/365)+(1-0,425)*(1,3/365) = 0,0049$

## APPENDIKS 5: ENVEIS-SENSITIVITETSANALYSER

Det ble gjort enveis-sensitivitetsanalyser på variablene brukt i modellen. Dette innebærer å endre en variabel av gangen, mens de andre variablene holdes konstant, for å se hvilket utslag dette har på resultatet. Endringene av variablene ble basert på å erstatte baseline verdiene med en øvre og en nedre grense, som de er presentert i rapporten. Det ble gjort enveis-sensitivitetsanalyser for Rotarix® og Rotateq®, fra både et helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv, der utslaget på resultatet er presentert som endring i ICER. I alle sensitivitetsanalysene ble vaksinekandidatene sammenlignet med en ikke-vaksineringstrategi. Resultatene av sensitivitetsanalysene er presentert i tabell 13, og inneholder også sannsynlighetsfordelingene på de forskjellige variablene som ble brukt i den probabilistiske sensitivitetsanalysen. Cellene markert *dominant* betyr at den aktuelle vaksinekandidaten er forbundet med lavere kostnader og høyere effekt sammenlignet med en ikke-vaksineringstrategi.

Tabell 13: Enveis-sensitivitetsanalyser på variabler brukt i modellen med tilhørende sannsynlighetsfordeling

### ROTARIX:

#### Rotarix - Helsetjenesteperspektiv

ICER = 687 274

Parameternavn	Beskrivelse	Sannsynlighetsfordeling	ICER ved nedre grense	ICER ved øvre grense
<b>cHosp</b>	kostnad sykehusinnleggelse	gamma	731 568	642 979
<b>cNursing</b>	lønnskostnad sykepleier	gamma	670 133	704 414
<b>cOutVis</b>	kostnad legekonsultasjon	gamma	691 954	682 594
<b>cTimeRix</b>	tidsbruk for vaksine administrering	gamma	670 639	703 908
<b>durHome</b>	varighet av infeksjon ved hjemmeepisode	gamma	1 010 940	520 597
<b>durHosp</b>	varighet av infeksjon ved sykehusinnleggelse	gamma	695 920	678 840
<b>durInp</b>	varighet av sykehusinnleggelse	gamma	689 376	680 358
<b>durOutVis</b>	varighet av infeksjon ved legekonsultasjon	gamma	757 410	629 025
<b>eRixAny</b>	effekt rotarix mot alle infeksjoner	Log-Normal	658 682	722 525
<b>eRixHosp</b>	effekt rotarix på sykehusinnleggelser	Log-Normal	675 885	720 033
<b>eRixOutVis</b>	effekt rotarix på legekonsultasjoner	Log-Normal	679 715	698 957
<b>IncRVhosp</b>	insidens av sykehusinnleggelser av RGE	beta	720 326	646 369
<b>pHome</b>	overgangssannsynlighet, hjemmeepisode	beta	818 263	592 435
<b>pOutVis</b>	overgangssannsynlighet, legekonsultasjoner	beta	775 801	637 837
<b>priceRix</b>	pris av 1 dose rotarix		dominant	898696
<b>pVMort</b>	dødelighet av RGE	beta	703 094	672 208
<b>uRVhosp</b>	livskvalitetsvekt RGE, ved sykehusinnleggelse	Log-Normal	684 784	689 641
<b>uRVnonHosp</b>	livskvalitetsvekt RGE, uten sykehusinnleggelse	Log-Normal	471 398	1 229 642

Parameternavn	Beskrivelse	Sannsynlighetsfordeling	ICER ved nedre grense	ICER ved øvre grense
absHome	sykefravær ved RGE, hjemmeepisode	gamma	309 013	dominant
absHosp	sykefravær ved RGE, sykehusinnleggelse	gamma	46 408	8528
absOutVis	sykefravær ved RGE, legekonsultasjon	gamma	125 185	dominant
cHosp	kostnad sykehusinnleggelse	gamma	71 763	dominant
cLossProd	kostnad produktivitetstap	gamma	687 274	dominant
cNursing	lønnskostnad sykepleier	gamma	10 327	44 609
cOutVis	kostnad legekonsultasjon	gamma	32 148	22 788
cTimeRix	tidsbruk for vaksine administrering	gamma	10 833	44 103
durHome	varighet av infeksjon ved hjemmeepisode	gamma	40 404	20 807
durHosp	varighet av infeksjon ved sykehusinnleggelse	gamma	27 814	27 131
durInp	varighet av sykehusinnleggelse	gamma	27 552	27 192
durOutVis	varighet av infeksjon ved legekonsultasjon	gamma	30 271	25 140
eRixAny	effekt rotarix mot alle infeksjoner	Log-Normal	dominant	66 464
eRixHosp	effekt rotarix på sykehusinnleggelser	Log-Normal	16 389	58 954
eRixOutVis	effekt rotarix på legekonsultasjoner	Log-Normal	20 640	38 023
IncRVhosp	insidens av sykehusinnleggelser av RGE	beta	59 691	dominant
pHome	overgangssannsynlighet, hjemmeepisode	beta	172 372	dominant
pOutVis	overgangssannsynlighet, legekonsultasjoner	beta	107 442	dominant
priceRix	pris av 1 dose rotarix		dominant	238 891
pRVmort	dødelighet av RGE	beta	28 114	26 851
uRVhosp	livskvalitetsvekt RGE, ved sykehusinnleggelse	Log-Normal	27 369	27 563
uRVnonHosp	livskvalitetsvekt RGE, uten sykehusinnleggelse	Log-Normal	18 840	49 145

## ROTATEQ:

## Rotateq - Helsetjenesteperspektiv

ICER = 762 176

Parameternavn	Beskrivelse	Sannsynlighetsfordeling	ICER ved nedre grense	ICER ved øvre grense
cHosp	kostnad sykehusinnleggelse	gamma	808 977	715 375
cNursing	lønnskostnad sykepleier	gamma	735 595	788 758
cOutVis	kostnad legekonsultasjon	gamma	766 894	757 458
cTimeTeq	tidsbruk for vaksine administrering	gamma	736 044	788 308
durHome	varighet av infeksjon ved hjemmeepisode	gamma	1 117 161	578 389
durHosp	varighet av infeksjon ved sykehusinnleggelse	gamma	772 314	752 301
durInp	varighet av sykehusinnleggelse	gamma	764 640	754 077
durOutVis	varighet av infeksjon ved legekonsultasjon	gamma	840 095	697 484
eTeqAny	effekt rotateq mot alle infeksjoner	Log-Normal	729 064	810 765
eTeqHosp	effekt rotateq på sykehusinnleggelser	Log-Normal	755 398	778 641
eTeqOutVis	effekt rotateq på legekonsultasjoner	Log-Normal	740 606	802 444
IncRVhosp	insidens av sykehusinnleggelser av RGE	beta	797 479	718 513
pHome	overgangssannsynlighet, hjemmeepisode	beta	906 142	657 684
pOutVis	overgangssannsynlighet, legekonsultasjoner	beta	859 589	707 794
priceRix	pris av 1 dose rotarix		dominant	983 595
pRVmort	dødelighet av RGE	beta	780 586	744 683
uRVhosp	livskvalitetsvekt RGE, ved sykehusinnleggelse	Log-Normal	759 259	764 951
uRVnonHosp	livskvalitetsvekt RGE, uten sykehusinnleggelse	Log-Normal	523 244	1 360 577

Parameternavn	Beskrivelse	Sannsynlighetsfordeling	ICER ved nedre grense	ICER ved øvre grense
<b>absHome</b>	sykefravær ved RGE, hjemmeepisode	gamma	383 497	dominant
<b>absHosp</b>	sykefravær ved RGE, sykehusinnleggelse	gamma	124 081	84 058
<b>absOutVis</b>	sykefravær ved RGE, legekonsultasjon	gamma	201 944	dominant
<b>cHosp</b>	kostnad sykehusinnleggelse	gamma	150 870	57 268
<b>cLossProd</b>	kostnad produktivitetstap	gamma	762 176	dominant
<b>cNursing</b>	lønnskostnad sykepleier	gamma	77 488	130 651
<b>cOutVis</b>	kostnad legekonsultasjon	gamma	108 787	99 351
<b>cTimeTeq</b>	tidsbruk for vaksine administrering	gamma	77 937	130 201
<b>durHome</b>	varighet av infeksjon ved hjemmeepisode	gamma	152 540	78 975
<b>durHosp</b>	varighet av infeksjon ved sykehusinnleggelse	gamma	105 454	102 721
<b>durInp</b>	varighet av sykehusinnleggelse	gamma	104 406	102 963
<b>durOutVis</b>	varighet av infeksjon ved legekonsultasjon	gamma	114 708	95 236
<b>eTeqAny</b>	effekt rotateq mot alle infeksjoner	Log-Normal	67 712	157 421
<b>eTeqHosp</b>	effekt rotateq på sykehusinnleggelser	Log-Normal	97 472	119 999
<b>eTeqOutVis</b>	effekt rotateq på legekonsultasjoner	Log-Normal	84 352	140 877
<b>IncRVhosp</b>	insidens av sykehusinnleggelser av RGE	beta	138 504	61 480
<b>pHome</b>	overgangssannsynlighet, hjemmeepisode	beta	262 147	dominant
<b>pOutVis</b>	overgangssannsynlighet, legekonsultasjoner	beta	193 111	54 360
<b>priceRix</b>	pris av 1 dose rotarix		dominant	325 488
<b>pRVmort</b>	dødelighet av RGE	beta	106 590	101 665
<b>uRVhosp</b>	livskvalitetsvekt RGE, ved sykehusinnleggelse	Log-Normal	103 671	104 058
<b>uRVnonHosp</b>	livskvalitetsvekt RGE, uten sykehusinnleggelse	Log-Normal	71 445	185 776

---

## APPENDIKS 6: SØKESTRATEGI - HELSEØKONOMI

---

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE
- EMBASE

*Litteratursøk i EMBASE:*

<b>Index</b>	<b>Searches</b>	<b>Results</b>
<b>1</b>	exp Rotavirus/	6159
<b>2</b>	rotavirus.mp.	7361
<b>3</b>	1 or 2	7361
<b>4</b>	Vaccine/	15421
<b>5</b>	vaccin*.mp.	154396
<b>6</b>	4 or 5	154396
<b>7</b>	6 and 3	2258
<b>8</b>	exp rotavirus vaccine/	1441
<b>9</b>	rotavirus vaccine.mp.	1601
<b>10</b>	8 or 9	1601
<b>11</b>	rotarix.mp.	272
<b>12</b>	rotateq.mp.	268
<b>13</b>	"WC-3".mp.	9
<b>14</b>	"Rix 4414".mp.	29
<b>15</b>	or/11-14	349
<b>16</b>	7 or 15 or 10	2261
<b>17</b>	limit 16 to "treatment (2 or more terms high specificity)"	245
<b>18</b>	limit 17 to yr="2000 -Current"	<b><u>147</u></b>
<b>19</b>	exp Economic Evaluation/	103444
<b>20</b>	economic evaluation.mp.	6330
<b>21</b>	exp Pharmacoeconomics/	56447
<b>22</b>	pharmacoeconomics.mp.	1862



<b>23</b>	cost effectiveness.mp.	62822
<b>24</b>	cost utility.mp.	3010
<b>25</b>	cost benefit analysis.mp.	30825
<b>26</b>	pharmacoeconom*.mp.	3394
<b>27</b>	pharmaco-econom*.mp.	256
<b>28</b>	or/19-27	150730
<b>29</b>	16 and 28	313
<b>30</b>	limit 29 to yr="2000 -Current"	<b><u>240</u></b>

*Litteratursøk i Ovid MEDLINE:*

<b>Index</b>	<b>Searches</b>	<b>Results</b>
<b>1</b>	rotavirus.mp.	8825
<b>2</b>	exp Rotavirus/	5664
<b>3</b>	exp Rotavirus Infections/	4302
<b>4</b>	or/1-3	8825
<b>5</b>	exp Rotavirus Vaccines/	591
<b>6</b>	exp Vaccines/	130664
<b>7</b>	vaccin*.mp.	199824
<b>8</b>	or/5-7	203933
<b>9</b>	4 and 8	1990
<b>10</b>	rotarix.mp.	80
<b>11</b>	rotateq.mp.	91
<b>12</b>	"Rix 4414".mp.	1
<b>13</b>	"WC-3".mp.	9
<b>14</b>	or/10-13	136
<b>15</b>	9 or 14	1997
<b>16</b>	limit 15 to "therapy (specificity)"	119
<b>17</b>	limit 16 to yr="2000- Current"	<b><u>52</u></b>
<b>18</b>	exp Cost-Benefit Analysis/	45001
<b>19</b>	exp technology assessment, biomedical/	7707

<b>20</b>	economic evaluation.mp.	3158
<b>21</b>	cost effectiveness.mp.	22449
<b>22</b>	cost utility.mp.	1399
<b>23</b>	pharmacoeconom*.mp.	2104
<b>24</b>	pharmaco-econom*.mp.	232
<b>25</b>	or/18-24	63420
<b>26</b>	25 and 15	84
<b>27</b>	limit 26 to yr="2000- Current"	<b><u>61</u></b>

Søket ble foretatt den 15. april 2009. Vi fant tilsammen 301 relevante artikler som ble vurdert etter inklusjonskriteriene.

*Inklusjonskriterier:*

<b>Studiedesign:</b>	Cost-utility analyse
<b>Populasjon:</b>	Europeiske spedbarn
<b>Intervensjon:</b>	Vaksine (Rotarix® eller Rotateq®) mot rotavirusinfeksjoner
<b>Sammenligning:</b>	Ingen vaksinasjon
<b>Utfall:</b>	Kostnad per vunnet QALY
<b>Språk:</b>	Engelskspråklige artikler, samt artikler med engelsk sammendrag. Skandinaviske artikler.