

このモデルで使用されている有効性データは、フィンランド人集団に限定されている主軸試験 REST の事後解析から補正されており、プロトコールで規定された解析に従い 2 つの流行期からの有効性を考慮している (Vesikari et al 2010)。交絡するすべての血清型をあわせた GEARV に対する有効性は 68% [95%信頼区間: 60.3~74.4] であり、中等症から重症の GEARV に対しては 86.7% [95%信頼区間: 提示されていない] である。基準解析では、m-ITT 集団における全血清型の胃腸炎症例に対するワクチンの有効性に関する結果に基づいて補正を行うことが期待された(データは提示されず)。しかし、REST 臨床試験の PP 解析と m-ITT 解析の結果は極めて近いことが認められている。

経済的モデルに関して、接種群では胃腸炎症例のための資源使用量が減少するという主張の根拠は不十分である。この選択は、接種戦略に対する最も有利な結果を生じる可能性がある。

3.4 健康状態の指標及び評定

3.4.1 申請者が提示した健康に関する結果の評価

▶ 方法及びデータ

有用性の評価は、カナダの試験 (Brisson et al 2010) に基づいており、この試験は前向き多施設共同試験であり、14 日間の追跡期間があり、2005 年 1 月から 2005 年 6 月までの期間に実施され、一般医又は小児科医 59 名の診察を受けたロタウイルス検査陽性の小児 186 例を対象として実施された。この試験は、0 日目、7 日目及び 14 日目にアンケート用紙 HUI2 及び VAS を用いて小児の生活の質、アンケート用紙 EQ58D 及び VAS を用いて親の生活の質を評価した。

エピソードに関する有用性値は、Melliez et al. (2008) の発表に由来し、中等症及び重症エピソードではそれぞれ 0.816 及び 0.884 である (エピソード外の個人の有用性は 1 と判断された)。重症症例に関する有用性データが存在しないため、Melliez et al. の試験と同様に、重症症例では QALY 減少が倍増するという仮説が採用された。これら不効用がエピソード持続時間、すなわち中等症エピソードでは 5.4 日、重症エピソードでは 6.5 日に適用されている。したがって、各重症エピソードは絶対値 $0.003274 (1-0.816) * 6.5/365.25$ の有用性低下を伴い、中等症エピソードは $0.001715 (1-0.884) * 5.4/365.25$ の有用性低下を伴う。

主解析では、同等の不効用が各感染小児あたり 1 例の成人にも適用されている。

新生児 1 例の寿命消失年数は 78.7 年と推定されている。GEARV に起因する死亡の場合、78.7 年から 1 年が割引かれ、次いで、解析で考慮された。

▶ 結果

基準解析は、重症 GEARV 症例では 0.003274 QALY 減少、中等症 GEARV では 0.001715 QALY 減少を組み入れている。

3.4.2 健康に関する結果の推定の批判的解析

▶ 方法及びデータ

小児、特に乳児における有用性の推定及び急性疾患に関する推定には限界があるため、推定値が不確実である。さらに、組み込まれた有用性の指標は外来治療を受けた GEARV 症例のみから推定された。重症エピソードに伴う有用性低下に関するデータが存在しないため、QALY 減少の倍増及び乳児と成人における同等の有用性低下という仮説が特にフランスにおける既存の経済的評価に基づいて立てられ、

感度解析で検証された。

主解析でも補足的解析でも、急性腸重積のリスクに伴う不効用が考慮されなかった。この不効用を組み入れるとおそらく RDCR が上昇するが、その割合は不明である。

▶ **結果**

有用性解析の結果は、その推定に関する不確実性を考慮すれば、慎重に解釈しなければならない。

3.5 費用の指標及び評定

3.5.1 申請者の提示する費用の評価

▶ **考慮された費用**

集団的視点の解析に組み込まれた費用は 4 種のエピソード治療を区別している：無治療、外来治療、救急治療、及び入院。治療なしには、自己投与及び下痢に起因する床上安静が含まれる。外来治療には、診察、診断、払い戻しの有無を問わず医薬品、下痢に起因する搬送及び床上安静が含まれる。救急治療とは日曜日、祝日又は夜間の診察であり、入院は滞在時間 48 時間以上又は 48 時間未満で区分され、また公的施設又は民間施設でも区分される。

ワクチン投与の費用は考慮されておらず、申請者は通常の診察の際にワクチンが調剤されると考えている。

接種を受けた小児の 1%が接種追跡で医師の診察を受けるとみなされ、GEARV エピソードの外来治療費の 1%が平均接種費に加えられた。

親の長期欠勤と関連する費用（間接費）は解析に組み込まれなかった。

▶ **費用の指標、評定及び計算**

費用の指標

解析に組み込まれた費用は Huet et al.の試験（2008）に由来する。この観察試験は患者 99 例（入院 30 例、救急治療施設収容 50 例、及び外来患者追跡 19 例）を組み入れた。この試験は、試験への組み入れ時に治療消費を収集し、また、アンケートによって組み入れ前後の他の治療消費を収集した。

費用の評定

価格は以前の発表（Huet, 2008）に由来し、2013 年に INSEE のインフレーション率に従って換算された。

治療されていない GEARV エピソードについては、申請者は、外来治療されたエピソードの医療以外の直接費用（交通費、床上安静）を加えることによって費用を評定した。

3 回投与ワクチンの価格は基準解析で ████████ ユーロと評定された（すなわち、用量あたり ████████ ユーロ PPTTC）。

▶ **費用解析の結果**

その後の費用が解析に組み込まれている。

表 3. 解析に組み込まれた単価

費用項目	単価 (ユーロ、集团的視点)
外来治療	67.50
救急治療	142.20
入院/死亡	1 385.50
院内感染	1 503.80
在宅治療	16.00
ワクチン価格	██████
接種の追跡	0.68

3.5.2 費用の評価の批判的解析

▶ 考慮された費用

主解析では、外来医療費は症例の重症度及び小児の年齢が考慮されていない。特に開業医における診断費（超音波検査、X線検査、糞便又は血液の生物学的検査など）は日常的医療と比較して過剰と思われる。

主解析では、症例の1%における補足的診察（GEARVの治療によって評定された）を除き、ワクチンの副作用（腸重積のリスク）に関する費用が組み入れられていない。結果に対するこの副作用の影響を推定するため、補足的推定が実施された（結果の項参照）。

GEARVに対する医薬品の新たな処方又は診断検査の前に接種後来院が行われない場合、接種の追跡をGEARVエピソードの外来治療費として評定する選択は疑問視される。しかし、この選択は評価対象製品にとって有利である可能性がある。

接種を受けた小児の1%が新たな診察を受ける割合は論証されていない。

▶ 費用の指標、評定及び計算

費用の指標

申請者の意見によれば、組み入れ患者数が少なく研究の地理的範囲が限られていることから、費用評価研究は慎重に解釈しなければならない。さらに、この研究は、提出された解析への適用を正しく評価するには、詳細が不十分である。特に、外来治療に関して、一般医と専門医の間の診察分布が明示されておらず、また、特に症例の重症度に応じて補足的診断検査（超音波検査、X線検査、臨床検査）が実施された小児の数も明示されていない。

全費用に関して、症例の重症度、小児の年齢分布、及び搬送された小児の数が明示されていない。

費用の評定

2008年の費用（その主な部分はこの期間に増加しなかった料金に基づく）のユーロ2013への変換（+7.3%）は、疾病保険による2013年の医療料金と比較して過剰な評定を招くように思われる。この選択は、無接種と比較して接種戦略を有利にする可能性がある。

治療を受けていないGEARVエピソードの費用評定は論証されていない。エピソードが外来で治療さ

れた場合、そこに組み込まれた医療以外の直接費（特に交通費）及び処方されていない医薬品の選択は議論の余地があり、評価対象製品を有利にする可能性がある。

▶ 費用解析の結果

推定が不確実性を伴うため、費用解析の結果は慎重に解釈しなければならない。

3.6 結果の提示及び感度解析

3.6.1 申請者による提示

▶ 医療経済研究の結果

無接種及び 75%の乳児が接種を受ける状況における疫学的モデル及び経済学的モデルの推定年間事象数を下表に示す。

表 4. 比較された戦略に従う推定事象数（情報源：企業）

	平均年間症例数				
	無接種	接種後 4年未満	%減少率	接種後 4年以上	%減少率
軽症 GEARV	142 834	64 166	55.1%	40 730	71.5%
重症 GEARV	153 665	67 471	56.1%	41 793	72.8%
一般医受診	131 200	57 352	56.3%	35 352	73.1%
救急医受診	5 460	2 318	57.6%	1 381	74.7%
入院	19 200	8 093	57.8%	4 784	75.1%
院内感染	9 913	4 179	57.8%	2 470	75.1%
死亡	13.00	5.71	56.1%	3.54	72.8%

解析対象期間を考慮して、疫学モデルに由来する接種プログラムの影響も提示された。

表 5. 考慮された有効期限に従う臨床事象数（情報源：企業）

接種後の 平均臨床結果	軽症 GEARV	重症 GEARV	一般医 受診	救急医 受診	入院	院内感染	死亡*
無接種	142 834	153 665	131 200	5 460	9 913	19 200	13.00
1年	124 526	133 606	114 014	4 729	8 578	16 615	11.30
1~5年	54 315	56 677	48 105	1 924	3 460	6 702	4.79
5~10年	41 229	42 340	35 821	1 401	2 507	4 855	3.58
10~25年	40 963	42 048	35 571	1 391	2 487	4 817	3.56

* 死亡以外の結果は四捨五入されている。結果は接種率 75%に基づいている。死亡は 86.7%の有効率（GEARV 症例の予防に関する有効性）に基づいており、接種後のロタウイルスに起因する死亡は検討されていない。死亡に対する有効率が 100%であれば、接種率を 75%と仮定して、平均死亡数減少は最初の 1 年で 0.047 件、1~5 年で 0.188 件、5~25 年で 0.47 件である。

経済的解析の結果を下表に示す。

表 6. 経済的解析の結果 (情報源: 企業)

	割引された費用 (100 万ユーロ)		更新 QALY		RDCR ユーロ /QALY
	無接種	接種	無接種	接種	
集团的視点	1 201.0	1 925.5	38 697	14 382	29 797

集团的視点における救われた寿命 1 年あたり費用は 170914 ユーロに増加。

▶ 不確実性及び感度解析を考慮

最終的感度解析

下表は、実施された最終感度解析を示す。

表 7. 最終感度解析のパラメータ及び結果 (情報源: 企業)

基準解析 - 集团的視点	29 797 ユーロ/QALY	
一変量感度解析	下限	上限
有効性低下: 6 ヶ月~3 年	23 869	30 356
直接費: +/-20%	23 543	36 051
接種率 (3 回投与): -50%/120%	主	42 037
割引率: 2.5~6%	14 412	53 681
接種率: 90%~65%	28 000	30 792
QALY 減少のための介護者数: 2~0	21 090	50 746
重症症例と比較した軽症症例の QALY 減少: 60~40%	28 676	31 815
一般医受診: +/-30%	25 497	35 156
救急医受診: +/-30%	29 468	30 130
入院: +/-30%	24 419	35 422
院内感染: +/-45%	25 297	34 457
死亡: +/-30%	28 313	31 445
在宅治療: +/-30%	27 669	32 226
軽症症例及び重症症例の QALY 減少: +/-20%	25 571	35 697
二変量感度解析		
重症症例と比較した軽症症例の QALY 減少: 60~40% 及び QALY 減少あたり介護者数: 2~0	25 996	54 047

図 2. トルネードグラフ (情報源：企業)

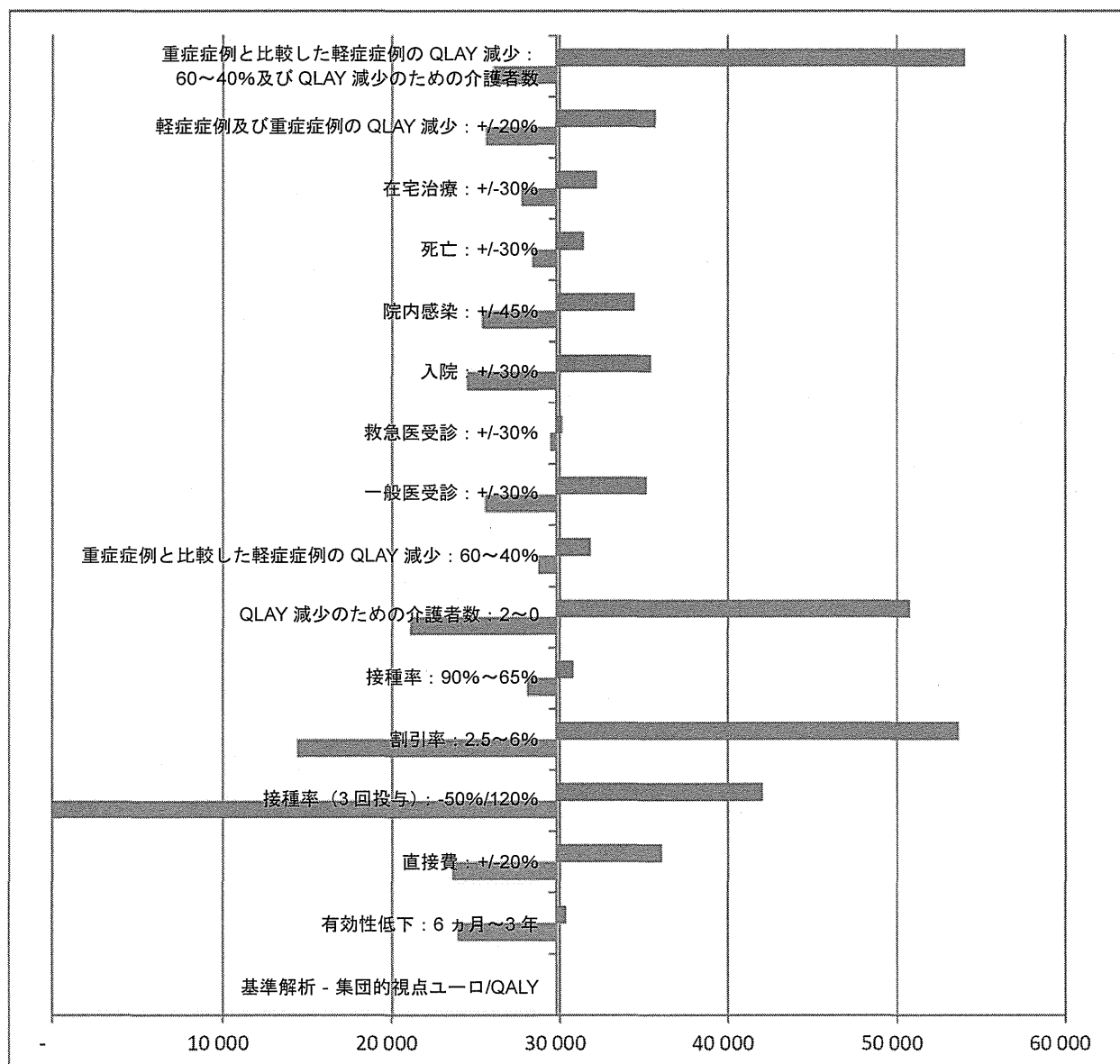


表 8. 割引率に関する補足的最終感度解析のパラメータ及び結果

	割引された費用 (100 万ユーロ)		更新 QALY		RDCR ユーロ /QALY
	無接種	接種	無接種	接種	
			割引率: 0%		
集团的視点	2 817.7	2495.6	90 141	33 147	-5 653
			割引率: 5%		
集团的視点	1 013.9	1859.8	32 680	12 198	41 300

確率的感度解析

表 2 に示すパラメータの分布に従って、2400 回のシミュレーションによって感度解析が実施された。

さらに、3~5%の一定の割引率変動及び初期費用の 0.8~1.2 倍の一定の費用変動が確率的感度解析に組み入れられている。

申請者は、98%のシミュレーションで 50000 ユーロ/QALY 未満の RDCR が得られることを示している。

補足的解析

申請者は、主解析と異なる状況を一時的にシミュレーションした：

- 接種率はそれぞれ 30%及び 50%。集团的視点の RDCR は 29797 ユーロからそれぞれ 32773 ユーロ/QALY 及び 32025 ユーロ/QALY に変化する。
- 急性腸重積のリスクを考慮し、理論的費用 1000 ユーロを 6/100000 の発現率に適用する。集团的視点の PDCR は 29797 ユーロから 29830 ユーロに変化する。
- GEARV に伴う親の不効用が 1/2 減少する。集团的視点の RDCR は 29797 ユーロから 37547 ユーロに変化する。
- 不完全な接種計画の実施。RDCR が減少し、費用減少は有効性低下より強く比例する。
- 間接的保護を考慮しないこと。動的モデリングと同じパラメータに基づく静的モデリングでは、集团的視点の RDCR は 29797 ユーロから 34317 ユーロ/QALY に変化する。すなわち、動的モデルに起因する RDCR が 13%減少する。

HAS は、接種戦略における治療利用減少効果を除き、補足的解析を実施した（経済モデルからの転移の確立に関する項参照）。集团的視点では、RDCR が 29797 ユーロから 30326 ユーロに変化する。

試験の限度解析及び妥当性解析

申請者によれば、全胃腸炎に占めるロタウイルスの割合はモデリングでは過小評価されている。ワクチンによって付与される免疫の持続時間及びワクチンによる保護レベルに関する不確実性が感度解析で推定された。

このモデルは、同じ適応で実施された他のモデリングと比較されているが、フランスで実施された最初の動的モデルであり、比較に限界がある。

しかし、申請者は、ワクチン価格、間接的保護の考慮、及び動的モデルの考慮を、フランスで HCSP が実施した他の費用・有用性解析で認められた差を説明できる主要素として特定している。

3.6.2 結果の提示及び感度解析の批判的解析

▶ 医療経済研究の結果

個別では限られた影響しかない方法論的選択の累積的影響が測定されていない。

▶ 不確実性及び感度解析を考慮

最終的感度解析

全胃腸炎に占めるロタウイルス感染の割合は疫学モデルにおける感度解析の対象ではなかった。

確率的感度解析

GEARV エピソードに伴う不効用に関するパラメータの変動が確率的感度解析に組み入れられなかった。その結果は、許容性曲線の形で提示されていない。

試験の限度解析及び妥当性解析

申請者は、集団免疫が誘導される明確な接種率も副作用の程度も示していない。

評価対象製品に有利なものを含む一連の方法論選択に基づく主解析におけるシミュレーションによって得られた結果は解析の前に記載されており、その個別の影響はわずかではあるが (RDCR の変動が小さい、補足的解析を参照)、累積的影響は推定されなかった。

さらに、評価対象製品にとって有利な可能性がある方法選択 (0~3 歳ではなく 0~5 歳の小児で解析) は感度解析の対象ではなかった。

したがって、シミュレーションによって得られた RDCR は過小評価の可能性はある。

接種プログラムを実施した国で認められた結果に関する試験の妥当性は十分考察されなかった。

国際的に発表された他の動的モデルとのモデル構造の比較は十分記述されていない。

3.7 全般的コメント

試験は、ワクチンの目標であるロタウイルス性胃腸炎に固有の結果のみを提示している。しかし、ロタウイルス性胃腸炎は感染性胃腸炎の約 30%⁹~50%¹⁰しか占めない。この試験は、すべての感染性胃腸炎の治療法に占める接種の割合の低下を予想することによって有利な結果を得た可能性がある。

2つの文書 (技術報告書及び補足的情報) として提示された技術報告書は部分的に冗長であり、HAS の要求に適合していない。

4. 別紙 4 - 批判的解析の概要

詳細な解析で特定された要点は、3レベルに従って階層化されている。

- 副次的問題点 (-) : 要素は現行勧告に適合しないが、根拠があり、結論にわずかな影響しか及ぼさないと予想される。
- 重要な問題点 (+) : 要素は現行勧告に適合せず、結論に大きな影響を及ぼすと予想される (特に、不確実性に関して)。
- 重大な問題点 (++) : 要素は現行勧告に適合せず、経済研究を全面的又は部分的に無効にする。

⁹ Huet F et al. 欧州におけるロタウイルス性胃腸炎に関する前向き疫学的調査 (REVEAL 調査). フランス地域の調査結果. Arch Pediatr. 2008;15,(4):362-374.

¹⁰ Perez N et al. フランス開業医における 5 歳未満の小児のロタウイルス性急性胃腸炎の位置及び臨床的特性. ROTAScore 研究. Path. Biol. 2007;55(8-9):453-459.

表 9. 経済的評価の批判的解析の概要

問題点の内容	-	+	++
構造選択			
能動的比較なし	-		
モデリング			
急性腸重積リスクの考慮に関する不確実性		+	
接種負荷増加を考慮していない	-		
死亡率が出生率と等しいという仮説	-		
外国における接種キャンペーン後に認められた結果に応じた補正が存在しない	-		
空気伝染にあわせた接触マトリックスの選択	-		
フランスにおける最近の死亡率低下に応じた補正が存在しない	-		
事後解析に基づく接種の有効性データの補正	-		
さらに資源消費が減少するという根拠が不十分	-		
健康状態及び費用の指標及び評定			
有用性の推定に関する不確実性		+	
症例の重症度及び小児の年齢と無関係に使用された研究における費用		+	
限られた症例数に基づく費用研究		+	
新たな受診を招いた接種の割合を 1%とした根拠、及びその受診で完全な治療が行われるとみなした根拠が不十分	-		
料金に基づく費用の過剰な割引	-		
結果の提示及び感度解析			
確率的感度解析における有用性パラメータ及び資源消費パラメータの変動が存在しない		+	

5. 別紙 5 - 企業との意見交換

下記の技術的質問のリストを企業に送った。

太字の質問は優先的に処理しなければならない。

他の質問は明確化を求める質問である。

解析対象集団について：

ロタウイルス性胃腸炎症例の大多数が 5 歳前に発現する（追加報告書、§ 3.3）。

1. 一般集団がモデルの対象であるにもかかわらず経済的解析が 5 歳未満の集団のみに限定されていることの妥当性、あるいはこれに関する結果が提示されていないことの妥当性は？
この場合、経済モデルに移行するための特定パラメータの計算が可能か？可能であれば関連パラメータを明確化すること。
2. 人口統計学的モデルが使用されたか？ 閉じたコホートか？

比較対照について：

Rotarix®接種は RotaTeq®接種の代替え法である。2 種のワクチン間で ICER 及び 2 つの特性（特に接種計画及び価格）を比較した公表モデリングを考慮した上で、この戦略をシミュレーションする必要がある。

3. この比較がシミュレーションされなかった理由は？

4. Rotarix®と比較した Rotarix®接種の有効性は？

経口水分補給液利用と関連する方法の改善を奨励するキャンペーンは接種の代替法として考えられる。

5. この戦略と比較して接種の有効性はどうか？

疫学モデルについて：

疫学モデルのシミュレーションによって得られた結果及び経済モデルに組み込まれたデータを詳細に説明する必要がある。特に：

6. このモデルは、接種した場合と無接種の場合の臨床成績をシミュレーションしているか？
7. このモデルは、経済的解析に組み入れられたすべての事象をシミュレーションしているのか、あるいは資源消費が導出された胃腸炎症例のみをシミュレーションしているのか？
8. 臨床事象に関する期間別シミュレーションの結果はどうか（1年後、5年後、10年後及び25年後にその結果が期待される）？

さらに、このモデルには複数の疑問点がある：

9. 異なる年齢クラス間の伝達率をパラメータとするために使用した接触マトリックスは何か？
10. フランスのマトリックスか？
11. そうではない場合、このマトリックスはフランスの状況に適用可能か（少なくとも、考察が必要である）？
12. 全集団におけるシミュレーションは結果に影響を及ぼすか（5歳以下の集団のみで疫学をシミュレートする場合、結果が異なるか）？
13. このモデルは、ロタウイルス性胃腸炎及び他の胃腸炎の分布を考慮しているか？
14. 急性下痢症例全体におけるロタウイルス性胃腸炎の割合が変化すると結果にどのような影響を及ぼすか（この割合の値に関する最終的感度解析が必要である）？
15. 接種実施前及び実施後におけるロタウイルス又は他の感染による急性下痢を伴う胃腸炎の症例数は？
16. 季節的変動はどのように考慮されたのか、また、結果に対してどんな影響が予想されるか？
17. ベルギーの接種プログラム開始時に認められたような接種後の2年間隔の流行を考慮しない場合、結果に関する影響はどうか？
18. 基準解析に75%という固定接種率を選択したのは、例えば、2009年の麻疹（2回投与）に対する接種率57.8%、2009年のB型肝炎（3回投与）に対する接種率58.4%¹¹）で実際に見られたように目標接種率（完全接種計画）を達成するのが困難であることを考慮すれば、現実的な仮説であるのか？
19. 例えば1年目の接種率が30%、2年目に40%、3年目に50%、4年目に60%などの漸増的接種率が結果に及ぼす影響は何か？
20. モデルでは、どの接種率から集団免疫が得られるか？

¹¹ フランスにおける受益者のかかりつけの医師サンプルによる、自由業セクターにおける接種率の推定-2004~2009. サン・モーリス（フランス）：衛生監視研究所、2010年8月、14ページ。

研究は、開始された接種が終了することを考慮している（補足提出資料のページ 8）。

21. 不完全接種をシミュレーションした解析の結果はどうか？

22. モデルは、接種プログラム実施後のロタウイルス性急性胃腸炎のウイルス生態学の推移をシミュレーションしているか？

モデルの諸パラメータが「推定」として挙げられている（技術報告書の表 1）。

23. これらパラメータはどのように推定したのか？

24. これら推定の頑健性は？

25. 特に、有効性に関する結果はどの臨床試験及び集団（PP、m-ITT）に基づいているのか？

26. ワクチンの「投与あたり」有効性と低下率を組み合わせた接種有効性を正確に推定する方法は？

27. 外国で既に実施された接種プログラムの実寿命に対する有効性データが組み込まれているか（外国の研究、又はフランスにおける Ivanhoe 研究）？

さらに、パラメータは発表によって引用されている（技術報告書の表 1）。

28. これらパラメータは、モデルに組み入れるために検討された値と正確に一致するか？
29. 一致しない場合、データはどのように調整されたのか？
30. 不確実性は感度解析の対象であったのか？
31. モデルの補正は、フランスにおける急性胃腸炎の発現率、急性下痢症例に占めるロタウイルス性胃腸炎の割合、流行の季節的変動などに関する利用可能な**最新の**疫学データ（監視網、OSCOUR、国立標準センターのデータ又は**特別研究**）を考慮しているか？ 文書研究の方法論に関する説明が必要である。
32. モデルの補正は、特にフランスで認められたロタウイルス性急性胃腸炎に起因する 1 歳未満及び 3 歳未満の小児の年間死亡数の減少を考慮しているか（HCSP の 2013 年 11 月 29 日付け報告書、及び公衆衛生法に添付されている目標 - 目標 40、ページ 227 の追跡に関する HCSP 2011 報告書）？
33. モデルの補正は、急性胃腸炎の重症度を考慮しているか？

経済モデルについて：

34. ロタウイルス性胃腸炎エピソードに伴う資源消費は接種群と無接種群の間で差があるように思われる（補足報告書 § 2.3 参照）。
35. この差は、接種された小児が受診した割合が 1%であることだけが原因か、又は他の資源消費の差があるのか？
36. 差があるとすれば、各群の資源消費はどうか、また、その差の原因は何か？
37. 資源消費は症例数に正比例するかあるいは集団保護と関連する資源節約があるか（追加報告書の別紙 C で示唆されているように）？このような場合、この資源節約には妥当な根拠があるのか？

初回投与後 3～7 日間における接種に起因する急性腸重積（IIA）のリスク増大に関して、オーストラリアにおける監視データから小児 100000 例あたり IIA の過剰リスクは 2 種の各ワクチンで平均 5.6 症例と推定される¹²。症例の重症度に関して、小児の接種プロフィール（症例及び対照）の如何を問わず、確認された IIA 症例の 1/3（Brighton の病期 1,113 症例）は手術によって軽減された。米国では 2013 年に IIA リスク増加は RotaTeq®接種を受けた小児 100000 例あたり IIS 症例番号 0～1.77 件と評価された¹³。これらデータを考慮すれば、この副作用をモデルで考慮する必要がある。

38. 初回投与後 3～7 日間におけるワクチンに伴う IIA リスクがモデリングされなかったのはなぜか？
39. モデル化された IIA の RDCR に及ぼす、有用性低下（合併症の有無を問わず）に関する影響、接種率（このリスクは、医療従事者及び親の恐怖を招き、ワクチン使用を抑制する可能性がある）に関する影響、及び追加治療（浣腸、全身麻酔までの鎮静処置、手術など）の費用に関する影響はどうか？

¹² Carlin JB., et al. オーストラリアの全国予防接種プログラムにおけるロタウイルスワクチンと関連する腸重積症リスクと疾患予防. Clin Infect Dis 2013;57(10):1427-34.

¹³ CDC. Vaccine Safety. Rotavirus. 入手先：<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavsb.html>（参照日 2013 年 11 月 6 日）。

40. RotaTeq®では川崎病の潜在的リスクが特定された。潜在的ではあるが、このリスクがモデルに組み入れられていないのはなぜか（少なくとも、考察が必要である）？

有用性に関する衛生の結果の評定について：

41. 罹患小児とその親に対する有用性が同等であるという仮説を検証できる要素は何か？

技術報告書（ページ 19）は、Melliez et al. (2008) の発表で引用されているように、ロタウイルス性胃腸炎の中等症及び重症エピソードではそれぞれ 0.816 及び 0.884 の不効用がそれぞれ 5.4 日及び 6.5 日持続すると述べている。この発表はこれら値の有用性を適用している（不効用を適用していない）。

42. 研究に採用された有用性の値はエピソード持続期間中にどうなのか： 0.816 及び 0.884 又は $1-0.816$ (0.184) 及び $1-0.884$ (0.116) (0.816 及び 0.884 が解析で予想される値) ？
43. 重症及び中等症のロタウイルス胃腸炎エピソードによって低下した 0.003274 及び 0.001715 の QALY 値はどのような方法で得られたのか（情報源、国、データの特質、有用性スコアの推定方法）？
44. これらデータはどのように解析に組み入れたのか？
45. ロタウイルス性胃腸炎エピソード以外に採用された有用性指標は何か？
46. 死亡例の場合、乳児で失われた生存年数をどのように QALY に変換したのか（技術報告書のページ 19）？

費用評価について：

試験で引用された費用は、基準（Huet, 2008）に引用された研究で言及されている費用と比較して詳細さが極めて低い。

47. 解析に採用された費用は具体的には何か？ 例として「GP 受診」は患者自宅への一般医又は専門医の往診か、あるいは患者の来診か？
48. 院内感染性ロタウイルス性急性胃腸炎の費用の計算方法は？
49. 診断費は何に相当するのか？
50. 2013 年の料金を入手できるのであれば、インフレーション率に従って 2008 年の費用から推定するのではなく現在の料金を評定に組み入れた解析が必要である。

結果について：

51. 費用・有用性タイプの解析を実施する場合、延長寿命あたり費用の評価の結果を示す補足的解析が必要である（HAS, 2011）。その結果は何か？

感度解析について：

最終的感度解析で本文に引用された値とトルネードグラフで示された値は、割引率及び介護者に関する有用性減少に関して一致しない。

52. 解析に実際に組み込まれたパラメータ及び限度は何か？
53. トルネード解析の数値的結果は何か？

54. 追加報告書のページ 12 及び 13 で言及されている有用性に関する最初の感度解析の結果は何か？
55. 割引率を 0%及び 5%と設定した感度解析の結果は何か？
56. 追加報告書の表 2 に示されている全データを当局に提出できるか（確率的感度解析の全パラメータ、特に § 3.2 の末尾に言及されている有用性の値について）？
57. ワクチンに対して有利ではない仮説に基づく接種率（例えば 30%、50%、70%）で得られる結果は何か？

研究に関する考察について：

58. このモデルで認められた RDCR とプレゼンテーション報告書で引用された他の RotaTeq 接種のモデリングに基づいて推定された RDCR の差に関する詳細な説明、特に接種を受けていない個人の間接的保護に由来する結果の割合を明示する必要がある。

2014 年 7 月 22 日に検証された見解の公表後、2014 年 9 月 16 日に行われた公聴会で企業がコメントを発表することを望んだ。

文献

- Atkins KE, Shim E, Pitzer VE, Galvani AP. イングランドおよびウェールズにおいてロタウイルスワクチン接種が疫学的ダイナミクスに及ぼすインパクト. *Vaccine*. 2012 年, Vol. 30, p. 552-64.
- Carlin JB 他. オーストラリアの全国予防接種プログラムにおけるロタウイルスワクチンと関連する腸重積症リスクと疾患予防. *Clin Infect Dis*. 2013 年, vol. 57, no. 10, p. 1427-34.
- CDC. Vaccine Safety. Rotavirus. 入手先 : <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavsb.html> (参照日 2013 年 11 月 6 日)
- フランス公衆衛生審議会. 6 月齢未満の乳児におけるロタウイルスワクチン接種に関する見解. 2006 年 12 月 5 日. 入手先 : www.sante.gouv.fr.
- フランスの受益者の一般医サンプルによる、自由業セクターにおける接種率の推定、2004-2009、サン・モーリス (フランス) : 国立衛生監視研究所. 2010 年 8 月. 14 ページ
- Forster J 他. 年齢 5 歳未満の欧州の小児を対象にロタウイルス胃腸炎がもたらす負荷を推定する病院ベースのサーベイランス. *Pediatrics*. 2009 年, vol. 123, no. 3, p. 393-400.
- Fotso A et al. 1 歳未満の乳児における急性腸重積の疫学. 疫学調査の初期成績. *BEH* 10-11/2012 年 3 月 6 日
- HAS. HAS における経済的評価のための方法論選択. Saint-Denis la Plaine 2011 : HAS. 入手先 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- 公衆衛生高等評議会. 6 ヶ月未満の乳児におけるロタウイルスワクチン接種に関する見解. 2010 年 5 月 28 日. 入手先 : www.sante.gouv.fr.
- 公衆衛生高等評議会. 6 ヶ月未満の乳児におけるロタウイルスワクチン接種に関する見解. 2013 年 11 月 29 日. 入手先 : www.sante.gouv.fr.
- Huet F et al. 欧州におけるロタウイルス性胃腸炎に関する前向き疫学的調査 (REVEAL 調査). フランス地域の調査結果. *Arch Pediatr*. 2008;15,(4):362-374.
- Jit M, Mangen M-JJ, Melliez H, Yazdanpanah Y, Bilcke J, Salo H 他. 改訂版「ロタウイルスワクチン接種の費用対効果: 欧州 5 カ国の比較分析と欧州における移転可能性」. *Vaccine*. 2010 年, vol. 28, no. 47, p. 7457-9.
- Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. フランスにおけるロタウイルスに対する小児予防接種の費用および費用対効果. *Vaccine*. 2008 年 1 月, vol. 26, no. 5, p. 706-15.
- Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. 感染症の伝播と関連する社会的接触と混合パターン. *PLoS Med*. 2008 年. vol. 5, no. e74, p. 381-91.
- Parez N et al. フランス開業医における 5 歳未満の小児のロタウイルス性急性胃腸炎の位置及び臨床的特性. *ROTASCOPE 試験*. *Path. Biol*. 2007;55(8-9):453-459.
- Pitzer VE, Viboud C, Simonsen L, Steiner C, Panozzo CA, Alonso WJ 他. 人口統計学的差異、ワクチン接種、およびロタウイルス流行の時空間的ダイナミクス. *Science*. 2009 年, vol. 325, p. 290-4.
- Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. ロタウイルス性下痢予防を目的としたワクチン: 使用中のワクチン. *コクランデータベース・システムティックレビュー*. 2012 年.
- Takeuchi M. ベイジアンネットワークによるメタアナリシスは、一価ロタウイルスワクチンと五価ロタウイルスワクチンとの間で有効性が同程度であることを示唆する: コクランデータベース・システムティックレビューから入手したデータの再分析に関する予備的報告. *Hum Vaccin*

- Immunother. 2014 年 3 月, vol. 10, no. 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608099>
- Thuret A, et al. 冬期 3 カ月におけるフランス南東部 28 カ所の小児科における院内感染性下痢に関する前向き調査. Pathol Biol 2004;52:131-37.
- Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, Bona G, Gothefors L, Heaton PM., Dallas MI, G. Goveia M. 五価ロタウイルスワクチン RotaTeq® : 欧州の乳児における効果および安全性. Vaccine. 2010 年, vol. 28, p. 345-351.

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur

HAS

有効性に関する見解

Rotarix[®] (弱毒化生ヒトロタウイルスワ クチン、RIX4414 株)

CEESP による検証日：2014 年 7 月 22 日

本書は、経済・公衆衛生評価委員会によって2014年7月に検証された。
© 著作権、フランス高等保健機構 - 2014
