

VACCINATIE TEGEN SEIZOENSINFLUENZA: PRIORITAIR DE KINDEREN OF ANDERE DOELGROEPEN?

DEEL II: KOSTEN-EFFECTIVITEITSANALYSE – SYNTHESE





Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programmawet (1) van 24 december 2002 (artikelen 259 tot 281) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

Raad van Bestuur

	Effectieve Leden	Plaatsvervangende Leden
Voorzitter	Pierre Gillet	
Leidend ambtenaar RIZIV (vice-voorzitter)	Jo De Cock	Benoît Collin
Voorzitter FOD Volksgezondheid (vice-voorzitter)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Voorzitter FOD Sociale Zekerheid (vice-voorzitter)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur-generaal FAGG	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Vertegenwoordigers Minister van Volksgezondheid	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruyse	Annick Poncé
Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken	Lambert Stamatakis	Vinciane Quidbach
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Vertegenwoordigers Ministerraad	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniël Devos	Wilfried Den Tandt
Intermutualistisch Agentschap	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Beroepsverenigingen van de artsen	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Beroepsverenigingen van de verpleegkundigen	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Ziekenhuisfederaties	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Sociale partners	Rita Thys	Leo Neels
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	Lieve Wierinck	



Controle

Regeringscommissaris

Yves Roger

Directie

Algemeen Directeur
Adjunct Algemeen Directeur
Programmadirectie

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier

Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)
Doorbuilding (10^e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
B-1000 Brussel
België

T +32 [0]2 287 33 88
F +32 [0]2 287 33 85
info@kce.fgov.be
<http://www.kce.fgov.be>

VACCINATIE TEGEN SEIZOENSINFLUENZA: PRIORITAIR DE KINDEREN OF ANDERE DOELGROEPEN?

DEEL II: KOSTEN-EFFECTIVITEITSANALYSE – SYNTHESE

PHILIPPE BEUTELS, YANNICK VANDENDIJCK, LANDER WILLEM, NELE GOEYVAERTS, ADRIAAN BLOMMAERT, KIM VAN KERCKHOVE, JOKE BILCKE, GERMAINE HANQUET, PIETER NEELS, NANCY THIRY, JORI LIESENBORG, NIEL HENS



COLOFON

- Titel:** Vaccinatie tegen seizoensinfluenza: prioritair de kinderen of andere doelgroepen?
Deel II: kosten-effectiviteitsanalyse – Synthese.
- Auteurs:** Philippe Beutels (Universiteit Antwerpen), Yannick Vandendijck (Universiteit Hasselt), Lander Willem (Universiteit Antwerpen), Nele Goeyvaerts (Universiteit Hasselt), Adriaan Blommaert (Universiteit Antwerpen), Kim van Kerckhove (Universiteit Hasselt), Joke Bilcke (Universiteit Antwerpen), Germaine Hanquet (KCE), Pieter Neels (FAGG – AFMPS), Nancy Thiry (KCE), Jori Liesenborgs (Universiteit Hasselt), Niel Hens (Universiteit Hasselt).
- Reviewers:** Jo Robays, Frank Hulstaert and Raf Mertens.
- Externe experten:** Rik Baeten (VIGEZ), Johan Bots (Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie), Liesbeth Dejaegere (VIGEZ), Ann Malfroot (UZ Brussel), Daniel Reynders (SPF Santé Publique – FOD Volksgezondheid), Béatrice Swennen (Université Libre de Bruxelles), Isabelle Thomas (ISP – WIV), Geert Top (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), Patrick Tréfois (Question Santé), Yves Van Laethem (Centre Hospitalier Universitaire St. Pierre), Anne Vergison (Université Libre de Bruxelles), Françoise Wuillaume (ISP – WIV).
- Acknowledgements:** Yannick Vandendijck wordt gesteund door een doctoraatsbeurs van de Universiteit Hasselt (UH, BOF11D04FAEC). Lander Willem wordt gefinancierd door een interdisciplinaire doctoraatsbeurs van de Universiteit Antwerpen (UA, ID-BOF25759), Nele Goeyvaerts wordt gesteund door een postdoctorale onderzoeksbeurs van het AXA Onderzoeksfonds, Adriaan Blommaert wordt gesteund door de gemeenschappelijke onderzoeksactie 23405 (BOF-GOA) van de UA, Joke Bilcke wordt gesteund door een postdoctorale beurs van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO), Niel Hens is dankbaar voor steun van de UA leerstoel “Wetenschapsgebaseerde Vaccinologie”, gefinancierd in 2009–2013 met een gift van Pfizer. Steun van het IAP Onderzoeksnetwork P7/06 van de Belgische overheid (Belgisch Wetenschapsbeleid) wordt ook dankbaar erkend.
- Voor de simulaties gebruikten we de infrastructuur van het Vlaams Supercomputer Centrum (VSC), gefinancierd door de Hercules stichting en de Vlaamse overheid - departement EWI. We danken Geert Jan Bex (UH en KULeuven) voor hulp bij het gebruik van de VSC cluster, evenals Frank Van Reeth (Expertise Centrum Digitale Media, UH).
- We zijn de volgende personen en instellingen dankbaar voor hun hulp, voornamelijk door algemeen advies, levering van gegevens, interpretatie van gegevens en nazicht van teksten. We danken Anthony Newall (University of New South Wales, Sydney, Australia) en Mark Jit (Health Protection Agency, The UK) voor hulp bij het uitvoeren van systematische reviews over economische evaluaties. We zijn dank verschuldigd aan Samuel Coenen en Niels Adriaenssens (Centre for General Practice & Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute, University of Antwerp), Curt Brugman (Julius Center for Health Science and Primary Care, UMC Utrecht, the Netherlands), Pierre Van Damme (Centre for the Evaluation of Vaccination, Vaccine &



Infectious Disease Institute, University of Antwerp) en Herman Goossens (Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute, University of Antwerp, and coordinator of Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe – GRACE, DG Research, 2005) voor hulp bij het interpreteren van reviews en van geneesmiddelen informatie verzameld in onze enquête over griepachtige aandoeningen, en voor het delen van antibioticagegevens uit het GRACE project. We danken ook marktonderzoeksbureau “DayOne” (in het bijzonder Koen Van Bulck) voor het uitvoeren van onze enquête over griepachtige aandoeningen in de algemene bevolking (griepseizoen 2011-2012).

Deze studie was mogelijk dankzij de medewerking van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid/Institut Scientifique de Santé Publique (WIV – ISP) dat Belgische surveillance en labo gegevens ter beschikking stelde, het referentielabo voor *Streptococcus pneumoniae* aan het UZ Leuven, de Technische Cel voor de Minimale Klinische Gegevens, de Fédération Wallonie-Bruxelles, het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid, en het Observatorium voor Gezondheid en Welzijn van Brussel-Hoofdstad/Observatoire de la Santé et du Social de Bruxelles-Capitale voor de doodsoorzaken gegevens. We danken in het bijzonder Jan Verhaegen en Jozef Vandeven (UZ Leuven), Françoise Wuillaume, Viviane van Casteren, Geneviève Ducoffre en Isabelle Thomas (WIV – ISP), Déogratias Mazina en Murielle Deguerry (l’Observatoire de la Santé et du Social de Bruxelles-Capitale – Observatorium voor Gezondheid en Welzijn van Brussel-Hoofdstad), Erik Hendrickx, Anne Kongs and Heidi Cloots (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), Virginie Charlier (Fédération Wallonie-Bruxelles), Yves Parmentier (INAMI – RIZIV), France Vrijens, Jo Robays, Carl Devos, Stephan Devriese en Frank Hulstaert (KCE). We danken ook Esther Kissling (EpiConcept) en Bianca Cox (Universiteit Hasselt) voor advies over STATA programming. We danken ook Kristel De Gauquier (KCE) voor haar doorlopende steun en management van het project.

Externe validatoren:

Daniel Brasseur (AFMPS – FAGG, European Medicines Agency en Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola), Marc Van Ranst (KULeuven, Hoge Gezondheidsraad – Conseil Supérieur de la Santé), Emilia Vynnycky (London School of Tropical Medicine and Hygiene).

Andere gemelde belangen:

Marc Van Ranst (MVR) trad op als principal investigator of consultant voor projecten waarvoor de KULeuven beurzen en onderzoeksfonds ontving. Deze beurzen en onderzoeksfonds werden rechtstreeks aan de Universiteit gestort en MVR ontving geen persoonlijke vergoeding voor dit werk. Yves Van Laethem ontving consultantie-honoraria en vergoedingen als spreker op conferenties van firma’s betrokken bij de productie van influenza vaccins, maar deze activiteiten waren niet gerelateerd aan influenza. Deze vergoedingen werden rechtstreeks gestort aan de Onderzoekseenheid van zijn ziekenhuis. Anne Vergison ontving consultantie-honoraria van firma’s betrokken bij de productie van pneumokokken vaccins voor deelname aan wetenschappelijke adviescommissies en om als spreker op te treden op conferenties over pneumokokkenvaccinatie. Deze vergoedingen werden rechtstreeks aan het ziekenhuis uitbetaald. Beatrice Swennen ontving reisvergoedingen om aan een wetenschappelijke conferentie deel te nemen. Patrick Tréfois verleent zijn medewerking aan het Vax Info tijdschrift dat een unrestricted educational grant ontving van GSK.

Layout:

Sophie Vaes

**Disclaimer:**

- De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.
- Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.
- Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.
- Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.

Publicatiedatum: 12 juli 2013

Domein: Health Technology Assessment (HTA)

MeSH: Influenza Vaccines; Influenza, Human; Pregnancy; Comorbidity; Health Personnel; Infant; Child, Preschool; Child; Adolescent; Young Adult; Middle Aged; Aged; Cost-Benefit Analysis; Costs and Cost Analysis.

NLM classificatie: WC 515

Taal: Nederland

Formaat: Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot: D/2013/10.273/40

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, Van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Vaccinatie tegen seizoensinfluenza: prioritair de kinderen of andere doelgroepen? Deel II: Kosten-effectiviteitsanalyse – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2013. KCE Reports 204As. D/2013/10.273/40.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.



■ VOORWOORD

Een tweetal jaren geleden publiceerde het KCE een studie over de keuze van prioritaire groepen voor de jaarlijkse vaccinatiecampagnes tegen griep. De vraag die toen voorlag, was met welke strategie men het grootste aantal gevallen en overlijdens kon voorkomen. De antwoorden liepen nogal uiteen in functie van het beoogde doel. Om een maximaal aantal ambulante ziektegevallen te voorkomen, vaccineert men best de minder dan 65-jarigen, en om het aantal hospitalisaties te beperken, kan men zich best concentreren op de mensen met co-morbiditeiten in die groep, of op de 75-plusser (hoewel het vaccinatiepercentage daar al hoog ligt).

De Interministeriële Conferentie Gezondheid vroeg ons ook advies over welke strategie dan het meest gezondheidswinst per euro zou opleveren. Met deze kosten-effectiviteits-studie, opnieuw in samenwerking met het gerenommeerde teams van de Universiteit Antwerpen en Hasselt, pogen we hierop een antwoord te geven. Wat reeds in de eerste studie bleek, wordt ook vandaag weer duidelijk: de modellen rond influenza moeten noodgedwongen bouwen op wankelende gegevens. Er is vooreerst het wispelturige gedrag van het virus zelf, dat van jaar tot jaar zijn immunologische signatuur verandert. Het epidemische patroon en de virulentie per leeftijdsgroep variëren mee, en bijgevolg ook de doeltreffendheid van het vaccin. Daarbovenop komt nog de moeilijkheid om de impact van de echte griep te onderscheiden van de vele 'griepjes' die elke winter de ronde doen. Zo zijn er nog wel een aantal 'variabelen' in alle betekenissen van het woord. En tenslotte – maar zeker niet het minst belangrijk – zal ook de prijs voor het vaccin die de overheid kan bedingen de kosteneffectiviteit van een vaccinatiecampagne op cruciale wijze beïnvloeden.

Evidence-based gezondheidsbeleid vertrekt vanuit een zo juist mogelijke inschatting van de mogelijke opties – deze aanreiken is de rol van het KCE. Maar daarna moeten er nog keuzes gemaakt worden. Idealiter zou men hierbij ook verder moeten kijken dan de gezondheidszorg. De griep heeft naast een medische immers ook een aanzienlijke economische impact, gezien het groot aantal dagen werkverzuim waarvoor ze jaarlijks verantwoordelijk is. In de algemeen aanvaarde manier om kosten-effectiviteits-studies uit te voeren, worden deze kosten echter niet meegenomen. Maar intussen hopen we dat de beleidsmakers alvast met dit materiaal aan de slag kunnen.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ SAMENVATTING

Influenza of griep is een courante virale infectie. Voor de meeste gezonde volwassenen is het virus onschuldig. Maar kwetsbare groepen zoals bejaarden, patiënten met onderliggende aandoeningen en kinderen, kunnen er heel ziek van worden. Vaccinatie is één van de meest doeltreffende manieren om je te beschermen tegen griep en de mogelijke verwickelingen ervan. Maar het griepvirus vertoont een grote variatie van seizoen tot seizoen en evolueert voortdurend. Dit heeft twee gevolgen: ten eerste biedt noch natuurlijke besmetting, noch vaccinatie langdurige immuniteit. Dat betekent dat risicopersonen jaarlijks opnieuw moeten worden gevaccineerd. Ten tweede zijn voorspellingen van toekomstige griepseizoenen onnauwkeurig en onzeker.

In België wordt het griepvaccin aanbevolen voor mensen ouder dan 50, mensen met chronische ziekten, zwangere vrouwen en mensen die werken in de gezondheidszorg. Recent hebben verschillende landen jaarlijkse vaccinatie voor kinderen ingevoerd, en wel om twee redenen. Ten eerste omdat het aantal ziekenhuisopnames van kinderen wegens griep even hoog is als bij bejaarden. Ten tweede spelen kinderen een belangrijke rol in de verspreiding van het virus onder de bevolking. Om die reden, door kinderen op te nemen in het vaccinatieprogramma, kunnen niet-gevaccineerde personen, waaronder risicopatiënten, indirect ook worden beschermd.

De analyses in dit rapport werden uitgevoerd op verzoek van de Interministeriële Conferentie Gezondheid om prioriteiten aan te brengen in de verschillende doelgroepen voor seizoensgebonden griepvaccinatie. De doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van meer dan 5600 vaccinatiestrategieën werden onderzocht, inclusief universele vaccinatie van kinderen en betere vaccinatiedekking van de huidige doelgroepen, alsook combinaties van vaccinatie van kinderen en volwassenen. We onderzochten ook scenario's waarin de vaccinatiegraad zou worden verlaagd bij gezonde volwassenen en verhoogd in andere (aanbevolen) doelgroepen. Om de impact van vaccinatie op de verspreiding van het virus in kaart te brengen, werd een dynamisch transmissiemodel ontwikkeld. De parameters die in de analyses werden gebruikt, zijn hoofdzakelijk gebaseerd op Belgische gegevens, verzameld in specifieke studies, en op ziekenhuisgegevens. De rest werd uit literatuuronderzoek gehaald. Om de veranderlijkheid van het virus en de onzekerheid over een



aantal parameters in het onderzoek te kunnen integreren is het model gebaseerd op een groot aantal seizoenen uit het verleden; de onzekerheid over de meeste parameters werd als een integraal onderdeel in de analyses opgenomen.

Deze studie toont aan dat immunisatie in de kindertijd anderen tot op zekere hoogte kan beschermen, maar de impact ervan zou niet groot genoeg zijn om vaccinatie van volwassenen die risico lopen, te vervangen, zelfs als een hoge dekkinggraad kan worden bereikt. De kosteneffectiviteit van universele vaccinatie van kinderen is ongeveer hetzelfde als die van andere vaccinaties die recent werden opgenomen in de vaccinatiekalender, op voorwaarde dat de vaccinatiekosten worden verminderd met ten minste 25%. Die kost van het vaccin kan worden gedrukt als het bijvoorbeeld wordt toegediend door de scholen en als grote hoeveelheden kunnen worden aangekocht (bijv. via een aanbestedingsprocedure). Hoewel het VK deze vaccinatie-interventie bij scholieren zal invoeren op basis van een zeer gunstige kosteneffectiviteitsratio, is hun schatting gebaseerd op veel optimistischere uitgangspunten (inclusief veel lagere vaccinatiekosten) dan diegene die worden gehanteerd in de meeste analyses van onze studie.

Vaccinatie van zwangere vrouwen, mensen die werken in de gezondheidszorg en personen met chronische ziekten lijkt even kosteneffectief als recent geïntroduceerde vaccins, zeker als het vaccin zonder bijkomende kost kan worden toegediend. Zelfs als de toediening

van het vaccin een extra bezoek zou vereisen, zouden deze opties aantrekkelijk kunnen zijn als we uitgaan van een hogere beschermingsgraad van moeder op baby en van zorgverlener op patiënt. Eén van de meest kosteneffectieve vaccinatieopties voor volwassenen is de stopzetting van vaccinatie bij gezonde jonge volwassenen (18-49 jaar), maar dit zal een nadelig effect hebben op deze groep. Verhoging van de vaccinatiegraad bij bejaarden ≥ 75 en behoud van de huidige vaccinatiedekking in andere leeftijdsgroepen komt naar voor als een zeer aantrekkelijke strategie.

De klinisch meest doeltreffende interventie - alle kinderen vaccineren en de vaccinatiegraad bij alle volwassenen ≥ 50 jaar verhogen - zou ongeveer 40% van het huidige aantal opnames voor griep en overlijdens kunnen voorkomen bij een vaccinatiegraad van 80% bij kinderen. Maar op het vlak van kosteneffectiviteit zou deze interventie enkel aantrekkelijk zijn als we ervan uitgaan dat de immuniteit trager afneemt en/of de vaccinatiekosten lager zijn, vergeleken met onze initiële veronderstellingen (geen prijsbieding, en de kost van een consultatie bij de huisarts per dosis).

Deze conclusies gelden ook voor de op til zijnde quadrivalente vaccins, aangezien de verwachte verbetering van de doeltreffendheid slechts een kleine impact zou hebben op de kosteneffectiviteitsratio van de vaccinatiestrategieën.



■ **SYNTHESE**

INHOUDSTAFEL

■	VOORWOORD	1
■	SAMENVATTING	2
■	SYNTHESE	4
1.	INFLUENZA, ZIEKTE EN VACCINS	6
1.1.	INFLUENZA, EEN VEEL VOORKOMENDE ZIEKTE MAAR EEN COMPLEX VIRUS	6
1.2.	INFLUENZAVACCINS EN BELEID IN BELGIË.....	6
1.3.	WAAROM VACCINEREN TEGEN SEIZOENSINFLUENZA?	7
1.4.	ONDERZOEKSVRAGEN	8
2.	METHODEN	8
2.1.	VACCINATIE-OPTIES	8
2.2.	MODELLEN.....	9
	2.2.1. Dynamisch model.....	9
	2.2.2. Statisch model.....	9
2.3.	ECONOMISCHE ANALYSE.....	10
3.	MODELPARAMETERS EN VERONDERSTELLINGEN	10
3.1.	ZIEKTELAST EN OVERDRACHT.....	10
3.2.	INFLUENZAVACCINS, VEILIGHEID EN IMMUNITEIT	12
4.	KOSTENEFFECTIVITEIT VAN VACCINATIE TEGEN SEIZOENSINFLUENZA	16
4.1.	ALLEEN KINDEREN VACCINEREN	16
4.2.	ALLEEN WIJZIGEN VAN DE VACCINATIEDEKKING BIJ VOLWASSENEN.....	18
	4.2.1. Per leeftijdsgroep	18
	4.2.2. In specifieke doelgroepen.....	19
4.3.	VACCINEREN VAN KINDEREN EN WIJZIGEN VAN DE VACCINATIEDEKKING BIJ VOLWASSENEN.....	21
5.	BESPREKING	22
5.1.	HET VACCINEREN VAN KINDEREN.....	22
5.2.	DE VACCINDEKKING BIJ VOLWASSENEN VERANDEREN MET OF ZONDER VACCINATIE VOOR KINDEREN	24



5.3.	BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK.....	24
5.4.	TOEKOMSTIGE OVERWEGINGEN.....	25
6.	CONCLUSIES	26
■	REFERENCES	27
■	AANBEVELINGEN	29



1. INFLUENZA, ZIEKTE EN VACCINS

1.1. Influenza, een veel voorkomende ziekte maar een complex virus

Influenza is een van de meest voorkomende infectieziekten bij mensen. Elk jaar wordt zo'n 10% van de totale bevolking hierdoor getroffen. Deze virale infectie wordt overgebracht via de ademhalingswegen. Ze treedt meestal op in de vorm van seizoensgebonden epidemieën tijdens de wintermaanden in het Noordelijk halfrond en is verantwoordelijk voor een aanzienlijke ziektelast. Hoewel ze bij gezonde personen gewoonlijk aanleiding geeft tot een zelf-beperkende ademhalingsaandoening, veroorzaakt ze in kwetsbare populaties een groot aantal hospitalisaties en is ze een belangrijke oorzaak van overlijden tijdens de winter bij ouderen. Influenzavirussen kunnen ziekte veroorzaken op eender welke leeftijd, maar de groepen waarbij ernstige ziekteverschijnselen het meest waarschijnlijk zijn, zijn kinderen, bejaarden en personen met een onderliggende ziekte.

De evolutionaire veranderingen in influenzavirussen zijn grotendeels onvoorspelbaar. Verschillende types en subtypes influenzavirussen veroorzaken de ziekte bij mensen, maar ze verschillen op het vlak van virulentie, getroffen bevolkingsgroepen en timing. Frequentie en kleine mutaties in het virus resulteren in kleine wijzigingen in virale antigenen (dit wordt antigeen drift genoemd) en de opeenstapeling hiervan leidt tot het ontstaan van nieuwe varianten van influenzavirussen. Omdat deze wijzigingen het immunologisch antwoord kunnen beïnvloeden, zullen antistoffen gevormd tegen de eerder circulerende virusstammen slechts een beperkte bescherming bieden tegen de nieuwe stam. Dit heeft drie belangrijke gevolgen: door de voortdurende wijzigingen in de circulerende virusstammen kan het virus zich sneller onder de bevolking verspreiden aangezien het voor een deel aan de immuunrespons ontsnapt; influenzaseizoenen vertonen van jaar tot jaar verschillen op het vlak van timing, getroffen bevolkingsgroepen en ernst; de bestanddelen in de influenzavaccins worden elk jaar aangepast, op basis van voorspellingen met betrekking tot welke virussen het meest waarschijnlijk ziekte zullen veroorzaken in het komende seizoen. Ingrijpende wijzigingen in influenzavirussen kunnen ook nieuwe stammen doen ontstaan die nog

nooit eerder gecirculeerd hebben en die daardoor mogelijk tot een pandemie kunnen leiden. Dit rapport concentreert zich echter op seizoensinfluenza die in België meestal optreedt tussen november en april.

1.2. Influenzavaccins en beleid in België

Influenzavaccins worden over het algemeen beschouwd als een doeltreffende bescherming tegen influenza en zijn verwikkelingen. Momenteel zijn er twee grote types vaccins tegen seizoensinfluenza geregistreerd in Europa.

1. Het Levend verzwakt griepvaccin (LAIV, Live Attenuated Influenza Vaccine), dat als neusspray wordt gegeven en goedgekeurd werd door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) voor gebruik in de leeftijdscategorie 2-17 jaar.
2. Het Trivalent geïnactiveerd influenzavaccin (TIV, Trivalent Inactivated Influenza Vaccine), dat ingespoten wordt en dat geïndiceerd is voor alle leeftijden boven 6 maanden.

Deze "trivalente" vaccins bevatten twee bestanddelen van influenza type A en een bestanddeel van influenza type B, die worden aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) en die jaarlijks worden herzien. Het eerste LAIV-vaccin (Fluenz, van MedImmune LLC) werd in de Europese Unie goedgekeurd in 2011, maar is nog niet verkrijgbaar op de Belgische markt; de fabrikant kondigde aan dat het in ons land beschikbaar zou zijn rond 2014-15. Daarom werd tot op vandaag alleen TIV gebruikt in België en wordt het wordt terugbetaald door het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (INAMI/RIZIV) voor de risicogroepen bepaald door de Hoge Gezondheidsraad.^a

Tijdens recente jaren was er regelmatig meer vraag naar vaccins tegen seizoensinfluenza dan aanbod waardoor in sommige jaren vaccins schaars waren. Aangezien voor de aanmaak van influenzavaccins de meest gebruikte technologie nog steeds de omslachtige productie in eieren is, zijn doses op nationaal niveau schaars en kan de productie niet zo gemakkelijk worden opgedreven. De Hoge Gezondheidsraad legde

^a Conseil Supérieur de la Santé (CSS) or Hoge GezondheidsRaad (HGR), http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/19080808_FR?ie2Term=influenza&ie2section=9744



daarom een volgorde van prioriteit vast voor de vaccinatie van risicogroepen waarmee rekening moet worden gehouden indien er een tekort aan vaccins zou zijn. De eerste prioriteit wordt gegeven aan personen met een hoger risico op verwickelingen door influenza: het advies van 2012-2013 raadt vaccinatie aan bij zwangere vrouwen in het tweede of derde zwangerschapstrimester op het ogenblik van vaccinatie, bij patiënten met een onderliggende chronische ziekte, bij bejaarden van 65 jaar of ouder, bij personen die in instellingen verblijven en bij kinderen (6 maanden tot 18 jaar) die een langdurige aspirinetherapie ondergaan. Vervolgens wordt prioriteit gegeven aan personen die in de gezondheidszorg werken (Health Care Workers, HCW), gevolgd door de familieleden van personen met een hoog risico op complicaties en van kinderen jonger dan 6 maanden.

1.3. Waarom vaccineren tegen seizoeninfluenza?

De strategie om kinderen jaarlijks te vaccineren tegen seizoeninfluenza krijgt de laatste jaren steeds meer aandacht. In de VS wordt jaarlijkse vaccinatie van kinderen aanbevolen sinds 2004 en dit werd geleidelijk uitgebreid naar oudere leeftijdsgroepen tot uiteindelijk alle personen van 6 maanden of ouder in 2010. In 2012 adviseerde de WGO ook dat alle kinderen jonger dan 5 jaar als een risicogroep voor influenzavaccinatie moeten worden beschouwd omwille van de hoge ernstige ziektelast in deze groep.¹ Sinds april 2013 zijn er in Europa slechts zeven landen (Oostenrijk, Estland, Finland, Letland, Polen, Slowakije en Slovenië) die een universele vaccinatie tegen seizoeninfluenza aanbevelen voor verschillende leeftijdsgroepen jonger dan 18 jaar. Finland is echter het enige land dat dit heeft opgenomen in het routine kindervaccinatieprogramma (bij kinderen vanaf 6 maanden tot 3 jaar oud).²⁻⁴ Het Verenigd Koninkrijk (VK) kondigde in 2012 aan dat het vanaf 2014 vaccinatie tegen influenza zal invoeren voor alle kinderen van 5-17 jaar.^{5,6}

Er zijn twee overwegingen voor het invoeren van universele vaccinatie bij kinderen: het directe en het indirecte effect van influenzavaccinatie.

Het directe effect is de verwachte daling van influenzagerelateerde ziekte bij de gevaccineerde kinderen. In de VS speelden de meer dan 150 pediatrische influenzagerelateerde gevallen van overlijden gerapporteerd tijdens het seizoen 2003-04 een rol bij de beslissing om universele

vaccinatie tegen influenza bij kinderen in te voeren.^{7,8} Tijdens dat seizoen circuleerde een nieuwe influenza drift-variant en die bleek een hoge virulentie bij kinderen te hebben. De motivering achter de beslissing tot vaccinatie in de VS is dat het risico van influenzagerelateerde hospitalisatie bij gezonde kinderen jonger dan 2 jaar gelijk of groter bleek te zijn dan het risico in eerder erkende hoogrisicogroepen. De uitbreiding naar andere leeftijdsgroepen werd gebaseerd op het verhoogde risico van de influenzagerelateerde poliklinische raadplegingen en bezoeken aan spoedgevallendiensten die eveneens in die leeftijdsgroepen werden waargenomen.

Het indirecte effect is de verwachte daling van influenzagerelateerde ziekte bij niet-gevaccineerde personen door een verminderd circuleren van het influenzavirus, d.i. de zogenaamde kudde-immuniteit. Het is inderdaad zo dat kinderen niet alleen de hoogste incidentie van influenza-infectie vertonen, ze verspreiden ook relatief meer virus, en hebben intensieve contacten met andere kinderen en andere familieleden. Ze zijn de kerngroep die de overdracht in de volledige bevolking aandrijft, en door hen te vaccineren zou dus bescherming kunnen worden geboden aan andere leeftijdsgroepen door een verminderde overdracht van het virus.^{9,10} Een aantal onderzoeken en observationele studies in de VS, Canada en Italië toonden een aanzienlijke daling in het percentage influenzagerelateerde ziekte en hospitalisaties in gemeenschappen of families van gevaccineerde personen, zelfs in seizoenen met een erg slechte match tussen de circulerende virussen en de virussen in het vaccin.¹¹⁻¹⁶ Dit bewijs van indirecte bescherming, samen met de lage doeltreffendheid van het vaccin bij zeer oude personen, stimuleerde een aantal landen om influenzavaccinatie bij kinderen in overweging te nemen als een efficiënte optie om de ziektelast van influenza te verminderen. Met name de recente beslissing in het VK om vaccinatie in te voeren bij kinderen op schoolgaande leeftijd, was gebaseerd op de bijkomende kudde-immuniteit die ontstaat door deze strategie, waardoor het een uiterst kosteneffectieve interventie wordt zoals aangetoond met mathematische modellen in studies uitgevoerd om de beleidsvorming te ondersteunen.⁵

1.4. Onderzoeksvragen

In 2009 gaf de Belgische Interministeriële Conferentie Gezondheid het KCE de opdracht om een studie uit voeren voor het bepalen van prioritaire doelgroepen voor influenzavaccinatie met als doel het gebruik van de beschikbare vaccins te optimaliseren. Een eerste studie binnen dit project (KCE-rapport 162, 2011)¹⁷ schatte de invloed op de morbiditeit en mortaliteit van verschillende vaccinatiescenario's bij volwassenen in. Deze tweede studie behandelt de kosteneffectiviteit van een ruimere reeks opties voor influenzavaccinatie, rekening houdend met het eventueel indirect effect. In een eerste fase onderzoeken we een aantal opties om veralgemeende vaccinatie bij kinderen toe te voegen aan het bestaande vaccinatieprogramma voor volwassenen. In een tweede fase onderzoeken we een meer uitgebreide reeks van vaccinatie-opties, waarbij wijzigingen in de huidige vaccinatie bij volwassenen gecombineerd worden met de toevoeging aan het programma van vaccinatie-opties bij kinderen.

2. METHODEN

2.1. Vaccinatie-opties

De vaccinatiescenario's (Tabel 1), die de huidige doelgroepen voor influenzavaccinatie betreffen, werden bepaald na raadpleging van belanghebbenden en deskundigen. Voor kinderen kon geen specifiek scenario vooropgesteld worden en daarom namen we couvertures in overweging die varieerden van 10% tot 90% in stappen van 10% voor een aantal verschillende leeftijdsgroepen. Elk scenario wordt beschouwd als een wijziging in vaccin-uptake in vergelijking met de situatie in 2008. Daarnaast onderzochten we opties met het niet-vaccineren van gezonde volwassenen van 18-49 jaar (niet inbegrepen in de aanbevelingen), wat in realiteit moeilijk te verwezenlijken zou kunnen zijn.

Tabel 1 – Doelgroepen en wijzigingen in vaccindekking (zie Deel I, KCE-rapport 162)¹⁷

Doelgroepen	2008 vaccinatie dekking ^a	Wijziging in vaccin-uptake	Voorgestelde vaccinatie dekking
Kinderen 6 maanden-17 jaar (4 leeftijdsgroepen)	<0,1%	10 tot 90%	10 tot 90%
Gezond 18-49 jaar	11%	-11%	0%
Gezond 50-64 jaar	28%	+10% +20%	38% 48%
Ouderen 65-74 jaar	50%	+25%	75% (WGO doel)
Ouderen 75 jaar+	71%	+4%	75% (WGO doel)
Personen 1-64 jaar met onderliggen ziekte	20%	+20%	40%
Zwangere vrouwen	N.v.t. (~0%)	+50%	50%
Personen die in de gezondheidszorg werken	35%	+15%	50%

a: Gebaseerd op de 2008 Gezondheidsenquête uitgevoerd door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid.



Bij kinderen jonger dan 8 jaar namen we aan dat twee doses TIV of LAIV nodig zijn voor de eerste vaccinatie, terwijl één dosis nodig is voor personen ouder dan 8 jaar. Daarop volgende vaccinaties worden gegeven in een één-dosis-schema. In overeenstemming met respectieve vaccin-indicaties worden de LAIV-opties alleen onderzocht in de leeftijdsgroepen 2-17 jaar, en de TIV-opties in de leeftijdsgroepen boven 6 maanden. De opties voor de vaccinatie van kinderen en volwassenen worden vergeleken met de huidige situatie en dit zowel afzonderlijk, als gecombineerd. Op basis van de beschreven combinaties van doelleeftijden, vaccin-uptake en de twee beschikbare vaccins, modelleerden we in totaal 5667 verschillende vaccinatieopties gericht op gezonde kinderen en/of volwassenen. Daarnaast voerden we ook nog afzonderlijke analyses uit voor drie speciale doelgroepen (mensen met onderliggende ziekten, zwangere vrouwen en personen die werken in de gezondheidszorg).

2.2. Modellen

De kosteneffectiviteit wordt onderzocht via twee types overgangsmoellen, volgens de doelgroep:

- Een dynamisch overdrachtsmodel voor vaccinatie van de belangrijkste leeftijdsgroepen in de algemene populatie: kinderen (jonger dan 18 jaar), volwassenen (18-64 jaar) en ouderen (65 jaar en ouder).
- Drie statische (vast risico) modellen voor vaccinatie van de volgende doelgroepen: zwangere vrouwen, personen met onderliggende ziekten en personen die werken in de gezondheidszorg (Health Care Workers - HCW).

Het dynamisch model kan de wijzigingen in de transmissiedynamiek van influenza in rekening brengen die zouden optreden wanneer grote bevolkingsgroepen worden gevaccineerd. De kosten en effecten die optreden in specifieke risicogroepen, zoals zwangere vrouwen, worden behandeld via statische modellen aangezien niet wordt verwacht dat de vaccinatie van deze kleinere groepen de transmissiedynamiek in de populatie zal beïnvloeden.

2.2.1. Dynamisch model

We gebruikten een "SEIRS"-model met vaccinatie, dat compartimenten bevat met Vatbare (Susceptible), Blootgestelde (Exposed), Besmettelijke (Infectious), Genezen (Recovered) en Gevaccineerde (Vaccinated) personen. We bouwden verder op het model dat werd ontwikkeld door Vynnycky et al in het VK en brachten twee belangrijke aanpassingen in dit model aan.¹⁸ In de eerste plaats raamden we vanuit Belgische gevallen van influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) modelparameters die minder zeker zijn en waarover geen algemene consensus bestaat, en gebruikten we geen vooraf gespecificeerde waarden. Ten tweede gingen we uit van één generische influenzastam in plaats van verschillende influenzastammen te modelleren wegens gebrek aan voldoende Belgische surveillancegegevens. We gebruikten echter wel leeftijd- en seizoensspecifieke parameters om de heterogeniteit van het influenzaseizoen gedeeltelijk mee te nemen.

Het model gaat uit van een "alles-of-niets"-effect van het vaccin, waarbij aangenomen wordt dat het vaccin volledig beschermt tegen infectie bij een vast percentage van deze personen en volledig faalt in het resterende percentage. Het model gaat er ook uit van uit dat gevaccineerde personen die influenza ontwikkelen even besmettelijk zijn voor anderen als niet-gevaccineerde geïnfecteerde personen (d.w.z. het vaccin heeft geen effect op de besmettelijkheid).

2.2.2. Statisch model

Voor de raming van de kosten en voordelen van vaccinatie-opties in risicogroepen door middel van statische modellen, namen we gevallen in overweging waarvoor geen hospitalisatie nodig was (waaronder gevallen die een arts consulteerden, en gevallen waarbij geen arts werd geconsulteerd), gevallen waarvoor wel hospitalisatie nodig was en overlijdens. Hoewel deze modellen kunnen leiden tot een lichte onderschatting van de voordelen van vaccinatie (aangezien het indirecte effect wordt genegeerd), worden de belangrijkste aspecten van indirecte bescherming eveneens onderzocht. Zo namen we meer specifiek in sommige opties de indirecte bescherming voor patiënten op wanneer mensen die in de gezondheidszorg werken gevaccineerd werden, en de indirecte bescherming van pasgeborenen waarvan de moeder werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Aangezien geen solide gegevens



over deze indirecte effecten gevonden werden, gingen we uit van veronderstellingen en kenden we een proportionele vermindering van het infectierisico aan deze secundaire doelgroepen toe. Vermits deze veronderstellingen waarschijnlijk invloedrijk zijn, maar hun juistheid grotendeels onbekend is, werd de invloed van wijzigingen ervan onderzocht via een gevoeligheidsanalyse.

2.3. Economische analyse

De analyse wordt uitgevoerd vanuit het standpunt van de gezondheidszorgbetalers (d.w.z. rekening houdend met betalingen vanuit het gezondheidszorgbudget van de federale overheid en van de gemeenschappen evenals met de persoonlijke bijdrage van de patiënt), in overeenstemming met de KCE-richtlijnen. De resultaten worden uitgedrukt in termen van incrementele directe kosten, incrementele gezondheidsuitkomsten en incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICER's) van een optie voor interventie versus de huidige situatie, evenals versus het eerstvolgende beste alternatief. Het eerstvolgende beste alternatief voor een vaccinatie-optie wordt geïdentificeerd door het toepassen van de begrippen dominantie en uitgebreide dominantie op de incrementele directe kosten en QALY's ("quality-adjusted life-year"). Een probabilistische gevoeligheidsanalyse wordt uitgevoerd voor talrijke analyses, gebaseerd op 10 000 simulaties voor elke overwogen vaccinatie-optie. De ICER's in de rubriek resultaten verwijzen naar die ten aanzien van de huidige situatie, tenzij anders wordt aangegeven.

3. MODELPARAMETERS EN VERONDERSTELLINGEN

We maakten zoveel mogelijk gebruik van Belgische gegevens omdat de ziektelast van influenza en hoe die wordt gemeten grotendeels afhangt van landspecifieke gezondheidszorgsystemen, contactpatronen en vaccinatiebeleid. Meer bepaald voerden we een onderzoek uit naar de kosten van het behandelen van influenzagevallen, analyseerden we Belgische gegevensinzamelingen om de ziektelast van influenza te bepalen en gebruikten we Belgische gegevens over sociale contactpatronen. Verschillende transmissieparameters werden geraamd door het dynamisch model aan te passen aan de Belgische IAZ-gevallen. Andere parameters werden gebaseerd op literatuuroverzichten. Door zijn erg specifieke aard werd het pandemisch seizoen 2009-2010 niet in de gegevensanalyse ingesloten. Met de variabiliteit van de influenzaseizoenen werd rekening gehouden in een reeks parameters waar dit relevant is. Met de onzekerheid omtrent praktisch alle parameters die werden geraamd op basis van gegevens, en niet door model fitting, werd rekening gehouden door verschillende vormen van gevoeligheidsanalyses.

3.1. Ziektelast en overdracht

We raamden leeftijdsspecifieke IAZ en influenzagevallen via het raadplegen van een huisarts uit de nationale influenzasurveillance van het Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid. Hoewel dit systeem de gevallen niet dekt die worden behandeld door de pediaters en de spoedgevallendiensten, liet het ons toch toe om, op basis van model fitting en onderzoeksgegevens, het aantal leeftijdsspecifieke influenza-infecties (al dan niet symptomatisch) en influenzagevallen te bepalen waarvoor geen beroep werd gedaan op de gezondheidszorg. Aangezien hospitalisaties en overlijdens door influenza zelden door laboratoria worden bevestigd of als dusdanig gecodeerd worden, voerden we een regressie-analyse uit op basis van gegevens van de Minimaal Ziekenhuis Gegevens (MZG), overlijdensattesten en tellingen van respiratoire pathogenen om hospitalisaties en overlijdens te ramen die aan influenza kunnen toegeschreven worden. De bekomen ramingen zullen



waarschijnlijk de échte last van ernstige influenza onderschatten aangezien de 2004-08 seizoenen mild waren, maar ze lagen dicht bij de resultaten in andere studies waar gebruik werd gemaakt van vergelijkbare parameters tijdens vergelijkbare seizoenen. Aangezien er geen gegevens beschikbaar waren over influenza-uitkomsten bij zwangere vrouwen, personeel dat in de gezondheidszorg werkt en personen met onderliggende ziekten, gebruikten we dezelfde leeftijdsspecifieke proporties als voor de algemene populatie en pasten ze aan voor het verhoogde risico van deze groepen wanneer dit relevant was, op basis van de literatuur of van Belgische gegevens. Influenzagerelateerde uitkomsten bij pasgeborenen werden gebaseerd op proporties voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Kosten van behandeling in ambulante zorg of zelfzorg werden geraamd door onze enquête bij 2250 gevallen van IAZ in de algemene populatie (seizoen 2011-2012). Kosten van influenza voor gehospitaliseerde patiënten werden geraamd op basis van nationale ziekenhuisdatabanken (Anonieme Ziekenhuisverblijven en MZG). De gezondheidsgerelateerde invloed op de levenskwaliteit (QoL) werd geraamd op basis van de beste

studie die werd geïdentificeerd via een systematische opzoeking. De ramingen van de invloed op de QoL bij ambulante patiënten werd geëxtrapoleerd naar gehospitaliseerde gevallen van influenza, waarbij conservatief werd verondersteld dat er geen verschil is in gemiddeld verlies aan QALY voor een dag met influenza bij personen in de ambulante zorg en gehospitaliseerde personen.

Tabel 2 toont gemiddelde waarden van influenza-uitkomsten per doelgroep en onderlijnt de hoge last van ernstige ziekte bij jonge kinderen en ouderen. De waargenomen sterke veranderlijkheid van deze uitkomsten komt ook tot uiting in de verschillende modelprojecties. We gingen uit van de veronderstelling dat de leeftijdsgerelateerde influenza transmissiepercentages proportioneel zijn met het percentage (gespreks-) contacten waarbij aanraking van huid tot huid plaatsvond en die langer dan 15 minuten duurde, zoals gemeten in een uitgebreid Belgisch sociaal contactonderzoek. Transmissieparameters waarvoor evidentie bestaat werden uit de literatuur gehaald en andere werden geraamd door het model toe te passen op Belgische IAZ-gevallen.

Tabel 2 – Huidige ziektelast van influenza en kostenramingen per leeftijdsgroep (gemiddelde waarden per seizoen)

Leeftijd of doelgroepen	Influenza gevallen	Bezoeken huisarts (2003–09)	Hospitalisaties ^a (2004–08)	Overlijdens ^a (2004–08)	Kosten ambulante zorg (2011–12)	Kosten ziekenhuispatiënten ^b (2004–07)
<5 jaar	29 362	21 824	540–661	0-2		€2237
5-14 jaar	72 223	60 534	287-348	0		€1656
15-49 jaar	191 834	138 320	309-462	5-8		€1802 ^c
50-64 jaar	82 176	46 938	201-356	11-30		€3660 ^d
65-74 jaar	25 925	10 313	234-386	24-51	Laagste: gemiddeld €51,04	€4825
≥75 jaar	10 749	8022	568-1043	204-266	Hoogste: gemiddeld €63,81	€5664
Totaal	412 269	285 951	2140-3256	244-356	(bleken statisch vergelijkbaar over leeftijden heen)	€2599
Zwangere vrouwen	-	3243	Basis: 7-11 Hoog: 54	Basis: 0,1-0,2 Hoog: 2-20		€1481–1838 ^e
Personen die in de gezondheidszorg werken	-	6425	18-55	0,6-1,3		Bereik €1653–3660 volgens leeftijd
Personen 1-64 jaar met onderliggende ziekten	-	24 099	363	39		Bereik €3437–7507 volgens leeftijd

a: hospitalisaties en overlijdens die kunnen worden toegeschreven aan influenza, gebaseerd op regressie-analyses uitgevoerd op respectievelijk ontslaggegevens van ziekenhuizen en overlijdensattesten. Voor specifieke leeftijdsgroepen en personeel uit de gezondheidszorg: de lagere waarden zijn gebaseerd op de analyse van opnames gecodeerd als longontsteking en/of influenza (P+I) als hoofddiagnose (model 1 voor opnames, zie Wetenschappelijk rapport); de hogere waarden zijn gebaseerd op opnames gecodeerd als P+I als hoofd- of nevendiagnose. Voor zwangere vrouwen werd een erg hoge casus geraamd op basis van H1N1 2009 pandemische gegevens uit de VS. b: Kosten voor opnames met influenza als hoofddiagnose. c: Voor leeftijdsgroep 16-35 jaar. d: Voor leeftijdsgroep 56-69 jaar. e: Lagere waarde is kosten van opname met influenza als primaire diagnose en zwangerschapscomplicatie als secundaire diagnose; hogere waarde is kosten bij 15-49 jarigen gehospitaliseerd met influenza als primaire diagnose.

3.2. Influenzavaccins, veiligheid en immuniteit

De parameters voor influenza vaccin effectiviteit (IVE) waren gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek, beperkt tot gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met uitzondering van de huidige doelgroepen bij wie RCT's niet langer worden uitgevoerd om ethische redenen; we namen dus observationele prospectieve studies op die controleerden op de belangrijkste versturende factoren voor deze groepen. Aangezien de werkzaamheidsramingen voor TIV in sterke mate worden beïnvloed door

de mate van overeenkomst tussen het vaccin en de circulerende stammen en de influenza-intensiteit, poolden we de IVE-waarden per seizoenstype en leeftijdsgroepen over studies heen en extrapoleerden voor seizoenen zonder studies (Tabel 3). Voor LAIV daarentegen, gezien de aangetoonde stabiele werkzaamheidsramingen over verschillende types seizoenen, gebruikten we dezelfde IVE-ramingen voor alle seizoenen en poolden we de onderzoeksramingen per aantal doses (Tabel 4). Klinische onderzoeken over LAIV onderzochten enkel de IVE bij kinderen in de leeftijd van 6-71 maanden, maar de ramingen waren stabiel over de leeftijd



heen. We gebruikten vergelijkbare ramingen van de IVE bij kinderen van 6-17 jaar aangezien de in observationele studies gemeten IVE geen significante verschillen vertoonde bij kinderen ouder dan 6 jaar.

Tabel 3 – TIV werkzaamheid/doeltreffendheid tegen bevestigde gevallen van influenza per leeftijdsgroep en seizoenstype

Seizoen	Hoge-medium intensiteit		Lage intensiteit	
	Goed-betrouwbare match	Slechte match	Goed-betrouwbare match	Slechte match
6 maanden - 17 jaar	65%	48%	30%	16%
18-64 jaar (gezond)	65%	60%	45%	22%
≥65 jaar	60%	55%	42%	20%

Tabel 4 – LAIV werkzaamheid bij kinderen van 6-71 maanden oud, gepoolde ramingen per schema

LAIV dosisschema	Werkzaamheid (95% BI)
2 doses	81% (69–89%)
1 dosis	75% (8–93%)
2 doses jaar 1, 1 dosis jaar 2	81% (64–90%)

Verondersteld wordt dat de immuniteit die wordt verkregen door vaccinatie vergelijkbaar is met die verkregen door infectie. Aangezien de immuniteit tegen een influenzastam na verloop van tijd afneemt en slechts een beperkte bescherming biedt tegen nieuwe stammen, raamden we de "afname" van de immuniteit aan een tempo van 1/1,68 jaar gebaseerd op model fitting en gingen we uit van een vergelijkbaar tempo voor beide types immuniteit. Dit betekent dat de immuniteit die wordt verworven tegen influenza door vaccinatie of infectie elk jaar met 60% (1/1,68) zou afnemen of gemiddeld 1,68 jaar zou aanhouden. Deze waarde is in

overeenstemming met recente effectiviteitsstudies. Aangezien een aantal andere modellering studies uitgingen van een langzamere afname op 1/6 jaar voor de circulerende stam onderzochten we deze veronderstelling in gevoeligheidsanalyses.

Vaccinatie van kinderen tegen seizoensinfluenza zou de vaccinatie inhouden van volledige leeftijdscohorten en dit elk jaar tussen september en december. Bij gebrek aan specifieke informatie en in overeenstemming met de deskundigen die dit onderzoek begeleiden, gingen we er in de eerste plaats van uit dat alle vaccins worden toegediend door huisartsen en, bij gebrek aan prijsinformatie voor LAIV, dat de aankoopprijs voor LAIV en TIV identiek was. Daarnaast werden veel alternatieve waarden geprojecteerd met gebruik van lagere kostenramingen, die konden worden bereikt door vaccinatie via de school of zuigelingenzorg en door een aanbestedingsprocedure voorafgaand aan een massaankoop om de prijs van de vaccins te verlagen. Voor elk van de specifieke volwassen doelgroepen berekenden we ook de kosteneffectiviteit in de veronderstelling dat er geen bijkomende toedieningskosten zijn (bijv. tijdens standaard prenatale bezoeken voor zwangere vrouwen, of tijdens standaard beroepshalve of medische bezoeken voor personeel dat in de gezondheidszorg werkt en mensen met comorbiditeiten), of uitgaande van een bijkomende toedieningskost overeenkomend met een huisartsbezoek.

De literatuur over veiligheid meldde slechts mineure ongewenste neveneffecten gerelateerd aan TIV en LAIV (boven 2 jaar). Samengevat, er werden geen belangrijke veiligheidsrisico's gepubliceerd bij het op grote schaal gebruiken van seizoensvaccins bij kinderen. Hoewel Guillain-Barrésyndroom in associatie met influenzavaccinatie werd waargenomen in de jaren zeventig, vonden bijkomende studies geen bewijs van een verhoogd risico na vaccinatie, maar het risico was verhoogd na influenza-achtige ziektebeelden. Narcolepsie werd tijdelijk geassocieerd met H1N1 AS03 adjuvans-vaccin in enkele landen maar in andere landen werd dit niet waargenomen. Er is meer onderzoek nodig om deze waarnemingen uit te klaren. Kosten van vaccingeassocieerde ongewenste voorvallen werden niet opgenomen in de modellen aangezien ze als verwaarloosbaar werden beschouwd in vergelijking met de andere vaccinatiekosten (zeker in het licht van de grote onzekerheid met betrekking tot laatstgenoemde).



Tabel 5 – Andere parameterwaarden en bronnen

Uitkomst	Parameter	Raming	Bron (Rubriek waar dit werd beschreven in het wetenschappelijk rapport)
<i>Dynamisch model</i>			
IAZ	Geen medische zorgfractie	0,492	BE IAZ-onderzoek (rubriek 4.2.1)
Influenza	Fractie van de IAZ die influenza zijn	Per seizoen en leeftijdsgroep, bereik 15-67%	Laboratoriumresultaten van huisartsen sentinel surveillance
Influenza / IAZ *	Niet-ziekenhuiskosten voor een gehospitaliseerde patiënt	Laagste: gemiddeld €119,65 Hoogste: gemiddeld €139,94	BE kostenonderzoek IAZ (rubriek 4.2.1.5)
IAZ	Kosten voor IAZ waarvoor geen medische zorg werd gevraagd	Laagste: gemiddeld €3,39 Hoogste: gemiddeld €7,17	BE kostenonderzoek IAZ (rubriek 4.2.1.4)
N.v.t.	Vaste marginale kosten vaccinatieprogramma	€0	Veronderstelling
N.v.t.	Kosten vaccin TIV en LAIV per dosis	€11,81	BE officiële prijs TIV (BCFI/CBIP), veronderstelling van prijspariteit voor LAIV
N.v.t.	Toedieningskost per dosis	€23,32	BE officiële prijs voor een huisartsbezoek
Influenza	verlies aan QALY voor een ambulante of gehospitaliseerde patiënt	0,0070	O'Brien et al, aangepast aan het aantal dagen met symptomen
IAZ	Duur symptomen ambulante patiënt	Gemiddeld 6,43 dagen	BE kostenonderzoek IAZ
IAZ	Duur symptomen gehospitaliseerde patiënt	Gemiddeld 8,5 dagen	BE kostenonderzoek IAZ
IAZ	Duur van symptomen voor IAZ zonder medische zorg	Gemiddeld 5,51 dagen	BE kostenonderzoek IAZ
N.v.t.	Discontopercentage voor kosten	0,03	BE, Belgische richtlijnen ¹⁹
N.v.t.	Discontopercentage voor gezondheidseffecten	0,015	BE, Belgische richtlijnen ¹⁹
Influenza	Gemiddeld reproductiegetal (R_0)	Varieert per seizoen, bereik 1,7-2,5	Best fitting model gebaseerd op IAZ gevallen per seizoen



Uitkomst	Parameter	Raming	Bron (Rubriek waar dit werd beschreven in het wetenschappelijk rapport)
Statische modellen **			
N.v.t.	Grootte doelgroep zwangere vrouwen	121 363	BE, SPMA (Rapport Deel I)
N.v.t.	Grootte doelgroep personeel gezondheidszorg	239 740 leeftijd 20–65 jaar	BE, RIZIV en aandeel actief personeel gezondheidszorg (Rapport Deel I)
N.v.t.	Grootte doelgroep patiënten met onderliggende ziekten	1 405 546 (alle leeftijden)	BE, Gezondheidsenquête 2008
Influenza	Ziekenhuiskosten voor een gehospitaliseerde pasgeborene	€2572 (pasgeborenen met influenza)	BE, AZV-MCD kostenanalyse (rubriek 4.2.2)
N.v.t.	Toedieningskosten	Zwangere vrouwen €0 Personeel gezondheidszorg: €0 of €23,32 Personen met onderliggende ziekten: €23,32	Verondersteld toegediend te wordentijdens prenatale bezoeken Twee veronderstellingen (bedrijfsgeneeskundige dienst of nieuw bezoek huisarts). BE officiële prijs voor een huisartsbezoek
Influenza	TIV werkzaamheid	59% (95% BI 51–67%)	Osterholm et al, meta-analyse voor volwassenen (rubriek 5.5.2.2)
N.v.t.	Levensverwachting bij personen met onderliggende ziekten	In functie van leeftijd vermenigvuldigd met een factor 1, 0,5 of 0,3	BE, Eurostat. Factor toegepast om de invloed te onderzoeken van kortere levensverwachting door onderliggende ziekten

BE: Specifieke bron voor België. HCW: Personen die in de gezondheidszorg werken. IAZ: Influenza-achtig ziektebeeld. SPMA: Gestandaardiseerde Procedures voor MortaliteitsAnalyse. BCFI / CBIP: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie / Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. AZV-MZG: Anoniem ZiekenhuisVerblijven - Minimale ZiekenhuisGegevens. N.v.t: Niet van toepassing.

* Verondersteld: kosten voor IAZ = kosten voor influenza.

** Parameters die verschillend zijn van die gerbuikt in het dynamisch model.



4. KOSTENEFFECTIVITEIT VAN VACCINATIE TEGEN SEIZOENSINFLUENZA

4.1. Alleen kinderen vaccineren

Bij de 19 opties die in overweging werden genomen voor vaccinatie van kinderen, zou het *klinisch meest effectieve* scenario d.w.z. TIV op 6-23 maanden en LAIV van 2-17 jaar bij een hoge couverture van 80% gemiddeld 1000 hospitalisaties voorkomen (waaronder ~400 opnames van kinderen jonger dan 5 jaar en ~300 opnames van bejaarden ouder dan 64 jaar) en een gemiddelde van 75 sterfgevallen (waaronder ~60 sterfgevallen bij bejaarden boven de 64 jaar) (Tabel 6).

Tabel 6 – Gemiddeld aantal influenza-uitkomsten in alle leeftijden onder geselecteerde vaccinatie-opties bij een dekking van 80%

Vaccinatie-optie	Gemiddelde influenzagevallen (IAZ+)	Gemiddelde huisarts bezoeken	Gemiddelde hospitalisaties (95% BI)	Gemiddeld QALY's verloren	Gemiddeld levensjaren verloren	Gemiddeld overlijdens (95% BI)
Huidige situatie ^a	412 269	205 313	4002 (2703–5575)	5814	3279	470 (297-676)
TIV <2 jaar en LAIV van 2-17 jaar	314 000	156 454	2965 (1909-4331)	4663	2734	395 (245-580)
TIV op <2 jaar	403 884	201 233	3825 (2587-5340)	5707	3225	463 (293-666)
LAIV 2-17 jaar	321 710	160 224	3110 (2016-4504)	4770	2793	403 (250-591)
LAIV 5-17 jaar	355 965	177 362	3366 (2213-4800)	5186	2997	432 (271-626)
LAIV 12-17 jaar	380 277	189 293	3778 (2536-5296)	5454	3116	448 (647-282)

a: Huidige situatie zoals voorspeld door het model. Waarden verschillen van Tabel 2 omdat de seizoenen die werden gesimuleerd door het model verschillen van de seizoenen gebruikt om de gemiddelden in Tabel 2 te berekenen.



Tabel 7 vertegenwoordigt de drie meest *kosteneffectieve* opties gevolgd door de meest klinisch effectieve optie, bij een meer realistische dekking van 50% (d.w.z. de dekking bereikt in de VS). De meest kosteneffectieve optie in vergelijking met de huidige situatie, is LAIV-vaccinatie van kinderen 12-17 jaar, gevolgd door het vaccineren van de leeftijdsgroepen van 5-17 en 2-17 jaar. Echter, op basis van de veronderstellingen van het basisscenario, d.w.z. snelle immuniteitsafname, toediening van het vaccin via huisartsbezoeken en kleinhandelsprijs voor vaccins, hebben deze drie opties een mediaan waarde voor de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) tussen €40 000 en €45 000 per gewonnen QALY. Deze ICER is minder gunstig (d.w.z. hoger) dan sommige, en gunstiger (d.w.z. lager) dan andere eerdere ramingen uit KCE-studies voor recent geïmplementeerde vaccinaties in België. Bijvoorbeeld, het invoeren van universele vaccinatie van kinderen met pneumokokken conjugaat vaccin werd geraamd op €10 000/gewonnen QALY voor 2+1 doses in de veronderstelling dat er geen vervangingsziekte is.²⁰ Vaccinatie met Humaan Papillomavirus (HPV) bij meisjes van 12 jaar werd geraamd op €33 000/gewonnen QALY voor 3 doses aan €0 marginale toedieningskosten, en een booster dosis elke 10 jaar toegediend door de huisartsen.²¹ Anderzijds is de ICER voor pneumokokken vaccinatie bij kinderen met vervangingsziekte als veronderstelling, slechter (€45 000/gewonnen QALY voor 2+1 doses),²⁰ en dat geldt ook voor de ICER van rotavirus vaccinatie bij kinderen, tenminste op de manier waarop dit werd georganiseerd in België, d.w.z. gedeeltelijk terugbetaald als een geneesmiddel op voorschrift maar opgenomen in de vaccinatiekalender, ICER geraamd op €50 000–68 000/gewonnen QALY afhankelijk van het gebruikte vaccin.²² De ICER van een specifieke optie in het huidige influenzarapport blijft relatief stabiel wanneer de vaccinatiedekking toeneemt, vooral door de hoge vaccinatiekosten in het basisscenario. Echter, dalingen in de vaccinatiekosten voor de opties bij kinderen zouden de kosteneffectiviteitsratio aanzienlijk verbeteren aangezien een vermindering met 25% en 50% de mediaan waarden voor deze ICER's vermindert tot respectievelijk zo'n €30 000 en €20 000/gewonnen QALY,

waardoor ze aantrekkelijke opties worden vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit.

Verdere incrementele analyses, die elke optie incrementeel vergelijken met de volgende beste optie, lijken erop te wijzen dat het efficiënter is om eerst de dekking te verbeteren bij oudere leeftijdsgroepen, en deze dan geleidelijk uit te breiden en te verhogen bij jongere leeftijdsgroepen. Inderdaad, de kortere duur van de immuniteit bij jongere kinderen waarvan werd uitgegaan in ons basisscenario (gemiddelde duur van 1,68 jaar) beperkt de uitbreiding van de effecten van kudde-immuniteit in vergelijking met oudere kinderen (die ook meer sociale contacten hebben) en vandaar ook het betrekkelijke voordeel van het vaccineren van jongere kinderen boven oudere kinderen. Bij alle opties was TIV-vaccinatie minder kosteneffectief dan LAIV-vaccinatie (behalve bij kinderen onder de 2 jaar bij wie LAIV niet aangewezen is).

Indien we uitgaan van een tragere afname van de immuniteit (gemiddelde duur 6 jaar) worden alle opties kosteneffectiever en de beste optie is nu de TIV-vaccinatie van jonge kinderen onder de 2 jaar aan een ICER van rond €20 000 per gewonnen QALY. Incrementele analyses tonen aan dat, wanneer slechts een lage vaccinatiedekking kan worden bereikt, het efficiënter is om het programma te beperken tot de jongere leeftijdsgroepen (onder 2-5 jaar). Verschillende gevoeligheidsanalyses werden uitgevoerd, naast die waarin de afname van de immuniteit en de vaccinatiekosten varieerden zoals hierboven beschreven. Alle resultaten werden gerapporteerd op basis van probabilistische gevoeligheidsanalyses uitgevoerd op alle variabelen uitgezonderd voor de parameters van het dynamisch model, d.w.z. zowel vaste als flexibele modelparameters. De meest invloedrijke parameters wat betreft de kosten, QALY's en ICER voor de meeste vaccinatie-opties bij kinderen zijn hospitalisatiepercentages of de proportie van sterfgevallen, LAIV werkzaamheid (vooral bij enkelvoudige dosis aangezien dit de meeste kinderen betreft en het 95% BI breder is), het aandeel IAZ dat overeenstemt met influenza, evenals de QALY voor niet-gehospitaliseerde patiënten.



Tabel 7 – Kosteneffectiviteit van de beste vaccinatie-opties vergeleken met de huidige situatie bij een dekking van 50%

Vaccinatie-optie	Mediaan gewonnen QALY's	Mediaan gewonnen levensjaren	Mediaan incrementele kosten	Mediaan incrementele kosten bij een vermindering met 25% in vaccinatiekosten <18j	Mediaan ICER (per gewonnen QALY)	Mediaan ICER bij een vermindering met 25% in vaccinatie kosten <18j
LAIV bij 12-17 jarigen	3589	1532	€150 972 404	€109 179 464	€42 046	€30 411
LAIV bij 5-17 jarigen	8274	3537	€366 140 326	€264 834 626	€44 260	€32 014
LAIV bij 2-17 jarigen	10 336	4557	€458 330 418	€330 819 568	€44 280	€32 009
TIV <2 jaar en LAIV 2-17 jarigen	11 381	5098	€505 420 856	€364 562 469	€44 415	€32 058

4.2. Alleen wijzigen van de vaccinatiedekking bij volwassenen

4.2.1. Per leeftijdsgroep

Van de 23 opties die wijzigingen in vaccinatie-dekking bij volwassenen onderzochten (Tabel 1), is de *klinisch meest effectieve* optie de grootste verhoging in vaccinatiedekking per leeftijdsgroep in alle groepen ≥ 50 jaar. Deze optie zou gemiddeld ongeveer 350 ziekenhuisopnames en zo'n 60 overlijdens per jaar voorkomen, maar de ICER ervan is hoger dan die geraamd voor het invoeren van de pneumokokken- en HPV-vaccins (Tabel 8). De meest *kosteneffectieve* opties in vergelijking met de huidige situatie, omvatten het verhogen van de dekking bij volwassenen van 50-64 jaar en/of 65 jaar en ouder, en ze tegelijkertijd te verlagen bij jonge gezonde volwassenen jonger dan 50 jaar, die momenteel ook niet tot de doelgroepen behoren. Deze scenario's zouden aantrekkelijk zijn vanuit het oogpunt van de kosteneffectiviteit (ICER onder €25 000/gewonnen QALY of zelfs gezondheidszorgbetalers kostenbesparen), maar gaan ten koste van een verhoogde morbiditeit in de groep van 18-49 jaar. Een aantrekkelijke optie is het in stand houden van de huidige dekking bij jonge

volwassenen en de dekking van alle ouderen van 75 jaar en ouder te verhogen tot 75%, voor een ICER van ongeveer €24 000/gewonnen QALY. Opties die een verhoging inhouden van de dekking bij bejaarden van 65 jaar en ouder terwijl de huidige dekking bij jonge volwassenen wordt behouden, resulteren in een ICER van zo'n €30 000/gewonnen QALY. In de incrementele analyse houden de meest aantrekkelijke opties ook een daling in van de dekking bij jonge volwassenen en een verhoging van de dekking bij oudere volwassenen (meestal 50-74 jaar).

Uitgaande van een langer aanhouden van de immuniteit zou de klinisch meest effectieve optie die we in overweging namen, d.w.z. het behoud van de vaccinatiedekking bij 18-49 jarigen en het verhogen van de dekking bij alle volwassenen van 50 jaar en ouder, nog steeds kunnen worden beschouwd als betrekkelijk kosteneffectief in vergelijking met andere vaccins die recent ingevoerd werden in de kalender met een mediaan waarde voor de ICER van €32 834 (95% BI €19 245–53 630 per gewonnen QALY). Indien de dekking bij 18-49 jarigen parallel afneemt, dan wordt de ICER aantrekkelijker (€17 234).


Tabel 8 – Kosteneffectiviteit van geselecteerde vaccinatie-opties vergeleken met de huidige situatie*

Vaccinatie-opties	Mediaan incrementele kosten	Mediaan gewonnen QALY's	Mediaan gewonnen levensjaren	Mediaan ICER (per gewonnen QALY)
0% in 18-49 j, 75% in 65+ j	-€29 694 662	314	1103	Kostenbesparing (-€44 036)
0% in 18-49 j, +20% in 50-64 j	-€2 727 087	360	557	Kostenbesparing (-€6815)
0% in 18-49 j, +10% in 50-64 j, 75% in 65-74 j	€21 452 039	1252	1535	€17 234
0% in 18-49 j, +10% in 50-64 j, 75% in 65+ j	€32 976 563	1728	1984	€19 125
75% in 75+ j	€11 482 177	479	450	€23 688
+20% in 50-64 j, 75% in 65+ j	€222 972 076	5716	4047	€39 053

* Geselecteerde opties zijn die met de beste ICER in vergelijking met de huidige situatie (< €25 000/gewonnen QALY), met uitzondering van de optie die niet operationeel haalbaar lijkt te zijn (d.w.z. het verhogen van de dekking bij alle personen van 50 jaar en ouder behalve in de groep van 65-74 jaar) en de meest effectieve optie (laatst vermeld). j: Jaar.

4.2.2. In specifieke doelgroepen

In afzonderlijke analyses (statische modellen) onderzochten we ook de invloed van het verbeteren van de uptake in de andere doelgroepen voor influenzavaccins, vooral zwangere vrouwen, personeel uit de gezondheidszorg en personen met onderliggende ziekten (Tabel 9).

Het aanzienlijk verhogen van de vaccinatie bij zwangere vrouwen tijdens hun tweede of derde trimester zou minder dan 30 opnames en praktisch geen overlijdens voorkomen. Deze interventie zou echter erg kosteneffectief zijn in vergelijking met niet vaccineren, met een ICER <€7000 per gewonnen QALY bij het basisscenario zonder bijkomende kosten voor toediening van het vaccin. De invloed van het toevoegen van de kosten van een huisartsbezoek is groot maar de ICER (~€30 000/gewonnen QALY) blijft betrekkelijk aantrekkelijk vergeleken met andere recent geïntroduceerde vaccins. De proportie van sterfgevallen bij

zwangere vrouwen, die in België niet gedocumenteerd is, heeft een beperkte impact op de ICER-ramingen in vergelijking met de invloed van vaccinatiekosten. Indien we er echter van uitgaan dat de proportie van sterfgevallen en hospitalisatiepercentages vergelijkbaar zouden zijn met de hoogste ramingen zoals waargenomen in de VS gedurende de H1N1 2009 pandemie, zou de kosteneffectiviteit aanzienlijk verbeteren (onder €2000 per gewonnen QALY), zelfs met bijkomende kosten voor een huisartsbezoek. Indien we ervan uitgaan dat de vaccinatie van de moeder de foetus of de pasgeborene helemaal niet zou beschermen, dan zou het vaccineren van zwangere vrouwen nog altijd erg kosteneffectief zijn (ICER rond €10 000/gewonnen QALY) zonder de kosten van een huisartsbezoek; indien we uitgaan van de bijkomende kosten van een huisartsbezoek, dan zou het een veel minder aantrekkelijke optie worden met een ICER boven €40 000 per gewonnen QALY.



Tabel 9 – Kosteneffectiviteit van de verhoging van de dekking in specifieke doelgroepen in vergelijking met de huidige situatie (mediaan waarden)

Vaccinatie-opties	Voorkomen hospitalisaties	Voorkomen overlijdens	Mediaan incrementele kosten	Mediaan gewonnen QALY's	Mediaan ICER (per gewonnen QALY)
Zwangere vrouwen, +50%^a	28,6	0,07	€384 540	58	€6589
Personeel gezondheidszorg, +15%					
- Uitgaande van het niet optreden van een secundair geval	3,5	0,07	€709 674	29	€24 102
- Uitgaande van het optreden van 0,4 secundair gevallen ^b	7,7–88,4	0,3–25,0	€640 327–188 271	49-245	€13 114–732
Personen met onderliggende ziekten, +20%					
- In <15 jarigen	10,1	0,2	€689 687	31	€22 008
- In 15-49 jarigen	16,9	1,0	€2 476 027	100	€24 768
- In 50-64 jarigen	21,3	4,0	€1 902 263	132	€14 378
- In ≥65 jarigen ^c	155,9	42,4	€2 587 383	518	€4784

a: Uitgaande van €0 extra-kosten voor toediening van het vaccin. Ziekenhuisopnames: 26 bij vrouwen en 2,6 bij pasgeborenen. Overlijdens: alleen bij vrouwen.

b: Eerste waarde indien secundaire patiënt 50-64 jaar oud is, tweede waarde indien secundaire patiënt 75 jaar of ouder is.

c: Niet apart beschouwd van de andere ≥65-jarigen in het scenario maar gegeven ter informatie.



Het verhogen van de vaccinatiedekking bij het personeel in de gezondheidszorg (HCW) met 15% zonder bijkomende kosten voor de toediening van het vaccin zou een aantrekkelijke strategie zijn in vergelijking met andere recent geïntroduceerde vaccins, zelfs indien we ervan uitgaan dat HCW met influenza geen ziekte zouden veroorzaken bij de volwassen patiënten waarmee ze in contact komen (~€24 000/gewonnen QALY). Indien we er bovendien van uitgaan dat elke HCW met influenza 0,2 tot 1 patiënt (≥ 50 jaar) zou besmetten, zou de ICER dalen tot €15 000–5000/gewonnen QALY. Gaan we er echter van uit dat het vaccineren van HCW een huisartsbezoek zou kosten, dan zou de ICER van het verhogen van hun vaccinatiedekking alleen dicht bij de ICER blijven die werd geraamd voor de introductie van het HPV-vaccin in de kalender als de HCW secundaire gevallen bij patiënten zou veroorzaken (bijv. 0,8 patiënten 50-64 jaar of 0,2 patiënten ≥ 75 jaar per seizoen). Naast de toedieningskosten en de overdracht op patiënten zou de proportie sterfgevallen van de ouderen die mogelijk besmet worden door de HCW de meest invloedrijke parameter zijn, gevolgd door de werkzaamheid van het vaccin.

De vaccindekking bij personen met onderliggende ziekten verhogen met 20% is ook een aantrekkelijke optie, met een ICER binnen een bereik van €4800–25 000/gewonnen QALY, ook al veronderstellen we in het basisscenario dat de toediening van het vaccin een huisartsbezoek zou kosten (Tabel 9). De proportie sterfgevallen en de werkzaamheid van het vaccin zijn de meest invloedrijke parameters in de ICER ramingen. In het basisscenario veronderstelden we dat, vergeleken met de algemene populatie, de levensverwachting in deze groep niet vermindert. Wanneer we veronderstellen dat de levensverwachting met 50% of met 70% daalt bij personen met onderliggende ziekten in vergelijking met de levensverwachting van de algemene populatie, dan zou de mediaan waarde van de ICER aanzienlijk stijgen maar dicht bij de ICER blijven die werd geraamd bij de introductie van het HPV-vaccin in de kalender in elke leeftijdsgroep.

4.3. Vaccineren van kinderen en wijzigen van de vaccinatiedekking bij volwassenen

We combineerden tevens de 19 opties voor kinderen en de 23 opties voor volwassenen die hierboven in overweging werden genomen en onderzochten deze 437 gecombineerde opties. De klinisch meest effectieve optie, nl. alle kinderen vaccineren en de dekking bij alle volwassenen van 50 jaar en ouder verhogen, zou gemiddeld zo'n 1500 ziekenhuisopnames en zo'n 150 overlijdens voorkomen bij een vaccinatiedekking van 80% bij kinderen. Deze strategie zou dus met ongeveer 38% het huidige aantal influenzagerelateerde ernstige uitkomsten verminderen, maar de ICER zou relatief hoog zijn, rond €40 000 per gewonnen QALY. De incrementele analyse die variaties in de vaccindekking voor kinderen omvat, wijst erop dat de meest kosteneffectieve opties zich voordoen bij de laagste vaccindekking bij kinderen (10-20%), geen vaccinatie van jonge gezonde volwassenen en een verhoging van de vaccindekking bij de 50-64 jarigen, personen van 65 jaar en ouder en van 75 jaar en ouder (ICER $< €20 000$ /gewonnen QALY), dus erg dicht bij sommige vaccinatie-opties waaraan hierboven de voorkeur werd gegeven. Wanneer we uitgaan van een langer aanhouden van de immuniteit, zou de ICER gunstiger zijn ($< €20 000$ /gewonnen QALY) voor de meest kosteneffectieve opties.

We onderzochten ook combinaties van scenario's bij kinderen en volwassenen met een verminderde vaccindekking bij volwassenen van 50 jaar en ouder ter beoordeling van de kosteneffectiviteit van minder strikte vaccinatie bij volwassenen wanneer vaccinatie bij kinderen wordt toegepast. Besparingen zouden verkregen worden wanneer de vaccinatie van de oudste leeftijdsgroepen (≥ 85 of ≥ 95 jaar) en/of jonge volwassenen wordt gestopt terwijl kinderen van 5 jaar of ouder of alle kinderen zouden gevaccineerd worden. Dergelijke vaccinatie-opties zouden een totale netto winst in QALY's opleveren, hoewel klein, maar dit zou ten koste gaan van verloren levensjaren, bijv. bij ouderen, hetgeen nadelig zou zijn. Hoewel de maximalisatie van QALY's aan de basis ligt van de kosten-utiliteitsanalyse, zou dit laatste gevolg als onethisch kunnen worden beschouwd.



5. BESPREKING

Deze Belgische studie verzamelde en analyseerde een uitgebreide reeks Belgische gegevens en ontwikkelde verfijnde modellen die werden toegepast op een zeer aantal vaccinatie-opties. Echter, er zijn verschillende hindernissen die het formuleren van eenvoudige, scherp omlijnde adviezen aan beleidsmakers verhinderen. Ten eerste zijn er verschillende strategieën mogelijk om de influenzavaccinatie bij kinderen te organiseren en we moesten dus een uitgebreide reeks opties modelleren op het vlak van leeftijdsdoelgroepen en vaccin-uptake (5667 opties werden in overweging genomen), die op hun beurt dan weer vermenigvuldigen omdat voor al deze opties verschillende veronderstellingen konden toegepast worden wat betreft de toedieningskosten van het vaccin. Ten tweede zijn er nog altijd veel onzekerheden over het influenzavirus, zijn interactie met het immuunsysteem, en de variabiliteit van seizoen tot seizoen, waardoor voorspellingen voor het volgende seizoen onzeker zijn; maar over een langere tijdsspannen genomen is de nauwkeurigheid van deze voorspellingen waarschijnlijk beter. Ten derde is het klinisch beeld dat wordt geassocieerd met influenza-infectie niet erg specifiek, hetgeen zou kunnen leiden tot foutieve diagnoses, waar dan weer impliceert dat specifieke ramingen van de ziektelast van influenza onderhevig kunnen zijn aan aanzienlijke onzekerheid op het vlak van gezondheidsuitkomsten, gezondheidszorgkosten en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit. Ten vierde, de afname van de immuniteit die wordt veroorzaakt door het vaccin of door natuurlijke infectie is nog grotendeels onbekend. Deze diepgaande studie laat echter een aantal algemene conclusies toe, die waarschijnlijk behulpzaam zullen zijn bij de besluitvorming. De bevindingen wijzen er inderdaad op dat een uiteenlopende reeks opties voor vaccinatie tegen influenza bij kinderen en volwassenen als betrekkelijk kosteneffectief kan worden beschouwd.

5.1. Het vaccineren van kinderen

Wanneer we ervan uitgaan dat de vaccins worden toegediend door de huisarts (basisscenario) en worden aangekocht aan de huidige kleinhandelsprijs, dan zou influenzavaccinatie van kinderen niet kostenbesparend zijn en waarschijnlijk niet als erg kosteneffectief worden

beschouwd. De meest kosteneffectieve opties tonen inderdaad een ICER van ongeveer €40 000 per gewonnen QALY, d.w.z. minder gunstig dan de ICER's geraamd bij de introductie van pneumokokken- en HPV-vaccins in de kalender. Een interessante bevinding is dat de kosteneffectiviteitsratio niet erg afhankelijk is van de bereikte vaccinatiedekking.

De aantrekkelijkheid van het programma scharniert echter op twee kernfactoren: de vaccinatiekosten per dosis en de duur van de immuniteit. Ten eerste, het vaccineren van kinderen zou een aantrekkelijker interventie worden indien de vaccinatiekosten kunnen worden verminderd met 25-75%, hetgeen werd onderzocht in onze analyses, bijv. door te vaccineren via gezondheidszorg op school en zuigelingenzorg en door de prijzen van de vaccins te verlagen middels grootschalige aankopen. Het is duidelijk dat alle inspanningen om de vaccinatiekosten te verminderen sterk in het voordeel van het programma zouden spelen en managers van het vaccinatieprogramma zouden moeten overwegen hoe ze de influenzavaccinatie bij kinderen in België het best kunnen organiseren. Ten tweede, de afname van de immuniteit is belangrijk om twee redenen. Enerzijds heeft dit een grote invloed op de incrementele kosteneffectiviteit per se, want hoe korter de duur van de immuniteit geboden door het vaccin, hoe slechter de kosteneffectiviteit. Anderzijds heeft dit een invloed op de rangschikking van de voorkeursstrategieën: hoe korter de duur van de immuniteit, des te interessanter is het om eerst de "oudste" kinderen te vaccineren, sequentieel gevolgd door de andere leeftijdsgroepen tot aan de jongste kinderen toe. Wanneer we daarentegen uitgaan van een langere duur van de immuniteit (bijv. 6 jaar) zou vaccinatie tegen influenza van de jongste kinderen de meest kosteneffectieve optie zijn, gevolgd door vaccinatie van de oudere leeftijdsgroepen onder de kinderen jonger dan 18 jaar. In deze studie hielden we ons aan een korte duur van immuniteit in de hoofdanalyse omdat dit geraamd (en niet verondersteld) was aan de hand van Belgische gegevens. Dit stemt ook meer overeen met recente bevindingen inzake de doeltreffendheid van vaccins voor eender welke stam, terwijl de immuniteit van 6 jaar verwees naar slechts één circulerende stam. Op basis van die veronderstelling stelden we vast dat het vaccineren van oudere kinderen van 5-17 jaar marginaal de voorkeur geniet boven het vaccineren van jongere kinderen.

Onze analyses tonen ook systematisch aan dat LAIV kosteneffectiever is dan TIV, wanneer prijspariteit wordt verondersteld. Dit kan gemakkelijk



worden verklaard door de hogere en stabielere werkzaamheid van de LAIV-vaccins over de seizoenen heen in vergelijking met de TIV-vaccins voor dezelfde leeftijdsgroepen. Aangezien LAIV nog niet beschikbaar is in België is de toekomstige prijs ervan - en of de prijzen van beide vaccins vergelijkbaar zullen zijn - nog niet gekend. In het VK is de prijs op de private markt (zonder aanbesteding) echter hoger voor LAIV dan voor TIV (£14 vs. zo'n £5 voor TIV) maar de prijzen bekomen via aanbesteding zijn niet gekend.

Een zeer belangrijke bevinding uit deze studie is dat vaccinatie van kinderen de vaccinatie van volwassenen niet kan vervangen. Hoewel enige effecten op vlak van kudde-immuniteit kunnen verkregen worden door vaccinatie van kinderen, vooral indien we uitgaan van een lang aanhoudende immuniteit, zou dit onvoldoende zijn om de vaccinatie van volwassenen te vervangen. Zelfs een scenario met een hoge vaccinatiedekking bij kinderen over een groot leeftijdsbereik, d.w.z. vaccineren van alle kinderen van 6 maanden - 18 jaar met een vaccindekking van 80%, zou niet meer dan 300 bijkomende hospitalisaties en 70 overlijdens voorkomen bij ouderen boven de 64 jaar. Door de vaccinatiedekking van alle volwassenen van 50 jaar en ouder te verhogen, zouden daarentegen gemiddelde zo'n 350 opnames en zo'n 60 overlijdens voorkomen worden. Evenzo kan een vermindering van de vaccinatiedekking bij de volwassen leeftijdsgroepen (bijv. het stopzetten van vaccinatie in de leeftijdsgroep van 18-49 jaar en boven 85 jaar terwijl tegelijkertijd vaccinatie bij kinderen wordt ingevoerd) leiden tot directe nettobesparingen zonder een daling van QALY's, maar deze keuze zou extra sterfte veroorzaken bij ouderen en een nettoverlies aan levensjaren in vergelijking met de huidige praktijk en lijkt dus onaanvaardbaar om ethische redenen.

De kosteneffectiviteitsstudie waarop de beslissing in het VK gebaseerd was om universele vaccinatie bij kinderen te introduceren, kwam tot de vaststelling dat vaccinatie bij kinderen een uiterst kosteneffectieve interventie was (<£506/gewonnen QALY), en dat de beslissing om kinderen 2-4 jaar oud te vaccineren zelfs kostenbesparend werkte.²³ Deze VK studie maakte gebruik van een gelijkaardig gestructureerd dynamisch transmissiemodel (Vynnycky et al¹⁸) en het kan dus verbazing wekken dat onze bevindingen verschillend zijn. Hoewel deze discrepantie te wijten kan zijn aan verschillen in het gezondheidszorgsysteem en in contactpatronen,

stelden we vast dat veel parameters in de VK studie erg optimistisch waren terwijl onze studie uiteindelijk meer conservatieve parameters gebruikte en zoveel mogelijk de onzekerheden gerelateerd aan de keuzes van model en parameter (zie hieronder) erkende. Een aantal van de algemene bevindingen van onze studie werden echter ook gerapporteerd door andere kosteneffectiviteits- en modelleringstudies. Bijvoorbeeld Vynnycky et al stelden ook vast dat de voorspelde vermindering in incidentie voortvloeiend uit de vaccinatie lichtjes daalde wanneer de veronderstelde beschermingsduur tegen de circulerende stam verkorte.¹⁸ Weycker in de VS stelde eveneens vast dat zelfs betrekkelijk lage percentages van vaccindekking kunnen leiden tot belangrijke voordelen voor de volksgezondheid.¹⁰

Vergelijking van kernparameters gebruikt in het VK en in onze analyse

- In het VK werd uitgegaan van hogere werkzaamheidsramingen (50-75% voor TIV), zonder onzekerheid en constant over de seizoenen heen.
- De levenskwaliteit die verloren ging door influenza was drie keer hoger in het VK dan hetgeen wij raamden op basis van de literatuur.
- De kosten van de ambulante zorg (£80 of €93) was 46% hoger in het VK dan de hoogste raming uit ons kostenonderzoek.
- De aankoopkosten van het vaccin werden 42% lager ingeschat in het VK dan in onze basisscenario ramingen.
- Er werd uitgegaan van de veronderstelling dat de immuniteit veel trager afnam, aan een tempo van 1/6-1/12 jaren voor een circulerende stam in het VK.

Wat de implementatie betreft, is de vaccinatie van leeftijdsgroepen die op dit ogenblik minder als doelgroep worden gezien door andere standaardvaccins, zoals gezonde kinderen ouder dan 2 jaar, een aanzienlijke uitdaging die organisatorische wijzigingen meebrengt waarbij een hele reeks actoren betrokken zijn. Ten eerste, het vaccineren van kinderen via privépraktijken vereist motivatie van de ouders en vormt een bijkomende belasting. Een studie in de VS raamde dat voor 60-80% van de kinderen van 5 tot 8 jaar 2 ongeplande huisartsbezoeken zouden nodig



zijn tijdens het eerste jaar voor een volledige vaccinatie, en 20% zou één extra bezoek nodig hebben, zelfs al zou elk medisch bezoek gebruikt worden om te vaccineren.^{24, 25} De auteurs verklaarden dat vaccinatieprogramma's die op school worden uitgevoerd, de meest effectieve strategie voor schoolgaande kinderen zou bieden. In België werd aangetoond dat bestaande diensten zoals Kind&Gezin, de ziekenhuizen van het Office National de l'Enfance (ONE) en gezondheidszorg op school effectief zijn bij het vaccineren van (pre) schoolkinderen. Het toedienen van een jaarlijkse influenzavaccinatie aan volledige cohorten kinderen zou echter een zware bijkomende werklast betekenen bovenop de huidige werkdruk, met bijkomende kosten en organisatorische uitdagingen.

5.2. De vaccindekking bij volwassenen veranderen met of zonder vaccinatie voor kinderen

De meest kosteneffectieve strategieën voor vaccinatie van volwassenen bestaan uit het verhogen van de dekking bij verschillende leeftijdsgroepen van 50 jaar en ouder en het verminderen of zelfs stoppen van de vaccinatie bij jongere gezonde volwassenen van 15-49 jaar. Hoewel deze scenario's leiden tot aantrekkelijke ICERs van minder dan €20 000/gewonnen QALY, zijn ze erg nadelig voor de jonge volwassenen doordat ze een verhoogde morbiditeit in deze groep veroorzaken. De volgende meest kosteneffectieve optie is de huidige dekking bij jonge volwassenen te behouden en ze te verhogen tot 75% bij alle volwassenen van 75 jaar en ouder (ICER rond €20 000/gewonnen QALY). Er zouden besparingen te realiseren zijn indien de vaccinatie van bejaarden (≥85-95 jaar) en/of jonge gezonde volwassenen wordt stopgezet en deze middelen gebruikt worden om kinderen te vaccineren. Ook hier echter zouden levensjaren verloren gaan bij de ouderen waardoor dit nadelige en onethische opties worden.

De meest effectieve interventie zou zijn om alle kinderen te vaccineren en de vaccindekking bij alle volwassenen van 50 jaar en ouder te verhogen. Bij een vaccindekking van 80% bij kinderen zou deze interventie zo'n 40% van het huidige aantal hospitalisaties en sterfgevallen door influenza voorkomen, maar dit zou slechts kosteneffectief zijn indien we uitgaan van een tragere afname van de immuniteit en/of een aanzienlijk lagere prijs.

We toonden ook aan dat vaccinatie van zwangere vrouwen, personeel uit de gezondheidszorg en mensen met onderliggende ziekten allemaal beschouwd kunnen worden als betrekkelijk kosteneffectief, vooral - maar niet noodzakelijk - indien de marginale toedieningskosten laag kunnen worden gehouden.

5.3. Beperkingen van het onderzoek

Hoewel het gebruik van een model impliceert dat we niet met zekerheid kunnen voorspellen wat in werkelijkheid zou gebeuren, waren de hier toegepaste modellen gebouwd om naar beste vermogen met onzekerheid om te gaan.

Een belangrijke beperking is dat de beschikbare set gegevens ons niet toeliet om influenza A (het meest voorkomende influenza type in ons land) apart van influenza B (veel zeldzamer in ons land) te modelleren. Daarom modelleerden we alle influenza als één enkele stam. We lieten echter wel verschillende parameters variëren per seizoen om een deel van de variabiliteit in influenzatype op te vangen en de impact van deze beperking op de resultaten en conclusies zou gering moeten zijn.

Omwille van het niet-specifieke beeld van influenza moesten we regressieanalyses gebruiken om de hospitalisatie- en overlijdensfracties af te leiden die kunnen worden toegeschreven aan influenza, op basis van de hospitalisaties die gecodeerd werden als wegens longontsteking en influenza. Dit kan ertoe leiden dat de influenza uitkomsten onderschat werden aangezien sommige opnames gecodeerd kunnen geweest zijn als andere complicaties van influenza; alhoewel we de regressie uitvoerden op minder specifieke opnamecodes ontbrak het de regressieresultaten aan significantie. De fracties die we uit deze analyses verkregen, waren lager dan de bevindingen in een aantal andere landen, mogelijk omwille van verschillen in databanksystemen, hospitalisatiepraktijken en seizoensgebonden circulatie. Hospitalisatie- en overlijdenspercentages lagen echter dicht bij hetgeen werd gevonden in andere studies die gebruik maakten van vergelijkbare parameters tijdens vergelijkbare seizoenen.

Een andere beperking was dat we een uitgebreide reeks mogelijke scenario's moesten modelleren, hetgeen leidde tot een bovenmatig aantal te prioriteren opties, waaronder ook een aantal die waarschijnlijk niet



realistisch zijn. Zodra meer specifieke informatie beschikbaar is over de opties voor implementatie in België, kan een specifiekere analyse worden uitgevoerd op basis van specifieke ramingen voor vaccinatiekosten en kunnen meer specifieke besluiten getrokken worden.

Er dient opgemerkt te worden dat we geen indirecte kosten ten gevolge van productiviteitsverlies bij volwassen influenzapatiënten en ouders met zieke kinderen insloten, aangezien de KCE-richtlijnen het standpunt van de gezondheidszorgbetaler in het basisscenario aanbevelen. Indien indirecte kosten van productiviteitsverlies in overweging zouden worden genomen, is het erg waarschijnlijk dat alle opties aantrekkelijker zouden worden tot zelfs op het punt waar ze nettobesparingen zouden kunnen aantonen.

Voor de analyses met betrekking tot zwangere vrouwen en personeel in de gezondheidszorg, tonen we de invloed aan van verschillende veronderstellingen betreffende secundaire infecties bij pasgeborenen of andere patiënten, maar er zijn onvoldoende gegevens om de onzekerheid betrouwbaar te kwantificeren. We toonden echter aan dat de voornaamste conclusies betrekkelijk solide bleven onder wisselende veronderstellingen

5.4. Toekomstige overwegingen

De analyses in dit rapport, hoewel toegespitst op de huidig vergunde trivalente influenzavaccins, zijn ook van toepassing voor de verwachte quadrivalente vaccins. Het enige te verwachten verschil is dat de quadrivalente vaccins gemiddeld marginaal doeltreffender zouden zijn dan de trivalente vaccins voor alle influenzastammen. De impact op de selectie van optimale strategieën en op de ramingen van de mediane waarden van de ICER's zou erg laag zijn. Bijvoorbeeld, in de veronderstelling dat een quadrivalent LAIV-vaccin aan dezelfde kostprijs zou worden gegeven, maar de doeltreffendheid met 10% zou verhogen (vergeleken met trivalent LAIV in de huidige studie), zou de mediane waarde van de ICER voor het vaccineren van kinderen van 2-17 jaar in vergelijking met de huidige situatie €38 845 (95%BI €24 882–60 567) per gewonnen QALY bedragen versus €44 280 op dit ogenblik (Tabel 7). Dit veronderstelt ook dat de quadrivalente vaccinatie-opties vergelijkbare kosten met zich zouden meebrengen als de trivalente opties die we modelleerden.

Wat de onderzoeksagenda betreft, kunnen we stellen dat er nood is aan doeltreffende vaccins voor kinderen jonger dan 2 jaar. De werkzaamheid van TIV-vaccins is lager bij kinderen vergeleken met volwassenen en wisselt per seizoen. Hoewel in verschillende onderzoeken de LAIV-vaccins een erg hoge werkzaamheid vertoonden bij deze leeftijdsgroep, zijn ze niet aangewezen in deze groep (omwille van de vaststelling van te veel wheezing na vaccinatie in klinische studies). Kinderen jonger dan 2 jaar dragen echter de hoogste ziektelast (samen met bejaarden) en moeten doeltreffend worden beschermd tegen influenza.

Elke beslissing over vaccinatiestrategieën moet rekening houden met het feit dat influenzavirussen een bewegend doel zijn en dat de variabiliteit van influenzaseizoenen het onmogelijk maakt om de toekomstige impact van preventieve strategieën met zekerheid en nauwkeurigheid te voorspellen. Het is dus essentieel dat de invloed op lange termijn van elke verandering in de influenzavaccinatie van doelgroepen wordt opgevolgd.



6. CONCLUSIES

Onze studie toonde aan dat de vaccinatie van kinderen tegen seizoensinfluenza enige mate van indirecte bescherming kan bieden aan andere leeftijdsgroepen, maar dat de impact ervan onvoldoende groot is om de vaccinatie van volwassenen die risico lopen te vervangen, zelfs in geval een hoge vaccindekking kan worden bereikt.

Een universele influenzavaccinatie van kinderen wordt waarschijnlijk beschouwd als kosteneffectief in vergelijking met andere interventies indien de vaccinatiekosten met minstens 25% zouden worden verminderd. Hoewel het VK deze vaccinatie-interventie bij schoolkinderen zal implementeren, is deze beslissing gebaseerd op veel optimistischer veronderstellingen en parameters dan waarvan wij uitgingen. Onze parameterkeuzes waren gebaseerd op de beste Belgische gegevens die we konden vinden en gebruiken en, indien deze niet beschikbaar waren, streefden we er naar om de best beschikbare ramingen uit de internationale literatuur op te nemen. Wanneer we onze eventuele parameterwaarden vergelijken met die gebruikt in eerdere studies, blijkt dat onze keuzes betrekkelijk conservatief waren.

De vaccinatie van zwangere vrouwen, personeel in de gezondheidszorg en personen met onderliggende ziekten lijkt even kosteneffectief als recent geïntroduceerde vaccins indien het influenzavaccin zonder extra kosten kan worden toegediend. Zelf als de toediening van het vaccin een extra bezoek zou noodzaken, zouden deze opties aantrekkelijk kunnen zijn indien we uitgaan van gunstigere veronderstellingen inzake indirecte bescherming (van pasgeborenen tegen infectie door moeders, en van patiënten tegen infectie door personeel in de gezondheidszorg) of de porportie van sterfgevallen. De meest kosteneffectieve vaccinatie-opties voor volwassenen houden in dat men stopt met de vaccinatie van jonge gezonde volwassenen, maar dit zou een nadelig effect op deze groep hebben. Het verhogen van de vaccindekking bij bejaarden van 75 jaar en ouder, terwijl men de dekking bij andere leeftijdsgroepen in stand houdt, blijkt een zeer aantrekkelijke strategie te zijn.

Het verhogen van de vaccinatiegraad bij alle volwassenen van 50 jaar of ouder zou jaarlijks een gemiddelde van ongeveer 350 (influenza-gerelateerde) ziekenhuisopnames en een 60-tal sterfgevallen voorkomen, maar wel tegen een hoge kostprijs want het betreft een erg grote groep.

Deze optie zou eventueel nog wel als kosteffectief beschouwd kunnen worden als men de vaccinatie bij jongere gezonde volwassenen parallel zou verminderen.

De klinisch meest effectieve interventie, nl. het vaccineren van 80% van alle kinderen en het verhogen van de vaccindekking bij alle volwassenen van 50 jaar en ouder, zou ongeveer 40% van het huidige aantal hospitalisaties en sterfgevallen door influenza kunnen voorkomen. Deze interventie zou echter alleen kosteneffectief zijn indien we uitgaan van een tragere afname van de immuniteit en/of een aanzienlijk lagere prijs.

Deze aanbevelingen zijn ook grotendeels geldig voor de verwachte quadrivalente vaccins gezien de verbetering in werkzaamheid die zij bieden, slechts een geringe invloed zou hebben op de kosteneffectiviteitsratio van de vaccinatiestrategieën.

Het is essentieel dat de invloed op lange termijn van enige wijziging in influenzavaccinatie van doelgroepen wordt opgevolgd over verschillende seizoenen na het invoeren van dergelijke wijzigingen.



■ REFERENCES

1. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(47):461-76.
2. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, et al. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(43).
3. Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, Giambi C, Nicoll A, Levy-Bruhl D, et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009. *Euro Surveill.* 2010;15(44).
4. Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Zycinska K, Miskiewicz K, Szenborn L, Wardyn K. Influenza immunization rates in children and teenagers in Polish cities: conclusions from the 2009/2010 season. *Crossroads between Innate and Adaptive Immunity* lii. 2013;755:243-9.
5. Murphy H. Vaccinating healthy children against flu is cost effective, says committee. *BMJ.* 2012;344:e3876.
6. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Minute of the meeting on Wednesday 13 June 2012. London: 2012. Available from: <http://media.dh.gov.uk/network/261/files/2012/07/JCVI-minutes-13-June-2012-revised.pdf>
7. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerging Infectious Diseases.* 2006;12(10):1548-58.
8. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-6):1-54.
9. Monto AS, Koopman JS, Longini IM. Tecumseh Study of Illness.13. *Influenza Infection and Disease, 1976-1981. American Journal of Epidemiology.* 1985;121(6):811-22.
10. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM, Jr., Nizam A, Ciuryla V, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine.* 2005;23(10):1284-93.



11. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Lambertini L, Claut L, Faelli N, et al. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine*. 2006;24(5):629-35.
12. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303(10):943-50.
13. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005;23(13):1540-8.
14. Schmier J, Li S, King JC, Jr., Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(2):w96-104.
15. King JC, Jr., Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2523-32.
16. Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Piedra PA. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(11):1626-33.
17. Hanquet G, Jonckheer P, Vlayen J, Vrijens F, Thiry N, Beutels P. Seasonal influenza vaccination : priority target groups – Part I. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011. KCE Reports 162C.
18. Vynnycky E, Pitman R, Siddiqui R, Gay N, Edmunds WJ. Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine*. 2008;26(41):5321-30.
19. Cleemput I, Neyt M, Van De Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) . KCE Reports 183C. 2012.
20. Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006 22/06/2006. KCE Reports 33C (D/2006/10.273/54) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20061027354.pdf
21. Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F, et al. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Health Technology Assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 17/10/2007. KCE Reports 64C (D/2007/10.273/43) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027343.pdf
22. Bilcke J, Beutels P, De Smet F, Hanquet G, Van Ranst M, Van Damme P. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 27/06/2007. KCE Reports 54C (D2007/10.273/11) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027311.pdf
23. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine*. 2013;31(6):927-42.
24. Fiore AE, Epperson S, Perrotta D, Bernstein H, Neuzil K. Expanding the recommendations for annual influenza vaccination to school-age children in the United States. *Pediatrics*. 2012;129 Suppl 2:S54-62.
25. Rand C, Szilagyi P, Yoo B, Auinger P, Albertin C, Coleman MS. Additional visit burden for universal influenza vaccination of US school-aged children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(11):1048-55.



■ AANBEVELINGEN^b

Aan de bevoegde overheden:

- Vaccinatie van kinderen tegen seizoensgriep kan even kosten-effectief zijn dan andere recent aan de vaccinatiekalender toegevoegde vaccinaties (nl. geconjugerd pneumokokkenvaccin en humaan papillomavirus vaccin), op voorwaarde dat de inentingskosten met minstens 25% worden verminderd. Dit houdt in dat, indien de vaccinatie wordt ingevoerd, deze bv. via de schoolgeneeskunde wordt toegediend en dat de prijs van het vaccin daalt tot een aanvaardbaar niveau.
- Griepvaccinatie van kinderen komt best niet in de plaats van de vaccinatie van de volwassenen met risicofactoren, aangezien vaccinatie bij kinderen slechts een beperkte onrechtstreekse bescherming biedt voor de andere leeftijdsgroepen.
- Indien men griepvaccinatie van kinderen introduceert, valt het LAIV te verkiezen boven het TIV, op voorwaarde dat zijn prijs op of beneden het niveau van de TIV ligt.
- De vaccinatie van de volgende doelgroepen dient te worden verdergezet, wegens een gunstige kosten-effectiviteit: personen boven de 75 jaar, zwangere vrouwen, gezondheidswerkers en personen met co-morbiditeit.
- Het verhogen van de vaccinatiegraad bij alle volwassenen boven de 50 jaar zou het aantal influenza-gerelateerde opnames en overlijdens substantieel kunnen reduceren, maar tegen een hoge kost, gezien het om een zeer grote groep gaat. Vanuit een kosten-effectiviteits-oogpunt, is een gelijktijdige daling van de vaccinatie van jongere gezonde volwassenen (18-49 jaar) aan te bevelen.
- De impact op langere termijn van elke wijziging in de doelgroepen van de influenza-vaccinatie dient te worden opgevolgd, aangezien influenza een bewegend doelwit blijft.
- Deze conclusies zijn ook grotendeels geldig voor de binnenkort beschikbare quadrivalente vaccins, aangezien de verwachte verbetering in werkzaamheid wellicht slechts een zeer beperkt impact zal hebben op de kosten-effectiviteit van de verschillende vaccinatie-strategieën.

^b Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

**Onderzoeksagenda:**

- **Er is nood aan nieuwe influenza vaccins of nieuwe indicaties voor bestaande vaccins voor het beschermen van kinderen beneden de twee jaar, gezien bij hen de hoogste opnamecijfers worden gezien en het zeer werkzame LAIV niet geïndiceerd is voor deze leeftijdsgroep.**

