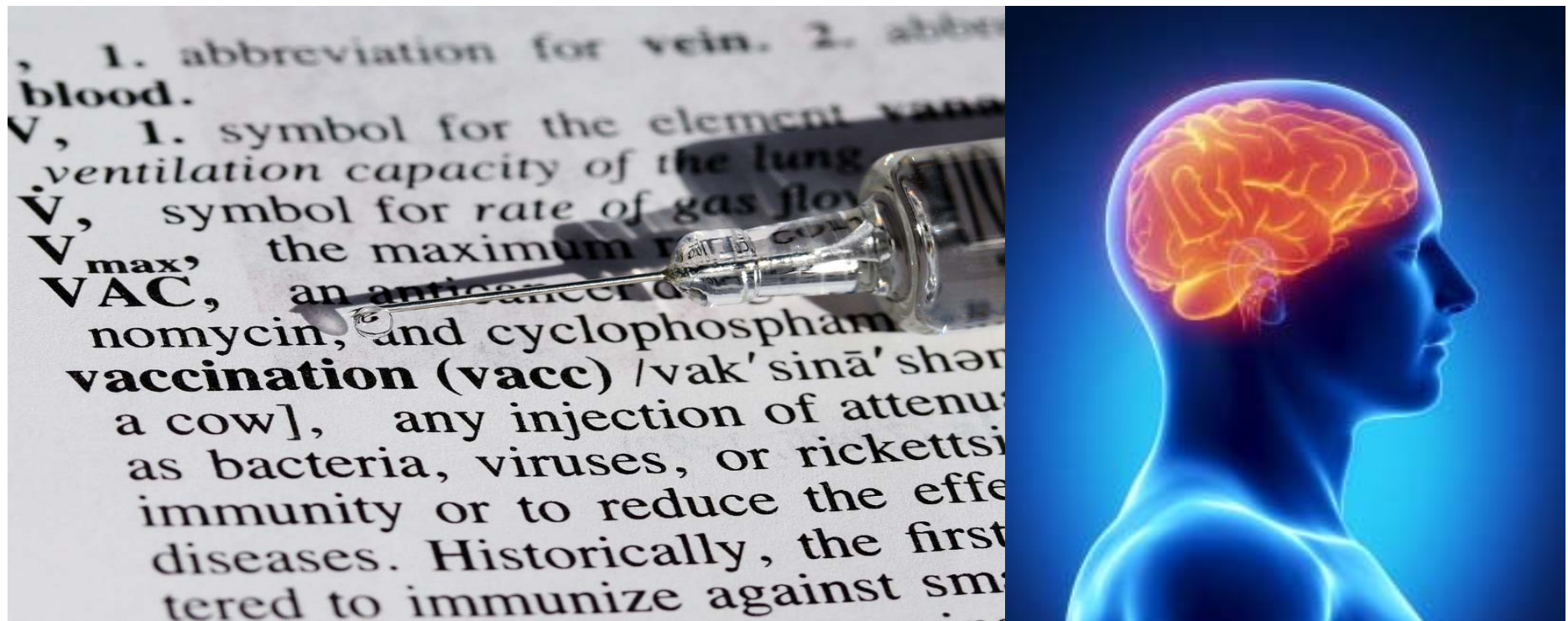


SYNTHESE

EEN QUADRIVALENT VACCIN TEGEN GROUP B MENINGOKOKKEN: EEN KOSTEN-EFFECTIVITEITSANALYSE





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 Vercruysse	Annick Poncé
Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken	Lambert Stamatakis	Claudio Colantoni
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Vertegenwoordigers Ministerraad	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniel 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	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	Lieve Wierinck	



Controle

Regeringscommissaris

Steven Sterckx

Directie

Algemeen Directeur
Adjunct Algemeen Directeur
Programmadirectie

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier
Dominique Paulus

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>

SYNTHESE

EEN QUADRIVALENT VACCIN TEGEN GROUP B MENINGOKOKKEN: EEN KOSTEN-EFFECTIVITEITSANALYSE

GERMAINE HANQUET, HANNAH CHRISTENSEN, EMILY AGNEW, CAROLINE TROTTER, JO ROBAYS, CÉCILE DUBOIS, STEPHAN DEVRIESE,
STEFAN VAN DE SANDE, NANCY THIRY



COLOFON

- Titel:** Een quadrivalent vaccin tegen group B meningokokken: een kosten-effectiviteitsanalyse – Synthese
- Auteurs:** Germaine Hanquet (KCE), Hannah Christensen (University of Bristol), Emily Agnew (University of Bristol), Caroline Trotter (University of Cambridge), Jo Robays (KCE), Cécile Dubois (KCE), Stephan Devriese (KCE), Stefaan Van De Sande (KCE), Nancy Thiry (KCE)
- Project coordinator:** Kristel De Gauquier (KCE)
- Reviewers:** Irina Cleemput (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Raf Mertens (KCE)
- Externe experten:** Nele Berthels (FAGG – AFMPS), Sophie Bertrand (ISP – WIV), Joke Bilcke (Universiteit Antwerpen), Nathalie Bossuyt (WIV – ISP), Daniel Brasseur (Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola), Pierre Chevalier (INAMI – RIZIV), Tine Grammens (WIV – ISP), Wesley Mattheus (WIV – ISP), Carole Schirvel (Fédération Wallonie Bruxelles), Béatrice Swennen (Université Libre de Bruxelles), Geert Top (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), David Tuerlinckx (Cliniques Universitaires de Mont Godinne), Erwin Van Kerschaver (Kind & Gezin), Yves van Laethem (Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre), Anne Vergison (Université Libre de Bruxelles, vervolgens Mutualités Socialistes)
- Externe validatoren:** Philippe Beutels (Universiteit Antwerpen), Daniel Lévy-Bruhl (Institut de veille sanitaire – InVS, France), Isabelle Parent (Institut de veille sanitaire – InVS, France), Pierre Philippet (Centre Hospitalier Chrétien - Clinique de l'espérance, Liège)
- Acknowledgements:** Wij danken Sophie Bertrand en Wesley Mattheus van het Nationaal Referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis* in het WIV-ISP voor hun gegevens over invasieve meningococceninfecties in België, en Yves Parmentier (Technische Cel, INAMI-RIZIV) voor het verstrekken van ziekenhuisgegevens. Wij danken eveneens Novartis voor het delen van eigen gegevens voor onze analyse, en de vaccinatie werkgroep van de Hoge Gezondheidsraad (CSS-HGR) voor hun advies en het definiëren van de te simuleren inentingsschema's. We danken verder Niel Hens (Universiteit van Hasselt), Mary Ramsay (PHE, UK), Helen Campbell (PHE, UK), Ray Borrow (PHE, UK), Helen Johnson (LSHTM, UK), John Edmunds (LSHTM, UK), Matthew Hickman (University of Bristol, UK), Laura Clark (University of Bristol) en Bridget King (MHRA, UK) voor hun gegevens en besprekingen met betrekking tot vorige modelversies. We danken Marijke Eyssen (KCE) en Genevieve Veereman (KCE) voor hun kritische evaluatie van de beschrijving met betrekking tot verbruik van gezondheidszorgmiddelen in het kader van behandeling van meningococcenziekte-restletsels. De model analyse uitgevoerd door de Universiteit van Bristol steunt op onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek gefinancierd met persoonlijke beurzen [RDA/03/07/014 en PDF-2012-05-245 voor Hannah Christensen, PDA/02/06/088 voor Caroline Trotter] door het National Institute for Health Research.
- Andere gemelde belangen:** Alle auteurs verklaren geen enkel rechtstreeks of onrechtstreeks belang te hebben bij het behandelde studieonderwerp; Caroline Trotter ontving een vergoeding als consultant van GSK voor de kritische beoordeling



van een gezondheidseconomisch model met betrekking tot een meningococcenvaccin (maart 2013) maar dit vaccin werd ontwikkeld voor andere serogroepen. Alle validatoren en externe experts verklaren afwezigheid van belangenverstrengeling met betrekking tot het studieonderwerp, op een uitnodiging na voor een symposium over Meningococcus B gesponsord door Novartis in 2013 (A. Vergison). David Tuerlinckx werkte mee als co-(Community-acquired pneumonia in children, Pfizer) en hoofdonderzoeker (Measure of pneumococcal antibodies, Multigam) aan 2 gesponsorde studies die geen verband vertonen met deze studie, en ontving een reistoelage van GSK om deel te nemen aan de ESPID 2012 en ESPID 2013 conferenties. De onderzoeksfondsen en reistoelagen werden rechtstreeks aan zijn ziekenhuis betaald en hij ontving zelf geen enkele persoonlijke vergoeding voor zijn werk. Beatrice Swennen ontving een reistoelage van GSK om deel te nemen aan de ESPID 2013 en ESPID 2014 conferenties. De visies in deze publicatie zijn die van de auteur(s) en komen niet noodzakelijk overeen met die van de NHS, het National Institute for Health Research of het Department of Health van het Verenigd Koninkrijk.

Layout:

Ine Verhulst

Coverfoto:

Foto links: <http://www.medicalfacts.nl/2013/08/12/clusters-van-meningokokken-bij-msm-in-enkele-steden-in-europa-en-de-vs/>

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:

14 oktober 2014

Domein:

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH:

Meningococcal Vaccines; Neisseria meningitidis, Serogroup B; Infant; Adolescent; Cost-Benefit analysis; Costs and Cost Analysis

NLM classificatie:

WC 245

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2014/10.273/74



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?

Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, Devriese S, Van De Sande S, Thiry N. Een quadrivalent vaccin tegen groep B meningokokken: een kosten-effectiviteitsanalyse – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 231As. D/2014/10.273/74.

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



■ VOORWOORD

De meningokok is een gevaarlijke bacterie. Vandaag is ze een van de zeldzame ziekteverwekkers die een jong, gezond kind op enkele uren tijd kunnen doden. Bovendien zorgt het verhoogde risico op besmetting voor grote ongerustheid bij de mensen in de omgeving van de zieke. Meningokokken kunnen in verschillende families of serogroepen worden onderverdeeld. In Europa overheerst vooral de serogroep B. Elk jaar krijgen zo'n honderdtal mensen in België hersenvliesontsteking of bloedvergiftiging met meningokokken B. In 5 tot 10% van de gevallen overlijdt de patiënt, in 10 tot 20% van de gevallen zijn er ernstige gevolgen. Waarom enkele honderden, vaak gezonde mensen zulke ziekte ontwikkelen, weten we niet. Wel weten we dat de patiënten, in de meeste gevallen, jong, vaak zelfs heel jong zijn. Eén op vijf is minder dan één jaar oud.

Wanneer een aandoening dodelijk kan zijn, zelfs als ze wordt behandeld, wordt het vraagstuk over preventie erg prangend. Er bestaan al lang vaccins voor andere serogroepen, zoals serogroep C. Maar het vaccin tegen serogroep B is nog niet zo lang beschikbaar in Europa. Moeten we een vaccinatieprogramma overwegen voor alle leeftijdsgroepen die de ziekte zouden kunnen ontwikkelen?

Het antwoord is helemaal niet zo eenvoudig. We moeten ons afvragen welke groepen moeten worden gevaccineerd en welke vaccinatiegraad we kunnen verwachten. Welk effect zal de vaccinatie trouwens hebben op de overdracht van de ziekte? We moeten bovendien rekening houden met bijwerkingen, zoals hoge koorts, die de ouders kunnen verontrusten. Tenslotte zal de kost van de vaccinatie een invloed hebben op de beslissing van de maatschappij om al dan niet volledig of gedeeltelijk tussen te komen, en dus op de financiële toegankelijkheid van de vaccinatie. De mogelijke voordelen van een vaccinatieprogramma moeten ook worden afgewogen tegen andere preventieve of curatieve maatregelen die de ziekteverzekering zou kunnen financieren. Hoe dan ook, als het om het leven van een kind gaat is de economische benadering maar één van de factoren die de keuze van de beleidsmakers zal beïnvloeden. Onze modellen kunnen wel een beter idee geven van de kost van de verschillende keuzemogelijkheden, van de onvermijdelijke bijwerkingen en van de onmogelijkheid om alle infecties en hun gevolgen te voorkomen. Een nulrisico kan immers nooit worden bereikt, alleszins vandaag niet. Met de huidige studie reiken wij een bepaalde hoeksteen van de gezondheidszorg aan. Ze werd nauwgezet uitgevoerd, met de huidige beschikbare middelen, en met de expertise van de onderzoekers van de universiteit van Bristol en van vele Belgische experts. Ze maakt de keuze niet gemakkelijker, maar wel een beetje beter geïnformeerd, naar wij hopen.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ SAMENVATTING

ACHTERGROND

4CMenB (Bexsero), een nieuw quadrivalent meningokokkenvaccin met het vermogen om te beschermen tegen ziekte door serogroep B, kreeg in januari 2013 een vergunning in de EU.

De Belgische beleidsmakers moeten nu beslissingen nemen of en hoe ze dit vaccin het beste kunnen gebruiken. Wiskundige en economische modellen die de potentiële klinische gevolgen en de kosteneffectiviteit van verschillende vaccinstrategieën bepalen zijn nuttige hulpmiddelen bij deze beslissingen.

Het doel van dit project is om dergelijke modellen te gebruiken om de potentiële klinische effecten en kosteneffectiviteit van de 4CMenB-vaccinprogramma's in België te evalueren.

METHODEN

De enige 4CMenB-studie op dragerschap, die een mogelijke daling van de transmissie (door kudde-effecten) onderzocht, is er niet in geslaagd een significant effect op serogroep B dragerschap aan te tonen. We kozen daarom voor een base-case analyse zonder kudde-effect. Deze studie had onvoldoende statistische 'power' en sommige van de secundaire eindpunten suggereren dat een effect op dragerschap mogelijk is; we sloten daarom ook een scenario in dat uitgaat van kudde-effecten, in afwachting van verdere studies. We ontwikkelden twee modeltypes - een statisch cohorte model dat alleen uitgaat van directe bescherming, en een dynamisch transmissiemodel waarin kudde-effecten zijn ingesloten - om de potentiële klinische gevolgen en de kosteneffectiviteit van 4CMenB te evalueren voor verschillende doelgroepen (kinderen en/of adolescenten).

De modellen werden oorspronkelijk ontwikkeld om de impact van een "generiek" serogroep B-vaccin in Engeland te onderzoeken. De modellen zijn hier aangepast om gelijkaardige vragen te behandelen over het gebruik van 4CMenB in België.

De modellen worden geparametreerd met behulp van een reeks Belgische (zo ruim mogelijk) en actuele gegevensbronnen, waaronder serogroep B-specifieke incidentie, mortaliteit en kosten voor acute ziekenhuisopname van de Belgische databases van ziekenhuisontslag, gekoppeld aan de dataset van het Nationaal Referentiecentrum; literatuurgegevens i.v.m.



sequelae, werkzaamheid en veiligheid van het vaccin; verlies van levenskwaliteit uit recente case-control studies; kostengegevens uit de gezondheidszorg vanuit betalersppectief; en voor het dynamische model, leeftijdsspecifieke schattingen van dragerschapprevalentie uit een systematische review en patronen van sociale contacten uit een Belgisch onderzoek.

De onzekerheid over deze parameters wordt onderzocht door middel van scenarioanalyses in beide modellen, en aanvullende (gedeeltelijke) probabilistische analyse in het cohortmodel.

RESULTATEN

Als 4CMenB geen effect heeft op dragerschap (base-case)

Als het vaccin geen kudde-effecten induceert, voorspelt het model dat alleen rekening houdt met ziekte door serogroep B, dat zuigelingenvaccinatie 4-10% (dat wil zeggen 5 tot 14 gevallen) van de serogroep B-gevallen kan voorkomen die optreden gedurende de levensduur van een geboortecohort, afhankelijk van de vaccinatieopties (d.w.z. vaccinatie opgenomen in het routineschema, gedeeltelijk terugbetaald of alleen beschikbaar op de private markt). Naar verwachting zullen echter aanzienlijke aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen optreden. Er wordt voorspeld dat na routinevaccinatie bij zuigelingen 2757 en 976 bijwerkingen zullen optreden, die respectievelijk ambulante en klinische zorg zullen vereisen. Deze bijwerkingen zouden echter van korte duur zijn.

Alle zuigelingstrategieën samen leiden tot hoge kosten per gewonnen QALY, tot meer dan €400 000 per gewonnen QALY onder de base-case.

Geen van de scenario's onderzocht in de gevoeligheidsanalyse leverde een gunstige kosten-effectiviteitsverhouding op. Het best-case scenario dat de meest vaccingunstige aannames combineerde, zou 20% (n = 71) van de serogroep B-gevallen voorkomen maar zou nog steeds €98 300 kosten per gewonnen QALY ten opzichte van geen vaccinatie.

Vaccinatie van adolescenten zou slechts 1-6% van alle gevallen voorkomen. Gecombineerde vaccinatie bij zuigelingen en adolescenten voorkomt het hoogste aantal gevallen (5-16%). De kosten per gewonnen QALY van beide strategieën waren systematisch hoger dan die van de zuigelingstrategieën.

Als 4CMenB effect heeft op dragerschap

Grotere gezondheidsvoordelen worden gezien wanneer wordt verondersteld dat het vaccin kudde-effecten genereert, evenals directe bescherming. In dit geval is de daling van gevallen maximaal bij op jongeren gerichte strategieën (14-jarigen), waarin de prevalentie van dragerschap wordt verondersteld hoog te zijn.

Een substantiële daling van de gevallen (65%) kan op lange termijn worden bereikt door middel van routinematige vaccinatie van adolescenten alleen. Vanwege het lagere aantal vereiste doses, zakken de kosten per gewonnen QALY van deze strategie onder de €25 000. Deze grote impact zou echter alleen op lange termijn (10 tot 20 jaar na de start van vaccinatie) worden bereikt, terwijl ziekte door meningokokken zou blijven optreden bij jonge kinderen. De hoogste daling van gevallen op korte termijn (67%) wordt gezien bij een combinatie van routinevaccinatie van zuigelingen en adolescenten. Deze strategie zou echter meer dan €800 000 per gewonnen QALY kosten ten opzichte van vaccinatie bij adolescenten. Als klinische in plaats van economische overwegingen de prioriteit zijn voor de beleidsmakers, zou deze strategie nog steeds €83 000 per gewonnen QALY kosten, in vergelijking met geen vaccinatie.

De kosten per gewonnen QALY van de gecombineerde routinevaccinatie bij zuigelingen en adolescenten (in vergelijking met geen vaccinatie) werden het meest gereduceerd in een hoog incidentie- en letaliteitsscenario (€22 500), indien de vaccinprijs wordt verlaagd tot ≤ €5 per dosis (€30 000), of in het best-case scenario met parameters die tegelijk werden ingesteld op hun meest vaccingunstige schattingen (€17 400).

CONCLUSIES

Deze modellen hebben aangetoond dat de invoering van een routinematig immunisatieprogramma met 4CMenB in België de capaciteit heeft om ziekte door meningokokken te doen dalen. Vaccinatie zou echter niet meer dan 16% van de gevallen voorkomen als geen kudde-effecten worden geïnduceerd, en dit tegen een hoge kostprijs. Als het vaccin kudde-effecten zou kunnen induceren, zou een groter aantal gevallen worden voorkomen aan een lagere kostprijs.



■ **SYNTHESE**

INHOUDSTAFEL

■	VOORWOORD	1
■	SAMENVATTING	2
■	SYNTHESE	4
1.	ZIEKTE DOOR MENINGOKOKKEN SEROGROEP B EN HET 4CMENB-VACCIN	6
1.1.	INVASIEVE ZIEKTE DOOR MENINGOKOKKEN EN SEROGROEP B.....	6
1.2.	HET 4CMENB-VACCIN.....	7
1.3.	ONDERZOEKSVRAAG.....	8
2.	MODELLEN EN DE ECONOMISCHE EVALUATIE - METHODEN	9
2.1.	STRUCTUUR VAN MODELLEN.....	9
2.1.1.	Gemeenschappelijke gegevens voor beide modellen	9
2.1.2.	Specifieke details van het statische model	9
2.1.3.	Specifieke details van het dynamische model	10
2.2.	KLINISCHE IMPACT EN ECONOMISCHE EVALUATIE.....	10
3.	PARAMETERS	11
3.1.	EPIDEMIOLOGISCHE EN KLINISCHE PARAMETERS	11
3.2.	VACCINATIEPARAMETERS	12
3.3.	KOSTENPARAMETERS	13
3.4.	LEVENSQUALITEIT	14
3.5.	PARAMETERS GECOMBINEERD VOOR HET BESTE EN HET SLECHTSTE SCENARIO.....	15
4.	KLINISCH EFFECT EN KOSTENEFFECTIVITEIT VAN 4CMENB-VACCINATIE	20
4.1.	HUIDIGE LAST VAN ZIEKTE DOOR SEROGROEP B INVASIEVE MENINGOKOKKEN	20
4.2.	4CMENB-VACCINATIE - INDIEN GEEN EFFECT OP DRAGERSCHAP	20
4.2.1.	Zuigelingenvaccinatie.....	20
4.2.2.	Vaccinatie van adolescenten	21
4.3.	4CMENB-VACCINATIE - INDIEN EFFECT OP DRAGERSCHAP	21
4.3.1.	Zuigelingenvaccinatie.....	22
4.3.2.	Vaccinatie van adolescenten	22



5.	DISCUSSIE	24
5.1.	4CMENB-VACCINATIE	24
5.1.1.	Als 4CMenB geen effect heeft op dragerschap (base-case)	24
5.1.2.	Als 4CMenB effect heeft op dragerschap	25
5.1.3.	Gebruik van 4CMenB bij de controle van clusters en uitbraken	26
5.2.	STERKE PUNTEN EN BEPERKINGEN VAN DEZE ANALYSE	26
5.3.	IMPLICATIES VOOR DE PRAKTIJK	28
5.4.	TOEKOMSTPERSPECTIEVEN	29
6.	CONCLUSIES	30
■	AANBEVELINGEN	31
■	REFERENTIES	33



1. ZIEKTE DOOR MENINGOKOKKEN SEROGROEP B EN HET 4CMENB-VACCIN

1.1. Invasieve ziekte door meningokokken en serogroep B

Invasieve meningokokkeninfectie (IMD) wordt gedefinieerd als de isolatie of detectie van *Neisseria meningitidis* uit een normaal steriele locatie. In Europa is IMD relatief zeldzaam. Het treft ongeveer 1/100 000 personen per jaar tot 10/100 000 < 5 jaar oud.¹ Maar IMD kan, vooral bij jonge kinderen, ernstige ziekte veroorzaken zoals meningitis en sepsis, die septische shock, dood (5-10% van de gevallen) en complicaties op lange termijn (10-20% van de gevallen) tot gevolg kunnen hebben.¹⁻⁴

De meeste ziekteoverdrachten gebeuren door asymptomatisch dragerschap van *N. meningitidis*. Dragerschap leidt tot IMD bij een klein deel van de proefpersonen, maar de relatie tussen dragerschap en de ziekte is nog niet volledig begrepen. Terwijl de ziekte-incidentie het hoogst is bij jonge kinderen, is de dragerschapprevalentie laag in deze groep, maar het hoogst bij adolescenten en jonge volwassenen, met pieken tot 20-30%.^{5, 6}

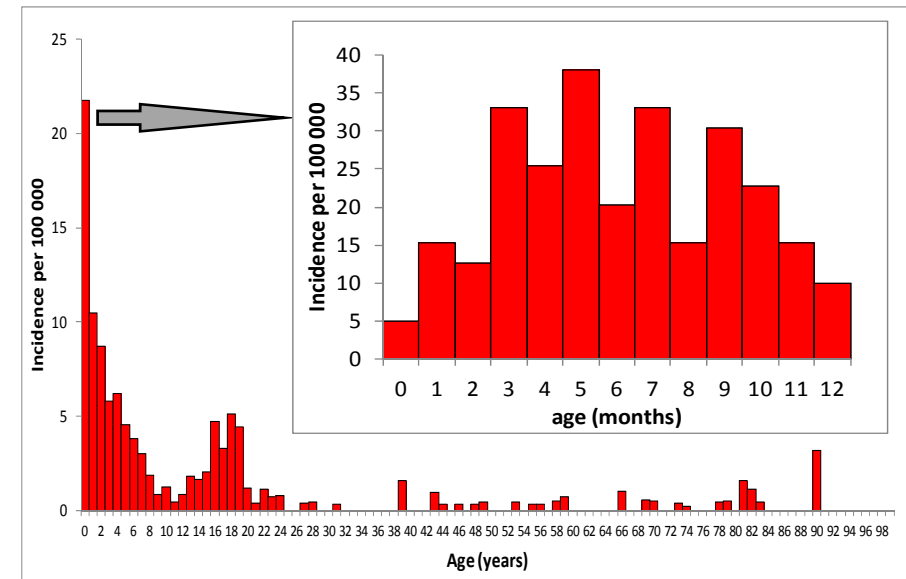
Hoewel de ziekte zeldzaam is, wordt IMD beschouwd als een probleem voor de volksgezondheid omdat het een ernstige ziekte is die jonge kinderen kan doden. Ze kan mogelijk ook leiden tot kleine uitbraken in gesloten gemeenschappen, zoals scholen. Dat heeft te maken met de toegenomen overdracht tussen contacten van een geval door stijgend dragerschap: een Belgische studie (1971-76) meldde attack rates van 4-7/1000 tussen contacten van IMD-gevallen in hetzelfde huishouden of in kinderdagverblijven.⁷ IMD kan daardoor aanzienlijke angst teweegbrengen onder de bevolking. De aanpak van openbare gezondheid bij een IMD-geval in België omvat het traceren van de nauwe contacten en de toediening van antibiotische profylaxe om dragerschap uit te roeien.

De ziekte wordt voornamelijk veroorzaakt door zes serogroepen van *N. meningitidis*, waarvan, serogroep B de meest voorkomende groep in België is, met uitzondering van een piek van serogroep C rond 2001.¹ We weten dat serogroepen verschillen inzake ziekte-ernst, sterfte, klinisch beeld en leeftijdsverdeling.¹⁻⁴ De serogroep C bijvoorbeeld, die in de vroege jaren

2000 overwegend voorkwam in een deel van Europa, leidde tot meer ernstige ziektevormen en een hogere sterfte dan serogroep B.

In België kwamen in 2009-2010 naar schatting 179 IMD-gevallen per jaar voor (incidentie op 1,7 per 100 000), waaronder 139 gevallen in serogroep B. Per jaar werden ongeveer 6 doden toegeschreven aan serogroep B (5,4% van de gevallen). Kinderen onder de vijf jaar zijn goed voor de helft van de serogroep B-gevallen en een derde van alle sterfgevallen (Figuur 1). De hoogste ziektepiek is op de leeftijd van vijf maanden.

Figuur 1 – Incidentie van serogroep B-gevallen per leeftijdsjaar, gemiddelde 2009-2010

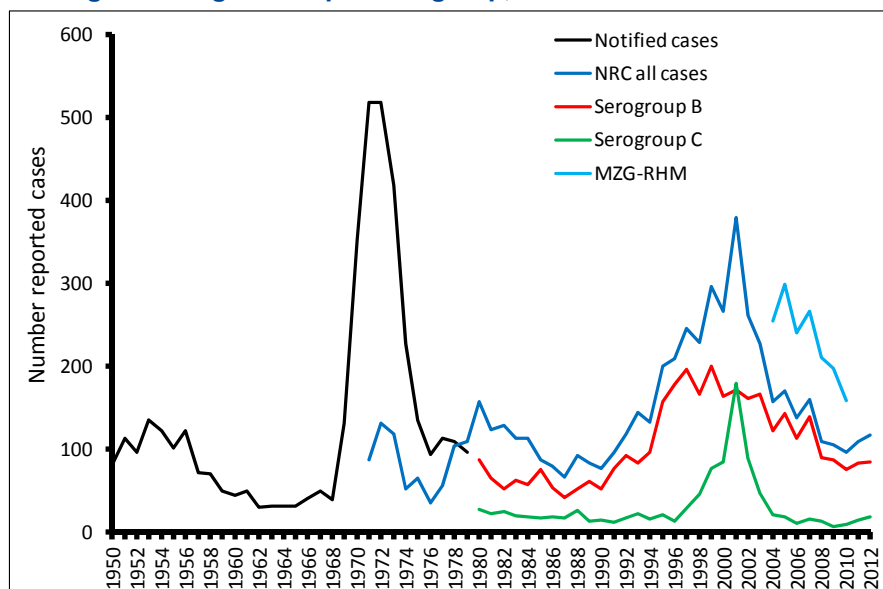


Bron: MZG-RHM nieuwe opnames met ICD-9 code 036 en NRC database voor proporties van serogroep B en leeftijdsverdeling <5 jaar. MZG-RHM: Minimale Ziekenhuisgegevens - Résumé Hospitalier Minimum. ICD: International Classification of Disease. NRC: National Reference Centre.



Grote schommelingen in de IMD-incidentie en mortaliteit in de tijd maken voorspellingen van toekomstige trends moeilijk. In België, volgens de gegevens van het National Reference Centre (NRC), toonde serogroep B twee duidelijke stijgingen in de afgelopen 50 jaar, die in verband staan met de expansie van specifieke klonen (Figuur 2), met een grote piek in 1970-1975 en een nieuwe stijging in de jaren negentig.⁸⁻¹⁰ In 2004-2010 toonde de incidentie in serogroep B een geleidelijke afname, die werd waargenomen in alle leeftijdsgroepen. De factoren die betrokken zijn bij deze veranderingen zijn nog onbekend, maar in de meeste andere EU-landen zijn vergelijkbare dalende trends waargenomen, wat de rol van de seculiere trends suggereert.¹¹

Figuur 2 – Jaarlijkse aantallen van gerapporteerde invasieve meningokokkengevallen per serogroep, 1950-2012



Gebaseerd op National Reference Centre (NRC) for *Neisseria meningitidis*, De Maeyer et al. *J of Infection* 1981,⁹ Carion et al. *Eurosurveillance* 1997.¹⁰ Het NRC startte zijn activiteiten in 1971 en het nationale meldsysteem eindigde rond 1980 (let op: de definities van een geval verschillen). MZG-RHM: Minimale Ziekenhuisgegevens - Résumé Hospitalier Minimum.

1.2. Het 4CMenB-vaccin

Een aantal vaccins tegen meningokokken van serogroepen A, C, W-135 en Y is vandaag beschikbaar. Het conjugaatvaccin tegen serogroep C is in 2002 ingevoerd in het vaccinatieschema van Belgische zuigelingen, na de stijging van de incidentie van serogroep C. Het insluiten van dit vaccin, samen met grote inhaalcampagnes bij kinderen, heeft geleid tot een spectaculaire daling van IMD door serogroep C in alle leeftijdsgroepen.¹² Wijdverspreide programma's met dit vaccin hadden een belangrijk indirect effect (kudde-immuniteit) in de populaties in het algemeen, zoals blijkt uit de incidentiedalingen bij niet-gevaccineerde personen en de significante daling van serogroep C-dragerschap in het Verenigd Koninkrijk. Dit is een belangrijke vaststelling omdat indirecte effecten een zeer invloedrijke factor bleken in de kosten-effectiviteitsanalyses.¹³⁻¹⁵

Ontwikkeling van een serogroep B-vaccin was moeilijk omdat de capsule gelijkenissen vertoont met componenten van menselijke neuronen en zwak immunogeen is.¹⁶ Na decennia van onderzoek werd 4CMenB (Bexsero) het eerste multicomponentvaccin tegen IMD door serogroep B. Het werd geproduceerd door Novartis met een nieuwe techniek ("reverse vaccintechnologie") waarin door kennis van het genoom van het pathogeen de identificatie van componenten mogelijk is gemaakt, die een rol spelen in de immuunrespons. 4CMenB kreeg zijn marktvergunning van de Europese Commissie in januari 2013 en bevat vier componenten: drie eiwitten (fHbp, NadA en NHBA) en buitenmembraanvesikels (OMV) afgeleid van een epidemische stam uit Nieuw-Zeeland.¹⁷ OMV-afgeleide vaccins, die sinds tientallen jaren worden gebruikt, zijn gericht tegen een zeer variabele component van het pathogeen en werden dus alleen gebruikt om specifieke epidemische stammen in te dijken. Deze vier componenten van het 4CMenB vaccin komen tot expressie in een hoog aandeel Europese serogroep B-stammen (78% van 1052 Europese stammen in 2007-08),¹⁸ maar er zijn geen Belgische gegevens over dit aandeel.

Omdat de ziekte zeldzaam is, is dit vaccin goedgekeurd op basis van een surrogaat voor bescherming, de serum bactericide-antilichaamtiter (SBA). Bewijsmateriaal uit serogroep C en OMV-vaccins geeft aan dat SBA-titers $\geq 1:4$ (gemeten met het humaan complement) klinische bescherming verlenen tegen IMD. Dit is nog niet vastgesteld voor de drie andere componenten van 4CMenB.



1.3. Onderzoeksvraag

Na de goedkeuring van 4CMenB in Europa werd het vaccin beschikbaar in sommige landen van de EU. De Belgische beleidsmakers moeten beslissen over het mogelijke gebruik ervan.

De onderzoeksvraag is: Wat zou het klinische effect en de kosteneffectiviteit zijn van de invoering van 4CMenB in België, op basis van verschillende vaccinatiescenario's (d.w.z. vaccinatieschema's en doelgroepen zoals zuigelingen en/of adolescenten) en op basis van het volgende vaccinatiebeleidsopties:

- Opname in het universele routineschema, gratis ("routine");
- Gedeeltelijke terugbetaling door het RIZIV ("gedeeltelijke terugbetaling");
- Vaccin uitsluitend verkrijgbaar in de apotheek, tegen volle prijs ("private markt").

Deze analyses moeten rekening houden met de mogelijke effecten van het vaccin op de overdracht, als deze worden aangetoond.

De vaccinatiescenario's die werden voorgesteld voor de kosteneffectiviteitanalyses werden geselecteerd in overleg met deskundigen en stakeholders (Gemeenschappen) en met de Vaccinatiewerkgroep van de Gezondheidsraad, en worden beschreven in Tabel 1. Omdat de gelijktijdige toediening van 4CmenB met routinevaccins resulteerde in bijzonder hoge percentages van koorts in klinische studies, zetten de meeste geselecteerde schema's de toediening van 4CMenB op andere tijdstippen dan die van de andere vaccins. In principe zijn de gekozen scenario's en schema's een compromis tussen leeftijdspecifieke ziektelast, immuunrespons op een gegeven schema, de huidige vaccinatiel kalender, het risico op bijwerkingen bij gelijktijdige toediening en de aanvaardbaarheid voor de bevolking van het aantal injecties per bezoek. In het bijzonder werd besloten dat het aantal injecties niet meer dan twee per bezoek mag zijn, in lijn met recent onderzoek naar vaccinatieaanvaardbaarheid.¹⁹ De beslissers over het vaccinatiebeleid willen 4CMenB plannen, niet op 2 maanden (zoals gewoonlijk aangegeven) omdat er al twee injecties op die leeftijd zijn gepland, maar op 3 maanden, omdat er op deze leeftijd maar één ander injecteerbaar vaccin (hexavalent) wordt gegeven. De andere dosissen voor zuigelingen worden apart gepland van andere vaccins. Dosissen voor adolescenten worden voorzien op

hetzelfde moment als de HPV-vaccinatie bij meisjes. Inhaalvaccinatie in andere leeftijdsgroepen wordt niet in aanmerking genomen als gevolg van de lage ziektelast in deze groepen en het hoge aantal vereiste dosissen. Er is geen vaccinatie opgenomen die beperkt is tot risicogroepen, omwille van de afwezigheid van relevante vaccinstudies die gegevens verstrekken over immunogeniciteit en veiligheid voor deze groep.

We overwogen ook het gebruik van 4CMenB om clusters en uitbraken onder controle te brengen, maar dit werd niet weerhouden als volledige onderzoeksvraag. Er is dus geen formele analyse uitgevoerd, maar de relevantie van deze strategie in een Belgische instelling wordt hieronder besproken.

Tabel 1 – Voorgestelde vaccinatiescenario's

Doelgroep	Aantal dosissen	Leeftijd bij dosissen
Zuigelingen alleen	3+1	3, 5, 6 maanden, booster op 14 maanden
Adolescenten alleen	2	Rond 13 jaar (2 dosissen met 2 maanden tussen, samen met de HPV-vaccinatie voor meisjes) [†]
Zuigelingen + adolescenten	Zoals hierboven	Zoals hierboven

[†] Dit gebeurt in het tweede jaar van de middelbare school in Wallonië (d.w.z. 13-14 jaar, zie <http://www.sante.cfwb.be/index.php?id=4295>) en in het eerste jaar in Vlaanderen (d.w.z. 12-13 jaar, zie <http://www.zorg-en-gezondheid.be/hpv/>). HPV: Humaan papillomavirus. Opmerking: om een lang proces van hercodering van de modellen te kunnen voorkomen, wijken de voorgestelde schema's enigszins af van de schema's die in de modellen werden toegepast (zie hieronder).



2. MODELLEN EN DE ECONOMISCHE EVALUATIE - METHODEN

2.1. Structuur van modellen

De klinische impact en de kosteneffectiviteit van de 4CMenB-vaccinatie werd onderzocht aan de hand van twee soorten van modellen, met verschillende doelgroepen:

- een statisch model met één enkel cohort, dat alleen uitgaat van directe bescherming en waarin alleen de vaccinatie van zuigelingen wordt gesimuleerd;
- een dynamisch model, dat de toevoeging van een effect op dragerschap omvat en zo een schatting van mogelijke indirecte effecten mogelijk maakt; en waarin vaccinatieschema's van zuigelingen en adolescenten worden gesimuleerd, alleen of in combinatie.

De enige 4CMenB-studie op dragerschap, die beoordeelt of 4CMenB de overdracht kan verminderen (door kudde-effecten), kon geen significant effect aantonen op dragerschap van serogroep B-stammen (zie rubriek 3.2 hieronder). We zijn dus uitgegaan van geen effect op dragerschap in de base-case analyse. Deze analyses worden uitgevoerd met behulp van het statische model voor vaccinatie van zuigelingen, en het dynamische model (ingesteld op geen effect op dragerschap) voor vaccinatiestrategieën bij adolescenten. Deze studie had echter onvoldoende statistische power en sommige van de secundaire eindpunten suggereren dat een effect op verwerving van dragerschap mogelijk is; we sloten daarom ook een scenario in dat uitgaat van kudde-effecten, in afwachting van verdere studies aan de hand van het dynamische model.

Strategieën bij zuigelingen worden dus gesimuleerd door zowel de statische (base-case) als de dynamische modellen. Strategieën bij adolescenten worden gesimuleerd door het dynamische model alleen, omdat deze alleen a priori relevant werden geacht in de veronderstelling van een indirect effect.

2.1.1. *Gemeenschappelijke gegevens voor beide modellen*

De modellen werden oorspronkelijk ontwikkeld om de mogelijke klinische impact en kosteneffectiviteit van een "generiek" serogroep B-vaccin in Engeland te onderzoeken.²⁰ De modellen zijn hier aangepast en geactualiseerd om gelijkaardige vragen te behandelen over het gebruik van 4CMenB in België.

De modellen zijn opgedeeld in 100 jaar van leeftijdsklassen. Na ziekte kunnen mensen overleven met sequelae, overleven zonder sequelae of sterven als gevolg van de ziekte. Er wordt verondersteld dat overlevenden met sequelae een verminderde levenskwaliteit hebben. Zij die overlijden aan de ziekte werden geacht de gemiddelde levensverwachting te verliezen voor de leeftijd waarop ze zijn overleden. De base-case modellen namen alleen de serogroep B-meningokokken in aanmerking, omdat het vaccin alleen vergunning heeft gekregen van het Europees Geneesmiddelenbureau voor immunisatie tegen serogroep B. Mensen kunnen sterven als gevolg van andere ziekten dan meningokokken; gepubliceerde sterftcijfers (2011 Belgische schattingen) werden aangepast om het aantal overlijdens aan ziekte door meningokokken te verwijderen, omdat deze expliciet werden gemodelleerd. Op basis van de beschikbare literatuur werd verondersteld dat gevaccineerden één maand na de tweede dosis van het vaccin immuniteit verkrijgen, en dat ze een lager risico op de ziekte hebben. De immuniteit daalt mettertijd, waardoor deze mensen daarna opnieuw hetzelfde infectiegevaar lopen als ongevaccineerde personen.

2.1.2. *Details van het statische model*

Het statische model is opgebouwd met behulp van een Markov-model, met maandelijkse tijdstippen. Mensen worden vatbaar geboren en gevallen ontstaan door de leeftijdspecifieke kans op de ziekte te vermenigvuldigen met de vatbare populatie. We gingen ervan uit dat mensen de ziekte slechts eenmaal hebben en dan worden verwijderd uit de vatbaarheidspool. Levensjaren worden gewogen op basis van de leeftijdspecifieke kwaliteit van leven. De cohortgrootte was gebaseerd op de Belgische bevolkingscijfers voor 2011 en een enkel geboortecohort van 128 605 personen werd in aanmerking genomen.



2.1.3. Details van het dynamische model

Een Susceptible-Infected-Susceptible (SIS) model werd gebruikt om de overdracht van meningokokkendragerschap voor te stellen. Deze structuur werd gekozen omdat wordt verwacht dat mensen in hun leven meerdere episodische doormaken van asymptomatisch dragerschap van meningokokken.⁶ Mensen worden vatbaar geboren, kunnen dragers worden van een meningokokkenstam die al dan niet door het vaccin is gedekt (dus te voorkomen), en na verloop van tijd kan het dragerschap verdwijnen om terug te keren naar de vatbare toestand. Het mengen van populaties is gebaseerd op het mengen van patronen van zelfgerapporteerde vrijetijdscontacten in België (POLYMOD).²¹ De gevallen worden gegenereerd door een leeftijdspecifieke verhouding tussen gevallen en dragers (case-carrier ratio) toe te passen op het aantal nieuwe acquisities van dragerschap.^{6, 22} Gevaccineerde personen met immuniteit kunnen bescherming hebben tegen de acquisitie van dragerschap (indien aanwezig) en tegen ziekte. De demografische gegevens (één enkel populatiejaar) waren gebaseerd op de levende populatie uit het statische model, om vergelijkingen te vergemakkelijken tussen de statische en dynamische resultaten.

2.2. Klinische impact en economische evaluatie

De belangrijkste resultaten van de modellen zijn: aantal afgewende gevallen, afgewende gevallen met sequelae en afgewende sterfgevallen; geredde levensjaren, gewonnen quality-adjusted life years (QALY) en incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER).

De economische evaluatie werd uitgevoerd vanuit het perspectief van de gezondheidszorgbetaler, zoals aanbevolen door de Belgische richtlijnen voor economische evaluaties.²³ De inbegrepen kosten waren directe medische kosten betaald uit het budget voor gezondheidszorg (de federale overheid of de drie gefedereerde entiteiten) en de contante uitgaven van de patiënten voor gezondheidszorg. Maatschappelijke kosten zoals productiviteitsverliezen en directe niet-medische kosten, zoals persoonlijke reiskosten, werden niet in rekening gebracht. Alle kosten worden uitgedrukt in euro 2012. De base-case tijdshorizon van de modellen was 100 jaar.

Toekomstige kosten en baten werden verdisconteerd naar hun huidige waarde met een actualiseringspercentage van 3% voor kosten en 1,5% voor de baten.²³

De belangrijkste uitkomst van de kosteneffectiviteitsanalyse is de incrementele kost per gewonnen QALY. De resultaten worden vergeleken met de situatie zonder vaccinatie (d.w.z. de huidige situatie zonder 4CMenB-vaccinatie, en gevallen worden behandeld zoals ze zich voordoen), en met het volgende beste alternatief indien relevant (dat wil zeggen in het dynamische model waarin verschillende doelgroepen kunnen worden gekozen, dat wil zeggen zuigeling en/of adolescent).

De onzekerheid rond de modelparameters werd op twee manieren behandeld:

- door het doorrekenen van beide modellen gebruik makende van een aantal verschillende scenario's (univariate en multivariate scenario's, met inbegrip van het beste en het slechtste scenario);
- door het cohortmodel (gedeeltelijk) probabilistisch te maken.^a

In univariate scenarioanalyses werden de base-case modellen uitgevoerd door afzonderlijk hogere en/of lagere waarden in aanmerking te nemen voor een groot aantal onzekere parameters. De beste (ten gunste van de vaccinatie) en de slechtste (tegen vaccinatie) case scenario's werden uitgevoerd door gelijktijdige veranderingen in verschillende parameters toe te passen naar hun hoge of lage schatting.

De base-case analyses zijn ervan uitgegaan dat 4CMenB effectief is tegen IMD door serogroep B alleen, omdat het alleen voor de preventie van deze serogroep werd vergund. Maar 4CmenB is een vaccin gericht op meningokokkeneiwitten die misschien tot expressie komen in andere serogroepen en daardoor biedt het misschien bescherming tegen andere serogroepen (er zijn nog geen gegevens beschikbaar). Een alternatief scenario onderzoekt daarom de mogelijkheid dat het vaccin ook effectief is tegen alle serogroepen (multivariate scenario "alle serogroepen").

In de probabilistische analyse werden verdelingen (in plaats van puntschattingen) gebruikt om de onzekerheid over het verlies van

^a In het dynamische model werd de onzekerheid niet probabilistisch behandeld vanwege computerbeperkingen.



levenskwaliteit (QoL) en alle kostenparameters te vertegenwoordigen, met uitzondering van de vaccinatiekosten per dosis. Andere parameters werden minder goed beschreven of hun onzekerheid was te groot om een plausibele kansverdeling aan te geven. Onzekerheid rond deze parameters wordt dus met scenario-analysen bestudeerd. Vervolgens werden duizend enkelvoudige aselecte steekproeven van de verdelingen verspreid via het model om een verdeling te verschaffen in de uitgangspareters.

We moeten opmerken dat ICER's als zodanig niet de mogelijkheid bieden om conclusies te trekken over een interventie kosteneffectiviteit. Deze conclusies vereisen een vergelijking met een referentiewaarde ("drempel") voor de ICER, waarboven een interventie niet kosteneffectief zou worden geacht (omdat de extra kost voor een extra effecteenheid te hoog wordt geacht) en waaronder ze kosteneffectief zou worden geacht. Maar België gebruikt een dergelijke drempel niet.²⁴

Als leidraad voor de interpretatie worden de in de huidige studie gemelde ICER's vergeleken met de ICER-schattingen uit eerdere KCE-rapporten voor routinematige pneumokokken- en HPV-vaccinaties die onlangs in België geïmplementeerd werden.

Toch is voorzichtigheid geboden bij het vergelijken van resultaten uit de huidige studie met andere interventies. Het is immers niet duidelijk of economische of andere argumenten in aanmerking werden genomen of een beslissende rol hebben gespeeld in het besluitvormingsproces. Beslissingen worden zelden gemaakt op basis van overwegingen van kosteneffectiviteit alleen. Het is dus niet duidelijk of economische of andere argumenten (bijvoorbeeld therapeutische waarde, ethische en organisatorische kwesties, enz.) in aanmerking werden genomen of een beslissende rol hebben gespeeld in het besluitvormingsproces. Bovendien zijn vergelijkingen met eerder berekende ICER's alleen mogelijk wanneer de ICER's op dezelfde wijze zijn verkregen, namelijk met dezelfde methode en onder dezelfde omstandigheden (kosten, bestaande technologieën, ervaring, enz.).

^b We merken op dat dragerschap van *N. meningitidis* niet is inbegrepen en dat alleen codes die verwijzen naar invasieve meningokokkenziekte in aanmerking werden genomen.

3. PARAMETERS

De Belgische gegevens werden zoveel mogelijk gebruikt, met inbegrip van de meest recente beschikbare gegevens, gebaseerd op enkele aanvullende bronnen. Omdat ziekte door serogroep B in ernst en in leeftijdsverdeling verschilt van andere serogroepen, wilden we zoveel mogelijk voor serogroep B specifieke gegevens ontlenu voor de base-case analyse. Vooral gevallen uit de databanken van ontslagen uit Belgische ziekenhuizen (MZG-RHM: Minimale Ziekenhuisgegevens - Résumé Hospitalier Minimum and AZV-SHA: Anoniem Ziekenhuis Verblijf - Séjour Hospitalier Anonyme) werden gekoppeld aan die van de dataset van het Nationaal Referentiecentrum (NRC) om er serogroep-specifieke parameters uit af te leiden. Databaserapporten van ziekenhuizen werden geselecteerd op basis van de ICD-9-CM diagnosecode "036" (meningokokken-infectie) als belangrijkste of andere diagnose.^b Andere parameters werden afgeleid op basis van de literatuur.

De parameters in de base-case en in de scenarioanalyses zijn samengevat in Tabel 4, samen met de sectie in het hoofdrapport voor verdere details.

3.1. Epidemiologische en klinische parameters

Leeftijdsspecifieke serogroep B-incidenties werden geschat op basis van de 2009-10 MZG-RHM en NRC (voor het aandeel van serogroep B) datasets.

Case fatality ratio's (CFR) waren gebaseerd op 2004-10 NRC bevestigde gevallen aangevuld met MZG-RHM uitkomstgegevens over gekoppelde gevallen, om kleine aantallen te voorkomen. De parameters "alle serogroepen" werden geschat aan de hand van dezelfde methode en periodes. Tabel 2 geeft aan dat de kinderen de hoogste incidentie en een hoge CRF vertonen. CFR is het hoogst bij ouderen, maar de incidentie is laag in deze groep.

Het aandeel stammen dat door het 4CMenB-vaccin gedekt is, is onbekend, maar worden meestal geschat door een test van de vaccinproducent, het meningokokkenantigen typeringssysteem (MATS). Deze test voorspelt het percentage stammen dat (in vitro) zou worden gedood door het serum van



gevaccineerde zuigelingen¹⁸ als een proxy voor stamdekking. In 2007-08 testte 78% van de 1052 Europese stammen positief bij MATS. Omdat de MATS-techniek niet beschikbaar was gemaakt in België door de vaccinproducent, gebruikten we de gemiddelde Europese schattingen uit deze studie: 78% van de Belgische serogroep B-stammen zou worden gedekt door 4CMenB (85% als hoge schatting en 50% als lage schatting voor de scenarioanalyses).

Tabel 2 – IMD-incidentie en de case fatality ratio per leeftijd (base-case)

	IMD-incidentie per 100 000 ^a	Serogroep B-incidentie per 100 000 ^b	Serogroep B case fatality ratio ^c (%)
< 1 jaar	24,1	21,8	5,6%
1-4 jaar	8,5	7,9	4,7%
5-9 jaar	3,0	2,8	1,2%
10-19 jaar	2,9	2,6	4,1%
20-64 jaar	0,5	0,3	8,8%
> 65 jaar	0,9	0,3	12,8%
Totaal	1,7	1,3	5,4%

a: IMD (alle serogroepen) wordt niet gebruikt in de base-case maar de serogroep B-incidentie is er wel uit afgeleid. Gebaseerd op 2009-10 MZG-RHM gegevens. b: op basis van 2009-10 IMD-incidentie en leeftijdsspecifiek % van serogroep B uit het NRC. c: gebaseerd op 2004-10 NRC gevallen en het resultaat uit MZG-RHM van gematchte gevallen.

Omdat de Belgische gegevens over sequelae na IMD niet beschikbaar zijn, werden parameters geëxtraheerd uit literatuuronderzoek van studies in vergelijkbare settings. Gemiddeld werd minstens één sequela gevonden in 15% van de serogroep B-gevallen (grootte 3-19%), met de hoogste frequentie bij kinderen en de laagste bij adolescenten (Tabel 4). De meest voorkomende sequelae zijn onder andere gehoorverlies, littekenvorming en/of necrose, amputatie, epilepsie of toevallen en nierfalen, met wisselende frequentie naar leeftijd. Andere sequelae zijn neurologische gevolgen zoals spraak- en communicatiebeperkingen en psychische stoornissen.

Gegevens over dragerschap werden alleen opgenomen in het dynamische model en op basis van de meta-analyse van een systematische review van 82 studies, omdat er geen recente Belgische gegevens over dragerschap beschikbaar waren. De prevalentie van het dragerschap van *N. meningitidis* steeg van 4,5% bij zuigelingen tot 7,7% bij 10-jarigen met een piek van 23,7% bij 19-jarigen, om weer te dalen bij oudere volwassenen.⁵ Het aandeel van serogroep B in gedragen stammen (32%) werd afgeleid uit een oude Belgische studie over dragerschap gemeten in een periode met een vergelijkbare incidentie en identiek aandeel van serogroep B, zoals waargenomen in 2009-11.²⁵ De duur van het dragerschap werd geschat op gemiddeld 6 maanden.

3.2. Vaccinatieparameters

De verwachte vaccinatiegraad per geselecteerde vaccinatiestrategie werd vastgesteld in overleg met deskundigen en op basis van Belgische gegevens over soortgelijke vaccins, vergelijkbare bezoektijden en een vergelijkbaar beleid (Tabel 4). Voor routinedosissen bij zuigelingen die apart van andere vaccins werden toegediend, was de vaccinatiegraad gebaseerd op het aandeel van reguliere medische bezoeken aan de arts of aan kinderklinieken uit regionale onderzoeken. Ze werden daarom lager geacht dan de graad van de huidige routinedosissen (d.w.z. vier dosissen: 50% vs. > 90% voor hexavalent vaccin). De vaccinatiegraad van 4CMenB in een gedeeltelijk terugbetalingsbeleid was gebaseerd op die van de terugbetaalde vaccins op dezelfde leeftijden (bijvoorbeeld hepatitis B-vaccin in 1999) en varieerde tussen 25 en 65%. De vaccinatiegraad in het privémarktbeleid was gebaseerd op PCV7 in 2004-06 en MenC-vaccinatie wanneer het nog niet werd vergoed (grootte 10-30%).

Er werd geen werkzaamheidstudie met klinische uitkomst uitgevoerd op 4CMenB. De werkzaamheid tegen stammen die door het vaccin werden gedekt, was gebaseerd op een surrogaat van bescherming, dat wil zeggen het aandeel gevaccineerde personen met beschermende SBA-titers per antigen, dosis en schema, aangepast voor de reeds bestaande immuniteit (bijvoorbeeld beschermende titers) in controlegroepen. Vier studies met meer dan 3000 proefpersonen werden teruggehaald, drie studies bij zuigelingen (2562 patiënten) en een studie bij adolescenten (660 proefpersonen). Pooling van SBA-waarden per antigen hield rekening met het aandeel van antigenen aangetroffen in circulerende stammen, uit EU-



MATS-gegevens (Tabel 4). In totaal werd de 95% en 100% werkzaamheid tegen de stammen die door 4CMenB werden gedekt, verondersteld voor respectievelijk zuigelingen en adolescenten.

Ook de beschermingsduur van het vaccin was gebaseerd op persistentie van SBA-responsen na de laatste dosis van elk schema in follow-upstudies van de bovengenoemde proeven, uitgaande van een exponentiële afname van de immuniteit na vaccinatie. De immuniteit daalde snel na het eerste schema (gemiddelde duur van 22 maanden) en duurde iets langer na boostervaccinatie (27 maanden); de noodzaak van een latere booster is nog niet vastgesteld door de fabrikant. De immuniteit na vaccinatie duurde langer bij adolescenten (73 maanden).

De werkzaamheid op dragerschap (voor het dynamische model) is gebaseerd op niet-gepubliceerde gegevens van een Britse studie over werkzaamheid tegen dragerschap van serogroep B-stammen onder nieuwe universiteitsstudenten. Deze studie toonde geen werkzaamheid tegen het primaire eindpunt (dragerschap van virulente serogroep B-stammen op 1 maand na 2 doses), en geen significante werkzaamheid tegen serogroep B-dragerschap op een later staalafnamepunt. Er werd echter een significante werkzaamheid aangetoond tegen dragerschap van alle *N. meningitidis*-stammen, en de werkzaamheid tegen nieuwe acquisitie van serogroep B-stammen was ongeveer 30%, hoewel niet statistisch significant (28,6%, 95% betrouwbaarheidsinterval -12,0 tot 54,4). Het ontbrak de studie ook aan power, deels door een zeer snelle acquisitie van dragerschap onder nieuwe studenten. We kozen daarom deze waarde (30%) voor de scenarioanalyse, uitgaande van een effect op overdracht.

Het risico op bijwerkingen (AE) na 4CmenB was gebaseerd op studiegegevens. Alleen bijwerkingen toe te schrijven aan 4CMenB werden opgenomen, aan de hand van het verschilpercentage tussen 4CMenB en controles (bijvoorbeeld de controlegroep die gelijktijdig routinevaccins kreeg toegediend) of door ze te beperken tot ernstige bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd waren aan 4CmenB. De percentages milde bijwerkingen die poliklinische patiëntbezoeken vereisten per dosis waren gebaseerd op onderzoeksgegevens indien aanwezig, of door toepassing van de Belgische percentages van medische bezoeken voor hoge koorts na

routinevaccins (uit regionale studies) op het aandeel van 4CMenB-dosissen die tot hoge koorts leidden. Om het percentage ernstige bijwerkingen te schatten dat ziekenhuisopname vereist, zijn we ervan uitgegaan dat ernstige aandoeningen (zeker, waarschijnlijk of mogelijk gerelateerd met het 4CMenB vaccin), evenals kinderen die "in het ziekenhuis werden geobserveerd" voor koorts, allemaal werden opgenomen in een Belgische instelling, minstens voor een korte observatieperiode. Proeven tonen aan dat de toediening van 4CMenB wordt gevolgd door koorts bij een groot gedeelte van gevaccineerden, vooral bij gelijktijdige toediening met routinevaccins (temperatuur van > 38°C en > 39°C bij respectievelijk 58% en 12% van de dosissen). Dat verklaart de hoge geschatte percentages van bijwerkingen die poliklinische bezoeken of ziekenhuisopname vereisen (bijvoorbeeld 8 en 4 per 1000 doses voor de drie eerste dosissen bij zuigelingen).

3.3. Kostenparameters

De intramurale kosten als gevolg van acute IMD werden verkregen door de MZG-RHM / AZV-SHA-gegevens te koppelen aan de NRC-database voor de periode 2004-2010. Op basis van NRC-gegevens werden de gemiddelde kosten voor acute ziekenhuisopname afzonderlijk berekend voor alle IMD-gevallen (d.w.z. elke serogroep, 698 episoden) en voor IMD-gevallen van serogroep B alleen (597 episoden), waarbij de laatste in de base-case analyse werden gebruikt (Tabel 4).

De kosten van nazorg voor patiënten zonder sequelae of voor patiënten met sequelae / complicaties die aanhouden na de acute ziekenhuisopname, werden geschat op basis van verschillende Belgische bronnen: literatuur, vroegere KCE-rapporten, de Belgische nomenclatuur die de kosten per eenheid bevat van alle diensten in de gezondheidszorg vergoed door de RIZIV, de database van de prijzen van geneesmiddelen in België (BCFI-CBIP^c), en de algemeen beschikbare gegevens van de Belgische Technische Cel voor het beheer van ziekenhuisgegevens. Het type en de frequentie van de verbruikte middelen om alle sequelae te behandelen, werden nagekeken door twee onafhankelijke medische deskundigen.

^c Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique.



De kosten van het beheer van de contacten van een IMD-geval werden geschat per regio, op basis van de beschikbare gegevens, literatuur en informatie van de regionale volksgezondheidsartsen, evenals de prijzen van profylactische geneesmiddelen in België. Voor het beheer van de contacten werden twee uur tijd van een professionele zorgverlener (1 uur voor een verpleegkundige en 1 uur voor een arts) opgenomen.

De kostprijs van één vaccindosis is de prijs bepaald door de Federale Overheidsdienst Economie. Deze kostprijs wordt hier niet gerapporteerd omdat ze nog niet publiek was op het ogenblik van het schrijven van dit rapport. De korting voor massale aankoop voor routinevaccinatie werd geschat op basis van een studie die onderhandelde prijsverlagingen vermeldde die in 2004-07 in België werden verkregen voor Prevenar.

De kosten van de toediening van het vaccin per dosis waren gebaseerd op de aantallen van vaccinators (d.w.z. huisarts, kinderarts of klinieken^d voor zuigelingen onder 5 jaar; huisarts van de school voor adolescenten) vermeld in regionale studies voor de huidige vaccins onder een soortgelijk beleid (dat wil zeggen volledig gefinancierd, gedeeltelijk terugbetaald of privémarkt). De regionale aantallen werden gewogen met hun respectieve populatie om de Belgische aantallen af te leiden. Aan vaccindosissen die samen met een ander vaccin (Hexavalent vaccin op 3 maanden en HPV voor adolescente meisjes) of tijdens regelmatige medische bezoeken werden toegediend, werd alleen de kost toegeschreven van de extra tijd die nodig is voor uitleg en injectie.

De kosten van een poliklinisch bezoek vanwege milde bijwerkingen van het vaccin, werden geschat op basis van de regionale enquêtes die de aard van de geraadpleegde zorgverlener voor een ziek kind vermeldden (huisarts of kinderarts). De kosten van een ziekenhuisopname door ernstige bijwerkingen van het vaccin, werden verkregen door het berekenen van de gemiddelde kostprijs van de 1002 ziekenhuisverblijven met een hoofddiagnose van febrile convulsies bij patiënten van 0-18 jaar uit de gekoppelde MZG-RHM / AZV-SHA-gegevens van de Belgische Technische Cel (2007-2010), als proxy.

De extra kosten die nodig zijn voor epidemiologische surveillance na vaccinatie (Zoals de kosten van de invoering van nieuwe typeringstechnieken) werden geschat op basis van gegevens van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid.

3.4. Levenskwaliteit.

Het verlies van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QoL) voor de overlevenden van ziekte door meningokokken B met sequelae werd geschat op basis van de beste studie, vastgesteld aan de hand van een systematische review van de literatuur tot september 2013 (Tabel 4).

Deze evaluatie vond geen studies die het verlies bepaalden van de kwaliteit van leven door de patiënten tijdens de acute fase van IMD. Dat werd dus niet opgenomen in de base-case. Het verlies van QoL door bijwerkingen als gevolg van de vaccinatie werd niet opgenomen, noch het verlies van QoL voor de verzorgers (bijvoorbeeld de ouders) van zieke patiënten.

^d Kind en Gezin en het Office National de l'Enfance (K&G-ONE).



3.5. Parameters gecombineerd voor het beste en het slechtste scenario

De combinatie van parameters tegelijkertijd gevarieerd in het beste en het slechtste case-scenario worden gepresenteerd in Tabel 3.

Tabel 3 – Parameters gecombineerd voor het beste en het slechtste case-scenario

Parameter	Statisch model		Dynamisch model	
	Beste case	Slechtste case	Beste case	Slechtste case
Ziekte-incidentie - serogroep B	Hoog	Laag	Hoog	Laag
Letaliteit - serogroep B	Hoog	Laag	Hoog	Laag
Aandeel van overlevenden met sequelae	Hoog	Laag	Hoog	Laag
Vaccinatiegraad	Hoog	Laag	Hoog	Laag
Dekking vaccinstam	Hoog	Laag	Hoog	Laag
Gemiddelde duur van vaccinbescherming	Hoog	Laag	Hoog	Laag
Kosten van nazorg bij gevaccineerden zonder sequelae	Probabilistisch		Hoog	Laag
Behandelingskosten van sequelae - serogroep B	Probabilistisch		Hoog	Laag
Kosten van medisch contactbeheer	Probabilistisch		Hoog	Laag
Kosten van ziekenhuisopname voor acute zorg - serogroep B	Probabilistisch		Hoog	Laag
Frequentie van bijwerkingen door vaccinatie	Laag	Hoog	Laag	Hoog
Kosten per vaccindosis	Laag	Hoog	Laag	Hoog
Kosten van vaccintoediening	Probabilistisch		Laag	Hoog
Kosten bijwerkingen door vaccinatie	Probabilistisch		Laag	Hoog

Beste case: in het voordeel van vaccinatie. Slechtste case: tegen vaccinatie. Waarden voor de lage en hoge schattingen te vinden in Tabel 4.



Tabel 4 – Samenvatting van de ingangspaarwaarden

Parameter	Base-case	Vatbaarheidsanalyse	Laag scenario	Hoog scenario	Referentiehoofdstuk in hoofdrapport
<i>Epidemiologische en demografische parameters</i>					
Prevalentie van dragerschap†	Variabel naar leeftijd	Hoog scenario	-	Variabel naar leeftijd	Zie 6.6.1. ^{5, 25, 26}
Ziekte-incidentie (per 100 000) - alle serogroepen‡	1,7 (variabel naar leeftijd)	-	-	-	Zie 3.1.1 en 6.2.1.
Serogroep B-incidentie (per 100 000)	1,3 (variabel naar leeftijd)	Hoge en lage scenario's	0,9 (variabel naar leeftijd)	3,2 (variabel naar leeftijd)	Zie 6.2.1.
Case fatality ratio (%) - alle serogroepen‡	7,0 (variabel naar leeftijd)	-	-	-	Zie 6.2.3.
Case fatality ratio (%) - serogroep B	5,4 (variabel naar leeftijd)	Hoge en lage scenario's	1,5 (variabel naar leeftijd)	6,1 (variabel naar leeftijd)	Zie 6.2.3.
Gemengde patronen†	Polymod	Alternatief scenario	Preferentiële gemengd		Zie 6.6.2. ^{21, 22}
Verloren levensjaren	Variabel naar leeftijd	-	-	-	Zie 5.6. ²⁷
Natuurlijke sterftecijfers	Variabel naar leeftijd	-	-	-	Zie 5.6. ²⁷
Populatie geboortecohort	128 605	-	-	-	Zie 5.6. ²⁷
Aandeel van IMD-overlevenden met sequelae (serogroep B en alle serogroepen)					
- ≤ 4 jaar	0,215	Hoge en lage scenario's	0,102	0,267	
- 5-19 jaar	0,086	Hoge en lage scenario's	0,066	0,106	
- Ouder dan 20 jaar	0,116	Hoge en lage scenario's	0,089	0,144	
<i>bruikbaarheid van QALY</i>					
bruikbaarheid van QALY voor vatbare personen voor en overlevenden van IMD zonder sequelae	0,86 (variabel naar leeftijd)	-	-	-	³⁰
QALY verlies voor overlevenden met sequelae	0,074	Probabilistische γ (5,94; 0,01) Hoog scenario	-	0,30	Zie 6.4. ^{29, 31, 32}
<i>Vaccinatieparameters</i>					
Vaccinatiegraad - Routinevaccinatie, kosteloos (%)					
- Zuigelingenvaccinatieprogramma eerste cyclus	55	Hoge en lage scenario's	49	93	Veronderstellingen, zie 6.1.2.
- Zuigelingenvaccinatieprogramma booster	50	Hoge en lage scenario's	43	91	
- Vaccinatieprogramma voor adolescenten	60	Hoge en lage scenario's	42	82	
Vaccinatiegraad - Gedeeltelijk terugbetaalde vaccinatie (%)					
- Zuigelingenvaccinatieprogramma eerste cyclus	50	Hoge en lage scenario's	34	65	
- Zuigelingenvaccinatieprogramma booster	40	Hoge en lage scenario's	25	52	
- Vaccinatieprogramma voor adolescenten	30	Hoge en lage scenario's	21	39	
Vaccinatiegraad - Vaccinatie privémarkt (%)					



Parameter	Base-case	Vatbaarheidsanalyse	Laag scenario	Hoog scenario	Referentiehoofdstuk in hoofdrapport
- Zuigelingenvaccinatieprogramma eerste cyclus	20	Hoge en lage scenario's	10	30	
- Zuigelingenvaccinatieprogramma booster	10	Hoge en lage scenario's	10	30	
- Vaccinatieprogramma voor adolescenten	10	Hoge en lage scenario's	10	30	
Dekking vaccinstam (%) ^e	78	Hoge en lage scenario's	50	85	Zie 6.2.2. ¹⁸
Werkzaamheid van vaccin tegen ziekte, zuigelingenschema 3 + 1 dosissen (%)	95	Laag scenario	77	-	Zie 6.3.1. ³³⁻³⁶
Werkzaamheid van vaccin tegen ziekte, ado (%)	100	Laag scenario	73	-	
Werkzaamheid van vaccin tegen dragerschap (%) †	0	Hoog scenario	-	30	Zie 6.3.3. ³⁷
Gemiddelde duur van vaccinbescherming (maanden)					Zie 4.1.2. ^{17, 35, 36, 38, 39}
- Zuigelingenvaccinatieprogramma primaire dosissen	22	Hoge en lage scenario's	16	26	
- Zuigelingenvaccinatieprogramma booster	27	Hoge en lage scenario's	17	36	
- Vaccinatieprogramma voor adolescenten	73	Hoge en lage scenario's	69	105	
Percentage bijwerkingen (aantal vaccindosissen dat resulteert in 1 reactie)					Zie 4.3 en 6.3.4. ^{34-36, 40-42}
- Mild, poliklinisch bezoek vereisend, zuigelingen	100	Hoge en lage scenario's	225	38	
- Mild, poliklinisch bezoek vereisend, ado	868	Hoge en lage scenario's	1429	370	
- Ernstig, ziekenhuisopname vereisend, zuigelingen	282	Hoge en lage scenario's	643	118	
- Ernstig, ziekenhuisopname vereisend, ado	719 790	Hoge en lage scenario's	0	1208	
Behandelingskosten					
Ziekenhuisopnamekosten acute zorg (gemiddelde kosten per ziekenhuisverblijf, €) - Serogroep B					
- < 1 jaar	7320,26	Probabilistische γ (2,25; 3247,07) Hoge en lage scenario's†	4254,49	8066,55	Zie 6.5.1 en 6.7.1.
- 1-4 jaar	6228,36	Probabilistische γ (3,38; 1842,24) Hoge en lage scenario's†	4163,19	6814,24	
- 5-9 jaar	5510,99	Probabilistische γ (9,39; 586,88) Hoge en lage scenario's†	4162,36	6498,02	
- 10-19 jaar	7934,41	Probabilistische γ (2,50; 3169,29) Hoge en lage scenario's†	4562,10	8607,59	
- Ouder dan 20 jaar	9989,20	Probabilistische γ (2,26; 4422,53)	5660,07	11 642,21	

^e Proporties per leeftijd worden in het statisch model gebruikt, maar worden hier niet gerapporteerd (niet gepubliceerd).



Parameter	Base-case	Vatbaarheidsanalyse	Laag scenario	Hoog scenario	Referentiehoofdstuk in hoofdrapport
Hoge en lage scenario's†					
Ziekenhuisopnamekosten acute zorg (gemiddelde kosten per ziekenhuisverblijf, €) - Alle serogroepen ‡					Zie 6.5.1 en 6.7.1.
- < 1 jaar	7195,07	Probabilistische γ (2,28; 3161,41)	-	-	
- 1-4 jaar	6242,73	Probabilistische γ (3,36; 1856,83)	-	-	
- 5-9 jaar	5959,91	Probabilistische γ (4,77; 1250,40)	-	-	
- 10-19 jaar	7917,83	Probabilistische γ (2,50; 3163,16)	-	-	
- Ouder dan 20 jaar	10 516,10	Probabilistische γ (1,76; 5962,90)	-	-	
Kosten van follow-up, alle leeftijden, voor personen zonder sequelae (€)	97,14	Probabilistische γ (100; 0,97)	79,03	117,08	Zie 6.5.2.
Hoge en lage scenario's†					
Kosten van ondersteuning/zorg, voor personen met sequelae (€)					Zie 6.5.3. ^{43-48, 49, 50}
- Eenmalig, serogroep B	Variabel naar leeftijd	Probabilistische γ (variabel naar leeftijd) Hoge en lage scenario's†	Variabel naar leeftijd	Variabel naar leeftijd	
- Eenmalig, alle serogroepen‡	Variabel naar leeftijd	Probabilistische γ (variabel naar leeftijd) Hoge en lage scenario's†	Variabel naar leeftijd	Variabel naar leeftijd	
- Jaarlijks, serogroep B	Variabel naar leeftijd	Probabilistische γ (variabel naar leeftijd) Hoge en lage scenario's†	Variabel naar leeftijd	Variabel naar leeftijd	
- Jaarlijks, alle serogroepen‡	Variabel naar leeftijd	Probabilistische γ (variabel naar leeftijd) Hoge en lage scenario's†	Variabel naar leeftijd	Variabel naar leeftijd	
Kosten van gezondheidszorgrespons					
Kosten van de gezondheidszorgrespons per geval (€)	86,89 (variabel naar leeftijd)	Probabilistische γ (variabel naar leeftijd) Hoge en lage scenario's†	Variabel naar leeftijd	Variabel naar leeftijd	Zie 6.5.4.
Kosten van toezicht na vaccin (€)	25 000	Probabilistische γ (44,44; 562,50)	-	-	Zie 6.5.5.4. ⁵¹
Vaccinatiekosten					
Kosten per vaccindosis (€)					Zie 6.5.5.1. ⁵²
- Routinevaccinatie, kosteloos	Niet gepubliceerd	Hoge en lage scenario's	Niet gepubliceerd	Niet gepubliceerd	
- Gedeeltelijk terugbetaalde vaccinatie	Niet gepubliceerd	Laag scenario	Niet gepubliceerd	-	
- Vaccinatie privémarkt	Niet gepubliceerd	-	-	-	
Toedieningskosten vaccin - Routinevaccinatie kosteloos (€)					
- Zuigelingen eerste cyclus	34,22	Probabilistische γ (44,44; 0,77) Hoge en lage scenario's†	24,91	44,99	Zie 6.5.5.2 en 6.7.1. ^{41, 42, 48, 49, 53, 54}



Parameter	Base-case	Vatbaarheidsanalyse	Laag scenario	Hoog scenario	Referentiehoofdstuk in hoofdrapport
- Zuigelingen booster	16,26	Probabilistische γ (44,44; 0,37) Hoge en lage scenario's†	11,84	21,38	
- Adolescenten	9,58	Hoge en lage scenario's	6,97	12,59	
Toedieningskosten vaccin - Gedeeltelijk terugbetaald vaccinatie (€)					
- Zuigelingen eerste cyclus	32,16	Probabilistische γ (44,44; 0,72) Hoge en lage scenario's†	23,40	42,27	
- Zuigelingen booster	16,26	Probabilistische γ (44,44; 0,37) Hoge en lage scenario's†	11,84	21,38	
- Adolescenten	9,58	Hoge en lage scenario's	6,97	12,59	
Toedieningskosten vaccin - Vaccinatie privémarkt (€)					
- Zuigelingen eerste cyclus	48,20	Probabilistische γ (100,00; 0,48) Hoge en lage scenario's†	39,21	58,09	
- Zuigelingen booster	23,53	Probabilistische γ (100,00; 0,24) Hoge en lage scenario's†	19,14	28,35	
- Adolescenten	23,05	-	-	-	
Kosten van bijwerkingen door vaccin (per gebeurtenis, €)					
- Milde bijwerkingen, zuigelingen	29,96	Probabilistische γ (5,43; 5,52) Hoge en lage scenario's†	10,30	59,92	Zie 6.5.5.3 en 6.7.1. ^{50, 55}
- Milde bijwerkinging, adolescenten	23,05	Hoge en lage scenario's†	7,93	46,10	
- Ernstige bijwerkingen, alle	2135,63	Probabilistische γ (4,11; 519,92) Hoge en lage scenario's†	595,14	4642,23	

† Alleen gebruikt in het dynamische model. ‡ Tegelijkertijd gevarieerd in de 'alle serogroepen' scenarioanalyse. γ : gammaverdeling.



4. KLINISCH EFFECT EN KOSTENEFFECTIVITEIT VAN 4CMENB-VACCINATIE

4.1. Huidige last van ziekte door serogroep B invasieve meningokokken

In de huidige situatie zonder vaccinatie voorspelt het statische model dat 139 gevallen van IMD door serogroep B, resulterend in 20 gevallen met sequelae en 7 sterfgevallen (490 verloren quality adjusted life years of QALY), zouden plaatsvinden over de levensduur van een enkel geboortecohort (128 605 personen) met een totale kostprijs voor behandeling en langdurige zorg van €5,8 miljoen.

4.2. 4CMenB-vaccinatie - indien geen effect op dragerschap

De base-case analyses veronderstelden geen vaccineffect op dragerschap en vaccineffecten beperkt tot IMD door serogroep B.

4.2.1. Zuigelingenvaccinatie

Bij het routinematige zuigelingenvaccinatiebeleid (dat wil zeggen op 3, 5, 6 en 12 maanden^f met een vaccinatiegraad van 50% voor de booster, uitgaande van een effectiviteit van het vaccin van 95% tegen gedekte stammen en 27 maanden bescherming na de booster), voorspelt het model dat per jaar 14 gevallen (10% van de in totaal 139 gevallen), waarvan 3 gevallen met sequelae en 1 overlijden, kunnen worden vermeden. Verder is voorspeld dat routinevaccinatie respectievelijk 2757 en 976 bijwerkingen veroorzaakt die ambulante en klinische zorg vereisen.

Als het vaccin alleen op de privémarkt werd aangeboden (d.w.z. volledig aangerekend) voorspelt het model dat slechts 5 gevallen zouden worden afgewend, als gevolg van de veronderstelde lage vaccinatiegraad (dat wil zeggen 10% vaccinatiegraad voor booster) in het kader van dit beleid; 8 extra gevallen (dat zijn 13 gevallen) worden naar verwachting afgewend als

het vaccin gedeeltelijk zou worden terugbetaald (d.w.z. 40% vaccinatiegraad voor de booster).

Tabel 5 – Kosteneffectiviteit van opties voor zuigelingenvaccinatie, uitgaande van geen effect op dragerschap (in vergelijking met geen vaccinatie)

	Afge- wende gevallen (%)	Afge- wende overlijd- ens (%)	Gewon- nen QALY's ^a	Netto kostprijs van vaccinatie ^b	ICER: kostprijs / gewonnen QALY ^c
<i>Base-case analyses - Zuigelingenvaccinatie op 3, 5, 6 + 12 maanden</i>					
Routine	14 (10)	1 (10)	65	€15,6 M	€422 700
Gedeeltelijk terugbetaald	13 (9)	1 (9)	58	€22,3 M	€663 600
Privémarkt	5 (4)	0 (3)	23	€8,7 M	€667 800
<i>Geselecteerde scenarioanalyses over de routinevaccinatiestrategie</i>					
Verhoogde incidentie en case fatality ratio's	34 (10)	2	158	€14,5 M	€167 000
Hogere vaccinatiegraad	24 (18)	1	110	€26,9 M	€427 400
Hogere MATS-dekking	15 (11)	1	70	€15,5 M	€391 100
Alternatieve veronderstelling voor het verlies van QoL bij overlevenden met sequelae	14 (10)	1	115	€15,6 M	€239 100
Alle serogroepen	16 (9)	1	77	€15,5 M	€355 000
Beste case	71 (20)	4	284	€17,0 M	€98 300

Verdisconteerde waarden, met uitzondering van ICER. ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio. M: miljoen. QoL: kwaliteit van leven. a: verlies aan levenskwaliteit in de acute fase van de ziekte en voor de adverse events zijn niet geïncludeerd. b: extra kostprijs van vaccinatie minus kosten afgewend door daling van gevallen. c: verdisconteerde cijfers zijn afgerond naar 100.

^f De geselecteerde vaccinatieschema's en scenario's in Tabel 1 werden enigszins aangepast om geschikt te zijn voor de bestaande modelstructuur en om een lange hercodering te voorkomen die de studie zou vertragen. De

modellen simuleerden daarom de booster dosis op 12 maanden in plaats van op 14 maanden, en de adolescentenvaccinatie op 14 jaar in plaats van rond de 13 jaar.



De invoering van routinematige vaccinatie van zuigelingen met 4CMenB zal naar verwachting €16,4 miljoen per jaar kosten (met inbegrip van de patiëntbijdrage). Dat bedrag zou de kosten van het vaccin zelf, de toediening en de behandeling van de bijwerkingen van het vaccin dekken. Slechts €0,8 miljoen zou worden afgewend door middel van een daling van het aantal gevallen als 4CMenB-vaccinatie wordt geïntroduceerd. Dit resulteert in een netto kostprijs van €15,6 miljoen voor routinematige vaccinatie van zuigelingen (Tabel 5). Gezien de hoge vaccinatielasten resulteerden de drie beleidsopties van zuigelingenvaccinatie (gratis, deels vergoed, privémarkt) in zeer hoge gemiddelde kosten per gewonnen quality adjusted life year (QALY), meer dan €400 000, onder de base-case. De resultaten van de 1000 probabilistische simulaties waren allemaal boven de €250 000 per gewonnen QALY.

Onder de univariate scenarioanalyses uitgevoerd op het routinevaccinatiebeleid, is het meest effectieve scenario de hoge incidentie en de case fatality ratio, met een daling van 34 (10%) gevallen en 2 overlijdens (Tabel 5), gevolgd door een scenario met hoge vaccinatiegraad (91-93% vergelijkbaar met andere routinevaccins, resulterend in 24 afgewende gevallen of 18%). Een hoger en lager percentage van stamdekking (MATS) zou resulteren in respectievelijk 11% en 6% afgewende gevallen. De kosteneffectiviteitsratio is ook het best verbeterd onder het scenario hoge incidentie en case fatality ratio, maar ook wanneer het verlies van levenskwaliteit bij overlevenden werd verondersteld 0,30 te zijn in plaats van 0,074 in de base-case. De kosteneffectiviteitsratio's in deze scenario's bleven echter boven de €167 000 per gewonnen QALY.

Het beste case-scenario dat de meeste vaccingunstige veronderstellingen combineert, zou 71 gevallen (20%) en 4 overlijdens voorkomen, voor een bedrag van €98 300 per gewonnen QALY. Om de kosteneffectiviteitsratio van €40 000 per QALY te bereiken in dit beste case-scenario, zou de prijs van het vaccin niet hoger mogen zijn dan €6 per dosis.

4.2.2. Vaccinatie van adolescenten

Uit de base-case analyse van adolescenten strategieën uitgevoerd in het dynamische model (zonder effect op dragerschap) blijkt dat bij routinevaccinatie slechts 6% van de gevallen wordt afgewend gedurende een periode van 100 jaar. Dat percentage daalt tot 3% en 1% bij een beleid met gedeeltelijke terugbetaling en privémarkt.⁹ Evenzo zou 5%, 3% en 1% van de overlijdens worden afgewend bij een vaccinatiebeleid van respectievelijk routine, gedeeltelijke terugbetaling en privémarkt. De incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICER's) van de adolescentenstrategieën waren hoger dan die van de zuigelingstrategieën (gesimuleerd in het dynamische model zonder effect op dragerschap, resultaten niet getoond). Gecombineerde vaccinatiestrategieën bij zuigelingen en adolescenten wendden het hoogste aantal gevallen (16%, 12% en 5% voor de vaccinatiebeleidsvormen routine, gedeeltelijke terugbetaling en privémarkt) en overlijdens (15%, 11% en 4% voor de vaccinatiebeleidsvormen routine, gedeeltelijke terugbetaling en privémarkt) af, maar resulteren nog altijd in ICER's boven die van de zuigelingstrategieën (gesimuleerd in het dynamische model zonder effect op dragerschap, resultaten niet getoond).

4.3. 4CMenB-vaccinatie - indien effect op dragerschap

Analyses uitgevoerd onder dit scenario veronderstellen dat het vaccin een deel (30%) van serogroep B-dragerschap, gesimuleerd in het dynamische model, kan voorkomen.

De absolute aantallen, gerapporteerd in Tabel 6 en Tabel 7 van het dynamische model, zijn zeer verschillend van de absolute aantallen gerapporteerd in Tabel 5 voor het statische model. Dat is te wijten aan het verschil in modelstructuur. Het dynamische model volgt 100 geboortecohorten over een periode van 100 jaar om de interacties tussen de cohorten te vinden, terwijl het statische model slechts één cohort volgt over een periode van 100 jaar.

⁹ Omdat het dynamische model gevallen en overlijdens berekent die werden voorkomen voor meerdere cohorten over een tijdshorizon van 100 jaar, kan

het door het dynamische model onderzochte gezondheidseffect niet direct worden vergeleken met de resultaten van het cohortmodel dat maar één enkel cohort in aanmerking neemt.



4.3.1. Zuigelingenvaccinatie

Ervan uitgaande dat een effect op acquisitie van dragerschap het aantal afgewende gevallen in het beleid van zuigelingenvaccinatie lichtjes verhoogt, met 12%, 11% en 4% van de gevallen afgewend bij de vaccinatiebeleidsopties routine, gedeeltelijk vergoed en privémarkt, vergeleken met respectievelijk 10%, 9% en 4% in de base-case. Het aantal afgewende overlijdens stijgt ook lichtjes wanneer een effect op dragerschap wordt verondersteld (Tabel 6).

Gezien het hogere aantal afgewende gevallen en overlijdens, blijkt zuigelingenvaccinatie kosteneffectiever dan in de base-case analyse zonder kudde-effect, in vergelijking met geen vaccinatie. Het model dat uitgaat van een effect op dragerschap toont echter ook nog dat zuigelingenvaccinatiestrategieën meer zouden kosten en minder gewonnen QALY's zouden opleveren in vergelijking met vaccinatiestrategieën bij adolescenten (Tabel 6). Zuigelingenvaccinatiestrategieën worden dus gedomineerd door vaccinatiestrategieën bij adolescenten wanneer kudde-effecten worden verondersteld.

4.3.2. Vaccinatie van adolescenten

Als het vaccin de acquisitie van dragerschap vermindert met 30%, voorspelt het model dat blijvende dalingen van het aantal gevallen op lange termijn kunnen worden bereikt met vaccinatie van adolescenten, bij wie dragerschap hoog is, en door gecombineerde vaccinatie van zuigelingen en adolescenten op korte termijn (Tabel 6).

In dit scenario wordt verwacht dat vaccinatie van adolescenten tot 65%, 43% en 15% van de gevallen voorkomt in de vaccinatiebeleidsopties routine, gedeeltelijk vergoed en privémarkt. Vanwege het lagere aantal dosissen dat nodig is voor dergelijke strategieën (in vergelijking met vaccinatie van zuigelingen) en de aanhoudende daling van gevallen die op langere termijn wordt bereikt met kudde-effecten, bedragen de kosten per gewonnen QALY voor vaccinatie van adolescenten €24 400, €34 600 en €37 700 voor de vaccinatiebeleidsvormen routine, gedeeltelijk vergoed en privémarkt, in vergelijking met geen vaccinatie.

Tabel 6 – Kosteneffectiviteit van de opties vaccinatie van zuigelingen, vaccinatie van adolescenten en gecombineerde vaccinatie, uitgaande van een effect op dragerschap (in vergelijking met geen vaccinatie)

	Afgewende gevallen (%)	Afgewende overlijdens (%)	Gewonnen QALY's ^a	Netto kostprijs van vaccinatie ^b	ICER: kostprijs / gewonnen QALY ^c
<i>Beleid van routinevaccinatie, kosteloos</i>					
Zuigeling	1699 (12)	85 (12)	5015	€1589,5 M	€260 700
Adolescent	8904 (65)	476 (65)	21353	€518,0 M	€24 400
Zuigelingen + adolescenten	9180 (67)	490 (67)	22596	€2151,7 M	€83 000
<i>Beleid van gedeeltelijk terugbetaalde vaccinatie</i>					
Zuigeling	1532 (11)	77 (11)	4525	€2252,8 M	€407 500
Adolescent	5925 (43)	317 (43)	13910	€496,2 M	€34 600
Zuigelingen + adolescenten	6676 (49)	354 (48)	16360	€2772,3 M	€146 300
<i>Beleid vaccinatie privémarkt</i>					
Zuigeling	604 (4)	30 (4)	1788	€877,3 M	€402 000
Adolescent	2090 (15)	112 (15)	4992	€198,1 M	€37 700
Zuigelingen + adolescenten	2592 (19)	137 (19)	6499	€1076,4 M	€142 800

Verdisconteerde waarden, met uitzondering van kostprijs per gewonnen QALY. ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio. M: miljoen. a: verlies aan levenskwaliteit in de acute fase van de ziekte en voor de adverse events zijn niet geïnccludeerd. b: extra kostprijs van vaccinatie minus kosten afgewend door daling van gevallen. c: verdisconteerde cijfers zijn afgerond naar 100.

De combinatie van adolescentenvaccinatie met zuigelingenvaccinatie heeft de grootste impact op het afgewende aantal gevallen: dalingen van 67%, 49% en 19% van de gevallen worden bereikt in de vaccinatiebeleidsopties routine, gedeeltelijk vergoed en privémarkt. Maar de effectiviteitswinst van het vaccineren van zuigelingen naast adolescenten lijkt beperkt, gezien de aanzienlijke extra kosten die nodig zijn voor de vaccinatie. Als gevolg daarvan resulteerden de strategieën die zuigelingen en adolescenten combineren in hogere incrementele kosten per gewonnen QALY dan de adolescentenstrategieën alleen, namelijk €83 000, €146 300 en €142 800, in



vergelijking met geen vaccinatie. Bovendien resulteerde het toevoegen van zuigelingenvaccinatie aan adolescentenvaccinatie in een erg hoge kostprijs, vergeleken met adolescentenvaccinatie alleen. Elke extra gewonnen QALY door zuigelingenvaccinatie, boven de reeds door adolescentenvaccinatie gewonnen QALY, kost €879 500, €711 800 en €470 700 voor respectievelijk de vaccinatiebeleidsopties routine, gedeeltelijk vergoed en privémarkt, wanneer verondersteld wordt dat het vaccin kudde-effecten genereert.

Van de univariate scenarioanalyses uitgevoerd op de gecombineerde (zuigeling en adolescent) routinestrategie (Tabel 7), was de kosteneffectiviteitsratio het meest verbeterd in het scenario hoge incidentie en case fatality ratio, en met een hogere veronderstelling van verlies van levenskwaliteit (0,30), vanaf respectievelijk €83 000 in de base-case tot €22 500 en €54 200 per gewonnen QALY ten opzichte van geen vaccinatie. Er werd voorspeld dat het beste geval-scenario €17 400 per gewonnen QALY zou kosten. Verhoogde stamdekking kon een punt van 5% meer gevallen afwenden in vergelijking met de base-case, tegen een kostprijs van €76 500 per gewonnen QALY. Andere scenario's verbeterden de kosteneffectiviteit van deze strategie niet in die mate. Het veranderen van de tijdshorizon van het model 100 naar 20 jaar had een nadelig effect op de kosteneffectiviteitsratio (meer dan €800 000 per gewonnen QALY ten opzichte van geen vaccinatie) en toonde daardoor aan dat vaccinatiestrategieën met adolescenten enkel kosteneffectief zouden zijn op lange termijn.

Drempelanalyse wees verder uit dat de gecombineerde routinevaccinatie van zuigeling en adolescent onder de €40 000 zou dalen per gewonnen QALY als het vaccin minder dan €12 per dosis zou kosten, of onder €30 000 per gewonnen QALY als het vaccin minder dan €5 per dosis zou kosten. In een beleid van gedeeltelijke terugbetaling zou het onder de €30 000 per gewonnen QALY zakken als de prijs van het vaccin €4 per dosis zou bedragen.

Tabel 7 – Geselecteerde scenarioanalyses van de gecombineerde routinevaccinatiestrategie van zuigelingen en adolescenten, uitgaande van een effect op dragerschap (in vergelijking met geen vaccinatie)

	Afge- wende gevallen (%)	Afge- wende overlijdens	Gewon- nen QALY's ^a	Netto kostprijs van vaccinatie ^b	ICER: kostprijs / gewonnen QALY ^c
Verhoogde incidentie en case fatality ratio's	23 606 (67)	1677	74 661	€1764,7 M	€22 500
Alternatieve veronderstelling voor het verlies van QoL bij overlevenden met sequelae	9180 (67)	490	34712	€2151,7 M	€54 200
Alle serogroepen	6416 (36)	425	18691	€2213,6 M	€98 800
Beste case	27 644 (79)	1962	93 262	€1546,2 M	€17 400
20 jaar tijdshorizon	1097 (40)	58	549	€467,3 M	€803 600

Verdisconteerde waarden, met uitzondering van kostprijs per gewonnen QALY. ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio. M: miljoen. QoL: Levenskwaliteit. a: verlies aan levenskwaliteit in de acute fase van de ziekte en voor de adverse events zijn niet geïnccludeerd. b: extra kostprijs van vaccinatie minus kosten afgewend door daling van gevallen. c: verdisconteerde cijfers zijn afgerond naar 100.



5. DISCUSSIE

5.1. 4CMenB-vaccinatie

Deze studie onderzocht de potentiële klinische effecten en kosteneffectiviteit van vaccinatiestrategieën met behulp van 4CMenB (Bexsero) in België en was gericht op twee leeftijdsgroepen (zuigelingen en adolescenten), alleen of in combinatie.

Een grote onzekerheid bestaat rond een aantal parameters, vooral rond vaccineigenschappen (bijvoorbeeld klinische werkzaamheid tegen ziekte en dragerschap, beschermingsduur en percentage stammen dat door het vaccin worden gedekt), maar ook rond de toekomstige evolutie van IMD en de verwachte vaccinatiegraad. Onze vaccinparameters combineren bijvoorbeeld schaarse gegevens over correlaten en surrogaten van bescherming (MATS en SBA) uit een beperkt aantal studies. Deze resultaten moeten dus voorzichtig worden gebruikt in afwezigheid van betrouwbare gegevens over werkzaamheid/effectiviteit en vaccin-waning. Om die reden werd de onzekerheid uitvoerig onderzocht via probabilistische analyses - indien mogelijk - en via scenarioanalyses, rekening houdend met hogere en/of lagere veronderstellingen voor een aantal onzekere parameters. Het is echter mogelijk dat we niet de hele onzekerheid rond een aantal parameters hebben geïdentificeerd.

5.1.1. Als 4CMenB geen effect heeft op dragerschap (base-case)

In de base-case analyses gingen we uit van geen vaccineffect op dragerschap (geen kudde-effect), van een effect van 4CMenB dat beperkt was tot ziekte door serogroep B, en van relatief lage vaccinatiegraden (bijvoorbeeld 50% voor de booster dosis) omdat het vaccin apart moet worden toegediend van de andere vaccins en een hoge reactiviteit heeft. In deze conservatieve base-case zou vaccinatie van zuigelingen maar 4-10% van de totale voorspelde gevallen over de levensduur van een cohort en 0-1 overlijdens per jaar voorkomen, afhankelijk van het vaccinatiebeleid. Dat lage percentage van afgewende gevallen is te wijten aan de late bescherming van zuigelingen (op ongeveer 6 maanden, na de incidentiepiek) die wordt verondersteld van korte duur te zijn. Routinematige zuigelingenvaccinatie zou een groot aantal bijwerkingen veroorzaken, met daaropvolgend hoge kosten vanwege de hoge aantallen gevaccineerden. Toch wordt verwacht dat de meerderheid van deze bijwerkingen licht en

kortstondig zouden zijn. Vanwege de hoge kosten van de vaccinatie (die omvatten de vaccindosissen, de toediening en de bijwerkingen) en weinig vermeden kosten voor IMD-behandeling, zouden de drie vaccinatiebeleidsalternatieven van zuigelingen ongunstige kosteneffectiviteitsratio's hebben, allemaal boven de €400 000 per gewonnen QALY in deze base-case analyse. De prijsdaling, die nodig is om de kosteneffectiviteitsratio te bereiken van €20 000, €30 000 en €40 000 per gewonnen QALY, werd verkend. Maar zelfs met een gratis vaccin werden deze waarden nooit bereikt vanwege de andere vaccinatiekosten (toedieningskosten van afzonderlijke bezoeken en kosten vanwege bijwerkingen). Vaccinatie van adolescenten (14 jaar leeftijdscategorie), in de afwezigheid van een indirect effect onderzocht aan de hand van een dynamisch model, zou slechts 1-6% van alle gevallen voorkomen. Gecombineerde vaccinatie van zuigelingen en adolescenten zou het hoogste aantal gevallen voorkomen (5-16%). Beide strategieën resulteerden systematisch in slechtere kosteneffectiviteitsratio's dan die van de zuigelingstrategieën.

Het hoge aantal bijwerkingen die kunnen toegeschreven worden aan 4CMenB verdient aandacht: volgens onze assumpties, routine vaccinatie van zuigelingen zou 976 hospitalisaties genereren, terwijl slechts 14 van de 139 verwachte IMD hospitalisaties zou vermeden worden. Aan de andere kant, IMD veroorzaakt lange en ernstige hospitalisaties (gemiddelde lengte 12 dagen) met potentiële ernstige sequelae, terwijl men kan verwachten dat de meeste bijwerkingen snel overgaan.

Als er geen effect op dragerschap wordt verondersteld, zou routinematige zuigelingenvaccinatie het hoogste aantal gevallen voorkomen als de incidentie stijgt naar de hoogste waargenomen waarden in de laatste 35 jaar, gevolgd door een scenario van hoge vaccinatiegraden (grootte 91-93%). Een hogere stamdekking door 4CmenB (85% zoals in Frankrijk) zou maar één extra geval voorkomen. Het hoogste aantal gevallen zou worden afgewend door routinematige vaccinatie van zuigelingen onder een hypothetisch beste case-scenario. Maar geen van deze scenario's leverde gunstige kosteneffectiviteitsratio's op: het beste case-scenario is het meest gunstige, maar zou nog steeds €98 000 per gewonnen QALY kosten, vergeleken met geen vaccinatie.



Andere kosteneffectiviteitsstudies uit Engeland, Frankrijk en Nederland verkregen vergelijkbare resultaten en een ongunstige kosteneffectiviteitsratio wanneer geen effect op overdracht wordt verondersteld,^{20, 56, 57} hoewel parameters voor kosten en vaccinbijwerkingen aanzienlijk verschilden.^h In het Engelse onderzoek zou routinematige vaccinatie van 91% van de zuigelingen 28% van de gevallen voorkomen en £164 000 kosten per gewonnen QALY met een vergelijkbare vaccinprijs.²⁰ Deze studie heeft ook berekend dat routinematige vaccinatie van zuigelingen in Engeland kosteneffectief zou kunnen zijn (d.w.z. <£30 000 per QALY) als het vaccin ongeveer £9 zou kosten.

5.1.2. Als 4CMenB effect heeft op dragerschap

In een scenario dat uitgaat van een daling van 30% in de acquisitie van dragerschap (dynamisch model), zou routinematige vaccinatie van zuigelingen niet veel meer gevallen voorkomen in vergelijking met de base-case (12% versus 10%). De kudde-effecten gezien bij zuigelingenvaccinatie alleen zijn beperkt omdat de prevalentie van dragerschap van meningokokken laag is bij jonge kinderen. Zuigelingenvaccinatie zou bovendien een gedomineerde strategie zijn, omdat het meer kost en in minder gewonnen QALY resulteert dan adolescentenvaccinatie.

Een aanzienlijk grotere afname van gevallen kan worden bereikt door middel van adolescentenvaccinatie in de vaccinatiebelevingsvormen routine en gedeeltelijk vergoed (respectievelijk 65% en 43%) met gunstige kosteneffectiviteitsratio's. Dragerschap is immers hoog in deze leeftijdsgroep en hen vaccineren wordt verondersteld de overdracht te beperken. De kosten per gewonnen QALY van deze adolescentenstrategieën zouden in de orde van grootte liggen van de geschatte kosten voor recent geïntroduceerde vaccins in België: respectievelijk €24 400 en €34 600 per gewonnen QALY voor 4CMenB vaccinatiebelevingsvormen van respectievelijk routine en gedeeltelijk vergoed, ten opzichte van €10 000 per gewonnen QALY voor routinematige PCV7 zuigelingenvaccinatie (2 + 1 doses, ervan uitgaande dat er geen vervanging is) en €33 000 per gewonnen QALY voor de humaan papillomavirusvaccinatie van 12-jarige meisjes (3 + 1

dosesⁱ).^{58,59} Toch is voorzichtigheid geboden bij het vergelijken van de resultaten van de huidige studie met andere ingevoerde interventies. Het is immers niet duidelijk of economische of andere argumenten in aanmerking werden genomen of een beslissende rol hebben gespeeld in het besluitvormingsproces. Adolescentenvaccinatie zou ook leiden tot een langdurige daling van gevallen te wijten aan een veronderstelde blijvende daling van de overdracht. De veronderstelde daling van de overdracht zou echter niet leiden tot een aanzienlijke daling van gevallen vóór 10-20 jaar na de start van de vaccinatie. Op de korte termijn voorkomt routinematige vaccinatie van zuigelingen meer gevallen.

Het toevoegen van zuigelingstrategieën aan routinematige adolescentenstrategieën (dat wil zeggen in een gecombineerde routinestrategie van zuigelingen en adolescenten) zou het aantal gevallen doen dalen, zowel op korte termijn als op lange termijn. Het zou echter meer dan €800 000 per gewonnen QALY kosten ten opzichte van adolescentenvaccinatie alleen. Bij de keuze van een vaccinatiestrategie kunnen echter ook andere overwegingen een rol spelen, bijvoorbeeld als gecombineerde vaccinatie bij zuigelingen en adolescenten wordt verkozen om ziekte door meningokokken bij jonge kinderen op korte termijn te voorkomen, ondanks de hoge kosteneffectiviteitsratio. In dat geval moet deze strategie worden vergeleken met "geen vaccinatie" maar zou ze toch nog leiden tot hoge kosteneffectiviteitsratio's (€83 000 per gewonnen QALY). In de scenarioanalyse zou deze combinatiestrategie ≤ €30 000 kosten per gewonnen QALY (in vergelijking met geen vaccinatie), maar alleen als de incidentie en de case fatality ratio aanzienlijk zouden worden verhoogd, als de vaccinprijs is verlaagd naar ≤ €5 per dosis, of in het beste case-scenario (respectievelijk €22 500, €30 000 en €17 400 per gewonnen QALY). Andere variërende veronderstellingen leiden niet tot gunstige kosteneffectiviteitsratio's voor routinematige gecombineerde strategieën. Andere belevingsvormen (gedeeltelijk vergoed of privémarkt) voor deze gecombineerde vaccinatie zou meer dan €140 000 kosten per gewonnen QALY. In het beleid gedeeltelijke terugbetaling mag de prijs van het vaccin

^h De base-case-resultaten van de Belgische studie werden geschat door het statisch cohortmodel, maar ons dynamische model voorspelde hetzelfde aantal afgewende gevallen voor meerdere cohorten over een periode van 100 jaar, die dus volledig vergelijkbaar zijn met die van Frankrijk.

ⁱ 3 doses tegen €0 marginale toedieningskosten, en een booster dosis om de 10 jaar die door de huisarts wordt toegediend.



al niet hoger dan €4 per dosis zijn om een ICER te bereiken van €30 000 per gewonnen QALY.

Studies in Frankrijk en Engeland gebruikten andere veronderstellingen, maar vonden gelijkaardige patronen in scenario's van kudde-effecten. De Franse studie vond ook dat het vaccineren van adolescenten de meest gunstige optie is, maar dat kosteneffectiviteitsratio's systematisch hoger zijn dan onze schattingen.⁵⁶ De in 2013 verschenen Engelse studie geeft ook aan dat adolescentenvaccinatie de meest kosteneffectieve strategie is, met iets hogere kosteneffectiviteitsratio's dan in onze studie tegen een vergelijkbare vaccinprijs ondanks een verondersteld effect op dragerschap van 60% (£40 200 per gewonnen QALY). Routinematige vaccinatie van zuigelingen en andere gecombineerde strategieën zijn allemaal ongunstig (meer dan £80 000 per gewonnen QALY).^{20, j}

Onze analyses suggereren dus dat 4CMenB alleen een aanzienlijk aantal gevallen zou voorkomen en redelijk kosteneffectief zou zijn als de werkzaamheid op dragerschap kan worden verondersteld en grote aantallen adolescenten worden gevaccineerd. Dat zou echter alleen op lange termijn worden bereikt, terwijl ziekte door meningokokken zou blijven optreden bij jonge kinderen. Als dit geen aanvaardbare optie is, zou de gecombineerde vaccinatie van adolescenten en zuigelingen leiden tot aantrekkelijke kosteneffectiviteitsratio's indien de vaccinprijs drastisch naar beneden kan worden gehaald. Deze voorspellingen veronderstellen echter een werkzaamheid van 30% op serogroep B dragerschap, maar dat is niet is aangetoond. Deze parameter is daarom de belangrijkste factor om te bepalen of 4CMenB-vaccinatie kosteneffectief zou kunnen zijn in een Belgische setting. Toekomstige studies zijn nodig om bewijsmateriaal te voorzien voor dragerschap.

5.1.3. Gebruik van 4CMenB bij de controle van clusters en uitbraken

Er is geen 4CMenB-vaccinatie voorgesteld als reactie van volksgezondheid op clusters van gevallen of beperkte uitbraken, omdat deze strategie de volgende nadelen heeft: de immunrespons is pas gedocumenteerd 30 dagen na vaccinatie - een periode waarna slechts weinig verdere gevallen

zullen optreden, er zijn minstens twee dosissen (maximaal vier bij zuigelingen) noodzakelijk om voldoende immuniteit op te bouwen, waning treedt snel op en de identificatie van door een vaccin te voorkomen stammen is momenteel niet mogelijk in België en zou meer tijd vereisen als de stammen zouden worden getest in een ander land. Antibiotische profylaxe wordt beschouwd als een effectieve en efficiënte strategie in deze situaties, en het voordeel van 4CMenB-vaccinatie als aanvulling op chemoprofylaxe lijkt dus beperkt op basis van de huidige kennis. Evenzo werd geen meningokokken C-vaccinatie opgenomen in de regionale richtlijnen voor de controle van clusters en uitbraken, hoewel bekend is dat het vaccin zeer effectief is. De relevantie van het implementeren van 4CMenB-vaccinatie kan wel worden overwogen in geval van grote uitbraken of langdurige hoge incidentie in bepaalde groepen, maar de strategieën zouden een verfijnde analyse vereisen per leeftijdsgroep en tijd, en betere informatie nodig hebben over de duur van de bescherming door een of twee dosissen van 4CMenB.

5.2. Sterke punten en beperkingen van deze analyse

De sterke punten van deze analyse zijn de volgende aspecten:

- Twee verschillende modellen werden gebruikt om de mogelijke impact van het nieuwe vaccin te beoordelen, waardoor kudde effecten onderzocht konden worden.
- Deze modellen gebruiken zoveel mogelijk Belgische gegevens, met inbegrip van de meest recente beschikbare gegevens, gebaseerd op enkele complementaire bronnen. Het is de eerste keer in België dat een dataset van een referentielaboratorium en databases van ziekenhuisontslag werden gekoppeld om serogroepspecifieke parameters af te leiden.
- Uitgebreide gevoeligheidsanalyses werden uitgevoerd om het belang van de onzekerheid over de modelparameters te beoordelen. We kozen in beide modellen voor univariate en multivariate (inclusief beste en slechtste geval) scenarioanalyses in plaats van een probabilistische gevoeligheidsanalyse over alle parameters, vanwege het ontbreken

^j Een update van deze studie werd in 2013-14 uitgevoerd maar was nog niet gepubliceerd op het ogenblik van het schrijven van dit verslag.

van solide gegevens om de verdelingen rond veel parameters naar behoren te kunnen bepalen.

De beperkingen van dit werk zijn:

- De volledige vaccineigenschappen zijn nog niet bekend: de vaccinvergunning was gebaseerd op surrogaten van bescherming, de echte werkzaamheid en de beschermingsduur van het vaccin zijn niet bekend en de reacties op elk van de vier componenten van 4CMenB nemen af aan verschillende snelheden. Bovendien zijn de resultaten van de follow-up op lange termijn nog niet beschikbaar. Deze onzekere parameters werden echter onderzocht aan de hand van scenarioanalyses in beide modellen. Hoewel we vaccinparameters varieerden op basis van beschikbare onderzoeksgegevens, is het mogelijk dat we niet alle mogelijkheden in de scenarioanalyses hebben behandeld.
- Het aantal serogroep B-stammen dat zou worden voorkomen door dit multicomponentenvaccin is ook niet bekend in België, aangezien geen MATS-tests konden worden uitgevoerd. Interessant is dat de scenarioanalyses met behulp van een groot bereik van waarden (50-85%) niet erg verschillende resultaten opleveren.
- Verlies van levenskwaliteit voor patiënten tijdens de acute fase van de ziekte werd niet opgenomen in de modellen door een gebrek aan gegevens op het moment van deze studie. Hoewel het effect op de kwaliteit van leven tijdens de acute fase van de ziekte waarschijnlijk aanzienlijk zou zijn, zou de globale impact op de totale QoL waarschijnlijk klein zijn vanwege de korte duur van de acute fase in vergelijking met de looptijd van het model. Deze fase duurt echter maar een paar dagen en de impact ervan op het totale QALY-verlies is waarschijnlijk beperkt. Verlies van levenskwaliteit voor de verzorgers werd evenmin opgenomen. Hoewel sequelae van IMD door serogroep B bij kinderen gedurende vele jaren een substantiële impact hebben op hun verzorgers, zal dit waarschijnlijk de belangrijkste resultaten van dit onderzoek op populatieniveau niet veranderen als gevolg van het kleine aantal gevallen. Een aanzienlijk hoger verlies van levenskwaliteit voor personen met sequelae van IMD (vanaf 0,074 tot 0,30) werd gesimuleerd in de gevoeligheidsanalyses. Hoewel dit de kosteneffectiviteitsresultaten begunstigde, bleven de ICER's van de

gesimuleerde vaccinatiestrategieën hoog. Verlies van levenskwaliteit voor bijwerkingen als gevolg van de vaccinatie werd evenmin inbegrepen. Dat verlies opnemen zou vaccinatie alleen minder aantrekkelijk maken, ook omdat vaccinbijwerkingen, hoewel relatief licht en kortstondig, naar verwachting een groot aantal patiënten zouden treffen.

- In deze studie waren de behandelingskosten van een ernstige vaccinbijwerking (€2135, 95% betrouwbaarheidsinterval €595 tot €4642) hoger in vergelijking met andere studies. Deze kosten werden afgeleid op basis van alle Belgische ziekenhuisverblijven met een hoofddiagnose van koortsstuipen bij patiënten van 0-18 jaar. De ziekenhuisopnamekosten bedroegen £421 voor anafylactische reactie in de VK,²⁰ en €1329, €2097 en €2716 voor koortsstuipen, juveniele artritis en de ziekte van Kawasaki in Frankrijk.⁵⁶ Deze hogere kosten kunnen een gewone weerspiegeling zijn van de echte verschillen in de klinische praktijk en de organisatie van de gezondheidszorg.
- We hebben een groter aantal dosissen geschat dat tot ziekenhuisopname leidt voor bijwerkingen in de Belgische praktijk, in vergelijking met andere studies. Zo werd het Franse model gebaseerd op dezelfde studies, maar daarin werd verondersteld dat gevallen van "koorts waargenomen in het ziekenhuis" zouden worden gezien bij poliklinische patiëntbezoeken in Frankrijk, terwijl wij ervan uitgegaan zijn dat ze in België zouden worden opgenomen in een ziekenhuis (kort observatieverblijf).⁵⁶ Wij geloven dat onze keuze overeenstemt met het Belgische gezondheidszorgsysteem. Het Engelse model gebruikt veel lagere percentages van het MenC-vaccin en de OMV MenB-vaccins, omdat de veiligheidsgegevens van 4CMenB nog niet beschikbaar waren op dat moment. Deze factor beïnvloedt ook de totale kostprijs voor de behandeling van vaccinbijwerkingen.
- De dynamische modelstructuur laat geen mogelijke negatieve effecten toe van de daling van meningokokkendragerschap, zoals het verlies van natuurlijke boosting of vervanging door andere serogroepen of andere pathogenen, zoals waargenomen voor het 7-valente pneumokokken-conjugaatvaccin.





- In deze studie werd geen inhaalvaccinatie in aanmerking genomen omdat deze strategie niet relevant werd geacht door de Belgische beleidsmakers van vaccinatie. Dat komt door de relatief lage ziektelast en de noodzaak van twee of drie dosissen op leeftijden waarop geen vaccinatie of medisch bezoek is gepland. Hoewel de inhaalstrategieën in andere studies een hoge en snelle daling van gevallen toonde, steeg het aantal gevallen daarna opnieuw om terug te keren naar dezelfde incidentie als die bereikt zonder inhaalvaccinatie.^{20, 56}

5.3. Implicaties voor de praktijk

Wat ook wordt beslist over 4CmenB, dat wil zeggen om het vaccin op te nemen in de routinekalender, om het terug te betalen of het gewoon beschikbaar te maken voor degenen die het willen betalen, de beslissing zal een aantal implicaties hebben waarmee rekening moet worden gehouden.

Ongeacht de kosteneffectiviteitscriteria zijn er twee belangrijke opties voor de vaccinatie van zuigelingen indien wordt besloten om 4CMenB op te nemen in het routinevaccinatieschema. De eerste is om 4CMenB toe te dienen tijdens andere bezoeken dan de bezoeken gepland voor de routinevaccinaties. Zo vermijden we een hoog percentage bijwerkingen door gelijktijdige toediening. In dat geval zal het vaccinatieschema voor zuigelingen te vol zijn, met drie tot vijf vaccinatiebezoeken vóór de leeftijd van 12 maanden, met hogere kosten tot gevolg. Bovendien zullen klinieken voor min-5-jarigen (ONE en K&G) en schooldiensten (CLB-PMS^k) worden geconfronteerd met de operationele uitdagingen om dergelijke extra bezoeken te organiseren (of om een vaccinatie toe te voegen aan bestaande bezoeken). Zelfs bij deze optie lijkt het percentage van hoge koorts hoger dan voor andere vaccins, dat wil zeggen 3% met koorts > 39 °C voor de routinevaccins versus 6% voor 4CMenB indien alleen toegediend.³⁴ De andere optie is om 4CMenB samen met routinevaccins toe te dienen. Maar de hoge percentages van hoge koorts vereisen dat ouders worden gewaarschuwd en geïnformeerd over hoe deze koorts te behandelen (of profylactische paracetamol toe te dienen). Dat kan het vertrouwen in het volledige vaccinatieprogramma ondermijnen.

^k Centrum voor Leerlingenbegeleiding - Centre psycho-médico-social (CLB-PMS).

Indien wordt besloten om 4CMenB gedeeltelijk terug te betalen, zal de toegankelijkheid lager zijn in vergelijking met de optie van het routineschema wanneer ouders ongeveer tussen de €50 en €150 per kind zouden moeten betalen voor 3 + 1 dosissen.¹ Als vaccinatie afhangt van de keuze van de ouders op advies van een arts (privémarkt), zouden de kosten uiteraard veel hoger zijn.¹ In beide opties zal ongelijkheid ontstaan, zoals ook gezien werd bij PCV7 voordat het werd ingevoerd (2004-2006). In beide gevallen is het ook belangrijk om de ouders te waarschuwen dat hoge koorts kan optreden.

Indien niet tot algemene (routinematige) vaccinatie wordt besloten, is het de vraag of groepen met een hoog risico een doelgroep worden voor de vaccinatie. Hoewel er tot nu toe geen SBA-gegevens zijn voor deze groepen, weten we dat sommige groepen een hoger risico lopen op IMD, bijvoorbeeld bij complementdeficiëntie en asplenie. Vaccinatie moet worden beschouwd op een ad hoc-basis, in overleg tussen artsen en ouders. In het Verenigd Koninkrijk wekte de voorlopige beslissing van de Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) om 4CMenB niet te introduceren vele reacties op van artsen, academici en meningitisstichtingen. Het is onduidelijk of een beslissing in België ook dergelijke reacties zou losweken. De druk om het vaccin te gebruiken in geval van clusters of uitbraken zou zeker hoog zijn, maar het bewijs van zijn doeltreffendheid in dergelijke situaties ontbreekt of is twijfelachtig.

Omdat de MATS-test niet ter beschikking van België gesteld wordt door de vaccin-fabrikant, kunnen we tot nu toe (tot juli 2014) geen vaccinmislukkingen noch vaccineffectiviteit nagaan. Met deze test kunnen we immers door vaccinatie afwendbare stammen onderscheiden van andere stammen. Andere opties (bijvoorbeeld om vermoedelijke vaccinmislukkingen die in een ander land zijn getest, te verkrijgen) werden tot nu toe niet bekeken. Naast dit probleem van de beschikbaarheid is het niet helemaal duidelijk in welke mate de MATS-test betrouwbaar is om door vaccinatie afwendbare stammen te identificeren. De test is immers niet helemaal transparant en is nog steeds eigendom van en in beheer van Novartis alleen.

¹ Afhankelijk van de terugbetalingscategorie (B, C, Cs of Cx). De berekeningen mogen niet gerapporteerd worden omdat de kostprijs van het vaccin nog niet publiek was op het ogenblik van het schrijven van dit verslag.



Ongeacht welke beslissing wordt genomen, moeten we herhalen dat ziekte door meningokokken een dodelijke en verwoestende ziekte is, die aanzienlijke langdurige effecten heeft op het leven van de overlevenden en hun ouders/verzorgers. Deze kosteneffectiviteitsstudie hield rekening met een aantal van de gevolgen van deze ziekte op de kosten voor gezondheidszorg en de kwaliteit van leven van de gevallen, maar heeft de volle omvang van het menselijk lijden na ziekte niet geïntegreerd. Het moet ook duidelijk zijn dat beslissingen over het vaccinbeleid zijn gebaseerd op verschillende factoren, inclusief de effecten op de individuen en op de maatschappij, en dat de kosteneffectiviteit slechts een van deze factoren is.

5.4. Toekomstperspectieven

Vanwege het huidige gebrek aan gegevens over het vaccineffect op de klinische ziekte en op dragerschap, op de duurzaamheid van de bescherming en op het percentage stammen die door het vaccin worden gedekt, is dit onderzoek gebaseerd op een groot aantal veronderstellingen. In juni 2014 heeft nog geen enkel land de algemene vaccinatie met 4CMenB geïntroduceerd op nationaal niveau. De vaccinatie wordt in een paar landen wel lokaal geïmplementeerd, ofwel als algemene vaccinatie van zuigelingen in sommige regio's ofwel als reactie op een toename van de incidentie of op uitbraken. Engeland en Wales zijn ook van plan om het vaccin te introduceren, op voorwaarde dat de vaccinprijzen dalen tot ze hun kosteneffectiviteitscriteria bereiken. We verwachten dus dat een aantal nationale programma's het in de toekomst zal opnemen en dat ruimere studies het effect van 4CMenB op dragerschap zullen onderzoeken. We mogen daarom verwachten dat in de toekomst nieuwe gegevens worden gegenereerd. Op basis van deze gegevens is het mogelijk dat de voorspellingen van deze studie moeten worden bijgesteld. Uit de scenario-analyses blijkt wel dat de belangrijkste parameter die de resultaten van deze studie significant kan veranderen, een positief effect op het dragerschap van meningokokken serogroep B zou zijn.

Dit onderzoek omvatte geen vaccinatiestrategieën die het 2 + 1 dosisschema gebruiken, omdat er nog geen immunogeniciteitsgegevens beschikbaar zijn (studiegegevens ten vroegste bekend in 2015) en omdat de snelle waning na de drie doses van het primaire schema suggereert dat een primair schema van 2 dosissen nog minder bescherming zou bieden in een periode van hoge incidentie (voor booster). Het 2 + 1 schema werd

gekozen voor de toekomstige introductie in Engeland & Wales. Het is dus waarschijnlijk dat de eerste beschikbare en robuuste doeltreffendheidsgegevens gebaseerd zullen zijn op een 2 + 1 vaccinatiestatus in dat land. Hoewel dit schema niet in onze studie werd gesimuleerd, kan een indicatie van het potentiële verschil in kosteneffectiviteitsresultaten tussen het 3 + 1 schema van deze studie en een 2 + 1 schema worden gegeven door de voorspelling voor Engeland & Wales: het vervangen van een strategie van 2, 3, 4 en 12 maanden door een strategie van 2, 4 en 12 maanden in het base-case dynamisch model in Engeland (30% effectiviteit van het vaccin tegen de acquisitie van dragerschap) verminderde de kosten per gewonnen QALY met 26%.

Andere vaccins om ziekte door meningokokken serogroep B te voorkomen zijn in ontwikkeling. Het volgende verwachte vaccin is het bivalent recombinant lipoproteïne 2086 vaccin van Pfizer, dat zich in 2012 in Fase III bevond en gunstige SBA- resultaten kon voorleggen.⁶⁰ Onze studie is alleen gebaseerd op de eigenschappen van het 4CMenB-vaccin en kan niet worden uitgebreid naar andere vaccins voor IMD door serogroep B.



6. CONCLUSIES

Ziekte door meningokokken is een verwoestende ziekte die vlug dodelijk kan zijn en die aanzienlijke en langdurige effecten heeft op het leven van de overlevenden en hun ouders / verzorgers. Deze kosteneffectiviteitsstudie heeft de volle omvang van het menselijk lijden als gevolg van IMD niet geïntegreerd. Het moet ook duidelijk zijn dat beslissingen over het vaccinbeleid op verschillende factoren zijn gebaseerd, waaronder de effecten op de individuen en de maatschappij, en dat de kosteneffectiviteit maar een van deze factoren is.

Deze modellen hebben aangetoond dat de invoering van een routinematig immunisatieprogramma met 4CMenB ziekte door meningokokken in België kan verminderen, maar een hoge frequentie van bijwerkingen na vaccinatie (hoewel hoofdzakelijk licht en kortstondig) impliceert.

In de base-case, waarin werd uitgegaan van geen effect op serogroep B-dragerschap, wordt het hoogste aantal gevallen voorkomen door middel van een gecombineerd beleid van routinevaccinatie bij zuigelingen en adolescenten. Deze strategie zou maar 16% van alle gevallen en 15% van alle sterfgevallen vermijden, en de kostprijs per gewonnen QALY van een dergelijke strategie is extreem hoog. Routinematige vaccinatie van zuigelingen is de meest kosteneffectieve optie, maar zou nog minder gevallen voorkomen tegen een hoge kostprijs (meer dan €400 000 per gewonnen QALY).

Als het vaccin de acquisitie van dragerschap kan verstoren, kan op lange termijn een aanzienlijke daling van gevallen worden bereikt door adolescenten te vaccineren tegen een gunstiger kosteneffectiviteitsratio (€24 000 per gewonnen QALY). Voor een korte-termijneffect kan zuigelingenvaccinatie worden toegevoegd, maar dat impliceert zeer hoge kosten. In vergelijking met adolescenten vaccinatie op lange termijn, heeft vaccinatie van zuigelingen alleen een beperkte invloed als gevolg van een gering dragerschap in deze groep.

De meeste bestudeerde scenario's (zelfs wanneer de meest gunstige parameters worden opgenomen) resulteren in hoge kosten per gewonnen QALY, met name meer dan €100 000. Alleen de meest optimistische analyses, uitgaande van een werkzaamheid van 30% van het vaccin tegen de acquisitie van dragerschap, zouden als kosteneffectief kunnen worden beschouwd vergeleken met recent in België geïntroduceerde vaccins. Maar deze resultaten zijn gebaseerd op een hypothetisch 4CMenB-effect op dragerschap, dat nog niet is aangetoond, en aanzienlijke dalingen van ziektegevallen zou niet waargenomen worden vóór 10 tot 20 jaar na de introductie van het vaccin.

In de conclusies suggereren onze resultaten dat 4CMenB-vaccinatie alleen een beperkt aantal gevallen en overlijdens in België kan voorkomen. Zuigelingstrategieën alleen, al dan niet uitgaande van een indirect effect, hebben een beperkte impact en kunnen niet worden beschouwd als kosteneffectief. Sommige vaccinatiestrategieën met adolescenten zouden effectiever kunnen zijn en gunstiger kosteneffectiviteitsratio's opleveren maar enkel indien 4CMenB de overdracht kan verminderen (wat tot op vandaag niet is aangetoond), en als we de langetermijneffecten in aanmerking nemen. Er blijven nog aanzienlijke onzekerheden rond een aantal vaccineigenschappen.

De resultaten van deze studie moeten mogelijk worden herzien wanneer er nieuw bewijsmateriaal verschijnt, vooral met betrekking tot het effect op dragerschap.



■ AANBEVELINGEN^m

Aan de overheden bevoegd voor vaccinatie:

- Universele vaccinatie van zuigelingen met het nieuwe quadrivalente meningococcon B vaccin (4CMenB) kan vandaag niet worden aanbevolen voor de volgende redenen: een kleine impact op het aantal gevallen en overlijdens, een substantieel aantal nevenwerkingen, en zelfs onder de meest optimistische assumpties (inclusief lage vaccin kost) is het veel minder kosteneffectief dan de andere vaccinaties die recent werden opgenomen in de vaccinatiekalender. Bovendien bestaat er grote onzekerheid over een aantal eigenschappen van het vaccin en de toekomstige evolutie van ziekte door meningococcon B.
- Universele vaccinatie van adolescenten kan evenmin worden aanbevolen, voor dezelfde redenen zoals hierboven vermeld. Indien nieuwe gegevens zouden aantonen dat 4CMenB effectief dragerschap kan doen dalen (met minstens 30%), dan zou het vaccineren van adolescenten het aantal gevallen substantieel kunnen doen dalen (tot 65%) en even kosteneffectief worden als andere vaccins recent opgenomen in de vaccinatiekalender. Deze impact zou echter slechts bereikt worden 10 tot 20 jaar na introductie van de vaccinatie, terwijl zuigelingen gedurende de eerste 10 jaar nog evenveel ziek zouden worden.
- De beleidsmakers en raadgevende instanties voor vaccinatie dienen de artsen te informeren over de risico's en de voordelen van 4CMenB. De boodschappen omvat de graad van bescherming tegen ziekte door meningococcon B door 4CMenB, de onzekerheid ivm deze bescherming en de dekking van circulerende stammen, alsook de hoge frequentie van nevenwerkingen bij het vaccineren van zuigelingen, zeker indien toegediend samen met andere routine vaccins.
- De beslissing ivm introductie van 4CMenB dient rekening te houden met de dekkingsgraad voor de in België circulerende stammen. Beleidsmakers dienen na te gaan hoe de technologie kan verworven worden om de dekking te meten (nu in het bezit van de vaccin producent) of mogelijke alternatieven onderzoeken (bvb samenwerking met andere landen; andere testen ontwikkelen).

^m Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

**Aan de clinici:**

- **Gezien ziekte door meningococcen dodelijk of invaliderend kan zijn, zullen sommige ouders verkiezen hun kind te laten vaccineren met 4CmenB. In dit geval wordt gelijktijdige toediening van een ander vaccin zoveel mogelijk vermeden. Nochtans dient vaccinatie zo vlug mogelijk na de leeftijd van twee maanden te gebeuren gezien ziekte door meningococcen het meest voorkomt tussen de drie en zeven maanden.**
- **De artsen moeten de ouders informeren over de gekende voor- en nadelen van het vaccin. De onzekerheid rond de bescherming door vaccinatie en het risico op hoge koorts moeten vermeld worden. Indien voor vaccinatie wordt gekozen, moet de arts de ouders uitleggen hoe ze met hoge koorts bij het kind best omgaan.**
- **Er zijn geen gegevens over de vaccinatie van kinderen die een verhoogd risico lopen op ziekte door meningococcen, wat dus niet toelaat om specifieke aanbevelingen te formuleren. In deze situatie dienen artsen en ouders de risico's en voordelen van ziekte door meningococcen en van vaccinatie af te wegen.**



■ REFERENTIES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2013.
2. Erickson L, De Wals P. Complications and Sequelae of Meningococcal Disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26(5):1159-64.
3. Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF, et al. Comparative Long-term Adverse Effects Elicited by Invasive Group B and C Meningococcal Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(9):e117-e24.
4. Healy CM, Butler KM, Smith EOB, Hensey OP, Terence B, Moloney AC, et al. Influence of Serogroup on the Presentation, Course, and Outcome of Invasive Meningococcal Disease in Children in the Republic of Ireland, 1995–2000. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(10):1323-30.
5. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853-61.
6. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiology & Infection*. 2006;134(03):556-66.
7. De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée I, De Maeyer-Cleempoel S, Reginster-Haneuse G, Dachy A, et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect*. 1981;3, Supplement 1(0):53-61.
8. De Wals P, Hertoghe L, De Maeyer S, Gilquin C, Minne A, Thiers G, et al. Validity of the recording of meningococcal disease according to various sources of information. *J Infect*. 1984;9(2):185-9.
9. De Maeyer S, Seba JM, Reginster G. Epidemiology of meningococcal meningitis in Belgium. *J Infect*. 1981;3, Supplement 1(0):63-70.
10. Carion F, Van Looveren M, Goossens H. New epidemiological features of meningococcal disease in Belgium. *Euro Surveill*. 1997;2(10):80.



11. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm: ECDC; 2011. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf
12. Carion F, Hanquet G, Vrints M, Bertrand S, Collard J-M. Epidemiology and surveillance of meningococcal disease in Belgium. In: Proceedings of European Monitoring Group on Meningococci (EMGM); 2006; Rome, Italy.
13. Trotter CL, Edmunds WJ. Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Med Decis Making*. 2006;26(1):38-47.
14. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine: a 7-year follow-up in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):566-9.
15. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364(9431):365-7.
16. Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):e71-9.
17. CHMP. Assessment report Bexsero. London: European Medicines Agency; 2013. Procedure No. EMEA/H/C/002333
18. Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13:416-25.
19. Theeten H, Hens N, Aerts M, Vandermeulen C, Roelants M, Hoppenbrouwers K, et al. Common attitudes about concomitant vaccine injections for infants and adolescents in Flanders, Belgium. *Vaccine*. 2009;27(13):1964-9.
20. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine*. 2013;31(23):2638-46.
21. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008;5(3):e74.
22. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):89-100.
23. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses : second edition. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012. KCE Reports 183C (D/2012/10.273/54) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_183C_economic_evaluations_second_edition_0.pdf
24. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health care Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008 14/01/2009. KCE Reports 100C (D/2008/10.273/96) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027396.pdf
25. De Wals P, Gilquin C, De Maeyer S, Bouckaert A, Noel A, Lechat MF, et al. Longitudinal study of asymptomatic meningococcal carriage in two Belgian populations of schoolchildren. *J Infect*. 1983;6(2):147-56.
26. Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, et al. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis*. 2005;191(8):1263-71.
27. Statistics Belgium. Tables de mortalité annuelles en âges exacts (1994-2011), Belgique [Web page]. Brussels: SPF Economie, P.M.E., Classes moyennes et Energie;2013 [cited 4/12/2013]. Available from: http://statbel.fgov.be/fr/modules/publications/statistiques/population/downloads/tables_de_mortalite.jsp



28. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R, et al. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):e20-5.
29. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774-83.
30. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D. Discussion paper 172. Centre for Health Economics, The University of York; 1999. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/discussionpapers/CHE%20Discussion%20Paper%20172.pdf>
31. De Wals P, Erickson L. Economic analysis of the 1992-1993 mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *Vaccine*. 2002;20(21-22):2840-4.
32. Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):737-9.
33. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(10):1127-37.
34. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(6):573-82.
35. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35.
36. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.
37. Read R. Impact of Quadrivalent Conjugate (MenACWY-CRM) and Serogroup B (4CMenB) Meningococcal Vaccines on Meningococcal Carriage in English University Students. In: Proceedings of Meningitis Research Foundation's 2013 conference; 2013; London: Meningitis Research Foundation. Available from: <http://www.slideshare.net/meningitis/1340-robert-c-read-28276214>
38. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(11):2304-10.
39. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(15):E715-E24.
40. Robert E, Swennen B. Enquete de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en region de Bruxelles-Capitale. ULB, Ecole de Santé Publique; 2006.
41. Robert E, Swennen B. Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en région de Bruxelles-Capitale. Brussels: Observatoire de la Santé et du Social de Bruxelles-Capitale; 2012. Available from: <http://www.observatbru.be/documents/news-items/news-enquete-couverture-vaccinale-2012.xml?lang=fr>
42. Theeten H, Roelants M, Lernout T, Braeckman T, Hens N, Hoppenbrouwers K, et al. Studie van de vaccinatiegraad bij jonge kinderen en adolescenten in Vlaanderen in 2012. Brussels: Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid; 2013. Available from: <https://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraad/>
43. Van Impe M-F. L'accréditation. 2011. National Institute for Health and Disability Insurance (INAMI - RIZIV). Bulletin d'information



- 2011/4. Available from:
<https://www.inami.fgov.be/presentation/fr/publications/news-bulletin/2011-4/index.htm>
44. Beguin C, Deggouj N, Debaty M, Gerkens S, Van den Steen D, Roberfroid D, et al. Hearing aids in Belgium: health technology assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008 03/11/2008. KCE Reports 91C (D/2008/10.273/69) Available from:
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d2008102736_9.pdf
45. Cleemput I, Beguin C, de la Kethulle Y, Gerkens S, Jadoul M, Verpooten G, et al. Organisation and financing of chronic dialysis in Belgium. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2010 10/02/2010. KCE Reports 124C (D/2010/10.273/13) Available from:
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d2010102731_3.pdf
46. Kiekens C, Van Rie K, Leys M, Cleemput I, Smet M, Kesteloot K, et al. Organisation and financing of musculoskeletal and neurological rehabilitation in Belgium. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 09/07/2007. KCE Reports 57 Available from:
<https://kce.fgov.be/publication/report/organisation-and-financing-of-musculoskeletal-and-neurological-rehabilitation-in->
47. Lannoo E, Larmuseau D, Van Hoorde W, Ackaert K, Lona M, Leys M, et al. Chronic care of persons with acquired brain injury between the age of 18 and 65 years. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 29/03/2007. KCE Reports 51 Available from:
<https://kce.fgov.be/publication/report/chronic-care-of-persons-with-acquired-brain-injury-between-the-age-of-18-and-65-y>
48. National Institute for Health and Disability Insurance (RIZIV-INAMI). Belgian reimbursement Scheme ("Nomenclature/Nomenclatuur") [Web page]. Brussels; 2014 [cited 02/2014]. Available from:
<http://www.inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/>
49. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire Commenté des Médicaments CBIP/BCFI, editor. Gent; 2014.
50. Cellule Technique pour la gestion des données RHM-RFM - Technische Cel voor het beheer van de MZG-MFG data. Feedback financier par pathologie [Web page]. Brussels; 2014 [cited 02/2014]. Available from: <https://tct.fgov.be/webetct/etct-web/>
51. Hanquet G. Financement des laboratoires de référence (LR): estimation d'un budget. In. Brussels: Scientific Institute of Public Health (ISP-WIV); 2005.
52. National Institute for Health and Disability Insurance (RIZIV-INAMI). Article 56 - UGPP - Campagne de prévention vaccination 2004-2007. Brussels: 2007. Available from:
<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/vaccination/index.htm>
53. Godin I, De Smet P, Favresse D, Moreau N, Parent F. Tableau de bord de la santé en Communauté française de Belgique, Service Communautaire en Promotion Santé SIPES (ESP-ULB). Bruxelles: 2007. Available from:
http://sipes.ulb.ac.be/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=29&cf_id=24
54. Robert E, Swennen B. Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en Communauté française (Bruxelles excepté). Brussels: Direction générale de la Santé de la Communauté française; 2009. Available from:
<http://www.sante.cfwb.be/index.php?id=4259>
55. Drieskens S, Van der Heyden J, Hesse E, Gisle L, Demarest S, Tafforeau J. Enquête de santé, 2008. Rapport III – Consommation de soins. Brussels: Scientific Institute of Public Health - Directorate Public Health and Surveillance; 2010. Available from:
<https://his.wiv-isp.be/SitePages/Reports.aspx>
56. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha M-K, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Analyse coût/efficacité de la vaccination par le vaccin Bexsero® contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B (IIM B). Paris: HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE, COMMISSION SPECIFIQUE « MALADIES TRANSMISSIBLES »,



COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS HCSP; 2013. ANNEXE 1 du rapport du HCSP

57. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbelsteen GPJM, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(5):1129-38.
58. 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
59. 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
60. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garces-Sanchez M, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(8):597-607.

