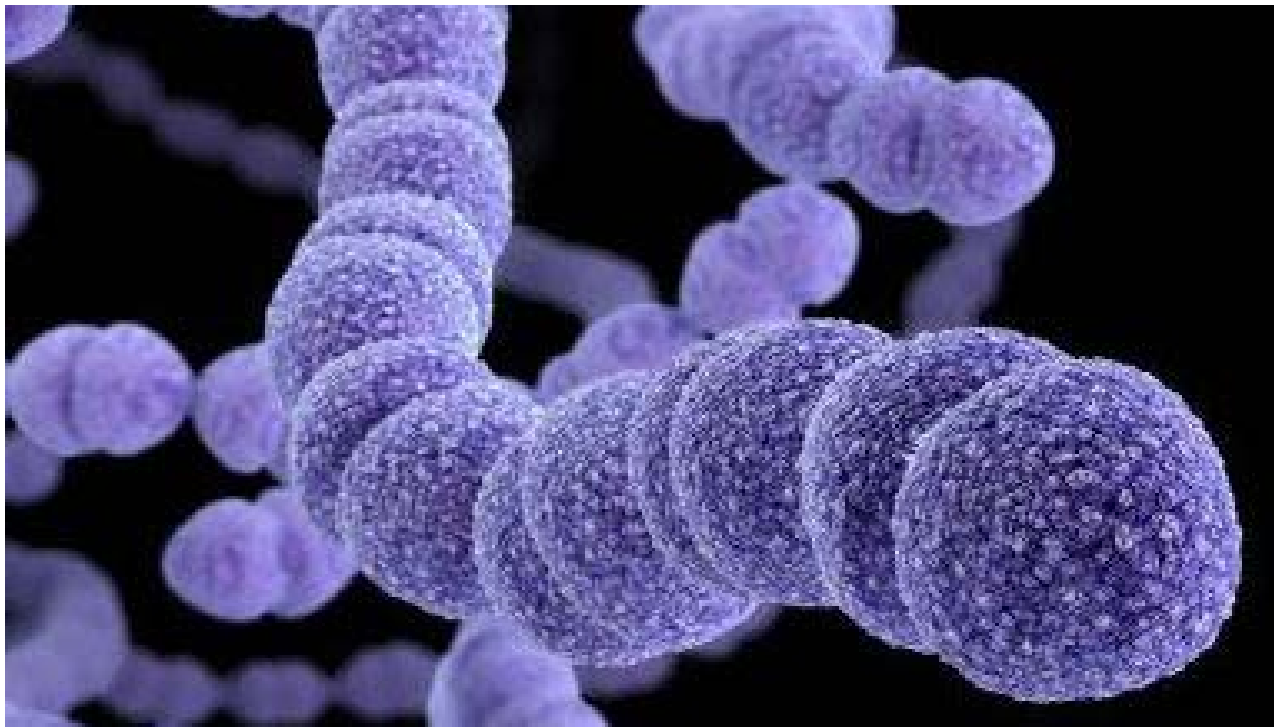


KORT RAPPORT

PNEUMOKOKKENVACCINATIE BIJ OUDEREN: EEN ECONOMISCHE EVALUATIE



KORT RAPPORT

PNEUMOKOKKENVACCINATIE BIJ OUDEREN: EEN ECONOMISCHE EVALUATIE

ADRIAAN BLOMMAERT, GERMAINE HANQUET, LANDER WILLEM, HEIDI THEETEN, NANCY THIRY, JOKE BILCKE, JAN VERHAEGEN, PHILIPPE BEUTELS



■ VOORWOORD

Het is met vaccins een beetje zoals met onkruidverdelgers: wanneer je te selectief een bepaalde soort te lijf gaat, steken binnen de kortste keren andere soorten de kop op, handig gebruik makend van de ecologische ruimte die vrij kwam. Wanneer we kinderen vaccineren tegen een reeks serotypes van de pneumokok, riskeren we evenzeer dat andere serotypes in de bevolking verschijnen, en zo gedeeltelijk het effect van de vaccinatie te niet doen. Alleen valt dit niet altijd met grote zekerheid te voorspellen. En zo zijn er nog een hele reeks andere onzekerheden die het modelleren van de impact van een vaccinatie bijzonder complex en bewerkelijk maken.

Toch lijkt het nog altijd beter om – mét alle onzekerheden en onnauwkeurigheden – een zo goed mogelijke schatting te hebben van de voor- en nadelen, vooraleer te beslissen een nieuw vaccin op de bevolking los te laten en er publieke middelen in te investeren.

En dus kwam uit verschillende hoeken de vraag om een kosten-effectiviteitsstudie te maken van het introduceren van het nieuwere geconjugerd pneumokokkenvaccin met 13 serotypes (PCV13) bij de oudere populatie. Op basis van de ervaring met deze ‘moderne’ vaccins bij kinderen leek dit een veelbelovende piste, en er is dan ook grote druk vanuit het terrein. Het al langer bestaande 23-valent polysaccharidevaccin (PPV23) vormde hierbij de logische vergelijkingsbasis.

Maar is nieuwer daarom ook beter? Het PCV13 vaccin is alleszins een smak duurder. In samenwerking met onze vertrouwde partners van de Universiteit Antwerpen hebben we dus een kosten-effectiviteitsstudie doorgevoerd waarbij we een veelheid van hypothesen hebben bekeken.

Het resultaat is een stel aanbevelingen voor het beleid. Maar als bonus bij onze analyses deden we ook een aantal bevindingen die voor de clinici niet onbelangrijk zijn, al was het maar omdat ze wat tegen de verwachtingen ingaan. In de hoop uw nieuwsgierigheid te hebben opgewekt: veel leesplezier.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ KORT RAPPORT

INHOUDSTAFEL

■	VOORWOORD.....	1
■	KORT RAPPORT.....	2
1.	ONDERZOEKSVRAGEN.....	4
2.	MORBIDITEIT EN MORTALITEIT DOOR PNEUMOKOKKEN BIJ OUDEREN.....	5
2.1.	DE INCIDENTIE VAN PNEUMOKOKKENZIEKTE	5
2.2.	DE MORTALITEIT DOOR PNEUMOKOKKEN	6
2.3.	NADELIGE GEVOLGEN	8
2.4.	RELATIEVE VERDELING VAN DE SEROTYPEN	8
2.5.	DE KOSTEN VAN PNEUMOKOKKENZIEKTE	9
2.6.	LEVENSQUALITEIT	10
3.	HET INDIRECTE EFFECT VAN DE ZUIGELINGENVACCINATIE MET PCV	11
4.	PNEUMOKOKKENVACCINS.....	12
4.1.	DOELTREFFENDHEID VAN DE VACCINS	14
4.1.1.	De doeltreffendheid van PCV13	14
4.1.2.	De doeltreffendheid (op het terrein: effectiviteit) van PPV23.....	15
4.1.3.	De beschermingsduur	16
4.1.4.	Vergelijking van het beschermende effect van PCV13 en PPV23	17
4.2.	DE VEILIGHEID VAN DE VACCINS.....	17
4.3.	VACCINATIEGRAAD	18
4.4.	KOST VAN HET VACCIN EN DE VACCINATIE.....	18
5.	METHODEN VOOR DE ECONOMISCHE EVALUATIE	18
5.1.	MODEL EN ANALYTISCHE BENADERING.....	18
5.2.	AANPAK VAN ONZEKERHEDEN	19



5.3.	DE TE VERGELIJKEN VACCINATIESTRATEGIEËN	20
5.4.	OVERZICHT VAN DE PARAMETERS IN HET MODEL.....	21
6.	RESULTATEN	25
6.1.	HUIDIGE MORTALITEIT EN MORBIDITEIT VAN DE ZIEKTE	25
6.2.	DOELTREFFENDHEIDS- EN KOSTENEFFECTIVITEITSANALYSES	26
6.3.	BUDGETTAIRE-IMPACTANALYSES	31
7.	DISCUSSIE	33
7.1.	ALS WE PNEUMOKOKKENVACCINATIE INVOEREN, HOE MOETEN WE DAN TE WERK GAAN, VANUIT HET OOGPUNT VAN KOSTENEFFECTIVITEIT?	33
7.2.	IS HET HOE DAN OOK KOSTENEFFECTIEF OM PNEUMOKOKKENVACCINATIE VOOR ALLE VOLWASSENEN ≥ 50 JAAR IN TE VOEREN?	34
7.3.	BEPERKINGEN.....	34
7.4.	BEVINDINGEN UIT ANDERE LANDEN	35
8.	CONCLUSIES	36
■	AANBEVELINGEN	38
■	REFERENTIES	40



1. ONDERZOEKSVRAGEN

De *Streptococcus pneumoniae* is een bacterie die veel ziektelast en sterfte veroorzaakt. Bij ouderen is hij een van de belangrijkste oorzaken van pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis ('community acquired pneumonia' CAP), meningitis en sepsis. Het polysacharidekapsel van een pneumokok is sterk bepalend voor de mate van virulentie. Op basis van de verschillen in dit kapsel zijn er meer dan 90 verschillende *S. pneumoniae*-serotypen. Het merendeel van de gevallen van pneumokokkenziekte wordt echter veroorzaakt door een kleine groep serotypen. De huidige pneumokokkenvaccins richten zich op een relatief klein aantal serotypen, maar wel de meest prevalentie. Voor gebruik bij ouderen zijn twee verschillende soorten pneumokokkenvaccins geïndiceerd:

- Pneumokokkenconjugaatvaccins (PCV's) zijn sinds 2001 in Europa (waaronder in België) in de handel. Enkel het 13-valente PCV (PCV13) is goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen, in 2011 voor gebruik tegen invasieve pneumokokkeninfectie en in 2015 tegen alle vormen van pneumokokkenpneumonie (invasieve pneumonieën inbegrepen).
- Polysacharidepneumokokkenvaccins (PPV's) zijn verkrijgbaar sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw. Het momenteel gebruikte polysacharidevaccin, PPV23, richt zich op 23 verschillende serotypen. In België is dit vaccin sinds de jaren negentig goedgekeurd en aanbevolen voor gebruik bij alle ouderen ≥ 65 jaar. Het daadwerkelijke gebruik van PPV23 binnen deze groep is echter altijd laag geweest.

PPV23 en PCV13 verschillen van in elkaar in het aantal serotypen waartegen ze beschermen, het daarmee samenhangende aandeel van de pneumokokkeninfectiegevallen dat ze voorkomen, het type immuniteit dat ze tot stand brengen en hun prijs. Door de algemene zuigelingenvaccinatie

met PCV is in de afgelopen jaren de overdracht van *S. pneumoniae* afgenomen (indirect effect of groepsimmuniteit^a) en is de relatieve verdeling van de PCV13- en PPV23-serotypen, duidelijk veranderd:^{1, 2} de totale incidentie van pneumokokkeninfectie onder ouderen (alle serotypen) is door de jaren heen in de meeste landen afgenomen, door een netto-afname van het aantal PCV13-serotypen, en een geleidelijke toename van het aantal niet-PCV13-serotypen (waaronder de 11 extra serotypen waartegen PPV23 zich richt). Geen van deze vaccins wordt momenteel terugbetaald maar een aanvraag bij het RIZIV is ingediend voor PCV13.

Welk vaccin (en vaccinatieschema) voor ouderen de voorkeur heeft, hangt dus ook af van de meerwaarde van het directe beschermende effect onder ouderen bovenop het indirecte effect van de zuigelingenvaccinatie met PCV.

Dit onderzoek is een economische evaluatie vanuit het perspectief van de zorgbetaler (RIZIV, gemeenschappen, patiënten) die werd verricht volgens de methodologische richtlijnen van het KCE. Kosten en baten van verschillende vaccinatiestrategieën worden met elkaar en met de huidige situatie, waarbij een relatief klein deel van de ouderen gevaccineerd wordt met uitsluitend PPV23, vergeleken. De vaccinatiestrategieën betreffen toediening van uitsluitend PPV23, toediening van uitsluitend PCV13, en toediening van PCV13 gevolgd door PPV23, met verschillende opties voor hervaccinatie en verschillende vaccinatiegraden (variërend van 20-60%) bij volwassenen >50 jaar.

De drie grote onderzoeksvragen zijn:

1. Wat is de klinische impact van de verschillende vaccinatiestrategieën op het aantal ziekenhuisopnamen, ziektegevallen waarvoor ambulante zorg wordt verleend,^b sterfgevallen en gevallen met langetermijn-gevolgen vanwege pneumokokkeninfectie?

^a Groepsimmuniteit, ook wel aangeduid als collectieve of kudde-immuniteit, treedt op wanneer de kans op infectie onder ongevaccineerde mensen afneemt dankzij de vaccinatie van een grote of epidemiologisch invloedrijke groep binnen de populatie. Bij pneumokokkeninfecties vormen kinderen een epidemiologisch invloedrijke groep, maar volwassenen niet.

^b In dit rapport verwijst ambulante zorg naar patiënten die voor diagnose of behandeling naar een ziekenhuis, een kliniek of een daaraan verbonden zorgfaciliteit gaan zonder daar te overnachten.



2. Wat is de kosten-effectiviteit van de vaccinatiestrategieën als we ze onderling op een incrementele manier vergelijken?
3. Wat zijn de budgettaire gevolgen van de vaccinatiestrategieën?

De drie onderzoeksvragen worden per leeftijdsgroep geanalyseerd. Een van de leeftijdsgroepen bestaat uit alle volwassenen van 50 t/m 64 jaar, een groep die jonger is dan de vaccinatiedoelgroep van de Hoge Gezondheidsraad (HGR). In dit rapport wordt niet gekeken naar vaccinatiestrategieën voor specifieke risicogroepen, omwille van de organisatie van de vaccinatie in de Belgische context en de beschikbaarheid van gegevens. In de eerste plaats worden 65-plussers met of zonder comorbiditeit rond dezelfde tijd en door dezelfde personen tegen influenza en/of pneumokokkeninfectie gevaccineerd. Afzonderlijke vaccinatiestrategieën voor risicogroepen binnen deze leeftijdsgroep zou een extra belasting vormen voor de zorgverleners en zou afwijken van de huidige HGR-adviezen. Daarnaast is niet bekend hoeveel mensen in België een hoog risico lopen op pneumokokkeninfectie. Ten slotte bestaan er geen gegevens over de werkzaamheid van PCV13 bij mensen met instabiele comorbiditeiten of met een verlaagde immuniteit.

2. MORBIDITEIT EN MORTALITEIT DOOR PNEUMOKOKKEN BIJ OUDEREN

2.1. De incidentie van pneumokokkenziekte

Er zijn twee vormen van pneumokokkeninfectie: invasieve (IPZ) en niet-invasieve (niet-IPZ). Bij IPZ wordt een *Streptococcus pneumoniae* geïsoleerd of gedetecteerd uit/in een omgeving die normaal steriel is. Meestal gaat het om bloed, pleura-, of ruggemergvocht.³ Bij volwassenen komt IPZ meestal voor onder de vorm van een invasieve pneumokokkenpneumonie, meningitis of sepsis en het kan leiden tot septische shock. *S. pneumoniae* is bovendien de voornaamste oorzaak van invasieve en niet-invasieve pneumonie die buiten het ziekenhuis werd opgelopen ('community acquired pneumonia', CAP) bij volwassenen.⁴⁻⁷

De leeftijdsspecifieke incidentie van IPZ in België voor 2015 werd geschat op basis van het aantal stammen en stalen ontvangen op het Nationaal Referentiecentrum (NRC), met correctie voor onderrapportage (Tabel 1).⁸ De incidentie van IPZ per 100 000 personen neemt toe met de leeftijd, oplopend van 14,9 voor 50 t/m 64 jaar tot 80,2 voor 85 jaar en ouder.^c Het voorkomen van de verschillende klinische IPZ-syndromen per leeftijdsgroep werd geschat op basis van een prospectief onderzoek dat van 2009 t/m 2011 in België werd uitgevoerd. Invasieve pneumonie (inclusief empyeem), meningitis en overige vormen van IPZ waren verantwoordelijk voor respectievelijk 83-87%, 4-9% en 8-10% van alle IPZ-gevallen samen.⁹ In België wordt het overgrote merendeel van de patiënten met IPZ in het ziekenhuis opgenomen. Bij ons onderzoek hebben we daarom aangenomen dat bij alle IPZ-gevallen ziekenhuisopname plaatsvindt.

Bij niet-invasieve CAP wordt *S. pneumoniae* niet gedetecteerd in bloed of het pleuravocht, maar in sputum, bronchusspoelsel of urine. Niet-invasieve CAP is minder ernstig dan invasieve CAP, maar komt wel veel vaker voor.

^c Gebaseerd op het onderrapportagepercentage van het NRC, geschat met een capture-recapture analyse van de gegevens van 2009-2011, uit de studie van Van Herck.



Of patiënten met niet-invasieve CAP in het ziekenhuis worden opgenomen of alleen ambulante zorg krijgen, hangt af van de ernst van de CAP, de comorbiditeit, de leeftijd en het gehanteerde opnamebeleid. Er zijn maar weinig gegevens beschikbaar over niet-invasieve CAP in België. Daarom hebben we onderzoeken in een vergelijkbare setting gebruikt om het aandeel van niet-invasieve CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname te berekenen. Hierbij selecteerden we vier onderzoeken van goede kwaliteit, die werden uitgevoerd in een setting vergelijkbaar met de Belgische situatie. Dit levert een resultaat van 82,7% (95%-BI 80-86%) op.¹⁰⁻¹³ Door dit percentage toe te passen op de incidentie van alle vormen van CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname, kon het incidentiecijfer voor niet-invasieve CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname berekend worden. Tabel 1 toont dat de geschatte incidentie van CAP door pneumokokken oploopt tot 403 op 100 000 in de hoogste leeftijdsgroep (≥ 85 jaar).

Voor België zijn geen gegevens beschikbaar over de incidentie van CAP door pneumokokken die ambulant behandeld worden. In de ambulante setting wordt immers zelden een laboratoriumonderzoek uitgevoerd naar de ziekteverwekker. De incidentie per leeftijdsgroep van alle ambulant behandelde CAP ongeacht de oorzaak, werd geschat aan de hand van het aantal pneumoniegevallen volgens de gegevens van 2013 uit de Intego-databank (R81). Aangezien voor België niet bekend is welk percentage van de CAP-gevallen in de ambulante setting door pneumokokken wordt veroorzaakt, werd een literatuuronderzoek uitgevoerd op studies die in een vergelijkbare setting waren verricht. Op basis van een studie uit Denemarken en uit Spanje kwamen we uit op 10,5% (95%-BI 7,7-13,2).^{14, 15}

Tabel 1 toont aan dat ook de geschatte incidentie van ambulant behandelde CAP door pneumokokken toeneemt met de leeftijd, gaande van 63 per 100 000 voor mensen van 50 t/m 64 jaar tot 158 per 100 000 voor 85-plussers.

Tabel 1 – Geschatte incidentie van pneumokokkenziekte per 100 000 inwoners in België voor 2015, per klinische verschijningsvorm^d

Leeftijdsgroep (jaar)	IPZ met ziekenhuisopname*	Niet-invasieve CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname**	Alle vormen van CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname	CAP door pneumokokken met ambulante zorg [£]
50 t/m 64	14,9	59,4	71,8	62,9
65 t/m 74	25,5	105,9	128,0	70,6
75 t/m 84	36,8	152,7	184,7	105,9
≥ 85	80,2	332,8	402,5	158,0

CAP: buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (community acquired pneumonia); IPZ: invasieve pneumokokkenziekte, met inbegrip van invasieve pneumonie; NRC: Nationaal Referentiecentrum; *: NRC-gegevens, gecorrigeerd voor onderrapportage; **: ervan uitgaande dat het bij 82,7% van de CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname gaat om niet-invasieve CAP; £: gebaseerd op 2013-gegevens uit de Intego-databank, code R81.

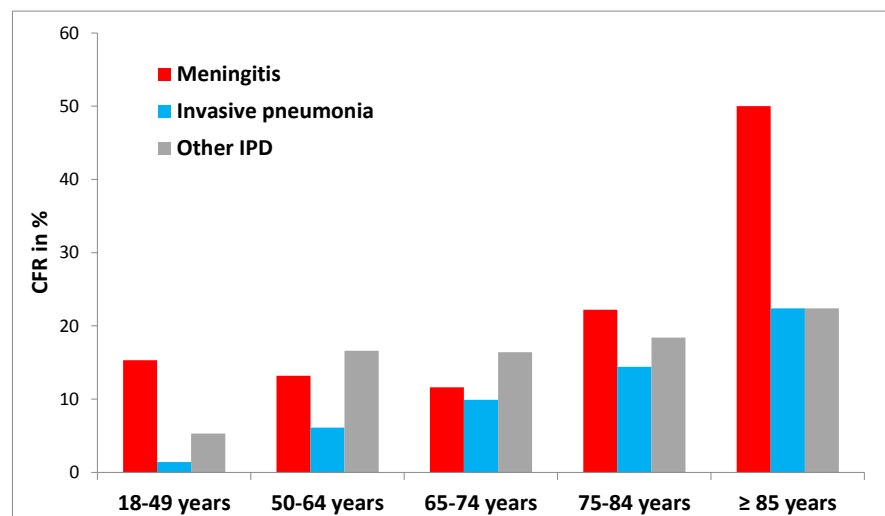
^d Deze cijfers kunnen afwijken van de huidige mortaliteits- en morbiditeitscijfers die met het model berekend zijn; die gebaseerd zijn op gemiddelde waarden, terwijl het model waarden uit het betrouwbaarheidsinterval gebruikt.



2.2. De mortaliteit door pneumokokken

De sterfte door *S. pneumoniae* onder ouderen is aanzienlijk. De mortaliteit van IPZ in België werd berekend op basis van de sterfte tijdens de hospitalisatie in de jaren 2007-2012. Dit gebeurde door de gegevens van het NRC (enkel voor IPZ) te koppelen met de 'Minimale ZiekenhuisGegevens' (MZG) (Afbeelding 1). De mortaliteit bleek toe te nemen met de leeftijd, en hoger te zijn voor meningitis (15% voor alle patiënten van ≥ 50 , tot 50% voor de leeftijdsgroep ≥ 85 jaar) en voor de overige vormen van IPZ (18%) dan voor invasieve pneumonie (12%).

Afbeelding 1 – Mortaliteit van IPZ per klinische verschijningsvorm op basis van gekoppelde NRC/MZG-gegevens (primaire diagnose ICD-9), 2007-2012



CFR: Case Fatality Ratio of overlijdenspercentage; MZG: Minimale Ziekenhuis Gegeven; NRC: Nationaal Referentiecentrum.

Omdat in België betrouwbare gegevens over de mortaliteit van niet-invasieve CAP (gehospitaliseerd of ambulante) ontbreken, hebben we de literatuur onderzocht. Alle onderzoeken naar gehospitaliseerde patiënten

met CAP door pneumokokken wezen erop dat de sterfte bij invasieve (ofwel bacteriële) gevallen hoger is dan bij niet-invasieve (niet-bacteriële) gevallen. Een grootschalig Spaans prospectief onderzoek over CAP door pneumokokken was het meest geschikt voor het inschatten van de mortaliteit in België. Hierbij werd voor bacteriële t.o.v. niet-bacteriële CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname een gecorrigeerde sterfterisicoverhouding (hazardratio) gevonden van 2,8 (95%-BI 1,6-5,1).¹⁶ Door de inverse van deze risicoverhouding toe te passen op de mortaliteit van invasieve CAP door pneumokokken, kon de mortaliteit van niet-invasieve gevallen met ziekenhuisopname worden geschat. In Europese onderzoeken werden geen sterftcijfers gevonden voor CAP door pneumokokken in de ambulante setting. Daarom gebruikten we onderzoeken naar alle ambulante behandelde CAP ongeacht de oorzaak. Een Spaans cohortonderzoek werd weerhouden als het beste referentieonderzoek, omdat het een prospectief onderzoek was en betrekking had op eerstelijnszorg. Bij dat onderzoek werd voor CAP met ambulante zorg een mortaliteit van 1,7% gevonden (Tabel 2).¹⁷

Tabel 2 – Geschatte mortaliteit van pneumokokkenziekte (in %) in België voor 2015, per klinische verschijningsvorm

Leeftijdsgroep	IPZ met ziekenhuisopname*	Niet-invasieve CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname**	CAP door pneumokokken met ambulante zorg [£]
18 t/m 49 jaar	3,5%	0,5%	
50 t/m 64 jaar	10,7%	2,2%	1,7%
65 t/m 74 jaar	12,6%	3,5%	(geen leeftijdsgroep-specifieke gegevens)
75 t/m 84 jaar	16,4%	5,1%	
≥85 jaar	22,8%	8,0%	

CAP: buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie ('community acquired pneumonia'); IPZ: invasieve pneumokokkenziekte, met inbegrip van invasieve pneumonie; *: ziekenhuissterfte op basis van gekoppelde NRC- en MZG-gegevens; **: berekend door toepassing van een sterfterisicoverhouding van 2,8 voor invasieve t.o.v. niet-invasieve CAP door pneumokokken; £: gebaseerd op Vila-Corcoles et al.¹⁷



2.3. Nadelige gevolgen

Een meta-analyse verricht in landen met hoog inkomen toont aan dat 25,7% van de volwassenen die een meningitis door pneumokokken overleven er blijvende nadelige gevolgen van ondervinden.¹⁸ Literatuuronderzoek op basis van 5 recente Europese studies stelt dat het aandeel dat gehoorverlies oploopt ongeveer gelijk is aan het aandeel dat te maken krijgt met andere neurologische gevolgen (respectievelijk 20-26% en 22%).¹⁹⁻²² Bij de mensen met gehoorverlies (d.w.z. een verlies van >30dB) is het gehoorverlies in een derde van de gevallen eenzijdig en in twee derde van de gevallen tweezijdig. Bij mensen die een empyeem door pneumokokken overleven, kunnen de gevolgen hun levenskwaliteit aantasten. Zij kunnen last krijgen van thoracale pijn en kortademigheid. Er zijn echter maar weinig gegevens beschikbaar over de invloed van deze gevolgen en het meeste onderzoek beperkt zich tot de ernstigste gevallen, waardoor de frequentie van deze zeldzame problemen lastig te bepalen is.

2.4. Relatieve verdeling van de serotypen

De bepaling van het pneumokokkenserotype wordt in België niet standaard gedaan. Het NRC bepaalt alleen de serogroep.^e De relatieve verdeling van de serotypen bij IPZ-gevallen in België moest daarom worden geschat. Daarvoor hebben we ons gebaseerd op een onderzoek dat recent bij Duitse volwassenen werd uitgevoerd. We hebben hun verdeling van vaccinsertypen per serogroep toegepast op de Belgische serogroepgegevens van 2015.²³ Tabel 3 toont aan dat 25% van de gevallen bij volwassenen met IPZ betrekking heeft op een serotype gedekt door PCV13, en 66% van de gevallen op een serotype gedekt door PPV23. In 42% van de gevallen was het een serotype dat alleen gedekt wordt door PPV23 (zie Tabel 5). Bij een derde van de IPZ-gevallen in deze leeftijdsgroep werd het serotype door geen van beide vaccins gedekt.

Er zijn in België geen serogroep- of serotypegegevens over de niet-invasieve ziekten beschikbaar. Recente literatuuronderzoeken binnen een vergelijkbare setting (zuigelingenvaccinatie, aanvankelijk met PCV7, later met PCV13) wijst erop dat het aandeel van de gedekte serotypen bij IPZ verschilt van dat van de niet-invasieve pneumokokkeninfectie (voornamelijk pneumonie).^{11, 24-27} We vonden slechts één onderzoek (een Deens, van Benfield et al) waarbij de vaccinatiesetting vergelijkbaar was met de Belgische (veralgemeende vaccinatie van zuigelingen met aanvankelijk PCV7 en later PCV13, resulterend in een hoge vaccinatiegraad) en met een gelijkaardige serotypeverdeling bij IPZ-gevallen onder volwassenen.^{9, 24} Bij het onderzoek uit 2013 ging het bij niet-invasieve CAP in 33% van de gevallen om een door PCV13 gedekt serotype, in 57% van de gevallen om een door PPV23 gedekt serotype, en in 43% van de gevallen om een serotype dat door geen van beide vaccins wordt gedekt. We hebben de serotypeverdeling voor niet-invasieve ziekte uit dit onderzoek aangepast, om de situatie van 2015 weer te geven, uitgaande van de jaarlijkse IPZ-serotypeveranderingen waargenomen door het SpIDnet netwerk (zie paragraaf 3). Deze geactualiseerde gegevens hebben we vervolgens gebruikt als schatting van de serotypeverdeling voor niet-invasieve gevallen in België (Tabel 3).

Het onderzoek CAPITA (zie De doeltreffendheid van PCV13 in 4.1.1) werd uitgevoerd in Nederland, waar men zuigelingen aanvankelijk vaccineerde met PCV7, en later met PCV10. In de placebogroep bleek het aandeel gevallen van niet-invasieve CAP veroorzaakt door een PCV13-serotype hoger te zijn dan het aandeel IPZ-gevallen door een PCV13-serotype (69% t.o.v. 50%), en dan het aandeel gevallen van niet-invasieve CAP door PCV13-serotypen bij onderzoeken in landen in dezelfde periode, waar werd overgegaan op vaccinatie met PCV13 (69% t.o.v. 9-44%).^{11, 24, 27, 28} De 3 PCV13-serotypen waartegen PCV10 geen bescherming biedt, waren samen verantwoordelijk voor 32% van de niet-invasieve gevallen en voor 14% van de IPZ-gevallen. Hierbij was de grootste rol vastgelegd voor het

^e Serotypes die onderling verwant zijn op basis van de antigenen op hun celoppervlak behoren tot één serogroep. Er bestaan ten minste 40 serogroepen. Bijvoorbeeld, serogroep 19 bevat serotypes 19A en 19F.

serotype 19A (met 16%). Dit zou kunnen duiden op een gebrek aan indirect effect van zuigelingenvaccinatie met PCV10 op deze serotypen (zie ook paragraaf 3).²⁸

Tabel 3 – Geschatte serotypeverdeling voor IPZ en niet-invasieve CAP onder volwassenen (≥50 jaar) in België voor 2015

Serotypegroep	Aandeel van IPZ in België veroorzaakt door de vaccinserotypen, NRC (schatting)*	Aandeel van niet-invasieve CAP veroorzaakt door de vaccinserotypen (schatting)**
Serotypen (n=12) gedekt door PCV13 en PPV23§	24,4% (242)	26,6% (69)
Serotypen gedekt door PPV23, maar niet door PCV13 (n=11)†	41,8% (415)	24,4% (64)
Serotypen gedekt door PCV13, maar niet door PPV23 (serotype 6A)	1,0% (10)	0,3% (1)
Alle serotypen gedekt door PCV13	25,3% (251)	26,9% (70)
Alle serotypen gedekt door PPV23	66,2% (657)	51,1% (133)
Serotypen die door geen van beide vaccins gedekt worden	32,9% (326)	48,7% (127)
Totaal	100% (993)	100% (260)

*: cijfers geschat op basis van de serotypeverdeling van Van der Linden (Duitsland) toegepast op de serogroepcijfers van 2015 van het NRC; **: gebaseerd op Benfield et al 2013,²⁴ geëxtrapoleerd voor 2015 op basis van de jaarlijkse IPZ-serotypeveranderingen volgens SpIDnet; §: de serotypen 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F; †: de serotypen 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F en 33F; CAP: buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie ('community acquired pneumonie'); IPZ: invasieve pneumokokkenziekte; NRC: Nationaal Referentiecentrum.

2.5. De kosten van pneumokokkenziekte

De kosten van hospitalisatie door pneumokokkenziekte werden berekend op basis van de gevallen met een ICD-9-code voor pneumokokken in een databank met klinische en financiële ziekenhuisgegevens (MZG en AZV), en gekoppeld aan gegevens uit de NRC databank voor de periode 2007-2012. Tabel 4 geeft de geschatte gemiddelde kosten per klinische

verschijningsvorm en leeftijdsgroep weer. De kosten voor meningitis (van €6973 tot €9103) lagen doorgaans hoger dan de kosten van pneumonie en sepsis (van €2990 tot €8114). De kost van sepsis door pneumokokken werd gebruikt voor de raming van de kosten van de overige vormen van IPZ.

Tabel 4 – Gemiddelde kost van pneumokokkenziekte, per klinische verschijningsvorm (primaire diagnose volgens ICD-9) voor de gekoppelde MZG-AZV- en NRC-gegevens, 2007-2012

Leeftijdsgroep	Meningitis	Sepsis	Pneumonie
50 t/m 64 jaar	€ 7686	€ 8114	€ 5669
65 t/m 74 jaar	€ 8900	€ 6317	€ 5909
75 t/m 84 jaar	€ 9103	€ 5003	€ 4747
≥85 jaar	€ 6973	€ 3137	€ 2990

MZG: Minimale Ziekenhuis Gegeven; AZV: Anoniem Ziekenhuis Verblijf; NRC: NRC: Nationaal Referentiecentrum.

Om de gemiddelde kost van een episode van pneumonie die ambulante werd behandeld, te berekenen, baseerden we ons op het GRACE- onderzoek, dat observationele studies bevat bij volwassenen met infecties van de onderste luchtwegen.²⁹ In de databank werden acht Belgische gevallen van pneumonie in een ambulante setting gevonden. De medicatiekosten zijn gebaseerd op de Belgische tarieven (<http://beta.bcfi.be>). De gemiddelde kost per patiënt bedroeg €80,90 per pneumonie-episode.

Voor de kosten voor de behandeling van de nadelige gevolgen baseerden we ons op literatuuronderzoek naar de frequentie van specifieke gevolgen (zie 2.3) en op de RIZIV-voorwaarden rondom de terugbetaling van de behandeling. We gingen van de hypothese uit dat 26% van de mensen die meningitis overleven daar nadelige gevolgen aan overhouden. De ene helft lijdt aan gehoorverlies (eenzijdig in een derde van de gevallen, tweezijdig in twee derde van de gevallen), de andere helft kampt met andere neurologische gevolgen. We namen aan dat iedereen met 30 t/m 90 dB gehoorverlies (ongeveer drie kwart van alle mensen met gehoorverlies) gehoorhulpmiddelen nodig heeft, en dat iedereen met >90 dB gehoorverlies (een kwart van alle mensen met gehoorverlies) een cochleair implantaat krijgt, in overeenstemming met de RIZIV-voorwaarden voor



terugbetaling.^{19, 21} De kosten voor deze gehoorhulpmiddelen werden geschat op basis van de gegevens van het RIZIV.³⁰ De gemiddelde kost per patiënt bij gehoorverlies werd geschat op €11 619 voor het eerste jaar en €1498 voor de daaropvolgende jaren. De gemiddelde kost per patiënt met andere neurologische gevolgen werd geschat op €35 000 per jaar.³¹

2.6. Levenskwaliteit

We zochten in gepubliceerde en ongepubliceerde literatuur naar gegevens over de impact van pneumokokkenziekte op de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit bij volwassenen. Daarbij gaven we de voorkeur aan onderzoeken waarbij de gezondheidstoestand beschreven werd aan de hand van de EQ-5D, en waarbij de gegevens ingezameld werden in België of in een situatie vergelijkbaar met die van België, en waarbij ze bij voorkeur betrekking hadden op pneumokokkeninfecties, eerder dan op bacteriële infecties in het algemeen.

We vonden geen Belgische gegevens, en daarom werd voor het ramen van de QALY's gebruik gemaakt van de databank met gegevens uit het Franse (niet gepubliceerde) PNEUMOCOST-onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd om de behandelkosten en de gevolgen voor de levenskwaliteit van gehospitaliseerde patiënten met pneumokokkenpneumonie in kaart te brengen. Bij PNEUMOCOST werd de EQ-5D-score geregistreerd van 523 patiënten die tijdens de acute episode gehospitaliseerd werden met al dan niet bacteriële pneumokokkenpneumonie (vooral patiënten ≥ 50 jaar), en dit 1, 3, 6 en 12 maanden na het stellen van de diagnose. Wij gebruikten observatiebevindingen na de ziekenhuisopname die betrekking hadden op een subgroep van 323 patiënten met een laag risico op pneumokokkenziekte. Op basis van deze gegevens konden wij de QALY's na ontslag uit het ziekenhuis inschatten. We berekenden het totale QALY-verlies per ziekte-episode door het verschil te nemen tussen de maandelijkse QoL-schatting van de patiënten en de gemiddelde waarde van levenskwaliteit voor de Franse bevolking per leeftijdsgroep (bevolkingsnormen). Voor de levenskwaliteit van personen die vatbaar zijn voor pneumokokkeninfectie (m.a.w. niet geïnfecteerd met *S. pneumoniae*)

en van personen die een pneumokokkeninfectie hebben overleefd zonder daarbij nadelige gevolgen over te houden, gebruikten we de referentiewaarden voor de Franse bevolking.³²

De uiteindelijke schattingen voor het QALY-verlies per jaar voor patiënten met IPZ en patiënten met niet-IPZ zijn als volgt:

- Voor patiënten van 50 t/m 64 jaar: respectievelijk 0,0203 en 0,0491^f
- Voor patiënten ≥ 65 jaar: respectievelijk 0,1741 en 0,0679

Het onderzoek van Galante et al, weerhouden bij het literatuuronderzoek, werd gebruikt om de levenskwaliteit te schatten van mensen met een ambulante behandelde pneumonie (geraamd op een waarde van 0,508 gedurende 8,5 dagen), en gehoorverlies en neurologische gevolgen (geraamd op respectievelijk 0,635 en 0,319; waarbij wordt aangenomen dat dit van toepassing is voor de rest van het leven).³³ Overeenkomstig de in België geldende richtlijnen voor economische evaluaties³⁴ werd het verlies aan levenskwaliteit bij de mantelzorgers, dat waarschijnlijk niet belangrijk voor onze doelgroepen, niet meegenomen in de evaluatie.

^f Gebaseerd op het geschatte QALY-verlies voor mensen van 0 t/m 64 jaar.



3. HET INDIRECTE EFFECT VAN DE ZUIGELINGENVACCINATIE MET PCV

In België was PCV7 vanaf 2004 verkrijgbaar in de apotheken. Vanaf 2007 werd het opgenomen in het vaccinatieschema voor zuigelingen, om in 2012 vervangen te worden door PCV13 en in 2015-2016 (juli 2015 in de Vlaamse Gemeenschap, en mei 2016 in de Fédération Wallonie-Bruxelles) door PCV10.³⁵ Binnen de EU zorgde het indirecte effect van deze zuigelingenvaccinatie bij ouderen voor een daling van vaccinserotypen en een stijging door niet-vaccinserotypen, via de 'vaccineïnduceerde serotypevervanging'.^{9, 36-39} Onder de invloed van het indirecte effect ontstaat er dus een neerwaartse tendens in het aandeel van IPZ- en CAP-gevallen door PCV13- en PPV23-serotypen dat door vaccinatie voorkomen kan worden.⁴⁰

In drie onderzoeken binnen een vergelijkbare setting werd beschreven welke veranderingen aan IPZ bij ouderen optraden, 4 tot 5 jaar na de invoering van veralgemeende zuigelingenvaccinatie met PCV13. Bij elk onderzoek bleek de globale incidentie van IPZ onder ouderen te zijn gedaald (variërend van -9 tot -25%) ten opzichte van de periode waarin nog gevaccineerd werd met PCV7. Deze lagere incidentie was het gevolg van een geleidelijke daling van het aantal gevallen door PCV7-serotypen en de 6 niet door PCV7 gedekte PCV13-serotypen (PCV13non7), met respectievelijk 68-89% en 20-64%,^{37, 39, 41} en een geleidelijke stijging van het aantal gevallen veroorzaakt door serotypen die niet door PCV13 worden gedekt, die volgens een Europees multicenteronderzoek tot +50% bedroeg (Afbeelding 2).³⁹ Volgens ons literatuuronderzoek kwam vervanging door de niet door PCV7 en PCV13 gedekte serotypen in de EU meer voor dan in de VS.^{36, 39} Een onderzoek uit het VK vond voor IPZ en niet-IPZ een vergelijkbaar indirect effect, bestaande uit een stabilisatie van de incidentie

door de PCV7-serotypen en een gemiddelde jaarlijkse daling van 13% voor de 6 PCV13-serotypen die niet gedekt werden door PCV7.⁴¹

De indirecte effecten van vaccinatie met PCV10 verschillen per land en per periode. In de twee EU-landen waar alleen werd gevaccineerd met PCV10 (Finland en Nederland), werd in de eerste 2-4 jaar na het starten met PCV10 geen daling gezien van de totale incidentie van IPZ onder ouderen.^{42, 43} De geleidelijke daling van het aantal gevallen door PCV10-serotypen werd namelijk gecompenseerd door een snelle stijging van het aantal gevallen door niet-PCV10-serotypen. In Finland werd in 2015, 5 jaar na de invoering van PCV10, zelfs een stijging gezien van de incidentie van IPZ onder ouderen. Deze stijging was te wijten aan een aanhoudende stijging van de serotypen die niet door PCV10 werden gedekt, vooral serotype 19A.⁴⁴ Bij een onderzoek in Nederland werden veranderingen bij niet-invasieve CAP vastgesteld in de eerste 2 jaar nadat was overgegaan op zuigelingenvaccinatie met PCV10. Bij dat onderzoek werd gesteld dat de veranderingen bij IPZ-gevallen kunnen geëxtrapoleerd worden naar gevallen van niet-invasieve CAP.⁴⁵

We konden echter geen onderzoek vinden uit een land met een PCV-zuigelingenvaccinatieverleden, vergelijkbaar met België (d.w.z. eerst vaccinatie met PCV7, dan met PCV13 en vervolgens met PCV10).

Als basis voor parameters omtrent serotypeveranderingen bij IPZ en niet-IPZ na invoering van zuigelingenvaccinatie met PCV, kozen we voor het SpIDnet-project. Dit project omvat 5 EU-landen met een hoge PCV13-vaccinatiegraad onder zuigelingen in 2015 (Frankrijk, Ierland, Schotland, Noorwegen en Denemarken) en geeft informatie over de jaarlijkse veranderingen voor 2010-2015. Hieruit blijkt dat het aantal gevallen door PCV13non7-serotypen jaarlijks met gemiddeld 16% daalt, en dat het aantal gevallen door niet-PCV13-serotypen jaarlijks met gemiddeld 4% stijgt. Omdat bij het zuigelingenvaccinatieschema in België onlangs is overgegaan

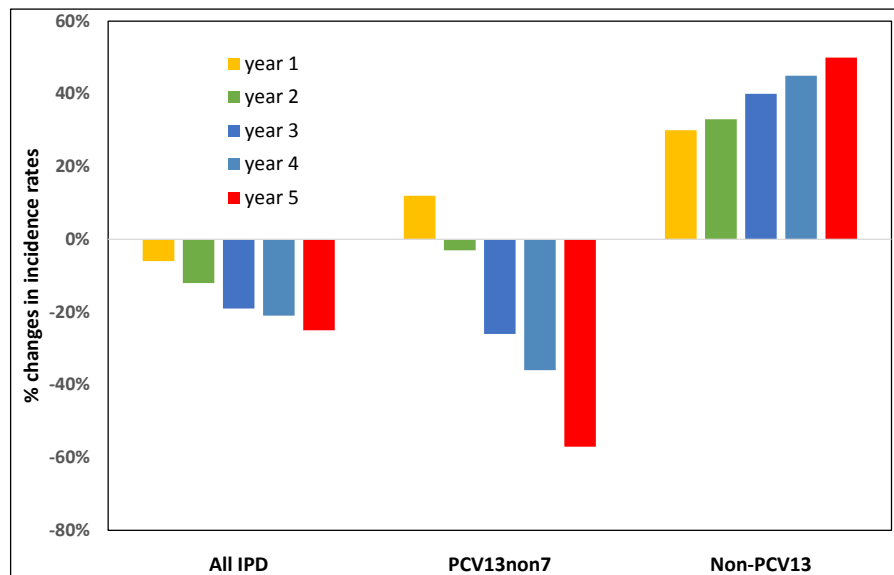
⁹ Vaccineïnduceerde serotypevervanging treedt op wanneer serotypen die door het vaccin worden gedekt steeds minder worden overgedragen en steeds minder ziektegevallen veroorzaken, terwijl serotypen die niet door het vaccin worden gedekt juist meer worden overgedragen en steeds meer

ziektegevallen veroorzaken. De niet door het vaccin gedekte serotypen vervangen dan (doorgaans gedeeltelijk) de wel door het vaccin gedekte serotypen, die een dominante rol speelden toen het vaccin nog niet op grote schaal werd gebruikt.



van PCV13 op PCV10 (nadat de parameters van onze studie al waren bepaald), voerden we een bijkomende gevoeligheidsanalyse uit, om een (snelle of langzame) nieuwe stijging van de totale incidentie van IPZ te simuleren, zoals dat ook het geval was in Finland na de invoering van PCV10.

Abbeelding 2 – Procentuele verandering in de incidentie van IPZ onder ouderen (≥65 jaar) voor elk jaar met PCV13-vaccinatie ten opzichte van de periode met PCV7-vaccinatie, naar serotypegroep, SplDnet-gegevens³⁹



All IPD / IPZ totaal: alle IPZ door om het even welk serotype; PCV13non7: de (extra) serotypen die wel gedekt worden door PCV13, maar niet door PCV7, dus serotype 1, 3, 5, 6A, 7F en 19A; non-PCV13 / niet-PCV13: serotypen die niet gedekt worden door PCV13.

4. PNEUMOKOKKENVACCINS

Tabel 5 geeft een overzicht van de belangrijkste kenmerken van de twee pneumokokkenvaccins die in België aanbevolen zijn voor gebruik bij alle ouderen ≥65 jaar en voor volwassenen met chronische aandoeningen. De onderstaande paragrafen gaan verder in op deze kenmerken. Tussen 1993 en 2013 adviseerde de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie met PPV23 voor alle ouderen van meer dan 60 jaar, ongeacht of zij een onderliggende aandoening hadden.⁴⁶ Ondanks dit advies is de PPV23-vaccinatiegraad altijd laag geweest bij deze groep, en tussen 2004 en 2013 leek de vaccinatiegraad bij mensen van 65-80 jaar zelfs af te nemen.⁴⁷ Op dit moment adviseert de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie met PCV13, gevolgd door PPV23 voor alle gezonde volwassenen van 65 t/m 85 jaar, voor volwassenen van 19 t/m 85 jaar met een grote kans op pneumokokkenziekte, en voor volwassenen van 50 t/m 85 jaar met comorbiditeit (Tabel 5).⁴⁸ Deze twee vaccins worden niet terugbetaald of gefinancierd door de overheid.


Tabel 5 – De kenmerken van de twee voor ouderen geïndiceerde pneumokokkenvaccins

Kenmerk	23-valent polysaccharidevaccin oftewel PPV23	13-valent conjugaatvaccin oftewel PCV13
Merksnaam, fabrikant	Pneumovax 23, Sanofi Pasteur MSD	Prevenar 13, Pfizer
Toegelaten indicaties bij volwassenen volgens de productinformatie van het Europees Geneesmiddelenbureau (datum)	Actieve immunisatie tegen infectie door pneumokokkenserotypen in het vaccin vervat. Het vaccin is geïndiceerd voor gebruik bij personen van 2 jaar of ouder, bij wie een verhoogd risico op morbiditeit of mortaliteit bestaat als gevolg van infectie veroorzaakt door deze pneumokokkenserotypen (laatste herziening in 2015).	Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve infecties en pneumonie door <i>Streptococcus pneumoniae</i> bij volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen (2015)
Door het vaccin gedekte serotypen (vetgedrukt: niet door het andere vaccin gedekte serotypen)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7 F, 8, 9N, 9 V, 10A, 11A, 12 F, 14, 15B, 17 F, 18C, 19A, 19 F, 20, 22 F, 23 F, 33 F	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7 F, 9 V, 14, 18C, 19A, 19 F, 23 F
Verkoopprijs in België³⁵	€31,93 per dosis*	€74,55 per dosis
Vaccinatiegraad (2013)	50 t/m 64 jaar: 3,6% 65 t/m 84 jaar: 10,0% ≥ 85 jaar: 11,2%	Geen gegevens beschikbaar voor 2013
% IPZ-gevallen door vaccinserotypen (2015)	66%	25%
In België aanbevolen vaccinatieschema (HGR/CSS, 2014)⁴⁸	<p>1. <i>Volwassenen van 19 t/m 85 jaar met een grote kans op infectie met pneumokokken:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primovaccinatie met PCV13 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken • Voor mensen die eerder gevaccineerd zijn met PPV23: een enkele vaccinatie met PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23-dosis • Hervaccinatie met PPV23 elke 5 jaar <p>2. <i>Volwassenen van 50 t/m 85 jaar met comorbiditeit, en gezonde volwassenen van 65 t/m 85 jaar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primovaccinatie met PCV13 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken • Voor mensen die eerder gevaccineerd zijn met PPV23: een enkele vaccinatie met PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23-dosis • Boostervaccinatie: te beoordelen na 5 jaar, op basis van aanvullende en epidemiologische gegevens <p>3. <i>Volwassenen >85 jaar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • De arts kan geval per geval beslissen om een persoon ouder dan 85 jaar volgens het (bovenstaande) aanbevolen vaccinatieschema te vaccineren. Hij evalueert hierbij het gevaar om een pneumokokkeninfectie te ontwikkelen en de immunrespons op het vaccin die bij de patiënt wordt waargenomen, 	

* De 2015 prijs (€28,46 per dosis) was gebruikt in deze studie (begonnen in 2015).



4.1. Doeltreffendheid van de vaccins

Er zijn geen onderzoeken waarbij de twee vaccins met elkaar vergeleken werden wat betreft hun direct effect op klinische manifestaties bij pneumokokkeninfectie.

4.1.1. De doeltreffendheid van PCV13

Het Nederlandse klinische onderzoek CAPITA volgde 84 496 personen van ≥ 65 jaar gedurende 4 jaar (van 2008 tot 2013) en berekende de doeltreffendheid van PCV13 tegen invasieve en niet-invasieve infecties.²⁸ De deelnemers aan dit onderzoek waren echter niet geheel representatief voor de algemene bevolking. De onderzoekspopulatie was namelijk relatief jong, bevatte relatief weinig vrouwen, vertoonde geen instabiele comorbiditeit of immunodeficiëntie, en slechts 3,5% was 85 jaar of ouder.⁴⁹ In de gemodificeerde intention-to-treatanalyse (mITT-analyse) werden 82 deelnemers meegenomen bij wie immuundeficiëntie of immuunsuppressie optrad voordat zij ziek werden, maar deze deelnemers werden niet meegenomen in de per-protocolanalyse (PP-analyse).

De werkzaamheid tegen alle vormen van IPZ samen en tegen alle vormen van CAP door pneumokokken bleek (statistisch) significant te zijn, met respectievelijk 48,5% en 22,4%. De werkzaamheid tegen niet-invasieve CAP was met 17,4% niet significant (mITT-analyse, Tabel 6). Zoals verwacht bleek de werkzaamheid tegen ziekten veroorzaakt door vaccinserotypen systematisch hoger te zijn dan de werkzaamheid tegen ziekten door ongeacht welk serotype. De geschatte werkzaamheid tegen IPZ was gebaseerd op slechts een klein aantal IPZ-gevallen. Het aantal gevallen van IPZ door vaccinserotypen was bijv. 8 in de vaccingroep en 33 in de placebogroep.

Afgezien van een kleinschalig onderzoek dat tijdens een congres werd gepresenteerd, werd er tot juli 2016 geen enkele studie over de doeltreffendheid op het terrein ("effectiviteit") gepubliceerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van PCV13 tegen pneumokokkenpneumonie in de ambulante setting.

Tabel 6 – Doeltreffendheid van PCV13 tegen pneumokokkenziekte bij ouderen, naar klinisch syndroom voor een eerste episode²⁹

	VE (95%-BI) tegen alle serotypen samen	VE (95%-BI) tegen vaccinserotypen
Invasieve pneumokokkenziekte	mITT: 48,5% (20,9 tot 67,0) PP: 51,8% (22,4 tot 70,7)	mITT: 75,8% (46,5 tot 90,3) PP: 75,0% (41,4 tot 90,8)
CAP met welke oorzaak dan ook	mITT: 5,1% (-5,1 tot 14,2)	Niet beschikbaar
CAP door pneumokokken	mITT: 22,4% (2,3 tot 38,5) PP: 30,6% (9,8 tot 46,7)	mITT: 37,7% (14,3 tot 55,1) PP: 45,6% (21,8 tot 62,5)
Niet-invasieve CAP door pneumokokken	mITT: 17,4% (-10,2 tot 38,2) PP: 24,1% (-5,7 tot 45,8)	mITT: 41,1% (12,7 tot 60,7) PP: 45,0% (14,2 tot 65,3)

CAP: buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie ('community acquired pneumonia'); mITT: gemodificeerde intention-to-treatanalyse, met inbegrip van alle bevestigde gevallen van IPZ die minstens 14 dagen na de vaccinatie optraden en waarin ook de deelnemers werden meegenomen bij wie immuundeficiëntie of immuunsuppressie optrad voordat zij ziek werden; PP: per-protocolanalyse; VE: vaccineffectiviteit/-werkzaamheid.

Nadere analyse van de gegevens uit CAPITA liet zien dat de werkzaamheid tegen door vaccinserotypen veroorzaakte ziekte (IPZ/CAP) significant afnam naarmate de leeftijd op het moment van vaccineren hoger was (mITT-analyse: hazardratio 1,057; 95%-BI 1,008–1,109), en dat bij vaccinatie van deelnemers ouder dan 85 jaar helemaal geen werkzaamheid meer kon worden aangetoond.⁵⁰



4.1.2. De doeltreffendheid (op het terrein: effectiviteit) van PPV23

De recente meta-analyses van klinische studies werden niet weerhouden in ons literatuuroverzicht omdat ze ofwel studies samen namen die zeer verschillend waren wat betreft soorten vaccins (van 2-valent tot 23-valent), leeftijd en uitkomsten voor IPZ en/of veel oude studies includeerden en/of de studies in zeer verschillende omstandigheden en populaties waren uitgevoerd. In de geselecteerde observationele studies bleek de effectiviteit van PPV23 tegen IPZ te variëren van 24% tot 39%.⁵¹⁻⁵⁴ Onderzoeken met een patiënt-controleopzet toonden systematisch hogere effectiviteitspercentages aan ($\geq 70\%$).^{55, 56} Onder deelnemers ≥ 85 jaar bleek de effectiviteit niet significant te zijn. De effectiviteit van het vaccin bij gezonde volwassenen was (niet-significant) hoger dan de geschatte effectiviteit bij immuungecompromitteerde deelnemers. Bij deze laatstgenoemde groep was de gevonden effectiviteit laag en niet significant (behalve bij één onderzoek).

Als basis voor onze parameters kozen we het onderzoek van Andrews et al.⁵¹ Dat was opgezet als een indirect cohortonderzoek, had als voordeel dat gecontroleerd werd voor vertekening bij het selecteren van patiënten en controlepersonen, en dat deze patiënten en controlepersonen gematcht waren op basis van risicofactoren, leeftijd en perioden. Dankzij de grote steekproefomvang kon bij het beoordelen van de vaccineffectiviteit worden gestratificeerd op basis van leeftijdsgroep en de tijd sinds vaccinatie. Het onderzoek werd verder verricht in Engeland en Wales, waardoor de omstandigheden van de pneumokokkenepidemiologie en het vaccinatieverleden zeer vergelijkbaar waren met die in België. Het volledige literatuuronderzoek is te vinden in het wetenschappelijk rapport. De vaccineffectiviteit tegen IPZ door PPV23-serotypen bedroeg globaal 24% en was daarmee significant (alle leeftijds- en risicogroepen samen, zie Tabel 7), maar nam af met de leeftijd en was niet meer significant bij deelnemers ≥ 85 jaar. Deze waarde is conservatief geschat, de meeste recente observationele studies en meta-analyses tonen hogere effectiviteit.^h

^h Bijvoorbeeld, de laatste Cochrane meta-analyse (Moberley et al) toont een schatting voor vaccinefficaciteit van 74% tegen IPZ.

Tabel 7 – Doeltreffendheid van PPV23 tegen IPZ door PPV23-serotypen, naar leeftijd op het moment van diagnose en naar risicogroep volgens Andrews et al⁵¹

Risicogroep/leeftijdsgroep (leeftijd ten tijde van de diagnose)	Vaccindoeltreffendheid [#]			Alle leeftijden
	65 t/m 74 jaar	75 t/m 84 jaar	≥ 85 jaar	
Aantal patiënten / controlepersonen	369/343	523/524	378/405	1270/1272
Alle deelnemers	28% (1 tot 47)	25% (3 tot 43)	18% (-11 tot 39)	24% (10 tot 36)
Geen risico	56% (24 tot 75)	27% (-16 tot 52)	14% (-40 tot 47)	34% (12 tot 50)
Immuuncompetent met hoog risico	21% (-46 tot 57)	23% (-23 tot 52)	11% (-51 tot 48)	20% (-9 tot 41)
Immuun-gecompromitteerd	-17% (-96 tot 31)	38% (3 tot 43)	35% (-15 tot 64)	22% (-5 tot 42)

[#]: Bruto schattingen (met matching op basis van leeftijd en ziektejaar) omdat de gecorrigeerde en ongecorrigeerde schattingen vergelijkbaar waren.

Het literatuuronderzoek leverde drie onderzoeken op waarbij gekeken was naar het effect van PPV23 op CAP. De doeltreffendheid tegen alle vormen van CAP door pneumokokken onder deelnemers ≥ 65 jaar varieerde van 32% tot 53%, en was bij patiënt-controleonderzoeken opnieuw hoger dan bij cohortonderzoeken (respectievelijk 37-53% en 32%, een niet-significant verschil).^{11, 57, 58} De doeltreffendheid tegen bacteriële CAP door pneumokokken was systematisch hoger dan de effectiviteit tegen niet-bacteriële CAP, al overlaptten de 95%-BI's. De leeftijdsgebonden verschillen in vaccindoeltreffendheid waren heteroog over de verschillende studies.



Geen enkele studie werd door ons goed genoeg gevonden om doeltreffendheidsparameters tegen CAP door pneumokokken te leveren. De gevonden waarden varieerden aanzienlijk per onderzoeksopzet en setting. Wij gaven de voorkeur aan cohortonderzoeken, wegens de waarschijnlijke overschatting van de vaccindoeltreffendheid bij patiëntcontroleonderzoeken en omdat de cohortmethodologie betrouwbaarder is. Bij het meest volledige en recente cohortonderzoek, van Ochoa-Gondar et al, werd bij de hoofdanalyse de blootstelling van patiënten echter op een afwijkende manier gedefinieerd (patiënten werden alleen geacht gevaccineerd te zijn als zij binnen 5 jaar voor het begin van hun deelname waren gevaccineerd; als hun laatste vaccinatie meer dan 5 jaar geleden was, werden zij als ongevaccineerd aangemerkt).¹¹ Aangezien bij deze drie analyses de verhouding tussen de vaccinwerkzaamheid tegen niet-bacteriële CAP en de vaccinwerkzaamheid tegen bacteriële CAP redelijk vergelijkbaar was, namelijk 0,55 tot 0,77, hebben we deze waarden toegepast op de vaccindoeltreffendheid tegen IPZ (we hanteerden 55% voor de basisanalyse en 77% voor de univariate gevoeligheidsanalyse).

Ofschoon er enkele grootschalige onderzoeken voorhanden waren, duidde geen enkele studie op een significante effectiviteit van PPV23 tegen pneumonie door welke oorzaak dan ook bij mensen die ambulante zorg kregen of gehospitaliseerd werden.^{11, 59}

Er zijn nog geen doeltreffendheidsgegevens beschikbaar over vaccinatieschema's waarbij PCV13 gecombineerd wordt met daaropvolgende vaccinatie met PPV23.

4.1.3. De beschermingsduur

De duur van het beschermende effect van PCV13 na 4 jaar CAPITA-onderzoek is onbekend. Er zijn geen werkzaamheidsschattingen beschikbaar voor verschillende perioden na vaccinatie, maar volgens de auteurs hield de werkzaamheid gedurende de duur van het onderzoek aan, zonder tekenen van teruglopende bescherming.²⁸ In een ongepubliceerde post-hocanalyse liet de werkzaamheid per gecumuleerde tijdperiode (tot 5 jaar) na het moment van vaccinatie geen duidelijke afname zien.⁶⁰ Bij een immunogeniciteitsonderzoek werd gekeken naar de 5 jaar durende periode nadat volwassenen ≥ 50 jaar hun eerste vaccinatie met PCV13 hadden

gekregen. In de groep bleken de beschermende immunologische markers (OPA GMT) na 5 jaar voor elk vaccinserotype duidelijk te zijn teruggelopen, tot titerniveaus die 4 tot 20 keer lager waren dan aanvankelijk het geval was.⁶¹

Voor ons model gingen we uit van een bescherming van 5 jaar na vaccinatie met PCV13, zoals gerapporteerd door het CAPITA onderzoek. We namen aan dat de immuniteit na deze periode terugloopt volgens een logistische functie waarbij de werkzaamheid 10 jaar na vaccinatie een niveau bereikt dat overeenkomt met 50% van de aanvankelijke vaccinwerkzaamheid. Bij het modelleren hebben we ook enkele variaties doorgerekend ten aanzien van de duur van de volledige bescherming en het tempo waarmee het beschermende effect terugloopt. We zijn voor IPZ en niet-invasieve CAP uitgegaan van dezelfde functie voor het teruglopende effect.

De duur van het beschermende effect van PPV23 werd geëvalueerd in 4 onderzoeken waarbij na vaccinatie de werkzaamheid van het vaccin tegen IPZ werd gemeten.⁵¹⁻⁵⁴ Bij 3 onderzoeken nam de werkzaamheid van het vaccin na verloop van tijd af; de geschatte werkzaamheid tegen IPZ was het hoogst in de eerste 2 jaar, lager maar nog wel significant in de 2-5 jaar na vaccinatie, en niet meer significant na 5 jaar (behalve bij 1 onderzoek).⁵¹⁻⁵³ Bij geen van de onderzoeken naar het effect van PPV23 op CAP door pneumokokken vond bij de beoordeling van de werkzaamheid van het virus stratificatie plaats op basis van de tijd sinds vaccinatie. Bij het cohortonderzoek van Ochoa-Gondar werden voor de vaccinwerkzaamheid tegen pneumokokkenuitkomsten echter wel hogere puntschattingen gevonden voor de degenen die in de 5 jaar voorafgaand aan deelname waren gevaccineerd dan voor degenen die op welk moment dan ook waren gevaccineerd.¹¹ De betrouwbaarheidsintervallen waren echter breed en overlaptten elkaar.

In ons model zijn we voor PPV23 bij mensen van 65 t/m 84 jaar, in overeenstemming met Andrews et al, uitgegaan van een 2 jaar durend onveranderlijk beschermend effect van 56% (95%-BI 40 tot 68), gevolgd door een periode van 3 jaar waarin het initieel beschermende effect van het vaccin exponentieel terugloopt met 15%. De beschermingsduur PPV23 werd gemoduleerd tussen 2 en 5 jaar tijdens de sensibiliteitsanalyse. We



hebben opnieuw voor IPZ en niet-invasieve CAP dezelfde functie voor het teruglopende effect aangehouden.

4.1.4. *Vergelijking van het beschermende effect van PCV13 en PPV23*

In het algemeen lijkt PCV13 meer bescherming tegen IPZ te bieden dan PPV23: de mate van bescherming door PCV13 tegen IPZ door PCV13-serotypen bedroeg 76%, terwijl de bescherming van PPV23 tegen IPZ door PPV23-serotypen beperkt was tot 24% in Andrews et al (Tabel 6 en Tabel 7), of van 29% tot 77% varieerde bij de andere studies naar de werkzaamheid van PPV23. Het verschil in werkzaamheid tegen CAP door pneumokokken is vanwege overlappende 95%-BI's lastig te bepalen. Wel leverde PCV13 geen hogere puntschatters op: de werkzaamheid tegen CAP door pneumokokken bedroeg volgens CAPITA 22,4% voor PCV13 (significant), volgens Ochoa-Gondar et al 32% voor PPV23 (niet significant), en volgens andere door onderzoeken 37-53% voor PPV23 (significant). De gevonden werkzaamheid tegen bacteriële CAP door pneumokokken (alle serotypen) bedroeg 48,5% voor PCV13 en 44-66% voor PPV23. Verder bleek de werkzaamheid tegen niet-bacteriële CAP voor PCV13 en PPV23 respectievelijk 17,4% en 29-42% te bedragen. Bij het vergelijken van de onderzoeken moeten we wel voorzichtig zijn, want de onderzoeken hadden een verschillende onderzoekspopulatie, methodologische analyse en proportie van gevallen beschermd voor de vaccins serotypes. Bij het onderzoek CAPITA werden de studiedeelnemers gedurende maximaal 5 jaar opgevolgd. Daarnaast heeft dat onderzoek enkele belangrijke pluspunten en beperkingen doordat het een gerandomiseerd onderzoek betrof waarbij specifieke inclusiecriteria werden gehanteerd (slechts 3,5% van de deelnemers was ouder dan 85 jaar en geen van de deelnemers was bij aanvang van de deelname immuungecompromiteerd). Onderzoeken naar de terreindoelstreffendheid (effectiviteit) van PPV23 hadden daarentegen betrekking op langere postvaccinatieperioden en op alle mogelijke types van patiënten, van wie een aanzienlijk deel immuungecompromiteerd en/of 85 jaar of ouder was. Door deze factoren kan al vooraf aangenomen worden dat de effectiviteit van PPV23 lager zal uitvallen dan die van PCV13. De meeste onderzoeken naar de effectiviteit van PPV23 leveren echter minder betrouwbare schattingen op dan kan verwacht worden bij een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek zoals

CAPITA, vanwege hun onderzoeksopzet. Een onderlinge vergelijking van de vaccins wordt nog verder bemoeilijkt doordat er geen vergelijkbare onderzoeksgroepen en follow-upperiodes zijn gebruikt. Bij CAPITA werden de schattingen voor de verschillende IPZ- en CAP door pneumokokken-uitkomsten namelijk niet gestratificeerd naar leeftijd en tijd. Wat betreft doeltreffendheid tegen IPZ is het aandeel van de gevallen beschermd tegen PPV23-serotypen ook groter dan het aandeel gevallen beschermd tegen PCV13-serotypen. Onder invloed van de voorheen algemeen toegepaste vaccinatie van zuigelingen met PCV7 en PCV13 is dit verschil door de jaren heen nog toegenomen. Verwacht wordt dat een dergelijke ontwikkeling zich zal blijven doorzetten bij de huidige vaccinatie met PCV10 en bij eventuele toekomstige zuigelingenvaccinatie met andere, nog meer verschillende serotypen dekkende PCV-vaccins. Vanwege de grote onzekerheid rondom de vaccinwerkzaamheid tegen niet-IPZ, hebben we drie verschillende berekeningen van "basissituaties" uitgewerkt voor de vaccindoeltreffendheid (zie rubriek methoden).

4.2. *De veiligheid van de vaccins*

De frequentie van de plaatselijke reacties en systemische bijwerkingen na vaccinatie per leeftijdsgroep was voor PPV23 en PCV13 vergelijkbaar.^{28, 62-65} Plaatselijke reacties op de injectieplaats werden gemeld bij 35-50% van de gevaccineerden ≥ 65 jaar; deze reacties bestonden hoofdzakelijk uit lichte bijwerkingen (pijn, erytheem, zwelling) en verdwenen meestal binnen 2-5 dagen na de vaccinatie.^{28, 66} Vaccingerelateerde systemische ongewenste reacties deden zich voor bij 20-35% van de gevaccineerden ≥ 50 jaar. De meest voorkomende waren asthenie/vermoeidheid, myalgie en hoofdpijn. De frequentie van nieuw recent gediagnosticeerde chronische aandoeningen, ernstige bijwerkingen en sterfgevallen zijn voor beide vaccins niet opvallend verschillend tussen de vaccinatiegroep en de placebogroep. Er werden geen ernstige vaccingerelateerde bijwerkingen gemeld. Bij beide vaccins was de frequentie van ongewenste reacties onder ouderen (>65 jaar) lager dan bij jongere volwassenen.

Bij eerdere onderzoeken was de frequentie van reacties op de injectieplaats na hervaccinatie met PPV23 hoger dan na primaire vaccinatie.⁶⁷ Het waren echter lichte reacties die binnen de 5 dagen verdwenen waren, en recentere onderzoeken onder oudere volwassenen wijzen erop dat een tweede



vaccinatie die minstens 5 jaar na de eerste vaccinatie plaatsvindt, goed verdragen wordt.

Bij één onderzoek ontstonden er na toediening van PCV13 gevolgd door PPV23 lichte plaatselijke reacties. De frequentie waarmee deze optraden was lager dan onder deelnemers die 2 doses PPV23 hadden gekregen, maar doorgaans wel hoger dan bij deelnemers die slechts 1 dosis PCV13 hadden gekregen.⁶⁸ Bij 5% van de deelnemers werd lichte koorts (<38,5 °C) vastgesteld. Ernstige koorts werd niet gemeld. De frequentie van andere systemische reacties was niet merkbaar hoger dan onder deelnemers die slechts 1 dosis PCV13 hadden gekregen.

We hebben niet gekeken naar een verlies van levenskwaliteit door vaccingereleerde bijwerkingen.

4.3. Vaccinatiegraad

Omdat het gebruik van PCV13 pas recent in de vaccinatieaanbevelingen is opgenomen, zijn er nog geen gegevens bekend over de daadwerkelijke toepassing van PCV13 bij volwassenen. Uit de Gezondheidsenquête blijkt dat de PPV23-vaccinatiegraad in de meeste leeftijdsgroepen >60 jaar is teruggelopen tussen 2004 en 2013. Het aandeel dat in de voorgaande 5 jaar was gevaccineerd met PPV23 bedroeg in 2013 3,6% (2,5-4,8) voor personen van 50 t/m 64 jaar, 10,0% (8,1-11,9) voor personen van 65 t/m 84 jaar, en 11,2% (6,1-16,3) voor personen ≥85 jaar.⁴⁷

4.4. Kost van het vaccin en de vaccinatie

Op basis van het oordeel van experts worden de kosten van een vaccintoediening geschat op de helft van de kosten voor een huisartsenconsult (€23,32/2). Daarbij wordt aangenomen dat de helft van de gevaccineerden in de doelgroefleeftijd van 50 jaar of ouder het bezoek aan de vaccinerend arts aangrijpt om deze arts ook te raadplegen voor andere gezondheidskwesties (bijv. vaccinatie tegen griep), en niet hoeft bij te betalen voor de vaccinatie met het pneumokokkenvaccin. De vaccinkosten per dosis hebben we gebaseerd op de verkoopprijs in 2015 in België (Tabel 5).³⁵

5. METHODEN VOOR DE ECONOMISCHE EVALUATIE

5.1. Model en analytische benadering

We ontwikkelden een statisch, gesloten, volgens leeftijd gestructureerd model, dat meerdere cohorten modeliseert en dat vervolgens werd toegepast op de Belgische populatie van 50 jaar en ouder. Aangezien 50-plussers niet de voornaamste overbrengers van pneumokokkeninfecties zijn (de voornaamste overbrengers zijn immers kinderen), zal het groepsimmunitateffect door de lage vaccinatiegraad van deze leeftijdsgroep waarschijnlijk te verwaarlozen zijn.⁶⁹ Door bij deze analyse een statisch model te gebruiken, wordt het effect van groepsimmunitateit genegeerd. Hierdoor kunnen de gunstige effecten van vaccinatie enigszins onderschat worden, wat betekent dat onze analyse op dit punt conservatief is. Alle cohorten van meer dan 50 jaar worden tegelijk gevolgd vanaf het moment van vaccinatie tot aan het moment dat de laatste nog in leven zijnde persoon van het jongste leeftijdscohort overlijdt. De omvang van de cohorten door de tijd heen wordt gebaseerd op standaard demografische gegevens, waaronder de leeftijdsspecifieke sterfte, ongeacht oorzaak en levensverwachting.

Het gebruikte vaccin (PCV13, PPV23 of allebei), het moment van vaccinatie en het toegepaste scenario voor de duur en de afname van het geïnduceerde beschermende effect bepalen de vaccindoeltreffendheid in elk leeftijdsspecifiek cohort tijdens de jaren na de vaccinatie, voor IPZ en niet-IPZ.

Door de grote onzekerheid over de werkzaamheid van beide vaccins tegen niet-IPZ, hebben we analyses verricht voor drie verschillende basissituaties. De eerste situatie gaat ervan uit dat PPV23 en PCV13 een aanvankelijke (volledig geparametriseerde) werkzaamheid tegen niet-IPZ hebben. De tweede situatie gaat ervan uit dat uitsluitend PPV23 niet werkzaam is tegen niet-IPZ (hierbij wordt aangenomen dat de werkzaamheid van PPV23 tegen niet-IPZ met zekerheid 0% bedraagt). De derde situatie gaat ervan uit dat PPV23 én PCV13 niet werkzaam zijn tegen niet-IPZ (wat wel zeer onwaarschijnlijk is).



Met behulp van een 'serotypeverschuivingsmodule' simuleren we de invloed van kindervaccinatie (het indirecte effect of groepsimmunitateffect) en de tendensen over tijd in de relatieve verdeling van de verschillende serotypen bij volwassenen. Deze module berekent een correctiefactor voor zowel de jaarlijkse daling van de incidentie van PCV13-serotypen als de stijging van de incidentie van niet-PCV13-serotypen. Voor invasieve en niet-invasieve infectie wordt dezelfde correctiefactor gehanteerd want op grond van de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens zijn er geen aanwijzingen dat het indirecte effect verschillend is voor invasieve en niet-invasieve infectie. Omdat in de periode 2015-2016 bij de zuigelingenvaccinatie werd overgegaan op het gebruik van PCV10, verkennen we ook enkele scenario's waarbij zich ten gevolge van deze verandering opnieuw een stijging voordoet in de incidentie van PCV13-serotypen die niet gedekt worden door PCV10 ("relapse" genoemd). Deze scenario's hebben als doel om de terugkeer van PCV13 serotypen na te bootsen, waarvoor de PCV10 zuigelingenvaccinatie aan volwassenen niet voldoende indirecte bescherming biedt, zoals vastgesteld werd bij serotype 19A in Finland.

De vaccinatiegraad, de vaccinwerkzaamheid en de evolutie in de serotypen-verhoudingen bepalen samen de populatie in elke cohort, voor elke leeftijd in jaren, die vatbaar is voor invasieve of niet-invasieve pneumokokkenziekte. Op deze vatbare personen worden de jaarlijkse incidentiepercentages voor de verschillende ziektecategorieën toegepast, per leeftijdsgroep en per serotype. We houden ook rekening met de mogelijke langetermijngevolgen van meningitis (gehoorverlies of neurologische gevolgen).

De belangrijkste uitkomst van de kosteneffectiviteitsanalyse is de incrementele-kosteneffectiviteitsratio (ICER). Tenzij anders aangegeven verwijst deze parameter in dit rapport naar de directe incrementele kosten per gewonnen QALY. De invloed op de gezondheidstoestand wordt, net als de analyse van de budgettaire invloed, eveneens opgegeven. Als tijdshorizon voor de simulaties wordt de resterende levensduur voor de

cohorten aangehouden. Toekomstige levensjaren die verloren gaan door aan pneumokokken gerelateerde sterfte hebben we verdisconteerd aan een jaarlijks percentage van 1,5%, en toekomstige kosten hebben we verdisconteerd tegen een jaarlijks percentage van 3%.³⁴

Deze en andere standaard methodologische keuzes zijn conform de Belgische richtlijnen.³⁴

Alle kosten worden weergegeven in euro en gelden voor het jaar 2015.

5.2. Aanpak van onzekerheden

Om de parameteronzekerheid voor de ICER's in kaart te brengen, verrichtten we 1000 steekproeftrekkingen volgens de Monte-Carlomethode (probabilistische gevoeligheidsanalyse of PSA, afgeleid van 'probabilistic sensitivity analysis'). De resultaten werden samengevat aan de hand van hun gemiddelden en medianen en overeenkomend 95%-onzekerheidsinterval en zijn beschikbaar voor een grote serie van uiteenlopende univariate en multivariate gevoeligheidsanalyses om de niet-geparametriseerde onzekerheid toe te lichten (voor meer details verwijzen we naar het wetenschappelijk rapport).

Daarnaast hebben we aanvaardbaarheidsgrenzen voor de doeltreffendheid ('cost-effectiveness acceptability frontiers', CEAF's) en kostendoelmatigheids-assenkruisen ('cost-effectiveness planes' of 'CE planes', zie het wetenschappelijk rapport) vastgelegd.

Het voordeel van CEAF's is dat ze parameteronzekerheden met betrekking tot de ICER's inzichtelijk kunnen maken ten aanzien van uiteenlopende niveaus van betalingsbereidheid ('willingness to pay', WTP).ⁱ

ⁱ De « willingness to pay » voor een QALY is het maximale bedrag dat de maatschappij bereid is te betalen voor een bijkomend levensjaar in goede gezondheid.



5.3. De te vergelijken vaccinatiestrategieën

De vaccinatiestrategieën werden bepaald in overleg met het expertencomité dat deze studie begeleidde en het vaccinatiesubcomité van de Belgische Hoge Gezondheidsraad (Tabel 8). De vaccinatiegraden voor de vaccinatiestrategieën (2 t/m 7) hebben we gebaseerd op de leeftijdsspecifieke influenzavaccinatiegraad. Op grond van het expertenoordeel over de medische praktijk binnen de eerstelijnszorg, gingen we voor ouderen van ≥ 85 jaar uit van een lagere vaccinatiegraad.

De strategieën in Tabel 8 zijn met elkaar vergeleken, om te kunnen nagaan welke strategie de grootste kans heeft om het meest kosteneffectief te zijn bij een bepaald bedrag dat men voor een QALY wil betalen (uitgedrukt in CEAf's). De vaccinatiedekkingsgraden gelden voor de doelgroep als geheel, dus zonder specificatie naar risicogroep, en voor nog niet eerder gevaccineerde personen. Deze vaccinatiegraden zijn gebaseerd op de Gezondheidsenquête uit 2013 en op andere recente studies over vaccinatiedekkingsgraden (bijv. voor de griepvaccinatie).⁴⁷

Tabel 8 – Vaccinatiestrategieën bepaald op basis van de vaccinkeuze, het vaccinatieschema en de vaccinatiegraad bij verschillende leeftijdsgroepen

Vergeleken vaccinatiestrategieën	50 t/m 64 jaar	65 t/m 74 jaar	75 t/m 84 jaar	≥ 85 jaar
(1) <i>Referentiestrategie: "huidige situatie"</i> : PPV23 met huidige vaccinatiegraad ^a	0,7% PPV23	2.0% PPV23	2.0% PPV23	2.2% PPV23
(2) Een enkele dosis PPV23 met hogere vaccinatiegraad, vergeleken met optie (1): "PPV23"	25% PPV23	50% PPV23	60% PPV23	40% PPV23
(3) Een enkele dosis PCV13, vergeleken met optie (1): "PCV13"	25% PCV13	50% PCV13	60% PCV13	40% PCV13
(4) Een dosis PCV13 gevolgd door een dosis PPV23 in hetzelfde jaar, vergeleken met optie (1), (2) en (3): "PPV23+PCV13"	25% PCV13, 25% PPV23	50% PCV13, 50% PPV23	60% PCV13, 60% PPV23	40% PCV13, 40% PPV23
(5) Zoals bij (2) maar dan met eenmalige hervaccinatie met PPV23 na 5 jaar, vergeleken met optie (2): "PPV23+ PPV23-hervaccinatie"	15% hervaccinatie	25% hervaccinatie	25% hervaccinatie	20% hervaccinatie
(6) Zoals bij (3) maar dan met eenmalige hervaccinatie met PCV13 na 5 jaar, vergeleken met optie (3): "PCV13+ PCV13-hervaccinatie"	15% hervaccinatie	25% hervaccinatie	25% hervaccinatie	20% hervaccinatie
(7) Zoals bij (4) maar dan met eenmalige hervaccinatie met PPV23 na 5 jaar, vergeleken met optie (4): "PPV23+PCV13+ PPV23-hervaccinatie"	15% hervaccinatie	25% hervaccinatie	25% hervaccinatie	20% hervaccinatie

^a 'Huidige vaccinatiegraad': wordt in deze analyse gedefinieerd als een enkele dosis PPV23 met dezelfde lage vaccinatiedekkingsgraad als vastgesteld in 2013. De vaccinatiegraden voor strategie (1) zijn de graden in de voorgaande 5 jaar (zie rubriek 4.3), gedeeld door 5. De vooropgestelde vaccinatiedekkingsgraden bij opties 2 t/m 7 worden enkel haalbaar geacht indien deze vaccinatieschema's financieel ondersteund zouden worden (waardoor de vaccinatiegraad hoger zal uitvallen).



5.4. Overzicht van de parameters in het model

Tabel 9 bevat een overzicht van de in het model gebruikte parameters, de bronnen waaruit ze afkomstig zijn, en het hoofdstuk waarin ze besproken worden.

Tabel 9 – Overzicht van aannames en in het model ingevoerde parameterwaarden

Parameter	Waarde en spreiding	Bron/referentie	Hoofdstuk met beschrijving
<i>Vaccinparameters</i>			
Huidige vaccinatiegraad (2013)	Per leeftijdsgroep variërend van 1% tot 20% (Tabel 8)	Gezondheidsenquête ⁴⁷	4.3. Vaccinatiegraad
Beoogde vaccinatiegraad (voor nieuwe, nog niet gevaccineerde gevallen)	Zie Tabel 8	Deskundigencomité	Tabel 8 in rubriek 5.3 De te vergelijken vaccinatiestrategieën
Werkzaamheid van PCV13 tegen vaccinserotypen	1. Aanvankelijke VE (≤ 5 jaar), 50 t/m 84 jaar: - IPZ: 75,8% (46,5%-90,3%) - Niet-invasieve CAP: 41,1% (12,7%-62%) 2. Terugloop: onveranderd beschermend effect gedurende 5 jaar, gevolgd door afname volgens een logistische functie tot een niveau van 50% van de aanvankelijke VE na 10 jaar	CAPITA ²⁸ Terugloop beschermend effect: aannames op basis van CAPITA, ²⁸ Frenck et al, ⁶¹ en deskundigenoordeel	4.1.3. De beschermingsduur
Werkzaamheid van PCV13 in functie van de leeftijd	Werkzaamheid neemt per levensjaar af met de hazardratio $f_{HR}=1,058$ (1,008 tot 1,111), voor zowel IPZ als niet-IPZ Bij mensen <65 jaar: zelfde VE als bij mensen van 65 jaar Bij mensen ≥ 80 jaar: VE van 0% verondersteld (in geval van IPZ pas bij mensen ≥ 85 jaar)	Van Werkhoven et al ⁵⁰	4.1.1. De doeltreffendheid van PCV13
Werkzaamheid van PPV23 tegen vaccinserotypen	1. Aanvankelijke VE (≤ 2 jaar): IPZ: bij mensen van 50 t/m 84 jaar: 56% (40 tot 68); bij mensen ≥ 85 jaar: verondersteld op 0%. Niet-IPZ: bij mensen van 50 t/m 84 jaar: 30,8% (22 tot 37); bij mensen ≥ 85 jaar: verondersteld op 0%. 2. Terugloop: onveranderd beschermend effect gedurende 2 jaar, gevolgd door exponentiële terugloop waarbij de VE in een periode van 3 jaar afneemt met 15%	IPZ: Andrews et al ⁵¹ Niet-IPZ: Andrews et al, met toepassing van een overeenstemming met Ochoa-Gondar ¹¹ Terugloopaanname: VE over tijd in overeenstemming met Andrews et al ⁵¹	Aanvankelijke VE: 4.1.2. De doeltreffendheid (op het terrein: effectiviteit) van PPV23 Terugloop: 4.1.3. De beschermingsduur
Kost van vaccintoediening	€11,70 (half huisartsenconsult oftewel €23,32/2)	Tarief voor 1 huisartsenconsult	4.4. Kost van het vaccin en de vaccinatie
Kost per dosis PCV13	€74,55 is de huidige verkoopprijs in openbare apotheken, bij gevoeligheidsanalyses werd het effect van lagere prijzen onderzocht (graduele prijsverlaging met 25%)	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie ³⁵	4.4. Kost van het vaccin en de vaccinatie en Tabel 5



Kost per dosis PPV23	€28,46 is de verkoopprijs van 2015 in de apotheken*, bij gevoeligheidsanalyses werd het effect van lagere prijzen onderzocht		
Epidemiologische en demografische parameters			
Doelgroepomvang	Niet toevalsgebonden, 2015	Populatiegegevens van Eurostat voor 2015	Niet beschikbaar
Incidentie van pneumokokkenziekte met ambulante zorg	Tabel 1: variërend van 57 tot 143 per 100 000 op basis van leeftijdsgroep	INTEGO-gegevens voor 2013 (code R81) voor door welke oorzaak dan ook ontstane pneumonie Het % CAP-gevallen met ambulante zorg dat is toe te schrijven aan pneumokokken, is een gecombineerde schatting op basis van van Capelastegui en Holm ^{14,15}	2.1. De incidentie van pneumokokkeninfectie
Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte met ziekenhuisopname	Tabel 1: variërend van 15 tot 80 per 100 000 op basis van leeftijdsgroep We hebben aangenomen dat bij alle IPZ-gevallen sprake is van ziekenhuisopname.	NRC-gegevens voor 2015 en Verhaegen et al voor klinische verschijningsvormen ⁹	2.1. De incidentie van pneumokokkeninfectie
Incidentie van niet-invasieve CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname	Tabel 1: variërend van 59 tot 332 per 100 000 op basis van leeftijdsgroep	NRC-gegevens voor IPZ-incidentiecijfers Het % niet-invasieve gevallen van CAP door pneumokokken met ziekenhuisopname is een gecombineerde schatting op basis van 4 onderzoeken ¹⁰⁻¹³	2.1. De incidentie van pneumokokkeninfectie
Proportie van de langetermijneffecten van meningitis	- % dat meningitis overleeft en vervolgens last krijgt van gehoorverlies: 12,9% in basissituatie, 20% bij gevoeligheidsanalyse - % dat meningitis overleeft en vervolgens last krijgt van neurologische gevolgen: 12,9% in basissituatie, 22% bij gevoeligheidsanalyse	% met gevolgen van meningitis: Jit ¹⁸ % met neurologische gevolgen en gehoorverlies: Ostergaard, ²⁰ Weisfelt; ²¹ Worsoe et al voor de gevoeligheidsanalyse voor gehoorverlies ²²	2.3. Nadelige gevolgen
Proportie van de gevallen gedekt door de vaccinserotypen	- IPZ: PCV13: 25%; PPV23: 66% - Niet-IPZ: PCV13: 27%; PPV23: 51%	IPZ: NRC-gegevens voor 2015 en Vanderlinden et al ²³ Niet-IPZ: Benfield et al ²⁴	Tabel 3, 2.4. Relatieve verdeling van de serotypen
Mortaliteit van IPZ	Tabel 2	Ziekenhuissterfte volgens MZG/RHM-databank op basis van gekoppelde NRC- en MZG/RHM-gegevens voor IPZ-gevallen	2.2. De mortaliteit door pneumokokken
Mortaliteit bij pneumonie met ambulante zorg	2/118 (1.7%) Alle leeftijden samengenomen (gemiddelde leeftijd in het onderzoek=74 jaar)	Vila Corcoles et al 2009. ¹⁷	2.2. De mortaliteit door pneumokokken
Mortaliteitsratio voor invasieve t.o.v. niet-invasieve pneumonie	Gecorrigeerde risicoverhouding ("hazardratio") voor invasieve t.o.v. niet-invasieve pneumonie: 2,8 (1,6-5,1)	Capelastegui et al 2014 ¹⁶ Om de letaliteit van niet-invasieve pneumonie te bepalen	2.2. De mortaliteit door pneumokokken



Indirect effect van zuigelingenvaccinatie met PCV op PCV13-serotypen	PCV13: jaarlijkse afname van 16% (basissituatie) Gevoeligheidsanalyses: min. -10%, max. -20%	Analyse SpIDnet-gegevens voor 2010-2015 ³⁹	3 Het indirecte effect van de zuigelingenvaccinatie met PCV
Serotypevervanging als gevolg van zuigelingenvaccinatie	76,3% van de daling van PCV13-serotypen (m.a.w. compensatie door stijging van niet-PCV13-serotypen) Gevoeligheidsanalyses: langzaam of snel opnieuw optreden van een incidentiestijging ("relapse")	Analyse SpIDnet-gegevens voor 2010-2015 ³⁹	3 Het indirecte effect van de zuigelingenvaccinatie met PCV
Levensverwachting	Algemene Directie Statistiek België (2014)	STATBEL [†]	Niet beschikbaar
Basismortaliteit	Algemene Directie Statistiek België (2014)	STATBEL [†]	Niet beschikbaar
Behandelmkosten			
Kost van ziekenhuisopname	Tabel 4	Aan NRC-gegevens gekoppelde gegevens uit de MZG/RHM- en AZV/SHA-databank	2.5 De kosten van pneumokokkenziekte
Kost na ziekenhuisopname	Niet meegenomen	Niet relevant	Niet relevant
Kost van ambulante zorg bij pneumonie	€80,90 per episode met ambulante zorg Gevoeligheidsanalyse: €104,20 (toevoeging van 2e huisartsenconsult)	GRACE-project, persoonlijke communicatie, Raymond Oppong, 2015 ²⁹	2.5 De kosten van pneumokokkenziekte
Kosten van de langetermijnevolgen van meningitis	- Gehoorverlies: gemiddeld €11 619 voor het 1e jaar; €1498 per jaar voor de daaropvolgende jaren - Neurologische gevolgen: €35 000 per jaar	KCE-rapport nr. 231 ³⁰	2.5 De kosten van pneumokokkenziekte
QALY / Wegingsfactoren			
QALY-verlies bij ziekenhuisopname	QALY-verlies tot 12 maanden na ziekenhuisopname - Bij mensen van 50 t/m 64 jaar: 0,0203 voor IPZ en 0,0491 voor niet-IPZ - Bij mensen ≥65 jaar: 0,1741 voor IPZ en 0,0679 voor niet-IPZ	Franse PNEUMOCOST-enquête, persoonlijke communicatie van Gerard de Pourville, ESSEC, 2016 ³³	2.6. Levenskwaliteit
QALY-verlies bij pneumonie zonder ziekenhuisopname	Wegingsfactor: 0,508 (0,442 – 0,575), toegepast gedurende 8,5 dagen	Galante et al ³³	2.6. Levenskwaliteit
QALY-verlies bij langetermijnevolgen van meningitis	Wegingsfactor voor gehoorverlies: 0,635 (gedurende de rest van het leven) Wegingsfactor voor neurologische gevolgen: 0,319 (gedurende de rest van het leven)	Galante et al ³³	2.6. Levenskwaliteit
Referentiewaarden voor Britse bevolking (voor gebruik in combinatie met Galante et al)	0,93	Leeftijdsgroep van 25 t/m 35 jaar uit Kind et al ⁷⁰	2.6. Levenskwaliteit

**Verdiscontering**

Discontovoet voor kosten	3%	Cleemput et al ³⁴	Niet beschikbaar
Discontovoet voor gezondheidsuitkomsten (levensjaren, QALY's)	1,5%	Cleemput et al ³⁴	Niet beschikbaar

AZV/SHA: Anoniem Ziekenhuis Verblijf/Séjour Hospitalier Anonyme ; †: http://statbel.fgov.be/nl/statistiek/cijfers/bevolking/sterfte_leven/tafels/; *: Huidige verkoopprijs is €31,93 per dosis; NRC: Nationaal Referentiecentrum; MZG/RHM: Minimale Ziekenhuis Gegevens/Résumé Hospitalier Minimum.



6. RESULTATEN

6.1. Huidige mortaliteit en morbiditeit van de ziekte

In Tabel 10 wordt per leeftijdsgroep de huidige ziektelast en sterfte weergegeven, op basis van schattingen uit ons model. Hierbij wordt dus uitgegaan van de situatie met de huidige PPV23-vaccinatieadviezen. We verwachten circa 5800 ziekenhuisopnamen en 3600 extra patiënten die ambulante behandeld worden. Daarnaast verwachten we circa 430 sterfgevallen en circa 4150 verloren QALY. De behandelingskosten komen neer op circa €33 miljoen.

Het aantal sterfgevallen, en vooral het aantal sterfgevallen door pneumonie ligt hoger in de oudere leeftijdsgroepen, ondanks het feit dat de leeftijdsgroepen kleiner worden naarmate de leeftijd stijgt. In de oudere leeftijdsgroepen neemt het aantal ziekenhuisopnamen en het aantal personen met ambulante zorg af (eveneens wegens de kleiner wordende cohorten). Dit verklaart mede de neerwaartse tendens bij de kosten per leeftijdsgroep.

Tabel 10 – Jaarlijkse ziektelast, sterfte en kost (in € volgens waarde in 2015) op jaarbasis als gevolg van *S. pneumoniae* bij volwassenen ≥50 jaar (gemiddelde (mediaan) op basis van 1000 simulaties, afgerond op het dichtstbijzijnde hele getal)

Leeftijd	50 t/m 64 jaar	65 t/m 74 jaar	75 t/m 84 jaar	85 t/m 105 jaar	Totaal (≥50 jaar)
Leeftijdsgroepomvang	2 233 358	1 022 444	720255	288423	4 264 480
Gevallen van meningitis	29 (29)	11 (11)	12 (12)	10 (10)	62 (62)
Gevallen van gehoorverlies	3 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	6 (6)
Gevallen met neurologische gevolgen	3 (3)	1 (1)	1(1)	1 (1)	6 (6)
Bacteriëmie zonder haard en overige vormen van IPZ	27 (27)	23 (23)	23 (23)	20 (20)	92 (92)
Gevallen van pneumokokkenpneumonie met ziekenhuisopname	1706 (1691)	1393 (1381)	1416 (1403)	1235 (1224)	5750 (5699)
Gevallen van pneumokokkenpneumonie met ambulante zorg	1517 (1501)	778 (768)	822 (805)	489 (481)	3606 (3578)
Sterfgevallen ten gevolge van meningitis	4 (4)	1 (1)	3 (3)	5 (5)	13 (13)
Sterfgevallen ten gevolge van bacteriëmie zonder haard en overige vormen van IPZ	4 (4)	4 (4)	4 (4)	5 (4)	17 (17)
Sterfgevallen ten gevolge van pneumonie	74 (71)	77 (75)	109 (107)	138 (134)	398 (389)
Totaal aantal sterfgevallen	82 (79)	82 (80)	116 (114)	147 (143)	428 (419)
Verloren QALY's zonder verdiscontering	1816 (1759)	1078 (1057)	802 (800)	465 (456)	4161 (4109)
Verloren QALY's met verdiscontering	1535 (1489)	978 (959)	761 (758)	454 (445)	3727 (3675)
Totale medische kosten zonder verdiscontering	13 336 267(13 264 497)	9 339 376(9 263 490)	7 039 081(6 983 160)	3 991 872(3 958 089)	33 706 596(33 497 893)
Totale medische kosten met verdiscontering	12 328 033(12 257 762)	9 137 858(9 059 440)	6 940 564(6 886 382)	3 954 000(3 919 567)	32 360 455(32 111 754)



6.2. Doeltreffendheids- en kosteneffectiviteitsanalyses

In eerste instantie gaan we ervan uit dat beide vaccins werkzaam zijn tegen niet-IPZ (hoofduitgangspunt voor basissituatie).

Bij mensen van 50 t/m 64 jaar zou vaccinatie met PPV23 ongeveer €83 000 per gewonnen QALY t.o.v. de huidige situatie kosten, terwijl de kosten per gewonnen QALY bij vaccinatie met PCV13 ongeveer €201 000 zouden bedragen, uitgaande van een vaccinatiegraad van 25% voor elk van beide vaccins. In deze leeftijdsgroep zou invoering van vaccinatie met PPV23+PCV13 met een vaccinatiegraad van 25% in vergelijking met de huidige situatie 24 sterfgevallen voorkomen en 478 gewonnen QALY's opleveren. In vergelijking met vaccinatie met PPV23 met een vaccinatiegraad van 25% zou deze strategie echter 'slechts' 10 sterfgevallen meer voorkomen en 190 gewonnen QALY's meer opleveren, terwijl er wel €48 miljoen extra zou moeten worden uitgegeven aan vaccinatiekosten. De PPV23+PCV13-strategie zou in vergelijking met PPV23-gebruik met een vaccinatiegraad van 25% gemiddeld 194 ziekenhuisopnamen voor pneumokokkenpneumonie voorkomen. Deze 194 voorkomen ziekenhuisopnamen komen dus boven op de 217 ziekenhuisopnamen die bij een vaccinatiegraad van 25% voorkomen worden door het vaccinatieprogramma met PPV23.

Bij mensen van 65 t/m 74 jaar kunnen met een vaccinatiegraad van 50% voor beide vaccins aanzienlijk meer sterfgevallen en ziekenhuisopnamen voorkomen worden gedurende de resterende levensduur van de gevaccineerde cohorten. Met PPV23 kunnen iets meer QALY's gewonnen worden dan met PCV13, hoewel door PCV13 meer pneumokokkenpneumonieën voorkomen worden (zowel met ambulante zorg als met ziekenhuisopname). Ter illustratie: een vaccinatieprogramma waarbij PPV23 en PCV13 gecombineerd worden en een hogere vaccinatiegraad wordt bereikt dan in de huidige situatie, zou circa 45 sterfgevallen en 600 ziekenhuisopnamen voorkomen en 500 gewonnen QALY's opleveren. Bij het berekenen van deze effecten is wel uitgegaan van een vaccinatiegraad die tweemaal hoger is dan bij gebruik van deze strategieën onder mensen van 50 t/m 64 jaar. Gemiddeld kosten een vaccinatie met PPV23 en met PCV13 bij deze leeftijdsgroep respectievelijk circa €60 000

en €170 000 per gewonnen QALY t.o.v. van de huidige situatie in deze leeftijdsgroep.

Bij mensen van 75 t/m 84 jaar wordt een verdere verbetering van het aantal voorkomen uitkomsten gezien (met een vaccinatiegraad die dan wel 10% hoger ligt dan in de voorgaande leeftijdsgroep), waardoor er een duidelijker verschil ontstaat in het voordeel van PPV23. De onzekerheid over het door PCV13 vermeden aantal van pneumokokkenpneumonieën (ambulant en ziekenhuisopname) is groter en deze onzekerheid neemt nog verder toe door de negatieve waarden als ondergrens van het onzekerheidsinterval voor de werkzaamheid van PCV13. In vergelijking met de voorgaande leeftijdsgroepen neemt de ICER toe voor vaccinatiestrategieën met PCV13, en af voor vaccinatiestrategieën met PPV23.

Figuur 3 stelt de grenzen voor van aanvaardbare kosteneffectiviteit (CEAFs, cost-effectiveness acceptability frontiers) wanneer alle vaccinatiestrategieën met elkaar vergeleken worden (volgens de "efficiency frontier approach"). De CEAFs laten voor uiteenlopende niveaus van betalingsbereidheid ('willingness to pay', WTP) per QALY zien hoe waarschijnlijk het is dat de strategie voorgesteld op dat WTP-niveau de strategie is die leidt tot het hoogste "netto benefit". Het netto benefit van een nieuwe strategie in vergelijking met een andere strategie bestaat uit de bijkomende vaccinatiekosten voor de nieuwe strategie ten opzichte van de andere strategie, verminderd met het aantal QALY's gewonnen in de nieuwe strategie, en vermenigvuldigd met het WTP-niveau in kwestie.

Een gemeenschappelijk kenmerk van alle scenario's is dat de huidige situatie de 'beste' optie zolang men slechts bereid is relatief weinig te betalen per QALY. De huidige situatie heeft dus de grootste kans om het grootste nettovoordeel op te leveren in de laagste zone van het WTP-spectrum, zie Figuur 3. We willen er ook op wijzen dat strategieën gericht op 85-jarigen en -plussers nooit weerhouden worden als kosteneffectief, eenvoudigweg omdat bij ons literatuuronderzoek geen onomstotelijk bewijs gevonden werd voor de werkzaamheid van deze twee vaccins in deze leeftijdsgroep.

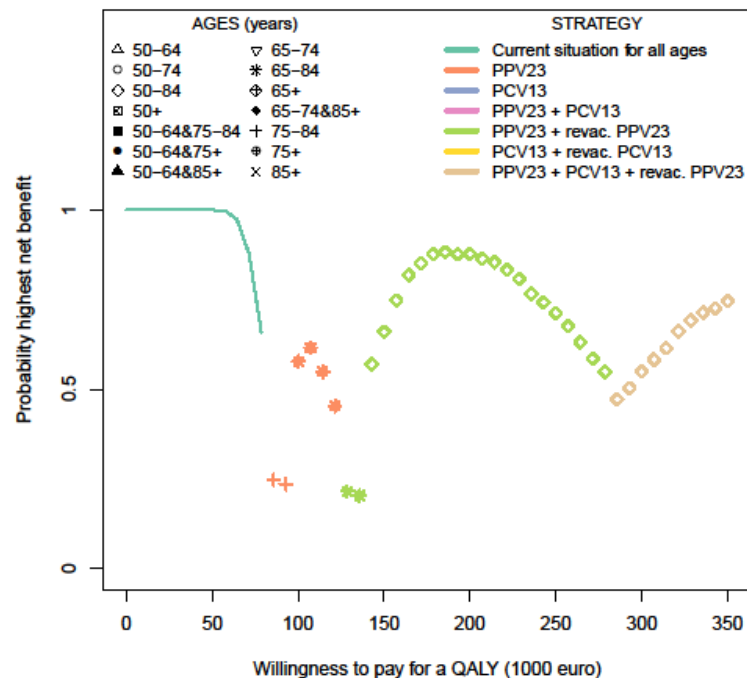
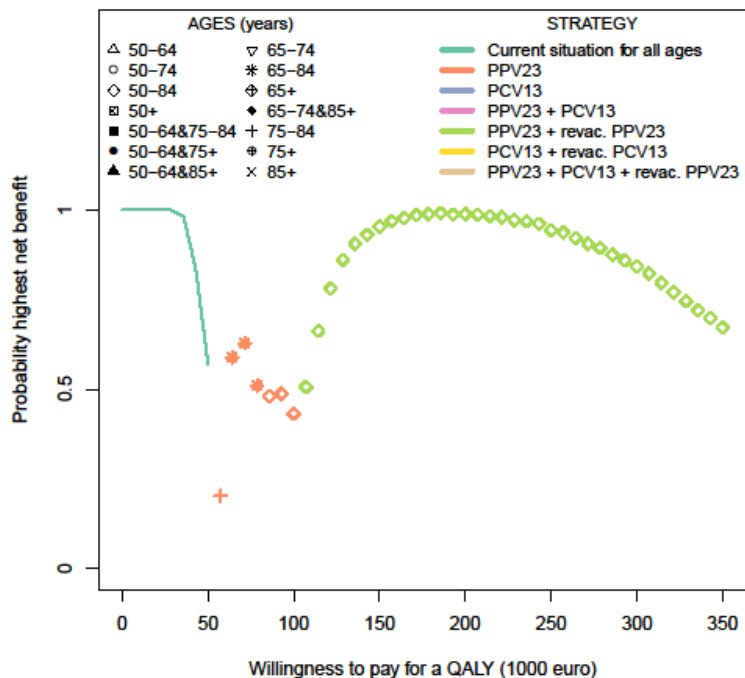


Als we aannemen dat beide vaccins werkzaam zijn tegen niet-IPZ, zijn de strategieën die naar voor komen bij oplopende betalingsbereidheid per QALY: vaccinatie met uitsluitend PPV23 voor mensen van 75 t/m 84 jaar (bij een WTP van circa €50 000 tot €60 000 per QALY); vaccinatie met PPV23 voor mensen van 65 t/m 84 jaar (bij een WTP van circa €60 000 tot €80 000 per QALY); vaccinatie met PPV23 voor mensen van 50 t/m 84 jaar (bij een WTP van circa €80 000 tot €100 000 per QALY); en tenslotte toevoeging van hervaccinatie met PPV23 (bij een WTP van ongeveer €100 000 tot €350 000 per QALY) (zie Afbeelding 3, linker grafiek). Dit impliceert dat het wat kosteneffectiviteit betreft beter is om eerst te zorgen voor een hoge vaccinatiegraad voor PPV23 onder mensen van 75 t/m 84 jaar, en pas daarna deze vaccinatiestrategie uit te breiden naar lagere leeftijdsgroepen.

Als we ervan uitgaan dat de werkzaamheid van PPV23 tegen niet-IPZ 0% bedraagt, blijft het globale beeld tot een WTP van €200 000 grotendeels vergelijkbaar (en dus nog steeds in het voordeel van PPV23) met het beeld dat bekomen wordt wanneer werkzaamheid verondersteld wordt tegen niet-IPZ. Wel is het zo dat in deze situatie het WTP-niveau hoger moet zijn vooraleer te overwegen om van strategie te veranderen. Bijv. dient de WTP minstens €75 000 te bedragen om over te gaan van de huidige situatie naar de strategie met vaccinatie van 75-84-jarigen met alleen PPV23 (zie Afbeelding 3, rechter grafiek). Pas bij een WTP-niveau hoger dan €300 000 verschijnen vaccinatiestrategieën met PCV13 als strategieën die het grootste nettovoordeel opleveren (PPV23+PCV13 + PPV23-hervaccinatie).

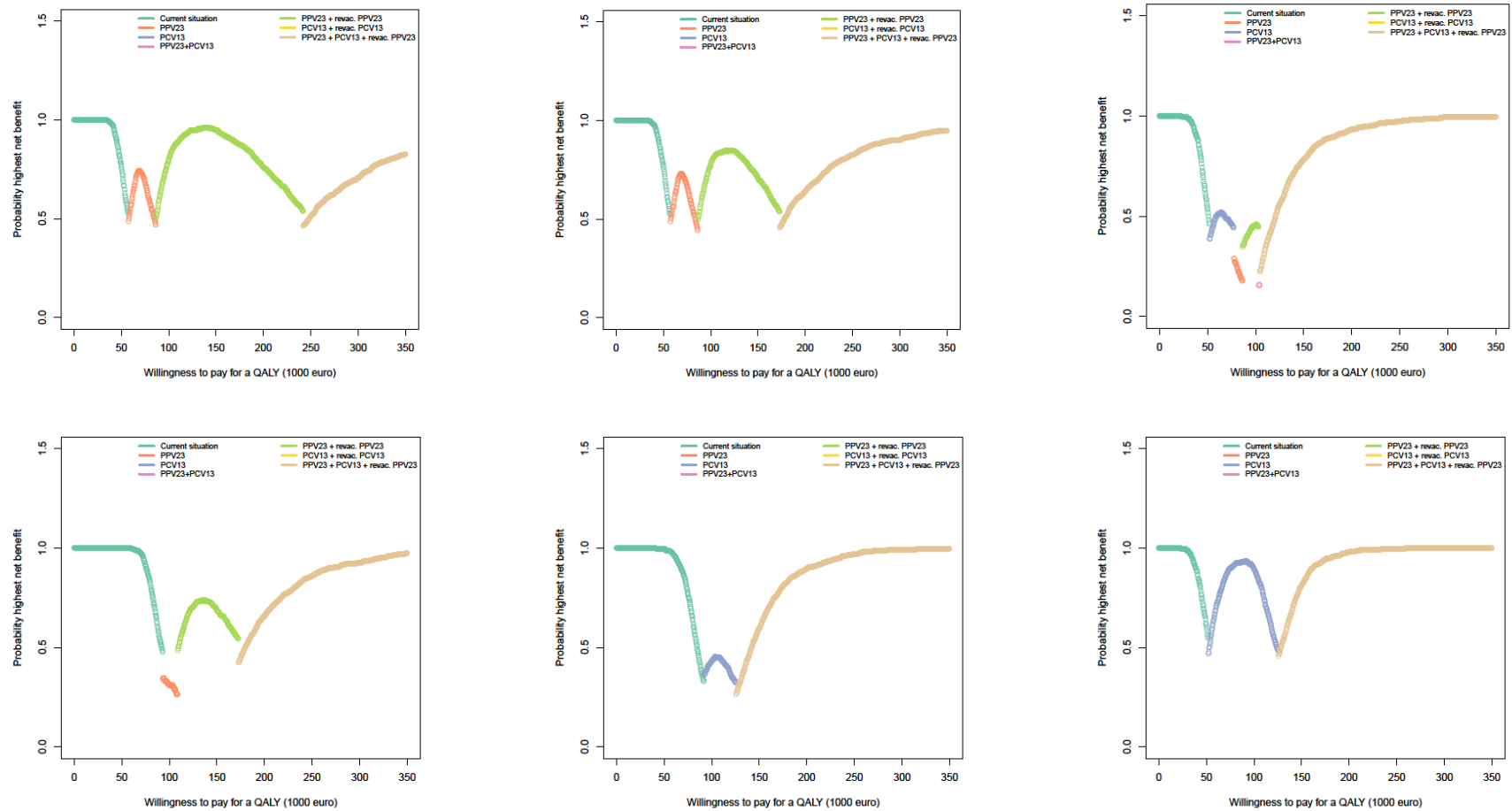


Afbeelding 3 – Aanvaardbaarheidsgrenzen voor de kosteneffectiviteit voor alle vaccinatiestrategieën en alle leeftijdsgroepen, uitgaande van werkzaamheid van elk van beide vaccins tegen niet-invasieve CAP (linker grafiek) en uitgaande van 0% werkzaamheid van PPV23 tegen niet-IPZ (rechter grafiek)





Afbeelding 4 – Aanvaardbaarheidsgrenzen voor de kosteneffectiviteit voor de leeftijdsgroep van 65 t/m 74 jaar bij een verminderde prijs voor PCV13 (van links naar rechts verminderd tot respectievelijk 75%, 50% en 25% van de aanvankelijke prijs), uitgaande van werkzaamheid van elk van beide vaccins tegen niet-invasieve CAP (grafieken in bovenste rij), of uitgaande van 0% werkzaamheid van PPV23 tegen niet-invasieve CAP in combinatie met werkzaamheid van PCV13 tegen niet-invasieve CAP (grafieken in onderste rij)





Volgens onze probabilistische gevoeligheidsanalyse is de onzekerheid bij de resultaten hoofdzakelijk het gevolg van onzekerheid rondom de gewonnen QALY's, dus van onzekerheid rondom de effectiviteit van de vaccins, en de schatting van de last en sterfte veroorzaakt door de ziekte. Van groot belang zijn de parameters over de effectiviteit van de vaccins (meer bepaald tegen niet-invasieve CAP) en de veronderstelde leeftijdsafhankelijkheid van de werkzaamheid. De parameters met betrekking tot IPZ, gaan pas een grotere rol spelen als niet langer wordt aangenomen dat het vaccin aanvankelijk bescherming biedt tegen niet-IPZ. Andere invloedrijke parameters zijn voornamelijk parameters die verband houden met sterftecijfers en parameters op basis waarvan de incidentie van niet-invasieve ziektegevallen wordt geschat.

De multivariate gevoeligheidsanalyses benadrukken dat prijsverlagingen en een nieuwe stijging van het aantal PCV13-serotypen die niet gedekt worden door het (momenteel in het Belgische vaccinatieprogramma voor kinderen opgenomen) vaccin PCV10, veranderingen teweeg kunnen brengen in de prioriteit die aan PPV23 in vergelijking met PCV13 wordt gegeven voor mensen van 50 t/m 74 jaar. De bivariate analyse in afbeelding 4 illustreert deze bevinding. De grafieken laten zien wat in de leeftijdsgroep van 65 t/m 74 jaar de gevolgen zijn van een (van links naar rechts weergegeven) verminderende prijs van PCV13 (de multivariate gevoeligheidsanalyses worden uitgebreid beschreven in het wetenschappelijke rapport). Te zien is dat vanaf een prijsverlaging van 50% tot 75%, vaccinatie met een eenmalige dosis PCV13 als gunstigste optie verschijnt bij een WTP-niveau van circa €50 000-€100 000 per QALY en dit wordt nog meer uitgesproken als wordt uitgegaan van 0% werkzaamheid van PPV23 tegen niet-IPZ. Deze verandering ten aanzien van wat de gunstigste optie is, doet zich eerder (dus bij een lager WTP-niveau) voor als daarnaast wordt aangenomen dat de incidentie van PCV13-serotypen onder volwassenen weer zal stijgen ("relapse"). Bij de vele aanvullende analyses die we hebben verricht, bleek echter keer op keer dat PCV13-prijsverlagingen van grotere invloed waren op vergelijkingen tussen de twee vaccins dan veranderingen in andere parameters.

Bovendien bleek dat als wordt uitgegaan van substantieel hogere (twee- of driemaal zo hoge) pneumonie-incidentiecijfers of sterftecijfers, wel een aanzienlijk betere kosteneffectiviteit gevonden wordt voor PPV23, maar de relatieve kosteneffectiviteit voor PCV13 ten opzichte van PPV23 slechts een marginale verbetering laat zien. Modelling voor vaccinatie van risicogroepen viel niet binnen het opzet van dit rapport maar het is mogelijk dat dergelijke scenario's met een hogere ziektelast in zekere mate de belasting voor risicogroepen kunnen nabootsen. Maar vermoedelijk zouden de resultaten afwijken vanwege het verminderd of helemaal niet werkzaam zijn van het vaccin in zulke groepen. Bij dergelijke scenario's werd wel een aanzienlijk betere kosteneffectiviteit gevonden voor elk van beide vaccins, maar dat had nog steeds alleen gevolgen voor de voorkeur voor PPV23 boven PCV13, indien we uitgingen van zowel een verlaging van de PCV13-prijs als een nieuwe stijging ("relapse") van de incidentie van PCV13-serotypen.

De kosteneffectiviteit van PPV23 zou verder aanzienlijk verbeteren als de verkoopprijs van dit vaccin (€28,46 per dosis in 2015) verminderd zou worden en zo meer in lijn zou liggen met prijzen in andere EU-landen (€12.46 per dosis in Frankrijk). Met dergelijke prijsverminderingen blijven onze conclusies gelijkaardig, nl dat PPV23 vaccinatie het meest kosteneffectief is bij ouderen van 75-84 jaar, terwijl hervaccinatie met PPV23 na primovaccinatie met een enkele dosis PPV23 het meest kosteneffectief is voor ouderen van 65-74 jaar. Met een prijsvermindering van 75% voor PPV23, worden de gemiddelde ICERs voor deze strategieën respectievelijk €20 000-€37 000 en €37 000-€48 000 per gewonnen QALY, afhankelijk van het al dan niet includeren van een effect op niet-invasieve pneumonie.



We keken ook naar de impact van een wijziging van de prijs van het vaccin PPV23 (kortingen van 25, 50 en 75%), die gelijktijdig gebeurt met wijzigingen aan zijn werkzaamheid tegen IPZ (82% (69-90) in plaats van 56% (40 tot 68) bij de personen van 50 tot 84 jaar oud, en met een wijziging van de incidentie van hospitalisaties (200% van de basiswaarde). In de veronderstelling dat PPV23 een bescherming biedt tegen niet-IPZ, zal een grote prijskorting alleen (van minstens 75%) of een combinatie van een (minder grote) prijskorting met, hetzij een hogere incidentie van hospitalisaties, hetzij een hogere vaccinatiewerkzaamheid, voldoende zijn voor een kosteneffectieve PPV23 met een drempelwaarde van €35 000 per QALY. Als men er daarentegen van uitgaat dat PPV23 geen bescherming biedt tegen niet-IPZ, zal een prijskorting alleen niet meer volstaan en moet deze worden gecombineerd met een verhoging van de incidentie van de hospitalisaties, om een kosteneffectieve PPV23 te hebben. De impact van een betere vaccinatiewerkzaamheid op de resultaten is inderdaad meer bescheiden dan de impact van een toename van de incidentie van hospitalisaties. De drempelwaarde van €35 000 komt overeen met de hoogste drempelwaarde van het NICE Instituut in Groot-Brittannië (£20 000 - £30 000 of €23 000 - €34 800, £1 = €1.16, 22 september 2016), terwijl in België zulke drempelwaarde niet wordt gehanteerd.

6.3. Budgettaire-impactanalyses

Tabel 11 laat zien welke gevolgen vaccinatie met PPV23 en met PCV13 hebben voor het budget gedurende 10 jaar, als wordt aangenomen dat beide vaccins werkzaam zijn tegen niet-IPZ (hoofduitgangspunt van de basissituatie). De vermeden behandelkosten, vooral een voordeel voor het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) en de patiënten, blijken veel lager te zijn dan de kosten voor de vaccinaties, die betaald moeten worden door de partijen die de preventieve vaccinatie financieren – zijnde de regionale overheden (Vlaams Gewest, Waals Gewest, Brussels Hoofdstedelijk Gewest) en de patiënten. Een vaccinatie met PPV23 leidt tot een laag rendement (<10%) en tot nettokosten (of een negatief nettovoordeel) van meer dan €90 miljoen voor bijvoorbeeld de leeftijdsgroep van 50 t/m 84 jaar.

Als van de huidige situatie zou worden overgegaan op vaccinatie met PCV13, zou dat, op basis van de verkoopprijs en de basis-vaccinatiegraad (zie Tabel 9 hierboven) voor een enkele dosis PCV13, ongunstigere budgettaire gevolgen hebben dan vaccinatie met PPV23. De vermeden behandelkosten zijn dan veel lager dan de kosten voor de benodigde vaccinaties, resulterend in een lager rendement (<3%), en nettokosten van meer dan €220 miljoen voor de leeftijdsgroep van 50 t/m 84 jaar. Een kortere tijdshorizon van 5 jaar werd ook gemodelleerd (zie wetenschappelijk rapport). Het verschil tussen de vijf- en de tienjaarsperiode is beperkt, omdat bij het modelleren verondersteld werd dat de gevolgen van de vaccinatiegraadverandering het grootst zullen zijn in het eerste jaar van het nieuwe vaccinatieprogramma.

De budgettaire impact van PCV13 is gevoeliger voor prijsveranderingen dan voor vaccinatiegraadveranderingen. Als de prijs van PCV13 met 75% wordt verlaagd en de vaccinatiegraad op het aanvankelijke niveau gehouden wordt, wordt het hoogste rendement gerealiseerd in de leeftijdsgroep van 65 t/m 74 jaar, met 9% na 5 jaar en 10% na 10 jaar. Het spreekt voor zich dat de hoogste nettokosten zich voordoen bij de hoogste vaccinatiegraad.



Tabel 11 – Gemiddelden voor de vaccinatiekosten, vermeden behandelingskosten, rendement en nettovoordeel voor een periode van 10 jaar bij een verbetering van de vaccinatiegraad met PPV23 en PCV13, in vergelijking met de huidige situatie

Leeftijdsgroep	PPV23				PCV 13			
	Vermeden behandelingskosten in een periode van 10 jaar (verdisc.)	Vaccinatiekosten in een periode van 10 jaar (verdisc.)	Rendement in een periode van 10 jaar (%)	Nettovoordeel in een periode van 10 jaar	Vermeden behandelingskosten in een periode van 10 jaar (verdisc.)	Vaccinatiekosten in een periode van 10 jaar (verdisc.)	Rendement in een periode van 10 jaar (%)	Nettovoordeel in een periode van 10 jaar
50 t/m 64 jaar	2 635 906	34 767 582	7,6	-32 131 676	2 169 300	75 680 673	2,9	-73 511 373
65 t/m 74 jaar	3 738 451	38 348 749	9,7	-34 610 298	2 876 329	84 319 197	3,4	-81 442 868
75 t/m 84 jaar	3 222 201	31 608 894	10,2	-28 386 693	1 170 738	69 871 409	1,7	-68 700 671
85 t/m 105 jaar	0	10 120 288	0	-10 120 288	0	22 514 983	0	-22 514 983
50 t/m 84 jaar	9 596 559	104 725 226	9,2	-95 128 667	6 216 367	229 871 279	2,7	-223 654 912
50 t/m 105 jaar	9 596 559	114 845 514	8,4	-105 248 955	6 216 367	252 386 261	2,5	-246 169 894



7. DISCUSSIE

Onze analyses werden bemoeilijkt door verschillende niveaus van onzekerheid. Zo zorgen alle factoren die een grote invloed op de kosteneffectiviteit hebben voor onzekerheid: de effectiviteit van PPV23 en PCV13, de prijs van PCV13, de morbiditeit en mortaliteit die wordt vermeden door aanpassing van het zuigelingenvaccinatieprogramma, en de prijs die men in België voor een QALY wil betalen. Door een uitgebreid literatuuronderzoek en onzekerheidsanalyses konden we toch enkele duidelijke conclusies trekken.

De huidige impact van pneumokokkeninfectie is aanzienlijk bij de 50-plussers. Op jaarbasis veroorzaakt ze ongeveer 5800 ziekenhuisopnamen, 3600 extra ambulante patiënten, 430 sterfgevallen en 4150 verloren QALY's. De behandelingsgerelateerde zorgkosten bedragen ongeveer €33 miljoen.

7.1. Als we pneumokokkenvaccinatie invoeren, hoe moeten we dan te werk gaan, vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit?

Bij WTP-niveaus tot €300 000 per QALY zou het gebruik van PPV23 bij alle leeftijdsgroepen sterk de voorkeur moeten krijgen boven PCV13.

Vergeleken met de huidige situatie zou het gebruik van PPV23 bij een hoge vaccinatiegraad, afhankelijk van de leeftijdsgroep, gemiddeld ongeveer twee- tot zesmaal doelmatiger zijn in het genereren van gewonnen QALY's dan PCV13. Voor de leeftijdsgroepen van 50 t/m 64 jaar, 65 t/m 74 jaar en 75 t/m 84 jaar zou vaccinatie met PPV23 gemiddeld respectievelijk circa €83 000, €60 000 en €52 000 per gewonnen QALY kosten, terwijl die bedragen bij vaccinatie met PCV13 aanzienlijk hoger zouden zijn, respectievelijk circa €201 000, €171 000 en €338 000.

Onze sterke voorkeur voor PPV23 i.p.v. PCV13 zou pas omkeren bij een combinatie van veranderingen aan de variabelen. Een enkele verandering aan een aantal variabelen zal dus niet volstaan. Zo zou de prijs van PCV13 sterk moeten verlagen (tot wel 75%), alleen PCV13 moet kunnen zorgen voor een afname van de ziektelast, en PPV23 niet (het gaat hierbij om weer toegenomen PCV13-serotypen die niet gedekt worden door PCV10), en

PCV13 moet langer bescherming bieden dan wat volgens empirisch medisch bewijs verwacht wordt. Door een combinatie van dergelijke veranderingen t.o.v. onze basisaannames (die nog niet bewezen zijn en daarom een volstrekt hypothetisch karakter hebben) kan PCV13 een aantrekkelijkere optie worden voor mensen jonger dan 75 jaar. Het blijft echter heel onwaarschijnlijk dat PCV13 bij 75-plussers voorrang zou krijgen boven PPV23. Dit alles staat los van de hypothese dat PPV23 helemaal niet werkzaam is tegen niet-IPZ (werkzaamheid van 0%) of er een (onzekere) mate van werkzaamheid tegen heeft, zoals vastgesteld in observationele onderzoeken.

Bij onze analyses gingen we uit van een gemiddelde persoon, die een gemiddelde kans heeft om een symptomatische infectie op te lopen en ernstig ziek te worden. Als kan worden aangetoond dat PCV13 aan mensen met een middelhoog of hoog risico op ernstige pneumokokkenziekte een betere bescherming geeft dan PPV23, zou een gerichtere vaccinatiestrategie kosteneffectiever kunnen zijn dan wij hier voor een gemiddelde persoon konden aantonen. Volgens ons literatuuronderzoek is echter geen van beide vaccins bewezen werkzaam bij de gemiddelde 84-plusser.

Als wordt beslist om deze vaccins te gebruiken, moeten we volgens de kosteneffectiviteitsanalyse PPV23 gebruiken bij mensen tussen 50 en 75 jaar, en hoeven we aan ouderen >84 jaar geen van beide vaccins toe te dienen. Bij mensen van ouder dan 85 jaar kunnen we wel een individuele heterogeniteit verwachten. Dit zou een argument kunnen zijn om binnen deze populatie selectief PPV23 te gebruiken. Als surveillancebevindingen zouden duiden op een toename van serotypen die wel gedekt worden door PCV13 maar niet door PCV10, kan per leeftijdsgroep opnieuw bekeken worden welk vaccin de voorkeur verdient, als daarbij ook een sterke prijsdaling voor PCV13 haalbaar zou zijn.

Gecombineerde vaccinatiestrategieën bleken doorgaans minder aantrekkelijk te zijn dan vaccinatie met een enkele dosis PPV23. Gecombineerde strategieën werden pas aantrekkelijk bij veel hogere WTP-niveaus. Hervaccinatie met PPV23 moet alleen overwogen worden als de Belgische beleidsmakers bereid zijn om meer dan €100 000 per gewonnen QALY te betalen.



7.2. Is het hoe dan ook kosteneffectief om pneumokokkenvaccinatie voor alle volwassenen ≥ 50 jaar in te voeren?

Het antwoord op deze vraag hangt volledig af van de betalingsbereidheid per QALY. We hebben aangetoond dat bij de lagere – en daardoor waarschijnlijk meer aanvaardbare –WTP-niveaus (€0 tot €350 000, maar tot wel €5 miljoen in niet getoonde analyses) het gebruik van PPV23 kosteneffectief was, vooral voor de leeftijdsgroep van 75 t/m 84 jaar. Ervan uitgaande dat beide vaccins werkzaam zijn tegen niet-IPZ, komt de gemiddelde kosteneffectiviteit voor deze leeftijdsgroep neer op ongeveer €50 000 per QALY. Bij mensen van 65 t/m 74 jaar en van 50 t/m 64 jaar moet het WTP-niveau per QALY hoger zijn om PPV23 kosteneffectief te maken. Bovendien is bij deze leeftijdsgroepen de mate van zekerheid waarmee PPV23 bij een bepaald WTP-niveau als kosteneffectief wordt beschouwd, gevoeliger voor de onzekerheden die we bij onze resultaten hebben opgemerkt.

De kosteneffectiviteit van PPV23 zou verder verbeteren als de verkoopprijs van dit vaccin verlaagd zou worden om zo meer in lijn te liggen met de prijzen in andere EU-landen. Met een prijsvermindering van 75% (t.o.v. de initiële prijs van €28,46 per dosis in 2015) zou de kost per QALY tot €20 000 dalen bij ouderen van 75-84 jaar.

Bij het analyseren van de budgettaire gevolgen bleek bovendien dat PPV23 in vergelijking met PCV13 vooraf een veel lagere investering vereist en het zorgstelsel een beter rendement oplevert. Het rendement dat PPV23 bij een hogere vaccinatiegraad oplevert, bleek met nog geen 11% echter nog steeds bescheiden te zijn. De extra vaccinatiekosten die nodig zijn om dit te bereiken, zijn bovendien hoog, namelijk ruim €100 miljoen in een periode van 10 jaar.

7.3. Beperkingen

De belangrijkste conceptuele beperkingen zijn dat we, zoals gemeld in de inleiding, geen onderzoek hebben gedaan naar de vaccinatie van risicogroepen, en dat er in België geen expliciete drempelwaarde voor de WTP wordt gehanteerd.⁷¹ Als deze drempel had bestaan, was een

gerichtere analyse mogelijk geweest. We hadden dan drempelanalyses kunnen uitvoeren op basis van de prijsverschillen tussen PCV13 en PPV23, onzekere elementen die medebepalend zijn voor de ziektelast, en die een beslissing voor de beleidsmakers bemoeilijken.

Een modelgerelateerde beperking is dat we geen rekening houden met groepsimmunitet als gevolg van de vaccinatie van 25% tot 60% van de mensen uit de leeftijdsgroep >50 jaar. We hebben wel scenario's opgenomen waarbij gekeken werd naar de invloed van groepsimmunitet door kindervaccinatie op volwassenen. Een dergelijke vaccinatiegraad onder oudere volwassenen, die niet de voornaamste overbrengers van pneumokokkeninfectie zijn, zou waarschijnlijk leiden naar een lichte onderschatting van de voordelen die volwassenenvaccinatie met PCV13 biedt in vergelijking met vaccinatie met PPV23. Een dergelijke onderschatting zou waarschijnlijk zo beperkt zijn dat deze onze bevindingen niet zou veranderen. Gebruik van een dynamisch overdrachtsmodel voor het pneumokokkenvaccinatieprogramma voor kinderen als dat voor volwassenen, zou niet alleen de analyses aanzienlijk complexer maken, maar ook de onzekerheid van onze schattingen aanzienlijk vergroten. Veel van de aspecten rondom de overdracht van pneumokokken en het dragerschap zijn namelijk niet gekwantificeerd.

Binnen de ambulante setting wordt alleen pneumokokkenpneumonie beschouwd als een ziekte die (deels) voorkomen kan worden door deze vaccins. De directe invloed van de vaccins op otitis media acuta hebben we bij volwassenen namelijk als verwaarloosbaar beschouwd. De voornaamste beperkende factor bij onze analyses zijn echter beperkingen m.b.t. de gegevens. De incidentie van pneumokokkenpneumonie en andere ziektelastaspecten blijven namelijk lastig te kwantificeren. Bovendien is er een grote onzekerheid over de vaccineffectiviteit voor de verschillende leeftijdsgroepen en perioden en voor elke klinische verschijningsvorm. Toch zijn we ervan overtuigd dat we met onze uitgebreide gevoeligheidsanalyses de beschikbare gegevens optimaal hebben benut om een antwoord te geven op de onderzoeksvragen.



7.4. Bevindingen uit andere landen

De resultaten van CAPITA werden gebruikt in vier gepubliceerde economische analyses over pneumokokkenvaccinatie (gezocht tot en met maart 2016), in Engeland, Nederland, Duitsland en de VS.⁷²⁻⁷⁵ Bij de eerste twee onderzoeken werd PPV23 niet vergeleken met PCV13, en werd er alleen gekeken naar PCV13. Reden hiervoor was dat PPV23 niet als een optie werd gezien voor de preventie van pneumokokkeninfectie onder ouderen (Nederland), of dat het al werd gebruikt voor pneumokokkenvaccinatie (Engeland). Volgens Van Hoek et al zou, vanuit het perspectief van de zorgbetaler, PCV13 bij ouderen tot £257 771 per gewonnen QALY kosten.⁷⁴ Het Engelse onderzoek liet zien dat, vanuit het perspectief van de zorgbetaler, PCV13 bij ouderen tot £257 771 per gewonnen QALY zou kosten.⁷⁴

Op basis van de boven grens van de expliciete drempelwaarde van £35 000 per QALY, vastgelegd door NICE, zou deze interventie in Engeland dus niet als kosteneffectief worden beschouwd. Dit en ons onderzoek hadden diverse aannames en methodologische keuzes met elkaar gemeen, namelijk het teruglopen van de door het vaccin geboden immuniteit, het indirecte effect van het zuigelingenvaccinatieprogramma op ziekte onder ouderen (al werd bij het Engelse onderzoek serotypevervanging niet meegenomen in het model), en de keuze voor een zorgbetalersperspectief. Bovendien werd ook bij het Engelse onderzoek niet gekeken naar vaccinatiestrategieën voor risicogroepen.

Bij het Nederlandse onderzoek van Mangen et al, dat werd uitgevoerd in opdracht van Pfizer, werd geconcludeerd dat vaccinatie met PCV13 (enkele dosis, met een vaccinatiegraad van 64-82%, afhankelijk van het risiconiveau) in Nederland zeer kosteneffectief zou zijn. Vanuit maatschappelijk perspectief zouden de kosten per gewonnen QALY slechts €12 922 bedragen voor de leeftijdsgroep ≥65 jaar.⁷² Het grootste verschil tussen van Mangen et al en ons onderzoek is dat Mangen et al gericht was op vaccinatie van risicogroepen. Daarbij werd voor de groepen met een middelhoog en hoog risico uitgegaan van een hoge ziektelast, en aangenomen dat PCV13 de mensen met een middelhoog en hoog risico wel bescherming zou bieden, maar dat de werkzaamheid bij hoogrisicopersonen lager zou zijn dan bij gezonde mensen. Bovendien lag de resterende ziektelast bij PCV13 hoger dan in België (bijv. 38-46% t.o.v.

25% voor alle IPZ-gevallen samen) en werd geen rekening gehouden met het indirecte effect van zuigelingenvaccinatie met PCV13. In Nederland werd tot nu toe namelijk alleen PCV7 en PCV10 gebruikt in dit programma (PCV10 wordt gebruikt sinds 2011). Daarnaast waren voor Nederland de schattingen voor het aandeel pneumoniegevallen met ambulante zorg veel (5 tot 9 keer) hoger dan de percentages die wij voor België gevonden hebben. Toen Mangen et al vaccinatie van laagrisico-ouderen van 65 t/m 74 jaar onderzochten, bleken de kosten van vaccinatie met PCV13 neer te komen op €50 184 per QALY dat gewonnen wordt ten opzichte van niet vaccineren. Een groot verschil met ons onderzoek is dat de door Mangen et al gehanteerde kosten voor ziektegevallen (IPZ en CAP) met ziekenhuisopname minstens tweemaal zo hoog waren als de door ons geschatte kosten. De kosten in het onderzoek van Mangen et al bedroegen voor IPZ €11 000-€18 000, ten opzichte van €1700-€9000 in ons onderzoek (afhankelijk van de leeftijdsgroep en de klinische verschijningsvorm). Voor CAP-gevallen met ziekenhuisopname bedroegen ze €6500-€10 500, ten opzichte van €1700-€5900 in ons onderzoek (afhankelijk van de leeftijdsgroep). Interventies die medische kosten kunnen voorkomen, zullen daarom op basis van de door Mangen et al gebruikte cijfers eerder kosteneffectief blijken te zijn.

Een Duitse economische evaluatie vond dat PPV23 dominant is over PCV13 vaccinatie, dit wil zeggen dat een eenmalige PPV23 vaccinatie meer hospitalisaties en doden verhindert terwijl het ook minder kost dan een eenmalige vaccinatie met PCV13. De kost per QALY van PPV23 vaccinatie in deze Duitse studie was veel lager dan in onze studie en varieerde tussen €14 400 – 15 700 afhankelijk van leeftijd op het moment van vaccinatie.⁷⁵ Gebaseerd op deze studie heeft het German Standing Committee on Vaccination (STIKO) routine vaccinatie met PPV23 aanbevolen voor alle volwassenen vanaf 60 jaar.

Het verschil tussen alle eerdere analyses en de onze is dat wij gekozen hebben voor een multicohortbenadering op basis van demografische gegevens, met volledige leeftijdsafhankelijkheid en terugloop van de vaccinwerkzaamheid van de vaccins op basis van de leeftijd in jaren. Daarnaast hielden wij rekening met een mogelijk weer stijgende incidentie van PCV13-serotypen, vergeleken wij een groter aantal vaccinatiestrategieën en verkenden wij veel meer onzekerheidsaspecten.



Onze analyse verschilt ook van de verkennende analyse door Blommaert et al, in België,⁷⁶ Na nauwkeurig literatuuronderzoek gebruikten wij de meest actuele Belgische en internationale gegevens, we hanteerden een andere schattingsmethode voor het berekenen van de incidentie van ziekenhuisopnames, we maakten meer analyse-elementen leeftijdsafhankelijk en we voerden meer scenario –en onzekerheidsanalyses uit.

8. CONCLUSIES

We stelden vast dat beide vaccins bij ouderen het aantal ziekenhuisopnames, ambulante ziektegevallen en sterfgevallen ten gevolge van pneumokokkenziekte kunnen doen dalen. PPV23 vaccinatie van 50% van de ouderen van 65-74 jaar en van 60% van de ouderen van 75-84 jaar zou over hun resterende levensperiode 812 hospitalisaties en 80 overlijdens kunnen voorkomen, vergeleken met de huidige situatie. Anderzijds zou PCV13 vaccinatie bij dezelfde vaccinatiegraad 524 hospitalisaties en 43 overlijdens kunnen voorkomen. PCV13 zou echter meer hospitalisaties en overlijdens kunnen voorkomen dan PPV23 als we veronderstellen dat PPV23 niet beschermt tegen niet-invasieve pneumonie. Er is momenteel teveel onzekerheid over de graad van bescherming tegen niet-invasieve pneumonie door PPV23, om te stellen dat het ene vaccin beter is dan het andere.

Uit het onderzoek bleek dat voor alle leeftijdsgroepen vaccinatie met PPV23 meer kosteneffectief is dan vaccinatie met PCV13, aan WTP-niveaus lager dan €300 000 per QALY. PCV13 zou pas aantrekkelijker dan PPV23 worden als aan een (zeer hypothetische) combinatie van voorwaarden wordt voldaan: een sterke verlaging van de prijs van PCV13 (tot 75%), een verhoging van de sterfte en de morbiditeit door de serotypes van het PCV13, en een langere beschermingsduur door PCV13 dan diegene die nu wordt ingeschat.

Vaccinatie met PPV23 zou gemiddeld ongeveer €83 000, €60 000 en €52 000 per QALY kosten, voor de leeftijdsgroepen van respectievelijk 50-64, 65-74 en 75-84 jaar. Deze cijfers liggen hoger dan (vooral kinder-) vaccinaties die al eerder werden vergoed of terugbetaald, maar liggen lager dan een aantal reeds vergoede curatieve interventies bij volwassenen > 50 jaar oud. Ze liggen ook lager dan andere preventieve interventies bij volwassenen die niet worden vergoed, zoals vaccinatie tegen hepatitis A bij volwassenen (€203 454 per QALY).⁷⁷ Bovendien worden beslissingen om een nieuwe interventie (niet) terug te betalen niet enkel gebaseerd op kosteneffectiviteit en worden talrijke andere aspecten ook in overweging genomen (zoals ethische, klinische, budgetimpact etc.) In België wordt er hoe dan ook bij de introductie van gezondheidsinterventies geen willingness-to-pay drempel gehanteerd.⁷¹ Enkel het Britse NICE (National



Institute for Health and Clinical Excellence) gebruikt expliciet drempelwaarden van £20 000 en £30 000 £ bij beleidsbeslissingen (zijnde ongeveer €23 000 en €34 800, £1 = €1,16; 22 september 2016). Als deze drempel zou worden toegepast op ons onderzoek, zou vaccinatie met PPV23 niet als kosteneffectief worden beschouwd. Een lagere kost per QALY, bv. lager dan €30 000, is mogelijk bij de vaccinatie met PPV23 van de mensen van 65-84 jaar, als het aantal hospitalisaties voor pneumokokkenpneumonie zou verdubbelen, of als de prijs van PPV23 zou verminderen, om zo meer in lijn te liggen met prijzen in andere EU-landen.

Een keuze voor PCV13 zou wel een aanzienlijk hogere kost per gewonnen QALY met zich meebrengen: respectievelijk ongeveer €171 000, €201 000, en €338 000 voor dezelfde leeftijdsgroepen. Een gecombineerde strategie met PPV23 en PCV13 vaccins bleek in het algemeen minder kosteneffectief dan de toediening van één enkel vaccin. Gecombineerde strategieën zouden slechts een bescheiden aantal bijkomende hospitalisaties en overlijdens voorkomen, met een hogere kost per gewonnen QALY. Bijvoorbeeld, in vergelijking met de toediening van PPV23 alleen, zou de toevoeging van PCV13 slechts 89 bijkomende hospitalisaties en 12 overlijdens voorkomen bij de 75-84-jarigen, aan een kost van €668 500 per QALY.

De budgettaire impact van de twee vaccins is aanzienlijk (zeker voor PCV13), omdat de kosten van de vermeden behandelingen gevoelig lager liggen dan de vaccinatiekosten. Alleen al voor de vaccinatie van de 75-84jarigen bedragen de nettokosten (dus de kosten van de vermeden behandelingen min die van de vaccinatie) €28 tot €68 miljoen, respectievelijk voor PPV23 en PCV13. De nettokosten voor de andere leeftijdsgroepen liggen nog hoger.

De beslissing om het gebruik van PPV23 te verhogen (bv. door terugbetaling) en/of om PPV23 te combineren met PCV13 zal dus afhangen van de willingness-to-pay van de Belgische beleidsmakers. In ieder geval is het essentieel om de incidentie en de serotypen van pneumokokken op te volgen in de tijd, om elke verandering in de epidemiologie op te sporen die een herevaluatie van de conclusies van dit rapport nodig zou maken. Op dit ogenblik zijn de serotypen van de stammen bij volwassenen nog niet bepaald, maar ze zijn essentieel.

Clinici moeten zich ervan bewust zijn dat het spectrum gedekt door PCV13 serotypen bij volwassenen veel kleiner is dan voor PPV23, en dat dit blijft dalen onder invloed van de zuigelingenvaccinatie met PCV. Als er wordt gevaccineerd met PCV13 (hoewel dit niet de meeste kosteneffectieve strategie is) is er een betere klinische bescherming als dit gevolgd wordt door PPV23, dat immers beschermt tegen de bijkomende serotypen (vandaag verantwoordelijk voor 42% van alle invasieve infecties).



■ AANBEVELINGEN

Bij volwassenen van 50-84 jaar oud verminderen het PPV23 en het PCV13 vaccin het aantal episodes van ambulante zorg, het aantal ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen ten gevolge van pneumokokkenziekte veroorzaakt door de door hen gedekte serotypen. Aangezien PPV23 tegen meer serotypen beschermt, maar een minder zekere bescherming biedt tegen niet-invasieve pneumokokkenpneumonie, is geen van beide vaccins meer superieur dan het andere.

Aan de federale (RIZIV – INAMI) en gefedereerde autoriteiten bevoegd voor vaccinatie:

- Bij de meeste veronderstellingen en hypothesen in deze studie, is PPV23 meer kosteneffectief dan PPV13. Dit is ook het geval wanneer we ervan uitgaan dat PPV23 geen bescherming biedt tegen niet-invasieve pneumonie.
- Een toename van de PPV23 vaccinatiegraad bij ouderen van 75-84 jaar zou de meest kosteneffectieve interventie zijn, of we nu wel of niet veronderstellen dat PPV23 beschermt tegen niet-invasieve pneumonie. Aan de huidige prijs voor PPV23 zou de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) €2 000 per gewonnen QALY bedragen met, of €35 000 zonder de veronderstelling dat PPV23 beschermt tegen niet-invasieve pneumonie. Bij een prijsreductie van 75% voor PPV23 zou de kost per QALY dalen tot €20 000 met, of €37 000 zonder de veronderstelling dat PPV23 beschermt tegen niet-invasieve pneumonie.
- Een combinatie van het PPV23 en PCV13 vaccin is minder kosteneffectief dan de toediening van één enkel vaccin. In vergelijking met de toediening van PPV23 alleen, zou de toevoeging van PCV13 slechts een bescheiden aantal bijkomende hospitalisaties en overlijdens voorkomen, bij een kost van meer dan €200 000 per QALY.
- PCV13 zou enkel meer kosteneffectief zijn dan PPV23 als aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:
 - een drastische prijsreductie ($\geq 75\%$), en
 - een aanzienlijk langere duur van de PCV13 bescherming dan momenteel aangetoond, en
 - een toename van de proportie van pneumokokkengevallen veroorzaakt door PCV13 serotypen.
- De incidentie en serotypen van pneumokokkenziekte bij ouderen zouden moeten bepaald en opgevolgd worden, om elke mogelijke verandering in epidemiologie op te sporen die de conclusies van de huidige studie in vraag zou kunnen stellen.

***Aan de clinici:***

Het huidige spectrum aan serotypen van pneumokokken dat gedekt wordt bij volwassenen is veel kleiner voor PCV13 dan voor PPV23, en blijft dalen onder invloed van de zuigelingenvaccinatie met PCV. De 11 serotypen die gedekt worden door PPV23 maar niet door PCV13 zijn vandaag verantwoordelijk voor 42% van de invasieve ziekten en 24% van de niet-invasieve pneumonieën. Een vaccinatie met PCV13 zou moeten worden gevolgd door vaccinatie met PPV23 (na minstens 8 weken), om bescherming te bieden tegen deze bijkomende serotypen.



■ REFERENTIES

1. Vestrheim DF, Hoiby EA, Bergsaker MR, Ronning K, Aaberge IS, Caugant DA. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine*. 2010 Mar 2;**28**(10):2214-21.
2. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2011 Oct;**11**(10):760-8.
3. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. 2012/506/EU. Official Journal of the European Union ed; 2012.
4. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team AAPBS, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PloS one*. 2013;**8**(4):e60273.
5. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;**33**(7):1065-79.
6. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012 Jan;**67**(1):71-9.
7. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Mar;**32**(3):305-16.
8. Van Herck K, Braeckman T, Van Damme P, Verhaegen J, Surmont F. Incidence estimate of invasive pneumococcal disease in Belgium in 2009 using the capture-recapture method. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2011; Milan; 2011.



9. Verhaegen J, Flamaing J, De Backer W, Delaere B, Van Herck K, Surmont F, et al. Epidemiology and outcome of invasive pneumococcal disease among adults in Belgium, 2009-2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;**19**(31):14-22.
10. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2012 June 1, 2012;**67**(6):540-5.
11. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged \geq 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014 Apr;**58**(7):909-17.
12. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, McGovern PC, Graepel J, Pride MW, et al. Distribution of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Streptococcus pneumoniae Serotypes in US Adults Aged \geq 50 Years With Community-Acquired Pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*. 2013 December 1, 2013;**208**(11):1813-20.
13. Sorde R, Falco V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Archives of internal medicine*. 2011 Jan 24;**171**(2):166-72.
14. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012;**12**:134.
15. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2007 Jul;**57**(540):547-54.
16. Capelastegui A, Zalacain R, Bilbao A, Egurrola M, Iturriaga LA, Quintana JM, et al. Pneumococcal pneumonia: differences according to blood culture results. *BMC Pulm Med*. 2014;**14**:128.
17. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Respiratory Medicine*. 2009;**103**(2):309-16.
18. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2010 Jul;**61**(2):114-24.
19. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003 May;**126**(Pt 5):1015-25.
20. Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of Streptococcus pneumoniae meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis*. 2005;**5**:93.
21. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;**5**(2):123-9.
22. Worsoe L, Caye-Thomasen P, Brandt CT, Thomsen J, Ostergaard C. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010 Oct 15;**51**(8):917-24.
23. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. *PloS one*. 2015;**10**(7):e0131494.
24. Benfield T, Skovgaard M, Schønheyder HC, Knudsen JD, Bangsborg J, Østergaard C, et al. Serotype Distribution in Non-Bacteremic



- Pneumococcal Pneumonia: Association with Disease Severity and Implications for Pneumococcal Conjugate Vaccines. *PloS one*. 2013;**8**(8):e72743.
25. Domenech A, Ardanuy C, Calatayud L, Santos S, Tubau F, Grau I, et al. Serotypes and genotypes of Streptococcus pneumoniae causing pneumonia and acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 March 1, 2011;**66**(3):487-93.
 26. Horácio AN, Diamantino-Miranda J, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J, the Portuguese Group for the Study of Streptococcal I. The Majority of Adult Pneumococcal Invasive Infections in Portugal Are Still Potentially Vaccine Preventable in Spite of Significant Declines of Serotypes 1 and 5. *PloS one*. 2013;**8**(9):e73704.
 27. Horácio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J, for the Portuguese Group for the Study of Streptococcal I. Non-Invasive Pneumococcal Pneumonia in Portugal—Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance. *PloS one*. 2014;**9**(7):e103092.
 28. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2015;**372**(12):1114-25.
 29. Oppong R, Coast J, Hood K, Nuttall J, Smith RD, Butler CC, et al. Resource use and costs of treating acute cough/lower respiratory tract infections in 13 European countries: results and challenges. *Eur J Health Econ*. 2011 Aug;**12**(4):319-29.
 30. Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, et al. A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014 14/10/2014.
 31. 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. Report No.: D/2006/10.273/54.
 32. Chevalier J, de Pouvourville G. Population reference utility values of the EQ-5D in France. Working paper. France: Chair of Health Economics and Management. ESSEC Business School; 2016.
 33. Galante J, Augustovski F, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, et al. Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. *Value Health*. 2011 Jul-Aug 2011;**14**(5 Suppl 1):S60-4.
 34. 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. Report No.: D/2012/10.273/54.
 35. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire Commenté des Médicaments Gent; 2016.
 36. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *The Lancet Infectious diseases*. 2015 Mar;**15**(3):301-9.
 37. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2015 May;**15**(5):535-43.
 38. van Werkhoven C, Huijts S, Bolkenbaas M, Webber C, Hollingsworth R, Patterson S, et al. Herd effects of infant immunisation with pneumococcal conjugate vaccines. In: ESCMID, editor. ECCMID; 2015; Copenhagen; 2015.
 39. Hanquet G, Savulescu C, and SpIDnet group. Indirect effect of five years of infant PCV10/13 vaccination on invasive pneumococcal disease among the elderly: pooled analysis from 10 European



- countries. ESCAIDE, 28-30 November; 2016; Stockholm: ECDC; 2016.
40. Musher DM, Rodriguez-Barradas MB. Why the recent ACIP recommendations regarding conjugate pneumococcal vaccine in adults may be irrelevant. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015 Nov 25:0.
41. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Mckeever TM, Trotter CL, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2015 March 18, 2015.
42. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, Elberse K, Vlaminckx BJ, de Melker HE, et al. Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerging infectious diseases*. 2015 Nov;**21**(11):2040-4.
43. National Infectious Diseases Register, National Institute for Health and Welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland; 2015 Updated 9 June 2015; accessed 14 September 2015.
44. Jokinen J. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland, updated 23 June 2016. Helsinki: National Infectious Diseases Register, National Institute for Health and Welfare,; 2016.
45. van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. *Vaccine*. 2016 Jun 14;**34**(28):3275-82.
46. Peetermans WE, Van de Vyver N, Van Laethem Y, Van Damme P, Thiry N, Trefois P, et al. Recommendations for the use of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in adults: a Belgian consensus report. *Acta clinica Belgica*. 2005 2005/12/01;**60**(6):329-37.
47. Institut Scientifique de Santé Publique (ISP). Belgian Health Interview Survey – Interactive Analysis HISIA: Percentage of the population, age between 65 and 109 years vaccinated against Pneumococcus in the past 5 years, Belgium , 2004-2008-2013. Brussels: ISP/WIV; 2013.
48. Groupe vaccination du CSS. Vaccination antipneumococcique. Version 2014. In: Conseil Supérieur de la santé, editor. Vaccination de l'adulte. Bruxelles; 2015.
49. Smorenburg AJ, Oosterman BJ, Grobbee DE, Bonten MJM, Roes KCB. Effects of recruitment strategies and demographic factors on inclusion in a large scale vaccination trial in adults 65 years and older. *Vaccine*. 2014;**32**(25):2989-94.
50. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 Dec 15;**61**(12):1835-8.
51. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012 Nov 6;**30**(48):6802-8.
52. Gutierrez Rodriguez M, Ordobas Gavin M, Garcia-Comas L, Sanz Moreno J, Cordoba Deorador E, Lasheras Carbajo M, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;**19**(40).
53. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, et al. Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995–2011. *Vaccine*. 2013;**31**(49):5863-71.
54. Wright LB, Hughes GJ, Chapman KE, Gorton R, Wilson D. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in people aged 65 years and over in the North East of England, April 2006–July 2012. *Trials in Vaccinology*. 2013;**2**(0):45-8.
55. Domínguez À, Salleras L, Fedson DS, Izquierdo C, Ruíz L, Ciruela P, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination for Elderly People



- in Catalonia, Spain: A Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 May 1, 2005;**40**(9):1250-7.
56. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzman J, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Fuentes C, et al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infectious Diseases*. 2010;**10**(1):73.
57. Wiemken TL, Carrico RM, Klein SL, Jonsson CB, Peyrani P, Kelley RR, et al. The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) international cohort study. *Vaccine*. 2014;**32**(19):2198-203.
58. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Valdivieso A, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: A matched case-control study. *Vaccine*. 2009;**27**(10):1504-10.
59. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *The New England journal of medicine*. 2003 May 1;**348**(18):1747-55.
60. Patterson S, Webber C, Drews W, Huijts S, Bolkenbaas M, Group ftCS. A Post Hoc Assessment of Duration of Protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults). IDWeek 2014; 2014 October 11, 2014; Philadelphia, PA, USA; 2014.
61. Frenck R, Fiquet A, Gurtman A, Van Cleeff M, Davis M, Rubino J. Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older. 2016 (submitted).
62. Pneumovax 23. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. Brussels; 2000, last update 2015.
63. Package Insert - Pneumovax 23; Updated May 2014.
64. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Prevenar 13. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. London; 2015 21 December 2015.
65. Miller ER, Moro PL, Cano M, Lewis P, Bryant-Genevier M, Shimabukuro TT. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013. *Vaccine*. 2016 5/27;**34**(25):2841-6.
66. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 1994;**154**(23):2666-77.
67. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine*. 2012 Jun 22;**30**(30):4435-44.
68. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;**31**(35):3594-602.
69. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*. 2002;**20**(1):1-7.
70. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D. York: Centre for Health Economics, University of York; 1999.
71. 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. Report No.: D/2008/10.273/96.
72. Mangen MJJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, Van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult



- pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2015;**46**(5):1407-16.
73. Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental Cost-Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Age 50 Years and Older in the United States. *Journal of General Internal Medicine*. 2016:1-8.
74. van Hoek AJ, Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent >65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. *PloS one*. 2016;**11**(2):e0149540.
75. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016;**36**.
76. Blommaert A, Bilcke J, Willem L, Verhaegen J, Goossens H, Beutels P. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium. *Vaccine*. 2016;**34**(18):2106-12.
77. Luyten J, Van de Sande S, de Schrijver K, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination for adults in Belgium. *Vaccine*. 2012;**30**(42):6070-80.



COLOFON

Titel:	Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen: een economische evaluatie – Kort rapport
Auteurs:	Adriaan Blommaert (UA), Germaine Hanquet (KCE), Lander Willem (UA), Heidi Theeten (UA), Nancy Thiry (KCE), Joke Bilcke (UA), Jan Verhaegen (UZ KULeuven), Philippe Beutels (UA)
Project coordinator:	Marijke Eyssen (KCE)
Reviewers:	Hans Van Brabandt (KCE), Erik Hendrickx (KCE)
Externe experts:	Nele Berthels (FAGG – AFMPS), Toon Braeye (WIV – ISP), Daniel Brasseur (Hopital Universitaire des Enfants Reine Fabiola), Joel Daems (RIZIV – INAMI), Barbara Michiels (Universiteit Antwerpen), Beatrice Swennen (ULB), Geert Top (VAZG), Nathalie Van de Vyver (Domus Medica), Koen Van Herck (Ugent), Yves Van Laethem (ULB)
Externe validatoren:	Pierre Chevalier (ex-INAMI – RIZIV), Alain Van Meerhaeghe (CHU - Charleroi), Philippe De Wals (Département de médecine sociale et préventive, Université de Laval, Canada)
Acknowledgements:	We bedanken Carl Devos (KCE), Stephan Devriese (KCE), Erik Hendrickx (KCE), Marijke Eyssen (KCE), Cécile Dubois (KCE), Karin Rondia (KCE) en Gudrun Briat (KCE) voor hun bijdrage aan de dataverzameling, analyse of rapport review. We bedanken ook graag Annick Mignon (Pfizer), Marc Bonten en Cornelis Van Werkhoven (UMC Utrecht) voor het leveren van onderzoeksgegevens die bijdroegen tot het bepalen van de modelparameters. Onze dank gaat ook uit naar Dr. Raymond Oppong, Prof. Joanna Coast (University of Birmingham) en Prof. Herman Goossens (Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute, Universiteit Antwerpen) van het GRACE project "Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe" (DG Research, 2005) voor het toegang geven tot Belgische kostengegevens voor pneumokokkenpneumonie. We zijn eveneens dank verschuldigd aan Prof. Gérard de Pourville (ESSEC) om toegang te geven tot niet-gepubliceerde gegevens voor kwaliteit van leven bij pneumokokkenpatiënten in Frankrijk. We bedanken het Vlaams Supercomputer Centrum (VSC), gefinancierd door het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) en de Vlaamse Overheid (Departement Economie, Wetenschap en Innovatie) voor het verschaffen van computerinfrastructuur en diensten. Dr. Lander Willem wordt gefinancierd door het FWO, project G043815N. Prof. Joke Bilcke wordt gefinancierd via een postdoctoraal mandaat van het FWO.
Andere gemelde belangen:	<p>Een leerstoel in het onderzoekscentrum van Philippe Beutels aan de Universiteit Antwerpen werd in 2009–2016 gesteund door een beurs van Pfizer. Er is geen verband tussen Pfizer of het onderzoek door de leerstoelhouder (Niel Hens) en dit rapport.</p> <p>Heidi Theeten voert onderzoek uit naar dragerschap van pneumokokken in België (2016-2019), een onderzoek dat o.a. wordt gefinancierd door een unrestricted grant van Pfizer. Ze vermeldt ook dat Sanofi Pasteur MSD haar deelname aan een internationaal congress over HPV in 2015 mede heeft gefinancierd.</p> <p>Yves Van Laethem is voorzitter van de Hoge Gezondheidsraad, werkgroep Vaccinatie.</p>



Philippe De Wals is lid van het « Comité sur l'Immunisation du Québec (CIQ) » en het « Comité consultatif national sur l'immunisation du Canada (CCNI) ». Hij was hoofdonderzoeker van een economische evaluatie van vaccinatie tegen pneumokokken gefinancierd door het « Public Health Agency » in Canada en is verbonden aan onderzoekscentra die financiële steun kregen van farmaceutische bedrijven voor studies in verband met pneumokokkenvaccins (Pfizer en GSK).

Coverfoto: Links: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA : <http://www.cdc.gov/media/dpk/2013/dpk-untreatable.html>

Layout: Ine Verhulst

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 met meerderheid van stemmen goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie <http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>).**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum: 27 oktober 2016

Domein: Health Technology Assessment (HTA)

MeSH: Pneumococcal Infections; Pneumococcal vaccines; Cost-Benefit analysis

NLM classificatie: WC 204

Taal: Nederlands

Formaat: Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot: D/2016/10.273/75

ISSN: 2466-6432

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?

Blommaert A, Hanquet G, Willem L, Theeten H, Thiry N, Bilcke J, Verhaegen J, Beutels P. Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen: een economische evaluatie – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2016. KCE Reports 274As. D/2016/10.273/75.

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