

Medische informatie

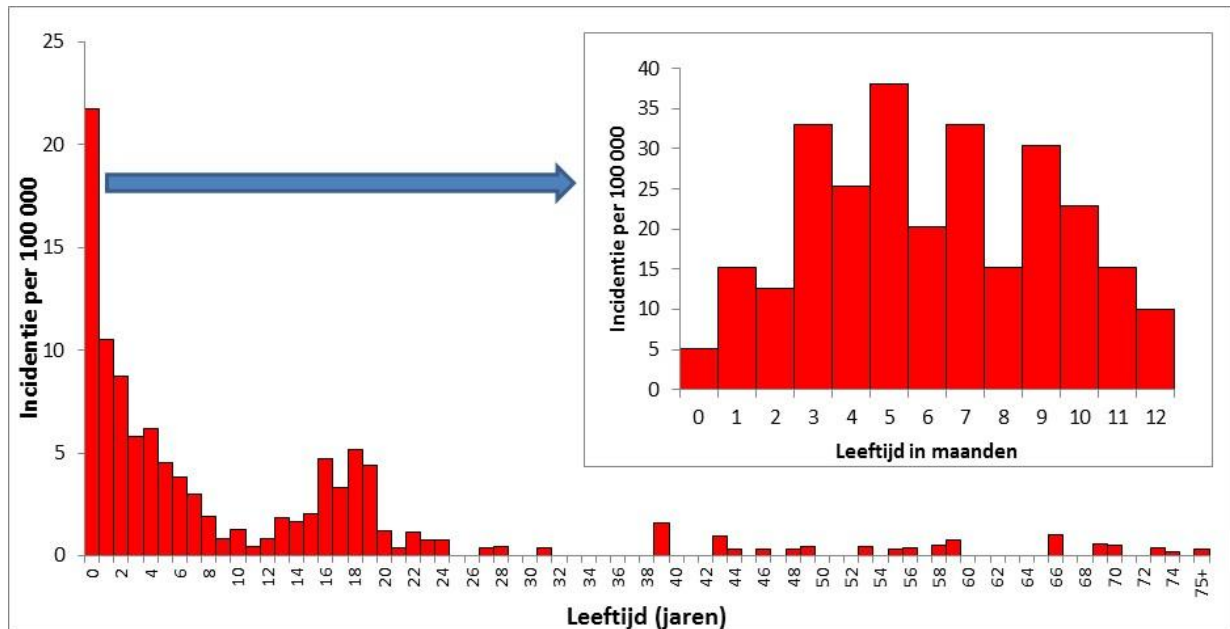
Het KCE evalueerde het nieuwe vaccin tegen meningokokken B

Meningokokkeninfecties, zeldzaam maar wel ernstig

Invasieve meningokokkeninfecties (IMD) worden veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* en veroorzaken vooral meningitis en septicemie. Dit kan gepaard gaan met septische shock, purpura fulminans en lange termijn sequelae (10-20% van de gevallen) zoals gehoorverlies (3-10%) en amputaties (1-4%). In 5-10% van de gevallen is de ziekte fataal, en dit meestal binnen de 24 uur.

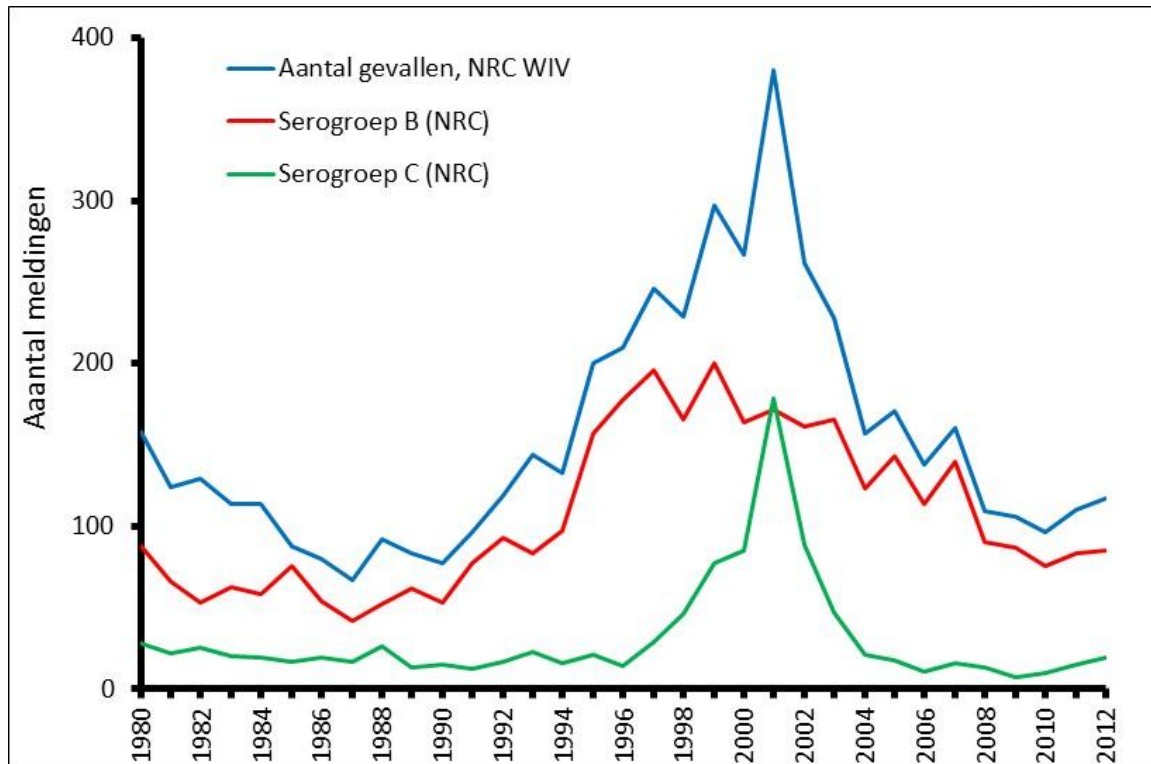
In Europa komt IMD zelden voor, de incidentie daalde er zelfs de laatste 10 jaar. In België worden er jaarlijks ongeveer 180 patiënten met IMD in het ziekenhuis opgenomen (cijfers 2009-2010). Uit de typering van de stammen door het Nationaal Referentiecentrum (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid) blijkt dat serogroep B bij ons het meeste voorkomt (ongeveer 80% van de gevallen). Serogroep B is verantwoordelijk voor ongeveer 140 gevallen (incidentie van 1,3 op 100 000) en 6 overlijdens per jaar.

Figuur 1: Incidentie van serogroep B-gevallen per leeftijdsjaar, gemiddelde 2009-2010 (Bronnen: Minimale Ziekenhuisgegevens en Nationaal Referentiecentrum).



Deze incidentie kende de laatste tijd wel een aantal belangrijke schommelingen. Daardoor is het moeilijk om toekomstige tendensen te voorspellen: zo verdriedubbelde het aantal gevallen met serogroep B in de jaren 90, maar het aantal halveerde vervolgens tussen 2003 en 2012, om nog onbekende redenen.

Figuur 1: Jaarlijks aantal gerapporteerde invasieve meningokokkengevallen per serogroep, Nationaal referentiecentrum (NRC), 1980-2012



Kinderen van minder dan 5 jaar oud worden het vaakst getroffen : zij vertegenwoordigen de helft van de gevallen en een derde van de overlijdens. Bij de baby's van minder dan 1 jaar oud bedraagt de incidentie meer dan 20 op de 100 000, en de piek situeert zich op de leeftijd van 5 maanden (tussen 3 en 7 maanden). Bij de jongeren doet zich ook een piek voor, maar deze is minder hoog.

De meningokok wordt vooral overgedragen door een gezonde drager bij wie de *N. meningitidis* zich in de pharynx bevindt. Het dragerschap komt weinig voor bij jonge kinderen (<5%) en is het hoogst bij jongeren en jongvolwassenen (20-30%). Zij spelen dus een belangrijke rol bij de overdracht.

Urgentie voor de volksgezondheid

IMD is dan wel zeldzaam, toch wordt de aandoening beschouwd als een urgentie voor de volksgezondheid. IMD kan niet alleen jonge kinderen binnen minder dan 24 uur doden, maar ze verhoogt ook de overdracht tussen de contacten door verhoging van het dragerschap: volgens een oude Belgische studie bedragen de attack rates tussen de nauwe contacten 4 tot 7 gevallen op 1000. Dit fenomeen kan leiden tot uitbraken in gesloten gemeenschappen, zoals scholen. Elk verdacht of bevestigd geval moet daarom binnen de 24 uur worden aangegeven aan de inspecteurs van de Gemeenschappen zodat zij de nodige maatregelen kunnen treffen, nl het opsporen van de nauwe contacten en het hen snel toedienen van antibiotische profylaxe, om dragerschap uit te roeien.

Een nieuw type vaccin

Vaccins tegen andere serogroepen bestaan al lang, gericht tegen de polysacchariden in het kapsel, al dan niet geconjugerd. Het conjugaatvaccin tegen serogroep C werd in 2002 opgenomen in het vaccinatieschema van de zuigelingen. Deze vaccinatie, die gepaard ging met grote inhaalcampagnes bij kinderen, leidde tot een spectaculaire daling van de ziekte bij alle leeftijdsgroepen, ook bij de niet-

gevaccineerden. Het is het onrechtstreekse gevolg van de vaccinatie door de vermindering van het dragerschap, en dus van de overdracht (groepsimmunititeit).

De ontwikkeling van een serogroep B vaccin bleek moeilijk omdat de capsule gelijkenissen vertoont met componenten van menselijke neuronen, en dus zwak immunogeen is. Bexsero (4CMenB) is het eerste multivalent vaccin tegen serogroep B. Het verkreeg markttoegang van de Europese Commissie in januari 2013 voor de preventie van deze serogroep. Het wordt ontwikkeld door Novartis met behulp van een nieuwe methodologie, de « reverse vaccintechnologie ». Daarbij kunnen, door de kennis van het genoom van de meningokok, de antigenen die een rol spelen bij de immuunrespons worden geïdentificeerd. 4CMenB bestaat uit 4 componenten : drie proteïnen (fHbp, NadA en NHBA) en een component van het buitenmembraan (OMV). Het is het eerste proteïnevaccin van dit type.

Indirecte merkers van werkzaamheid

Omdat IMD zeldzaam is konden studies naar klinische werkzaamheid niet worden uitgevoerd, en werd 4CMenB enkel goedgekeurd op basis van een surrogaatmerker van bescherming, de serum bactericide antilichaamtiter (SBA). SBA (titer $\geq 1:4$) toonde een verband met klinische bescherming aan in verschillende studies over de vaccins tegen serogroep C en de OMV vaccins. Maar dit werd nog niet vastgesteld voor de andere antigenen van 4CMenB. Meer dan 95% van de zuigelingen die volledig werden gevaccineerd met 4CMenB (op 2,4 en 6 maanden + booster), vertoonden een SBA respons tegen elk van de antigenen.

Deze immunitaire respons verminderde echter snel en werd voor 3 van de 4 antigenen na 12-28 maanden gelijk aan deze van de niet-gevaccineerden. De noodzaak van latere boosters moet dus nog worden nagegaan. Omwille van de antigene diversiteit van de invasieve stammen is het moeilijk om de specifieke reacties mbt elk antigeen te vertalen naar de beschermingsgraad tegen alle B stammen.

De antigenen van 4CMenB waren aanwezig in 78% van de Europese B stammen die in 2007-2008 werden geanalyseerd, maar deze verhouding verschilt van land tot land en kan alleen worden ingeschat met gebruik van een technologie ontwikkeld door Novartis (het typeren van antigenen van meningokokken of MATS). MATS werd helaas door de fabrikant niet ter beschikking gesteld in ons land. Om die reden kennen wij de stammen die worden gedekt door het vaccin in België nog niet. De voorspellingen ivm de beschermingsgraad zijn daarom gebaseerd op een reeks van hypothesen.

Het mogelijke effect van een vaccin op dragerschap-en dus op de overdracht- is essentieel voor het nemen van een beslissing op gebied van volksgezondheid. Voor de proteïnevaccins is het effect, dat wel degelijk voor de geconjugeerde vaccins werd aangetoond, niet gekend. Een klinische studie kon geen significant effect van 4CMenB op het dragerschap bij Engelse studenten aantonen, maar ze geeft wel aan dat er mogelijk een impact is op het verkrijgen van dragerschap.

De klinische studies toonden ook aan dat 4CMenB bij een groot aantal gevaccineerde zuigelingen koorts kan veroorzaken, vooral als het vaccin samen met routinevaccins wordt toegediend (bij 58% en 12% van de gevallen een temperatuur van respectievelijk $>38^{\circ}\text{C}$ en $>39^{\circ}\text{C}$). De koorts en de meeste andere bijwerkingen zijn wel tijdelijk en verdwijnen spontaan.

De KCE-studie

Het KCE bestudeerde de klinische impact en de kosteneffectiviteit van een 4CMenB vaccinatie in België, samen met de Universiteit van Bristol en externe experts van verschillende Belgische universiteiten. De studie is gebaseerd op twee modellen, ontwikkeld door de Universiteit van Bristol, (gebruikt in Engeland, Duitsland en Ierland) die aan de Belgische situatie werden aangepast.

Er werden 2 doelgroepen in aanmerking genomen: de zuigelingen die het meest lijden onder de ziekte, en de jongeren, die haar het meest overdragen. Om het risico op koorts en het aantal injecties voor de baby per bezoek te beperken voorziet het schema van de Hoge Gezondheidsraad de vaccinatie van 3 van de 4 doses op andere tijdstippen dan de andere vaccinaties. We kunnen dus een zwakkere dekking dan die van de andere vaccins en een hogere vaccinatiekost verwachten. We simuleerden drie scenario's die overeenkomen met de drie mogelijke opties voor de autoriteiten: gratis vaccin opgenomen in het vaccinatieschema, een gedeeltelijk terugbetaald vaccin of een vaccin aan te kopen in de apotheek zonder enige terugbetaling.

In de base case analyses gingen we ervan uit dat het vaccin geen effect heeft op het dragerschap. In een andere analyse veronderstelden we een daling van 30% op het dragerschap en hielden we rekening met mogelijke onrechtstreekse effecten. Omdat er over meerdere parameters onzekerheden bestaan (de beschermingsduur en vooral de toekomstige evolutie van IMD) simuleerden we een groot aantal scenario's voor elk van beide hypothesen. De gegevens over de ziekte en de kosten zijn in groete mate gebaseerd op de analyse van Belgische data. Het is ook de eerste keer dat ziekenhuisgegevens (minimaal klinische en financiële gegevens) gekoppeld werden aan gegevens van het Nationaal Referentiecentrum voor meningokokken van het WIV. Op die manier konden we de incidentie van IMD, het sterftecijfer, en de kosten specifiek voor serogroep B beter inschatten. Daarnaast kregen we ook toegang tot een aantal gegevens die nog niet publiek beschikbaar zijn, ons aangeleverd door de fabrikant.

Basishypothese: het vaccin heeft geen effect op het dragerschap

Volgens deze hypothese, als het vaccin geen enkel onrechtstreeks effect heeft, zou een algemene vaccinatie van zuigelingen met een vaccinatiegraad van 50% voor de booster slechts 10% van de gevallen (dus 14 gevallen) en 1 overlijden per jaar door serogroep B voorkomen. Het model voorspelt daarbij ook 2757 consultaties en 976 hospitalisaties door de bijwerkingen, die wel slechts kort zouden duren. De kost van de vaccinatie per gewonnen kwaliteitsvol levensjaar (QALY) vergeleken met de huidige situatie zonder vaccinatie zou meer dan €400 000 bedragen. Bij geen of slechts gedeeltelijk terugbetaling zal de klinische impact nog meer beperkt zijn, wegens een lagere dekking, en de kost per QALY zal nog hoger liggen.

In een gunstig scenario voor het vaccin wordt 20% van de gevallen voorkomen tegen een kostprijs van bijna €100 000/QALY. Ter vergelijking: de kost per QALY voor de vaccins die recent in België werden ingevoerd wordt geschat op €10 000 voor de opname van PCV7 (tegen pneumokokken) in het vaccinatieschema (2+1 doses, als er geen serotype vervanging gebeurt) en op €33 000 voor de vaccinatie van jonge meisjes tegen HPV (3+1 doses). De vaccinatie met 4CMenB is dus niet erg aantrekkelijk, als men ervan uitgaat dat ze geen enkel effect heeft op het dragerschap. Zelfs als het vaccin gratis was zou de kostprijs per QALY zeer hoog blijven door de andere kosten die de vaccinatie

veroorzaakt. Een vaccinatie van jongeren is nog minder interessant: ze zou volgens de verschillende scenario's slechts 1 tot 6% van de gevallen en overlijdens voorkomen tegen een nog hogere kost per QALY.

Alternatieve hypothese : het vaccin vermindert het dragerschap met 30%

Deze hypothese wijzigt weinig aan de cijfers mbt de zuigelingen omdat het dragerschap in deze groep zwak is. Onze analyse toont, bij algemene vaccinatie van zuigelingen, een voordeel aan van enkele gevallen (12% ipv 10%) omwille van het beperkte indirecte effect door het zwakke dragerschap in deze groep. De belangrijkste klinische impact op lange termijn zou worden verkregen door vaccinatie van de jongeren (bij wie dragerschap hoog is) omdat dan de overdracht zou afnemen. Bij opname van 4CMenB in het vaccinatieschema van de jongeren zou 65% van de gevallen worden voorkomen, aan een kost van minder dan €25 000/QALY (43% en iets minder dan €35 000/QALY als het vaccin wordt terugbetaald). Deze kost per QALY benadert dus meer de geschatte kost van de vaccins die recent in België werden ingevoerd. Het aantal gevallen zou wel slechts na 10 tot 20 jaar vaccinatie verminderen, en gedurende deze periode zou de ziekte onder de zuigelingen blijven heersen.

Op korte termijn kan alleen de vaccinatie van de zuigelingen deze laatsten beschermen. Een gecombineerde vaccinatie van zuigelingen en jongeren kan 67% van de gevallen voorkomen, bij opname van het vaccin in beide vaccinatieschema's, maar de kost per QALY zou hoger liggen (€83 000 in vergelijking met de huidige situatie). De kost per QALY zou het laagste liggen – en dichtbij de kost van de recent ingevoerde vaccins - als de incidentie van de ziekte zou stijgen tot de hoogste waarden van de voorbij 35 jaar, met inbegrip van een hogere sterfte, of als de prijs van het vaccin maximaal €5 per dosis zou bedragen. Het mogelijk effect van 4CMenB op het dragerschap is dus een cruciale factor om te oordelen over een algemene invoering van het vaccin in ons land, vanuit het standpunt van volksgezondheid. Bijkomende studies zijn nodig om het reële effect op dragerschap na te gaan.

In de andere landen

In Engeland, Frankrijk en Nederland werden gelijkaardige studies uitgevoerd, met dezelfde resultaten als gevolg bij de hypothese dat het vaccin geen enkel effect op het dragerschap heeft. Dit ondanks het verschil in kost en epidemiologie tussen de landen. De gepubliceerde Franse en Engelse studies vonden ook resultaten die vergelijkbaar waren met de onze, wanneer ze uitgingen van de hypothese dat er wel effect op het dragerschap was. Ze stelden dan eveneens vast dat vaccinatie van jongeren de meest interessante optie op lange termijn was.

Engeland herzag zijn studie in 2013-2014 en integreerde daarbij parameters uit recente nationale studies. Deze parameters zijn in het algemeen gunstiger voor vaccinatie. De studie, die nog niet werd gepubliceerd, stelt vast dat vaccinatie van zuigelingen kosteneffectief kan zijn (volgens de Engelse criteria) als de prijs van het vaccin lager wordt dan de huidige. De vaccinatie van zuigelingen zal dus in Engeland en Wales worden ingevoerd met een vaccinatieschema van 2+1 doses (vandaag niet gedocumenteerd) als de prijs van het vaccin voldoende daalt. Deze vaccinatie zal andere landen, waaronder België, belangrijke informatie verschaffen bij het nemen van hun beslissing. 4CMenB werd nog in geen enkel nationaal schema opgenomen, maar het werd wel in enkele Europese regio's

ingevoerd en het wordt gebruikt in een aantal intensieve vaccinatiecampagnes gericht op lokale overheden in Frankrijk en Canada.

Implicaties voor de praktijk

De Hoge Gezondheidsraad moet aanbevelingen formuleren over het vaccin. De resultaten van de huidige studie kunnen zorgen voor nuttige verduidelijkingen, maar ook andere, maatschappelijke factoren spelen een rol bij het nemen van de beslissing. Wat ook de beslissingen van de autoriteiten zullen zijn, het is mogelijk dat een aantal ouders beslissen om hun kind tegen deze ziekte te vaccineren. Daarom is het belangrijk om hen te informeren over de voordelen, risico's en onzekerheden van het vaccin. Het tegelijkertijd toedienen van het vaccin met de andere vaccins binnen het schema moet, indien mogelijk, worden vermeden, om het risico op hoge koorts te beperken, maar dat zal wel het aantal bezoeken voor vaccinatie doen toenemen. Een andere optie is om profylactische paracetamol toe te dienen. De vaccinatie moet ook zo vlug mogelijk na de leeftijd van 2 maanden gebeuren, gelet op de incidentiepiek. Er bestaan nog geen gegevens over de vaccinatie van personen met een hoog risico.

In geval van infectiehaard of epidemie ?

De vaccinatie van 4CMenB wordt niet voorgesteld voor het onder controle houden van infectiehaarden of kleine epidemies, en dit om verschillende redenen: 1) de immunitaire reactie wordt enkel 30 dagen na vaccinatie gedocumenteerd – een periode na dewelke men slechts nog weinig bijkomende gevallen vaststelt, 2) er zijn minstens 2 doses nodig om een voldoende immuunrespons te verkrijgen, 3) deze is van beperkte duur en 4) we weten nog niet welke stammen in België worden gedekt door het vaccin omdat MATS nog niet beschikbaar is. In deze situatie wordt antibiotica prophylaxie beschouwd als een doeltreffende en efficiënte strategie. Toch kan 4CMenB een rol spelen bij grote epidemieën of bij verhoogde en verlengde incidentie binnen bepaalde groepen. Dit type van definitie vereist verregaande analyses en een betere kennis over de beschermingsduur bij 1-2 doses van 4CMenB.

Conclusie

De studie van het KCE stelt, op basis van de bestaande kennis, niet voor om het vaccin op te nemen in het vaccinatieschema, omwille van zijn beperkte klinische impact, zijn groot aantal bijwerkingen en zijn ongunstige kosteneffectiviteit. Deze conclusies moeten opnieuw worden bekeken als er een bewezen effect op dragerschap is of wanneer de incidentie in België aanzienlijk toeneemt.