Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Aan de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

2018059235

Datum 17 december 2018
Betreft advies meningokokkenvaccins

Onze referentie 2018059235

Geachte heer Blokhuis,

Op 19 december 2017 ontving mijn ambtsvoorganger Arnold Moerkamp van u een verzoek (kenmerk 1238101-168188-PG) om advies uit te brengen over de beschikbare meningokokkenvaccins.

Dat advies is vervat in bijgaand briefrapport. In grote lijnen zijn onze bevindingen als volgt.

Het Zorginstituut heeft op basis van een systematische literatuurreview de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de beschikbare producten (Bexsero® en Trumenba® tegen meningokokken B; Nimenrix® en Menveo® tegen meningokokken ACWY) bezien, alsof er sprake was van een aanvraag voor het verzekerde pakket.

Onze conclusie is dat deze producten voldoende bescherming bieden tegen een invasieve meningokokkeninfectie. Deze conclusie is gebaseerd op in klinische trials gemeten antistofniveaus. In enkele gevallen wordt deze conclusie versterkt door de aanwezigheid van gebruiksgegevens uit de praktijk. Afkappunten voor voldoende werkzame en effectieve vaccins zijn (nog) niet gedefinieerd. Echter, bij de afweging of producten wel of niet in aanmerking komen voor opname in het verzekerde pakket betrekken we wel degelijk de balans tussen werkzaamheid en effectiviteit aan de ene kant en de kosten(effectiviteit) aan de andere kant. Hoewel er geen officiële referentiewaarden zijn voor de kosteneffectiviteit van een vaccinatie, kan geconcludeerd worden dat vaccinatie tegen meningokokken B niet kosteneffectief is uitgaande van de maximale, door het Zorginstituut gehanteerde, referentiewaarde van €80.000/QALY. Voor meningokokken ACWY vaccinatie ligt dat anders. Hoewel er geen officiële referentiewaarden zijn voor vaccinatie, vallen de ICERs voor MenACWY vaccinatie in een range (tussen de ongeveer €25.000 en €32.000 per QALY) die argumentatie kan leveren voor de uitspraak dat de ICER acceptabel is. De berekende ICERs van MenACWY vaccinatie hoeven geen belemmering te vormen voor eventuele opname in het geneesmiddelen vergoedingssysteem (GVS).

Verder heeft het Zorginstituut in een verkennende beschouwing onderzocht of er sprake is van geïndiceerde preventie en dus opname van de producten in het GVS. Bij twee hoog-risicogroepen (patiënten met (functionele) asplenie of hyposplenie en patiënten met complementdeficiënties) bleek het risico op het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie en een ernstig verloop daarvan dermate verhoogd ten opzichte van de algemene populatie, dat het Zorginstituut de minister in overweging geeft om vergoeding van de noodzakelijke vaccins via het GVS te regelen. Dit uiteraard slechts dan indien u overgaat tot het aanbieden van meningokokkenvaccinaties binnen een al dan niet publiek programma. In dat geval ontvangt het Zorginstituut dan graag een concreet verzoek (uitvoeringstoets).

Aangezien er geen concrete pakketaanvraag is gedaan, sluit het Zorginstituut zich vooralsnog aan bij de adviezen van de commissie vaccinaties van de Gezondheidsraad ten aanzien van de voorgestelde vaccinatiestrategieën tegen meningokokken.

Ik ga er vanuit u hiermee voldoende te hebben ingelicht.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Datum
17 december 2018

Onze referentie
2018059235

Zorginstituut Nederland

Oordeel Zorginstituut over (kosten)effectiviteit meningokokkenvaccins

Datum 13 december 2018
Status definitief

Colofon

Volgnummer	2018057021
Contactpersoon	
Afdeling	Zorg I
Team	Team Ontwikkeling & Wetenschap
Uitgebracht aan	VWS

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

Hoofdstuk 1 Farmacotherapeutische effecten—12

Hoofdstuk 2 Farmaco-economische effecten—17

Hoofdstuk 3 Verkennende overweging rondom geïndiceerde preventie—23

Hoofdstuk 4 Conclusie—25

Hoofdstuk 5 Referenties—27

Samenvatting

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft het Zorginstituut gevraagd om in afstemming op de advisering door de Gezondheidsraad een oordeel te geven over de beschikbare vaccins tegen de verschillende meningokokkenziekten. Het Zorginstituut heeft op basis van een systematische literatuurreview de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de beschikbare producten (Bexsero® en Trumenba® tegen meningokokken B; Nimenrix® en Menveo® tegen meningokokken ACWY) bezien, alsof er sprake was van een aanvraag voor het verzekerde pakket.

Onze conclusie is dat deze producten voldoende bescherming bieden tegen een invasieve meningokokkeninfectie. Deze conclusie is gebaseerd op in klinische trials gemeten antistofniveaus. In enkele gevallen wordt deze conclusie versterkt door de aanwezigheid van gebruiksgegevens uit de praktijk. Afkappunten voor voldoende werkzame en effectieve vaccins zijn (nog) niet gedefinieerd. Echter, bij de afweging of producten wel of niet in aanmerking komen voor opname in het verzekerde pakket betrekken we wel degelijk de balans tussen werkzaamheid en effectiviteit aan de ene kant en de kosten(effectiviteit) aan de andere kant. Hoewel er geen officiële referentiewaarden zijn voor de kosteneffectiviteit van een vaccinatie, kan geconcludeerd worden dat vaccinatie tegen meningokokken B niet kosteneffectief is uitgaande van de maximale, door het Zorginstituut gehanteerde, referentiewaarde van €80.000/QALY. Voor meningokokken ACWY vaccinatie ligt dat anders. Hoewel er geen officiële referentiewaarden zijn voor vaccinatie, vallen de ICERs voor MenACWY vaccinatie in een range (tussen de ongeveer €25.000 en €32.000 per QALY) die argumentatie kan leveren voor de uitspraak dat de ICER acceptabel is. De berekende ICERs van MenACWY vaccinatie hoeven geen belemmering te vormen voor eventuele opname in het geneesmiddelen vergoedingssysteem (GVS).

Verder heeft het Zorginstituut in een verkennende beschouwing onderzocht of er sprake is van geïndiceerde preventie en dus opname van de producten in het GVS. Bij twee hoog-risicogroepen (patiënten met (functionele) asplenie of hyposplenie en patiënten met complementdeficiënties) bleek het risico op het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie en een ernstig verloop daarvan dermate verhoogd ten opzichte van de algemene populatie, dat het Zorginstituut de minister in overweging geeft om vergoeding van de noodzakelijke vaccins via het GVS te regelen. Daartoe ontvangt het Zorginstituut dan graag een concreet verzoek (uitvoeringstoets).

Aangezien er geen concrete pakketaanvraag is gedaan, sluit het Zorginstituut zich vooralsnog aan bij de adviezen van de commissie vaccinaties van de Gezondheidsraad ten aanzien van de voorgestelde vaccinatiestrategieën tegen meningokokken.

Hierna lichten wij dit toe. De opbouw is als volgt. In onderdeel 2 geven wij aan welke vraag wij beantwoorden. Verder bevat dat onderdeel een algemene beschrijving van de aandoening en de daarvoor beschikbare vaccins. In de onderdelen 3 en 4 komt de effectiviteit (farmacotherapeutische afwegingen) en de kosteneffectiviteit (farmaco-economische afwegingen) van de producten (de vaccins) aan bod. Vervolgens gaan wij in hoofdstuk 5 kort in op de geïndiceerde preventie die bij specifiek omschreven risicogroepen aan de orde kan zijn.

Inleiding

Aanleiding
Op 19 december 2017 heeft de Staatssecretaris van VWS aan Zorginstituut Nederland het verzoek gedaan om in afstemming op de advisering door de Gezondheidsraad een oordeel te geven over de beschikbare vaccins tegen verschillende typen meningokokkenziekten.

Voor de duidelijkheid merken wij op dat in Nederland de minister van VWS verantwoordelijk is voor het Rijksvaccinatieprogramma en op basis van aan de Gezondheidsraad voorbehouden advisering beslist over de inhoud van het vaccinatieprogramma in Nederland. De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties, dat de volgende uitgangspunten omvat: ziektelast, werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid, aanvaardbaarheid en kosteneffectiviteit.

De aan het Zorginstituut voorgelegde vraag betreft de verschillende vaccins die beschikbaar zijn voor vaccinatie. Wij gaan in op de (kosten)effectiviteit van de beschikbare vaccins tegen meningokokken B en meningokokken ACWY op basis van een systematische review van de literatuur en geven onze bevindingen daarover weer. Het betreft dus niet een advies over aard, inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zorgverzekeringswet, als bedoeld in artikel 66 van de Zorgverzekeringswet. Het betreft dus – kort gezegd – niet een pakketadvies of een GVS-advies.

Scope
In deze brief gaan wij in op de (kosten)effectiviteit van de beschikbare vaccins tegen meningokokken B en meningokokken ACWY.

Beschrijving van de aandoening en epidemiologie
Meningokokkenziekte wordt veroorzaakt door een infectie met de meningokokbacterie. Deze bevindt zich als commensaal in de nasofarynx van naar schatting 10-20% van de (gezonde) populatie. In zeldzame gevallen leidt dit dragerschap tot een invasieve infectie doordat de bacterie in de bloedbaan terechtkomt of de bloed-hersenbarrière passeert.[1]

Een besmetting met meningokokken begint vaak met griepachtige verschijnselen, zoals misselijkheid, braken, hoofdpijn en koorts. De ziekte verergert daarna snel wat in de meeste gevallen leidt tot sepsis (bloedvergiftiging) en/of meningitis (hersenvliesontsteking). Door de atypische symptomen aan het begin en de snelle verslechtering wordt een meningokokkeninfectie vaak niet op tijd herkend. Zonder snelle en adequate behandeling verloopt de ziekte vrijwel altijd fataal. Ondanks behandeling met antibiotica en intensieve zorg overlijdt 5 tot 10% van alle patiënten met invasieve meningokokkenziekte. Daarnaast houdt 30% van de patiënten levenslange restverschijnselen over aan de infectie, zoals schade aan het gehoor en zicht, leer-, concentratie- en gedragsproblemen, amputatie van ledematen of epileptische insulten. Sepsis gaat vaker dan meningitis gepaard met ernstige en fatale complicaties. In het geval van een snel verlopende sepsis sterft 20 tot 50% van de mensen binnen 24 uur.[1]

Een infectie met meningokokken is relatief zeldzaam in Nederland. Jaarlijks zijn er ongeveer 100 tot 150 geregistreerde ziektegevallen. De totale incidentie fluctueerde

in de afgelopen 10 jaar tussen de 0,5 en 1,0 per 100.000 personen. Leeftijdsgebonden risicogroepen voor de meningokokkenziekte zijn vooral jonge kinderen van 0 tot 5 jaar (met name 0-2 jarigen), adolescenten (met name 14-20-jarigen) en volwassenen vanaf 50 jaar (met name 65-plussers). Daarnaast zijn er medische risicogroepen, waaronder mensen met hypo- of asplenie en complementdeficiënties.[1]

Van de meningokokbacterie bestaan verschillende serogroepen. Van de 13 verschillende serogroepen, zijn er vier (B, C, W en Y) verantwoordelijk voor vrijwel alle invasieve meningokokinfecties in Nederland.[1]

Meningokokken B
Meningokokken B (MenB) was tot 2016 de meest voorkomende serogroep in Nederland: ongeveer 70-80% van het totaal aantal ziektegevallen was veroorzaakt door een MenB-infectie. Sinds eind jaren '90 zijn infecties door MenB echter sterk gedaald, tot 41% in 2017 (incidentie: 0,4 per 100.000). In 2017 waren er 81 patiënten met een MenB-infectie, waarvan de meeste gevallen optraden bij kinderen jonger dan 2 jaar (ongeveer 20 gevallen; 5,8 per 100.000) en adolescenten tussen 14-24 jaar (ongeveer 25 gevallen; 1,1 per 100.000). Er overlijden jaarlijks 2-3 kinderen aan een MenB-infectie.[2]

Tot op heden is vaccinatie tegen MenB niet opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma, maar is op eigen kosten beschikbaar binnen de individuele zorg.[2]

Meningokokken C
Sinds 2002 worden kinderen bij 14 maanden ingeënt tegen meningokokken C (MenC).[3] Als gevolg van deze invoering en een inhaalcampagne bij alle 1- tot 18-jarigen in 2002 zijn vrijwel alle MenC-besmettingen verdwenen (jaarlijks minder dan 10 ziektegevallen; incidentie: <0,1 per 100.000).[4]

Meningokokken W
Vanaf 2015 is er een groeiend aantal besmettingen met meningokokken W (MenW) in Nederland geregistreerd. In de periode 2003 tot 2014 kwamen er gemiddeld 4 infecties met MenW per jaar voor. In 2015 steeg dit aantal naar 9, in 2016 naar 50, in 2017 naar 81 en in de eerste helft van 2018 naar 62 (incidentie in de eerste helft van 2018: 0,7 per 100.000). De incidentie is het hoogst bij kinderen jonger dan 2 jaar (2,0 per 100.000 in 2017) en adolescenten tussen de 14-24 jaar (0,9 per 100.000 in 2017).[4]

Naast de stijging van de incidentie is er verder ook sprake van een hoge mortaliteit. Van de 201 patiënten sinds 2015 overleden er 32 (16%, waarvan 2 jonger dan 2 jaar en 10 adolescenten tussen de 14-24 jaar). Deze hoge sterfte wordt waarschijnlijk mede veroorzaakt door de atypische symptomen aan het begin van MenW-infectie. Vergeleken met de andere serogroepen zal zo de kans op herkenning en vroegtijdige behandeling kleiner zijn.[4]

Vanaf 1 mei 2018 worden alle kinderen van 14 maanden ingeënt met een vaccin tegen meningokokken ACWY (MenACWY) in plaats van alleen MenC. Vanaf 1 oktober 2018 zullen ook jongeren van 14 jaar ingeënt worden tegen MenACWY. Tevens zal het MenACWY-vaccin eenmalig worden geïmplementeerd voor de geboortecohorten 2001/2002/2003 en geboortecohort 2004 t/m 30 april (naast de al geplande vaccinatie van het geboortecohort 2005 en 2004 vanaf 1 mei), zodat eind 2019 aan alle dan 14 t/m 18-jarigen een MenACWY-vaccinatie aangeboden is. De verwachting

is dat dit een direct effect zal hebben in de gevaccineerde groepen en een indirect effect zal hebben op de andere leeftijdscategorieën (hetgeen ook werd gezien bij de inenting tegen MenC in 2002).

Meningokokken Y
Meningokokken Y (MenY) komt nauwelijks in Nederland voor (jaarlijks minder dan 10 gevallen; incidentie <0,1 per 100.000). Ondanks deze lage incidentie zal er door het combinatievaccin ACWY ook tegen MenY gevaccineerd worden.[4]

Meegenomen producten
Eiwitvaccins
De vaccins tegen MenB zijn eiwitvaccins. Omdat de antigenen variabel tot expressie komen bij de verschillende B stammen, kan de werkzaamheid van de eiwitvaccins verschillen per stam. Daar staat tegenover dat sommige eiwitten niet specifiek zijn voor serogroep B en ook op oppervlakten van andere serogroepen (met name meningokokken serogroep W) voorkomen. Immunisatie met MenB-vaccins kan dus mogelijk ook bescherming bieden tegen andere serogroepen (kruisbescherming).

Er zijn momenteel twee MenB-vaccins geregistreerd voor gebruik in Nederland, te weten Bexsero® (sinds oktober 2013) en Trumenba® (sinds maart 2017):

- Het vier componenten meningokokken B-vaccin (4CMenB; Bexsero®) is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen van 2 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroep B.[5] Bexsero® wordt diep intramusculair toegediend en biedt over het geheel genomen bescherming tegen 78% (95% betrouwbaarheidsinterval tussen 63-90%) van de ongeveer 1.000 MenB-stammen (gemeten in het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Duitsland, Italië en Noorwegen).[6]
- rLP2086 (Trumenba®) is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 10 jaar en ouder ter voorkoming van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroep B.[7] Het vaccin wordt uitsluitend intramusculair toegediend. Trumenba® bevat eiwitten (factor H bindend eiwit; fHbp) die zich op het oppervlak van de meningokokbacterie serotype B bevinden. Meer dan 91% van de MenB isolaten uit een onderzoek met meer dan 2.150 verschillende MenB isolaten, gedaan in 7 Europese landen, Canada en de Verenigde Staten, bleken voldoende fHbp tot expressie te brengen om gevoelig te zijn voor het bacteriedodende effect van de door het vaccin geïnduceerde antistoffen.[7]

Conjugaatvaccins
Bij conjugaatvaccins zijn de polysacharide-antigenen gekoppeld aan een dragereiwit waardoor er een T-cel immuunrespons optreedt. Er zijn twee meningokokken ACWY (MenACWY) vaccins geregistreerd voor gebruik in Nederland, te weten Nimenrix® (sinds november 2016) en Menveo® (sinds maart 2012):

- MenACWY-TT (Nimenrix®) is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf 6 weken oud tegen invasieve meningokokkenziekten veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*-groep A, C, W, en Y.[8] Het vaccin dient uitsluitend te worden toegediend via intramusculaire injectie. Zowel kinderen van 14 maanden, adolescenten rond 14 jaar, als de adolescenten van de inhaalvaccinatiecampagne in 2019 zullen worden ingeënt met Nimenrix®. De gedachte achter de inhaalcampagne is dat adolescenten direct beschermd worden en, omdat zij de belangrijkste dragers en verspreiders van MenW zijn, andere leeftijdsgroepen indirect beschermd zullen worden middels groepsimmuniteit.

- MenACWY-CRM (Menveo®) is geïndiceerd voor actieve immunisatie van kinderen (vanaf 2 jaar), adolescenten en volwassenen die risico lopen om blootgesteld te worden aan *Neisseria meningitidis* groepen A, C, W en Y, om een invasieve aandoening te voorkomen.[9] Het vaccin wordt eveneens via een intramusculaire injectie toegediend.

Hierna gaan wij in Hoofdstuk 1 en 2 in op de effectiviteit (farmacotherapeutische afwegingen) en de kosteneffectiviteit (farmaco-economische afwegingen) van de producten (de vaccins).

Hoofdstuk 1 Farmacotherapeutische effecten

1.1 Eiwitvaccins

De eiwitvaccins die momenteel beschikbaar zijn in Nederland voor de immunisatie tegen MenB zijn 4CMenB (Bexsero®; geregistreerd voor gebruik vanaf 2 maanden) en rLP2086 (Trumenba®; geregistreerd voor gebruik vanaf 10 jaar). Voor de beoordeling van beide eiwitvaccins is er gekeken naar de werkzaamheid (op basis van een toename in de gemeten antistofniveaus door middel van hSBA; hSBA 1:4) en de effectiviteit (invloed op ziektelast buiten een gecontroleerde onderzoekssetting, op basis van gebruiksgegevens) en impact (reductie in de ziektelast).

1.1.1 Werkzaamheid eiwitvaccins tegen MenB op basis van studiegegevens

1.1.1.1 Kinderen jonger dan 2 jaar

Een meta-analyse uit 2018 laat zien dat 1 maand na de primaire vaccinatie met Bexsero® ≥84% van de gevaccineerde kinderen beschermende antistofniveaus had voor vier MenB-stammen (10 studies, in totaal ruim 4.600 deelnemers).[10] Eén maand na de boosterdosis was dit bij 78% van de gevaccineerden het geval. (7 studies, in totaal ruim 1.800 deelnemers). Na 6 maanden tot 3 jaar na de boosterdosis (4 studies, in totaal ruim 500 deelnemers) had 34% (stam PorA) tot 94% (stam NadA[1]) van de gevaccineerde kinderen nog voldoende beschermende antistofniveaus. Gelijktijdige toediening van andere vaccins leidde niet tot klinisch relevante verschillen in immuunrespons tegen MenB.

Trumenba® is in Nederland niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.[7]

1.1.1.2 Adolescenten

Uit de hierboven beschreven meta-analyse blijkt dat Bexsero® ook bij adolescenten tussen 11 en 17 jaar oud een goede immuunrespons opwekt.[10] Een maand na complete vaccinatie (2 doses met minimaal 1 maand interval) had ≥86% van de gevaccineerden beschermende antistofniveaus tegen alle drie de referentiestammen (3 studies, in totaal 1.500 adolescenten). Na 1 tot 2 jaar was 77% van de gevaccineerden nog beschermd tegen 3 MenB-referentiestammen (1 studie, in totaal 200 adolescenten). Bexsero® kan gelijktijdig worden toegediend met andere vaccins.

Ook Trumenba® wekt een goede immuunrespons op bij adolescenten tussen 10-25 jaar. Een maand na vaccinatie met een derde dosis had ≥79% van de gevaccineerden beschermende antistoffen tegen alle vier de referentiestammen (2 studies, in totaal ruim 6.800 adolescenten). Na 1 tot 4 jaar na vaccinatie met 3 doses had tussen de 20% en 69% nog beschermende antistofniveaus, afhankelijk van de referentiestam. Gelijktijdige toediening van andere vaccins leidde niet tot klinisch relevante verschillen in immuunrespons tegen MenB.

1.1.2 Effectiviteit eiwitvaccins tegen MenB op basis van gebruiksgegevens

De effectiviteit en impact van Bexsero® kan worden bekeken aan de hand van gebruiksgegevens in het Verenigd Koninkrijk en Quebec, Canada.

[1] Dit antigen is tevens aanwezig op het oppervlak van de MenW:cc11 bacterie en zou dus mogelijk ook bescherming kunnen bieden tegen circulerende MenW-stammen (RIVM, 2017)

Sinds 2015 worden zuigelingen in het Verenigd Koninkrijk ingeënt tegen MenB. De effectiviteit van het vaccin was 83% (95%CI 24-95%) bij kinderen die minimaal 2 doses ontvingen. Na invoering van de MenB-vaccinatie werd een 50% reductie gezien in de incidence rate ratio (IRR) vergeleken met de periode voor de invoer van de vaccinatie (37 cases *vs* gemiddeld 74 cases: IRR 0.50 [95%CI 0.36-0.71], $p<0.0001$). Het vaccin bleek wel gepaard te gaan met een toename van het aantal huisartsenconsulten (1.800 meer)[11] en het aantal ziekenhuisopnamen (1.400 meer)[12] als gevolg van koorts. In het tweede en derde jaar na invoering van de vaccinatie werd een afname van respectievelijk 72% en 60% in het aantal MenB-gevallen geconstateerd onder zuigelingen van 18-52 weken.[13]

In Quebec, Canada is naar aanleiding van een verheffing van de incidentie van MenB in 2014 een eenmalige vaccinatiecampagne uitgevoerd voor personen tussen de 2 maanden en 20 jaar oud. Tweeëntachtig procent van de doelgroep ontving tenminste één dosis. De deelname was het hoogst onder jonge kinderen en het laagst onder de oudste groep. Tot eind 2016 werden er geen nieuwe MenB-gevallen geconstateerd in de doelgroep (2 maanden–20 jaar) bij zowel gevaccineerden als niet-gevaccineerden. De impact van vaccinatie was een reductie van het aantal MenB-gevallen van 78% (IRR 0,22 [95%CI 0,05-0,92]).

Trumenba® is in de Verenigde Staten gebruikt in drie vaccinatiecampagnes om uitbraken van MenB te beheersen. In alle drie de situaties werden na vaccinatie geen nieuwe MenB-gevallen geconstateerd.[14]

Echter, omdat de effectiviteit afhangt van de circulerende MenB stammen kan men buitenlandse studies niet direct betrekken op Nederland. Ook is het aantal ziektegevallen klein in zowel het Verenigd Koninkrijk als Quebec, waardoor er onzekerheid bestaat over de daadwerkelijke impact (tevens te zien aan de wijde betrouwbaarheidsintervallen).

1.2 Conjugaatvaccins

De conjugaatvaccins die momenteel beschikbaar zijn in Nederland voor de immunisatie tegen MenACWY zijn MenACWY-TT (Nimenrix®; geregistreerd voor gebruik vanaf 6 weken) en MenACWY-CRM (Menveo®; geregistreerd voor gebruik vanaf 2 jaar). Voor de beoordeling van beide conjugaatvaccins is er gekeken naar de werkzaamheid (op basis van de antistofniveaus) en de effectiviteit (invloed op ziektelast buiten een gecontroleerde onderzoekssetting) en impact (reductie in de ziektelast).

1.2.1 Werkzaamheid conjugaatvaccins tegen MenACWY op basis van studiegegevens

1.2.1.1 Kinderen jonger dan 2 jaar

Een maand na twee doses Nimenrix® (met een interval van minstens twee maanden) was meer dan 95% van de kinderen beschermd tegen MenC en MenW (2 studies, in totaal ruim 2.000 kinderen tussen de 6 weken en 12 maanden oud). Na een jaar had meer dan 90% nog beschermende antistofniveaus. Een andere studie liet zien dat na 5 jaar ongeveer 80% van de 349 gevaccineerde kinderen beschermd was tegen MenC en MenW. Nimenrix® was ook werkzaam tegen serogroepen A en Y, maar de bescherming nam vooral voor serogroep A sterk af na 5 jaar.

Bij kinderen tussen de 1 en de 2 jaar oud bleek een maand na eenmalige vaccinatie met Nimenrix® 97 tot 100% van de kinderen beschermd tegen MenC en MenW (6 studies, in totaal ruim 4.000 kinderen). Voor MenA en MenY was het vaccin voldoende werkzaam bij 96% van de kinderen. Een jaar na vaccinatie bleek nog

92% beschermd te zijn MenC en MenW.

Gelijktijdige toediening van andere vaccins leidde niet tot klinisch relevante verschillen in immuunrespons tegen MenACWY, zowel in kinderen jonger dan 1 jaar als in kinderen tussen de 1 en de 2 jaar oud.[8, 9]

Menveo® is in Nederland niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.[9]

1.2.1.2 Adolescenten

Ook in adolescenten zijn beide MenACWY-vaccins (Nimenrix® en Menveo®) werkzaam en beschermen in voldoende mate tegen zowel serogroepen C en W als serogroepen A en Y. Bij adolescenten tussen de 10 en 25 jaar oud bleek een maand na eenmalige vaccinatie met Nimenrix® 98 tot 100% immuun tegen de vier serogroepen (8 studies, in totaal ruim 3.500 kinderen). Na een tot drie jaar was 94-100% van de kinderen nog steeds beschermd (5 studies, in totaal ruim 600 adolescenten). Pas na 5 jaar nam de bescherming af naar 72-98% (2 studies, in totaal ruim 600 adolescenten). Een studie onder 500 Nederlandse adolescenten (10-15 jaar) had een jaar na vaccinatie met Nimenrix® 95% beschermende antistofniveaus tegen de vier serogroepen.

Na vaccinatie met Menveo® was 83-99% van de gevaccineerde adolescenten beschermd tegen serogroepen C en W, en 75-97% beschermd tegen serogroepen A en Y (9 studies, ruim 6.000 adolescenten). Na 5 jaar waren werkzame antistofniveaus tegen serogroepen C, W en Y aanwezig bij 59-82% van de adolescenten en werkzame antistofniveaus tegen serogroep A aanwezig bij 30% van de adolescenten (1 studie, in totaal 40 adolescenten).

Nimenrix® en Menveo® zijn direct vergeleken in één studie bestaande uit 93 adolescenten die op 3-6 jarige leeftijd een MenC-vaccin hadden gekregen gevolgd door een MenACWY-vaccin (Nimenrix® of Menveo®) op 16-19 jarige leeftijd. Vrijwel iedereen (98-100%) was immuun voor alle vier serogroepen ongeacht het type MenACWY-vaccin. Na 9 maanden was 91-100% beschermd tegen alle serogroepen bij beide vaccins.

Gelijktijdige toediening van andere vaccins leidde niet tot klinisch relevante verschillen in immuunrespons tegen MenACWY bij adolescenten, zowel niet bij Nimenrix® als bij Menveo®.

1.2.2 Effectiviteit conjugaatvaccins tegen MenACWY op basis van gebruiksgegevens

Er zijn nog weinig gebruiksgegevens bekend over de effectiviteit van de conjugaatvaccins tegen MenACWY. De enige beschikbare gegevens zijn afkomstig uit Verenigd Koninkrijk, waar in 2015 de MenACWY-vaccinatie in het nationale vaccinatieprogramma werd geïntroduceerd. Het MenC-vaccin, dat al werd aangeboden op 14-jarige leeftijd, is vervangen door een MenACWY-vaccin en via een inhaalcampagne van twee jaar zijn alle adolescenten tussen 14 en 18 jaar oud gevaccineerd. Zowel Nimenrix® als Menveo® mogen worden gegeven, waardoor de effectiviteit van de afzonderlijke producten niet te achterhalen valt.

Overigens blijkt vaccinatie tegen MenACWY in het Verenigd Koninkrijk wel effectief. Rekening houdend met een grote onzekerheid door het weinige aantal ziektegevallen werd de effectiviteit van vaccinatie tegen MenACWY geschat op 100% en werd er een daling van MenW-ziektegevallen gerapporteerd van 69% (95% CI 18-88%). De snelle stijging van invasieve MenW-infecties is dan ook ten einde

gekomen in het Verenigd Koninkrijk.

1.3 Conclusie

De bovenstaande studiegegevens laten zien dat zowel de eiwitvaccins tegen MenB (Bexsero® en Trumenba®) als de conjugaatvaccins tegen MenACWY (Nimenrix® en Menveo®) bescherming bieden tegen een invasieve meningokokkeninfectie. In enkele gevallen wordt deze conclusie bovendien versterkt door de aanwezigheid van gegevens uit de praktijk. Afkappunten voor voldoende werkzame en effectieve vaccins zijn (nog) niet gedefinieerd. Echter, bij de afweging of producten wel of niet in aanmerking komen voor opname in het verzekerde pakket betrekken we wel degelijk de balans tussen werkzaamheid en effectiviteit aan de ene kant en de kosten(effectiviteit) aan de andere kant. Omdat er geen sprake is van een concrete pakketaanvraag, sluit het Zorginstituut zich vooralsnog aan bij de adviezen van de commissie vaccinaties van de Gezondheidsraad ten aanzien van de voorgestelde vaccinatiestrategieën tegen meningokokken.

Hoofdstuk 2 Farmaco-economische afwegingen

2.1 Meningokokken B vaccinatie/vaccins

In Europa zijn twee geregistreerde vaccins voor de vaccinatie tegen meningokokken B. Bexsero® is geregistreerd voor kinderen in de leeftijd vanaf 2 maanden. Trumenba® is geregistreerd voor kinderen vanaf de leeftijd van 10 jaar. Hierbij moet worden opgemerkt dat bij de overweging om tegen meningokokken B te gaan vaccineren er idealiter een vaccin beschikbaar is dat bij iedere leeftijdsgroep kan worden ingezet. Dit is niet het geval bij Trumenba®, dit vaccin zal alleen geschikt zijn voor de vaccinatie van adolescenten.

Voor de beoordeling van de kosteneffectiviteit van vaccinatie van kinderen jonger dan 2 jaar is er gekeken naar beschikbare Europese economische evaluaties op dit onderwerp. Gezien de afbakening van de leeftijdsgroep is er nu alleen gekeken naar de voorspelde kosteneffectiviteit van het vaccin Bexsero®. In totaal beschikken we over negen Engelstalige studies, waaronder een studie uit Nederland, een rapport uit België van KCE, drie studies uit Groot-Brittannië, een Duitse studie, een Franse studie en twee Italiaanse studies.

De uitgangsbasis van de beoordeling van de kosteneffectiviteit van het vaccin Bexsero® tegen meningokokken B is de Nederlandse studie van Pouwels et al uit 2013. Daarna is gekeken in welke mate de resultaten van deze studie zouden veranderen als er andere, meer recente Nederlandse inputgegevens gebruikt zouden worden.

2.1.1 Beschrijving Nederlandse studie

De publicatie van Pouwels et al beschrijft de resultaten van een statisch model waarin een geboortecohort over een periode van 99 jaren gevolgd is. In het model is geen rekening gehouden met groepsbescherming of bescherming tegen andere serogroepen vanwege het ontbreken van gegevens hierover. Verder zijn veel input gegevens afkomstig uit 2004 en zijn vooral de data over kosten en zorggebruik waarschijnlijk verouderd. Als primaire strategie is routine vaccinatie van kinderen in de groep van 0 tot 1 jaar gekozen.
Routinevaccinatie van 0-1 jarigen resulteert in een ICER van €243.778/QALY. Een strategie met een booster op 12 jarige leeftijd had een ICER van €247.139. Hierdoor kan worden geconcludeerd op basis van deze studie dat vaccinatie tegen meningokokken B niet kosteneffectief is, indien afgezet tegen de maximale referentiewaarden van €80.000/QALY die het Zorginstituut hanteert voor pakketopname. In het beoordelingskader van de Gezondheidsraad zou een dergelijke ICER ook zeer waarschijnlijk een negatief advies tot gevolg hebben.
Recentere gegevens laten zien dat vier invloedrijke parameters zijn veranderd ten opzichte van de analyse gedaan door Pouwels et al. De vier veranderingen zijn: 1) incidentie is gehalveerd naar 0,5 per 100.000 personen, 2) de vaccineffectiviteit is 5 tot 15% hoger dan geschat, 3) het aantal benodigde doseringen is nu drie in plaats van vier en 4) de belangrijkste bijwerking (hoge koorts) komt veel voor wat kan resulteren in extra kosten vanwege ziekenhuisopname. De gedaalde incidentie ten opzichte van de aanname in de studie en het vele vóórkomen van hoge koorts zorgen voor een stijging van de ICER, maar de hogere vaccineffectiviteit en het lagere aantal doseringen zorgen voor een daling van de ICER. Het is echter de verwachting, kijkend naar de meest invloedrijke parameters in de gevoeligheidsanalyses, dat de ICER hierdoor eerder hoger zal worden dan zal dalen. De totale kosten van het vaccin komen daarmee op €160 exclusief de administratie- en toedieningskosten. Deze berekende ICER is alleen van toepassing op vaccinatie

met Bexsero® bij een vaccinprijs van €40 per dosis met in totaal 4 doses.

2.1.2 Beschrijving niet-Nederlandse studies
Voor de niet-Nederlandse studies is er gebruik gemaakt van zowel statische cohort- als dynamische transmissiemodellen. Hierbij is het wel van belang dat voorzichtigheid is geboden bij het interpreteren van kosteneffectiviteitsstudies uit andere landen, vanwege de verschillen in methodologie en data die de resultaten kunnen beïnvloeden.
De belangrijkste verschillen met de Nederlandse studie zijn verschillen in incidentie (hoger in Groot-Brittannië en België, lager in Duitsland, Frankrijk en Italië), vaccinatiegraad (lager in België, Duitsland, Frankrijk en Italië), hogere prijs van het vaccin (Duitsland en Italië), en hogere kosten van bijwerkingen (België). Daarnaast valt op dat in de tweede Britse studie ook andere parameters zijn meegenomen die in de meeste andere modellen niet zijn meegenomen. Daarbij gaat het om parameters als de kosten voor rechtszaken tegen de overheid vanwege nalatigheid door het niet invoeren van deze specifieke vaccinatie, verlaging van de kwaliteit van leven van familieleden en één dosis minder nodig van het vaccin tegen meningokokken C. De tweede Italiaanse studie valt op doordat een aantal aannames anders zijn, zoals een langere beschermingsduur door het vaccin, grotere kans op sequelae en hogere kosten van sequelae en een hogere incidentie.
Op één studie na zijn alle ICERs boven de €200.000/QALY en vaak nog hoger dan de ICER uit de Nederlandse studie van Pouwels et al. Alleen de tweede Italiaanse studie heeft een (fors) lagere ICER van €26.299, het gevolg van de voor het vaccin gunstigere aannames.

Over de kosteneffectiviteit van specifiek Trumenba® zijn geen Nederlandse of niet-Nederlandse studies bekend. Daarnaast is er in de publicatie van Pouwels ook geen scenario uitgevoerd waarin alleen adolescenten worden ingeënt tegen meningokokken B. In een aantal andere studies is er wel gekeken naar een strategie waarin adolescenten worden ingeënt. In zowel de Duitse als Belgische studie is de ICER voor het strategie van inenting van adolescenten tot anderhalf keer hoger dan het scenario van inenten van jonge kinderen. In de Britse studies is de ICER juist ongeveer de helft lager bij het inenten van adolescenten dan van jonge kinderen als gevolg van de hogere incidentie bij adolescenten. In alle scenario's ligt de ICER boven de €100.000/QALY, hierin is dan wel uitsluitend gekeken naar het gebruik van Bexsero®. Uitgaande van de maximale referentiewaarde van €80.000/QALY is ook deze strategie niet kosteneffectief.

2.1.3 Kritische beschouwing door het Zorginstituut Pouwels et al. op basis van informatie over meningokokken B vaccins van farmaceutische bedrijven
Indien het gaat om een vaccin dat kan worden ingezet voor zowel jonge kinderen als adolescenten, dan komt alleen het vaccin Bexsero® in aanmerking.
Volgens de fabrikant van Bexsero® is in de studie van Pouwels een aantal aspecten niet goed meegenomen en dan gaat het vooral om de lange termijn impact, fluctuerende incidentie en daarbij horende risico op uitbraken en het maatschappelijk perspectief inclusief impact van ziekten op anderen (invloed op de kwaliteit van leven en productiviteitsverliezen van ouders).
In het model is er uitgegaan van een constante incidentie die gebaseerd is op gegevens van het RIVM en is er geen rekening gehouden met een eventuele uitbraak. Echter de gebruikte incidentie gegevens zijn hoger dan de huidige incidentie van meningokokken B infecties, hoewel de incidentie wel weer stijgende is. Het is daarnaast lastig te voorspellen of en wanneer er een uitbraak van meningokokken B zal optreden in Nederland. In het model zijn de productiviteitsverliezen en kans op kosten en disutiliteiten van verschillende sequelae meegenomen. De impact van de ziekten op anderen is behalve de kort

durende productiviteitsverliezen niet meegenomen in het model. Het is echter niet geheel duidelijk wat het effect daarvan is op de uiteindelijke resultaten. Uit andere analyses bleek dat vooral vaccin effectiviteit, incidentie en vaccinkosten grote invloed hebben op de ICER. Het meenemen van negatieve impact van een MenB infectie van een kind op de kwaliteit van leven van de ouders heeft waarschijnlijk tot gevolg dat de ICER zal dalen.

Op basis van deze gegevens kan hierdoor worden geconcludeerd dat de vaccins tegen meningokokken B niet kosteneffectief zijn uitgaande van de maximale referentiewaarde van €80.000/QALY.

2.2 Meningokokken ACWY vaccinatie/vaccins

Momenteel zijn er twee geregistreerde vaccins in Europa voor de vaccinatie tegen meningokokken ACWY. Nimenrix® is geregistreerd voor de vaccinatie van kinderen vanaf 6 weken. Menveo® is geregistreerd voor de vaccinatie van kinderen vanaf 2 jaar.
Vanaf 1 mei 2018 worden kinderen van 14 maanden niet langer gevaccineerd met een vaccin tegen meningokokken C maar met een vaccin tegen meningokokken ACWY. Daarnaast start er per 1 oktober een vaccinatieprogramma voor adolescenten van 14 jarigen en een eenmalig catch-up programma gericht op 15- tot 18-jarigen. Aangezien Menveo® niet geregistreerd is voor kinderen onder de 2 jaar wordt er binnen het Rijksvaccinatieprogramma gevaccineerd met Nimenrix®.

Het RIVM heeft een model in de programmeertaal R gemaakt om te kijken naar de impact van het huidige vaccinatieprogramma op de transmissie van meningokokken W in Nederland. Daarnaast is er gekeken naar de additionele impact en de kosteneffectiviteit van een eenmalig catch-up programma gericht op 15- tot 18-jarigen.
Tijdens de ontwikkeling van het model zijn er terugkerende overleggen geweest met de Gezondheidsraad en het Zorginstituut om over de inputparameters en de resultaten te spreken. De notitie van het RIVM over het ontwikkelde model is daarnaast ook nog gereviewed door het Zorginstituut in samenwerking met de WAR. Dit commentaar is teruggekoppeld aan het RIVM.

2.2.1 Review door het Zorginstituut op de analyse van het RIVM

Het model in R is vanwege de tijdsdruk die op het advies ligt, zo eenvoudig mogelijk gehouden om de ontwikkeltijd te bekorten. Hierdoor is de analyse nu vooral gericht op het verwachte effect van de huidige vaccinatiestrategieën (vaccinatie op 14 maanden en 14 jaar) en het eenmalige catch-up programma op de verspreiding van meningokokken W.
Voor de incidentie van meningokokken W en de mogelijke toekomstige ontwikkeling zijn Nederlandse data gebruikt tot februari 2018. De gebruikte inputgegevens voor de kosten van zorggebruik en QALY/utiliteiten verlies zijn afkomstig uit oude publicaties (kosten bijvoorbeeld uit een artikel uit 2013 en zijn geïndexeerd naar 2018) die ook vooral gerelateerd zijn aan meningokokken C. Dit omdat er geen MenW specifieke kosten beschikbaar zijn. De prijs van het vaccin is geschat door het RIVM. Het is onduidelijk of deze oude schattingen qua zorggebruik en kwaliteit ven leven compleet overeenkomen met de praktijk in 2018. Daarnaast zijn de kosteneffectiviteitsanalyse en dan vooral de gevoeligheidsanalyse minder uitgebreid dan gebruikelijk. Het gevolg daarvan is dat niet geheel zeker is wat de invloed is van verschillende keuzes die gemaakt zijn in het model.
Er zijn verschillende scenario's doorgerekend wat betreft de verwachte incidentie (inclusief groeipercentage) in de komende jaren, kijkend naar de verschillende vaccinatiestrategieën. Hieruit komt naar voren dat de vaccinatie op 14 maanden, 14 jaar en een catch-up programma het snelst de groei van de incidentie van

meningokokken W afremt. Als gevolg daarvan is ook de kosteneffectiviteit van deze meest uitgebreide vaccinatiestrategie het meest gunstig. De kosteneffectiviteit is wel sterk afhankelijk van een aantal factoren zoals de groei van de incidentie (reproductiegetal en multiplier (zijnde de maximale groei van de incidentie)), de bescherming van het vaccin tegen acquisitie, en duur van dragerschap. Bij een maximale referentiewaarde van €80.000/QALY kunnen alle strategieën als kosteneffectief worden beschouwd, maar als de referentiewaarde van €20.000/QALY wordt gehanteerd dan is het catch-up programma alleen kosteneffectief bij een multiplier van 3. Die multiplier komt overeen met de realistische incidentie van MenC voordat het vaccinatie programma hiertegen werd ingevoerd in 2002.

Kosteneffectiviteit van verschillende vaccinatiestrategieën (multiplier = 3)	
Strategieën ten opzichte van geen interventie	*ICER (range)*
Alleen vaccineren op 14 maanden	€ 31.357 (€23.517 - €41.705)
Vaccineren op 14 jaar	€ 28.113 (€21.067 - €37.225)
Catch-up programma 15 tot 18 jaar	€ 25.018 (€18.602 - €33.164)
Resultaten ten opzichte van vorige scenario	*ICER (range)*
Alleen vaccineren op 14 maanden (basisscenario)	€ 31.357 (€23.517 - €41.705)
+ vaccineren op 14 jaar	€ 26.756 (€19.934 - €35.441)
+ catch-up programma 15 tot 18 jaar	€ 18.268 (€13.418 - €24.517)

2.2.2 Vergelijking met andere bronnen: artikelen en informatie van farmaceutische bedrijven over meningokokken W vaccinatie

In mei 2013 is er een Nederlands artikel gepubliceerd door Hepkema et al. over de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen meningokokken ACWY. Echter dit artikel is niet geschikt, vanwege een lagere incidentie en een lagere sterftekans dan momenteel gezien wordt in Nederland. Hierdoor is de ICER zoals gerapporteerd in het artikel van Hepkema et al. waarschijnlijk een overschatting van de ICER, oftewel de daar gerapporteerde ICER is te hoog.

Indien het gaat om een vaccin dat kan worden ingezet voor zowel jonge kinderen als adolescenten, dan komt alleen het vaccin Nimenrix® in aanmerking. De fabrikant van Nimenrix® gaat uit van een bescherming tegen dragerschap (30%), terwijl in het model van het RIVM bescherming tegen acquisitie (60%) wordt gebruikt. In de documentatie van de fabrikant zijn er wel meer verschillende sequelae meegenomen met de daarbij horende kansen en disutiliteiten. Daarnaast zijn de nieuwste epidemiologische gegevens over meningokokken W infecties nog niet verwerkt in hun rapportage.

2.3 Conclusie

Het Zorginstituut hanteert momenteel geen standaard ziektelast getal (berekend met de proportional shortfall) en bijbehorende referentiewaarde voor de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) voor preventie. Hierdoor is er niet te zeggen welke van de drie referentiewaarden relevant is. Als vuistregel wordt bij preventie weleens €20.000/QALY als referentiewaarde gebruikt, maar dat is geen staand beleid. Toch zullen we hiervan in dit geval gemakshalve uitgaan. De ziektelast kan op verschillende manieren worden berekend bij preventie en specifieke vaccinaties. In het geval we uitgaan van de gemiddelde ziektelast op het niveau van de gehele te vaccineren populatie dan zal deze laag (onder de 0,1) zijn. In dat geval is de referentiewaarde van €20.000/QALY van toepassing. Echter, als de ziektelast wordt berekend van alleen de populatie die een invasieve infectie met meningokokken krijgt dan is de ziektelast hoger en kan een hogere referentiewaarde van toepassing zijn. De berekende ICERs van de verschillende vaccinatiestrategieën vallen voor het merendeel in een range die de laagste bij het Zorginstituut gebruikelijke referentiewaarde (€ 20.000) omsluit. Mogelijk zijn er verschillende maatschappelijke argumenten waarom er een hogere ICER kan worden geaccepteerd, zoals het vermijden van sterfgevallen en de onduidelijkheid hoe hoog de incidentie zal worden. Een belangrijk maatschappelijk argument voor acceptatie van de berekende ICERs is de relatief snelle stijging in de incidentie van MenW. Hoe sneller de stijging verloopt, des te hoger de kans dat de ICER daalt (want er is meer maatschappelijke opbrengst door een hoger aantal vermeden complicaties) en des te groter de kans dat men de kosteneffectiviteit als acceptabel gaat bestempelen. Het is echter niet verstandig om de incidentie zo hoog te laten oplopen dat de ICER vanzelf onder de €20.000/QALY daalt. Het is belangrijker om bij een stijgende trend snel in te grijpen, voordat een verheffing dermate grote vormen heeft aangenomen dat een positief besluit over vaccinatie vanzelfsprekend is.

Hoofdstuk 3 Verkennende overweging rond geïndiceerde preventie

De vorige hoofdstukken betreffen de vaccins die in het vaccinatieprogramma ingezet kunnen worden. De vraag is of er wellicht hoog-risicogroepen te identificeren zijn, waarvoor overwogen zou kunnen worden om vaccins tegen meningokokkeninfectie als te verzekeren prestatie ingevolge de Zorgverzekeringswet op te nemen. Alleen wanneer er sprake is van geïndiceerde preventie ten behoeve van hoog-risicogroepen, kan dat worden overwogen.[15] Geïndiceerde preventie richt zich op individuen die veelal nog geen gediagnosticeerde ziekte hebben, maar wel risicofactoren of symptomen en heeft tot doel het ontstaan van ziekte of verdere gezondheidsschade te voorkomen door een interventie/behandeling (bijvoorbeeld met een vaccin).[15]

Er zijn groepen die een verhoogd risico hebben op een invasieve meningokokkeninfectie door afwezigheid van beschermende bacteriële activiteit. Tot deze hoog-risicogroepen behoren personen met (functionele) asplenie of hyposplenie en personen met complementdeficiënties. Hierna lichten wij dit nader toe.

3.1 Hyposplenie of (functionele) asplenie

Er is sprake van hypo- of asplenie na splenectomie, bij congenitale asplenie of door onderliggend lijden of specifieke behandelingen waardoor functionele asplenie ontstaat. De filterfunctie van de milt is dan afwezig. De lever neemt deze functie gedeeltelijk over, maar kan alleen filteren indien micro-organismen zijn beladen met antistoffen (opsonisatie). De milt speelt een belangrijke rol bij de vroege antistofvorming. Om antistofvorming te bevorderen is vaccinatie nodig. Per jaar komen er ongeveer 1.000 nieuwe patiënten met asplenie bij door een splenectomie. Personen met een (functionele) asplenie hebben een sterk verhoogd risico op ernstig verlopende infecties (incidentie 2-5 per 1.000 patiënten met (functionele) asplenie per jaar) met een grotere kans op een dodelijke afloop (50-70% van de patiënten met asplenie met een ernstige infectie).[16] De richtlijn van het RIVM-Cib (2012) adviseert dan ook vaccinatie tegen meningokokken ACWY.[16]

3.2 Complementdeficiënties

Het complementsysteem bestaat uit meer dan 30 eiwitten en speelt een belangrijke rol bij de verdediging tegen micro-organismen. Bij onvoldoende complementactivering neemt de vatbaarheid voor sommige infecties toe. Naar schatting heeft ongeveer 0.03% van de bevolking (5.100 personen) een complementdeficiëntie. Vooral personen met een deficiëntie van de complementfactoren C5 tot C9 hebben een zeer verhoogde (1.400 tot 10.000 keer) kans op het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie en een recidief hiervan.[17] In het werkboek voor de Kinderimmunologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (2014) staat bij de behandeling van patiënten met complementdeficiënties beschreven dat zij preventief moeten worden ingeënt tegen bacteriële infecties, waaronder meningokokkenziekte.[18]

Het effect van (extra) vaccinatie tegen meningokokken bij de hierboven beschreven risicogroepen is nog niet bewezen in klinische studies. Dit komt deels doordat dergelijke studies ethisch niet haalbaar zijn, en deels doordat er uitvoeringstechnisch problemen zullen zijn daar het gaat om een relatief kleine groep ten opzichte van de omvang van de benodigde studiepopulatie om een klinisch relevant verschil aan te tonen. Echter, het ligt in de lijn der verwachting dat

er geen grote verschillen in effectiviteit van de producten zullen zijn tussen deze hoog-risicogroepen en de algehele populatie. Dit wordt teruggezien in een kleine studie beschreven in de SmPC van Nimenrix®: er werden vergelijkbare antistofniveaus gevonden in 43 kinderen (2-17 jaar) met anatomische of functionele asplenie en 43 op leeftijd gematchte kinderen met een normale miltfunctie.[19]

Er zijn ook geen studies bekend waarin alleen in deze hoog-risicogroepen is gekeken naar de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen meningokokken (B of ACWY). In het geval er bij de geïdentificeerde risicogroepen sprake is van een hogere incidentie en/of een ernstiger verloop van de besmetting zal dit waarschijnlijk een gunstig effect hebben op de ICER, oftewel die zal lager zijn dan bij vaccinatie van een gehele leeftijdsgroep (i.e. zuigelingen, adolescenten).

3.3 Overige risicogroepen

Er zijn ook andere risicogroepen die theoretisch een verhoogd risico hebben op (ernstig verloop van) een invasieve meningokokkeninfectie. Hieronder vallen mensen met een trauma waarbij een open verbinding ontstaat tussen nasofarynx en meningen, maligniteiten, diabetes mellitus, chronisch obstructieve longziekten, nierinsufficiëntie, levercirrose en intraveneus druggebruik; er zijn aanwijzingen dat de meningokokkenziekte vaker voorkomt bij mensen met een immuunstoornis en/of een hivinfectie.[1]

Echter, dit verhoogde risico is bij deze groepen in de praktijk (nog) niet aangetoond. Ook het directe verband tussen de aandoeningen en het ontwikkelen van een invasieve meningokokkeninfectie kan vertroebeld zijn doordat de aandoeningen vaak gepaard gaan met verschillende comorbiditeiten (bijvoorbeeld bij diabetes mellitus). Het blijft hierdoor onduidelijk of het verhoogde risico op een invasieve meningokokkeninfectie ontstaat door de aanwezigheid van de aandoening of door de hieraan gerelateerde comorbiditeiten. Tenslotte bevelen de beroepsgroepen, waaronder de bovenstaande aandoeningen vallen, in hun richtlijnen (nog) geen preventie tegen bacteriële infecties zoals meningokokkenziekte aan. Om deze redenen beschouwen wij de bovenstaande aandoeningen (nog) niet als geïndiceerde preventie.

Hoofdstuk 4 Conclusie

De meegenomen producten (Bexsero® en Trumenba® tegen MenB; Nimenrix® en Menveo® tegen MenACWY) zijn voldoende werkzaam om te beschermen tegen een invasieve meningokokkeninfectie op basis van in klinische trials gemeten antistofniveaus. In enkele gevallen wordt deze conclusie versterkt door de aanwezigheid van gebruiksgegevens uit de praktijk. Afkappunten voor voldoende werkzame en effectieve vaccins zijn (nog) niet gedefinieerd. Echter, bij de afweging of producten wel of niet in aanmerking komen voor opname in het verzekerde pakket betrekken we wel degelijk de balans tussen werkzaamheid en effectiviteit aan de ene kant en de kosten(effectiviteit) aan de andere kant. Hoewel er geen officiële referentiewaarden zijn voor de kosteneffectiviteit van een vaccinatie, vallen de berekende ICERs voor MenACWY vaccinatie voor het merendeel in een range die de laagste bij het Zorginstituut gebruikelijke referentiewaarde (€20.000) omsluit. Hoewel er geen officiële referentiewaarden zijn voor vaccinatie, vallen de ICERs voor MenACWY vaccinatie in een range die argumentatie kan leveren voor de uitspraak dat de ICER acceptabel is. Dat is niet het geval voor de vaccins tegen MenB infecties: daarvan is de ICER op basis van de huidige gegevens te hoog, zodat wanneer het Zorginstituut een concrete adviesaanvraag voor dit specifieke product zou krijgen, zonder meer een negatief advies zal geven. In een verkennende beschouwing heeft het Zorginstituut gekeken of er sprake is van geïndiceerde preventie en dus voor opname van de producten in het GVS. Voor twee hoog-risicogroepen vraagt het Zorginstituut de minister om vergoeding van de noodzakelijke vaccins voor het GVS in overweging te nemen: patiënten met (functionele) asplenie of hyposplenie (geen of verminderde antistofvorming) en patiënten met complementdeficiënties. In dat geval ontvangt het Zorginstituut gaarne een concreet beoordelingsverzoek (uitvoeringstoets).

Hoofdstuk 5 Referenties

1. RIVM-Cib. Meningokokken-meningitis en sepsis.
2. RIVM-Cib. Richtlijn Meningokokken B-vaccinatie.
3. Infectieziektenbestrijding. Brief minister met het standpunt van minister Borst-Eilers (VWS) over vaccinatie tegen meningkokken C en pneumokokken. Tweede Kamer der Staten-Generaal
4. RIVM-Cib. Richtlijn Meningokokken ACWY-vaccinatie.
5. European Medicines Agency. Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Bexsero. 2013.
6. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis 2013; 13: 416-25.
7. European Medicines Agency. Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Trumenba. 2017.
8. European Medicines Agency. Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Nimenrix. 2010.
9. European Medicines Agency. Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Menveo. 2012.
10. Flacco M, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) 23 in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases 2018; 18: 461-72.
11. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. Vaccine 2018; 36: 565-71.
12. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, et al. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. Archives of Disease in Childhood 2017; 102: 894-8.
13. Immunisation; JCoVa. Minutes of the meeting on 3 October 2018. 2018.
14. Perez JA, J; Beeslaar, J; Balmer, P; Jansen, KU; Jones, TR; Harris, S; York, LJ; Jiang, Q; Radley, D; Anderson, AS; Crowther, G; Eiden, JJ. From research to licensure and beyond: clinical development of MenB-FHbp, a broadly protective meningococcal B vaccine. Expert review of vaccines 2018; 17: 461-77.
15. College voor Zorgverzekeringen. Van preventie verzekerd. 2007.
16. RIVM. Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- of asplenie. 2012.
17. Lewis LA and Ram S. Meningococcal disease and the complement system. Virulence 2014; 5: 98-126.
18. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Werkboek Kinderimmunologie. 2014.
19. SmPC; . Nimenrix®.