

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's GRAVENHAGE

0530.2015159833

### Zorginstituut Nederland Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

### Contactpersoon

M. van der Graaff  
T +31 (0)20 797 88 92

Datum 19 januari 2016  
Betreft Uitvoeringstoets 13-valent pneumokokkenvaccin (Prevenar® 13)

**Onze referentie**  
2015159833

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 7 september 2015 (CIBG-15-0860) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of Prevenar® 13, een 13-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin (PCV13), onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Aanleiding voor het verzoek is een aanvraag van de fabrikant voor vergoeding van PCV13 voor ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar. Tevens heeft u verzocht om, indien Prevenar® 13 niet onderling vervangbaar is, te beoordelen of het farmaco-economisch onderzoek is uitgevoerd volgens de daarvoor geldende richtlijnen en wat de incrementele kosten per relevante effectparameter voor dit vaccin zijn.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in deze brief. De beoordelingsrapporten zijn als bijlage toegevoegd.

### Product

Prevenar® 13 is beschikbaar in de vorm van een suspensie voor intramusculaire injectie à 0,5 ml bevattende 13 valent pneumokokken conjugaatvaccin (PCV13) gericht tegen 13 verschillende typen van de bacterie *S. pneumoniae*. Eén dosis PCV13 à 0,5 ml bevat 2,2 µg pneumokokkenpolysaccharide van de serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F en 4,4 µg van serotype 6B. De geregistreerde dosering van PCV13 bij volwassenen en ouderen bestaat uit één enkele dosis. De geregistreerde indicatie is:

- Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 wkn tot en met 17 jaar.
- Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen.

De aanvrager heeft evenwel een vergoedingsaanvraag ingediend voor ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar.

### Therapeutische waarde

Het Zorginstituut constateert, na advisering door de WAR, dat Prevenar® 13 voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de preventie van pneumokokken-ziekte en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij

volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar. Een grote Nederlandse studie bij ouderen van 65 tot en met 74 jaar met een laag tot medium risico gerelateerd aan pneumokokkenziekten toonde aan dat PCV13 effectief is in vergelijking met placebo voor preventie van pneumokokkenpneumonie en invasieve pneumokokkenziekten. PCV13 heeft daarbij een acceptabel veiligheidsprofiel. De resultaten van de studie leveren geen bewijs op voor effectiviteit van het vaccin met betrekking tot preventie van pneumonie in het algemeen (alle oorzaken). In absolute aantallen uitgedrukt traden in de gevaccineerde groep van de studie 0,95 pneumokokkeninfecties per 1000 personen van 65-74 jaar op ten opzichte van 2,0 pneumokokkeninfecties per 1000 personen in de placebogroep. Interpretatie van dit effect in relatie tot het feitelijke risico op een pneumokokkeninfectie in de onderzochte groep leidt tot de volgende conclusie: om één pneumokokken-CAP te voorkomen bij mensen van 65-74 jaar die een laag tot medium risico lopen bij pneumokokkenziekten moeten 939 personen gevaccineerd worden met het PCV13.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
19 januari 2016

**Onze referentie**  
2015159833

#### Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut concludeert, na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) dat de kosteneffectiviteitsanalyse van Prevenar<sup>®</sup> 13 voor actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd vanaf 65 tot en met 74 jaar van voldoende methodologische kwaliteit is.

Voor primaire preventie wordt uitgegaan van een gezonde populatie met een lage ziektelast, waardoor de referentiewaarde van €20.000/QALY relevant is. Bij een referentiewaarde van €20.000/QALY is de kosteneffectiviteit van Prevenar<sup>®</sup> 13 ten opzichte van geen vaccinatie voor de gehele populatie van volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar gunstig. Omdat in het model personen met een hoog risico zijn meegenomen, die niet zijn betrokken in de klinische studie, is het de vraag of de door de firma geschatte gezondheidswinst zich daadwerkelijk gaat manifesteren.

#### Budgettaire gevolgen

Opname in het GVS van Prevenar<sup>®</sup> 13 voor vaccinatie van ouderen van 65 tot en met 74 jaar voor preventie van pneumokokkenziekten en –pneumonie gaat gepaard met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €8,1 miljoen in het eerste jaar na opname in het GVS en €1,0 miljoen in het tweede jaar en later na opname in het GVS. Hierbij is uitgegaan van de populaties met een laag en met een medium tot hoog risicoprofiel voor pneumokokkeninfecties en een vaccinatiegraad zoals die geldt voor risicogroepen in het nationale griepvaccinatieprogramma. De kosten van toediening van het vaccin zijn niet meegenomen bij de schatting van de meerkosten. Er bestaat hierbij onzekerheid over het uiteindelijke aantal mensen dat zich laat vaccineren (vaccinatiegraad). Verder is er geen rekening gehouden met mogelijke schaaffecten op de prijs van het vaccin.

#### Overwegingen van het Zorginstituut

De geclaimde vaccineffectiviteit van Prevenar<sup>®</sup> 13 is aangetoond in een studie bij personen ouder dan 65 jaar met een laag tot medium risicoprofiel ten aanzien van pneumokokkenziekten. Of deze vaccineffectiviteit zich ook in de algemene Nederlandse populatie ouder dan 65 jaar gaat manifesteren is onduidelijk, omdat deze ook personen met een hoog risicoprofiel omvat.

Prevenar® 13 (13-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin) is geïndiceerd voor behandeling van personen zonder directe zorgvraag (behandeling ter preventie van pneumokokkenziekten). Het Zorginstituut adviseert om Prevenar® 13 (PCV13) alleen ten laste van het basispakket te laten komen indien er expliciet sprake is van geïndiceerde preventie. Dit houdt in dat er duidelijk sprake moet zijn van verhoogd risico op basis van individuele risicofactoren zoals onderliggende comorbiditeiten. Op basis van het voorliggende onderzoek zijn geen conclusies te trekken over de effectiviteit van PCV13 bij personen van 65 tot en met 74 jaar met een hoog risicoprofiel voor pneumokokkenziekten. Toepassing van Prevenar® 13 ter vaccinatie van alle ouderen van 65 tot en met 74 jaar kan daarom niet beschouwd worden als geïndiceerde preventie. Met betrekking tot uw adviesaanvraag over opname van Prevenar® 13 in de Regeling zorgverzekering voor vaccinatie van alle ouderen van 65 tot en met 74 jaar concluderen wij dat het vaccin hier niet voor in aanmerking komt.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
19 januari 2016

**Onze referentie**  
2015159833

#### Advies in lijn met eerder beleid

Inzake een adviesaanvraag over opname van het vaccin Zostavax® in het verzekerde pakket hebben wij u in het verleden een vergelijkbaar advies gegeven.<sup>1</sup> Deze adviezen zijn in lijn met de conclusies in het Rapport 'Van preventie verzekerd' (2007).<sup>2</sup> Daarin stellen we dat geïndiceerde preventie zorg betreft die gericht is op het voorkomen van het ontstaan van ziekte bij een individu met een verhoogd risico op die ziekte. Als voorbeeld noemt dit rapport vaccinatie van identificeerbare immunogecompromitteerde personen voor infectieziekten.

In de Beoordelingskamer Vaccinaties (BKV), een formeel samenwerkingverband tussen het Zorginstituut en de Gezondheidsraad, is pneumokokkenvaccinatie ook een aandachtsgebied. Nu het Zorginstituut tot de conclusie is gekomen dat Prevenar® 13 geen verzekerde zorg is stellen wij voor om dit product te bespreken in de BKV. Wellicht zou de Gezondheidsraad (GR) kunnen adviseren over de afbakening van risicogroepen zoals zij dit eerder heeft gedaan in een advies over pneumokokkenvaccinatie.<sup>3</sup> Ook kan de GR nadenken over eventuele financiering uit publieke middelen van pneumokokkenvaccinatie voor aangewezen doelgroepen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

1. Advies Zostavax® (herpes zoster vaccin). College voor zorgverzekeringen. Diemen, 27 maart 2014.
2. Kroes ME, Mastenbroek CG, Couwenbergh BTLE et al. Van preventie verzekerd. College voor zorgverzekeringen. Diemen, 16 juli 2007.
3. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Gezondheidsraad, publicatie nr 2003/10. Den Haag, 2003.

Farmacotherapeutisch rapport 13-valent  
geconjugeerd pneumokokkenvaccin  
(Prevenar<sup>®</sup> 13) voor de vaccinatie van  
ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 14 december 2015  
Status DEFINITIEF



## Colofon

Zaaknummer	2015088897
Volgnummer	2015115519
Contactpersoon	Dr. M. van der Graaff, secretaris +31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	Mw. M.R. Kuijpers, apotheker
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Inhoud 3**

### **Samenvatting 5**

<b>1</b>	<b>Inleiding 7</b>
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 11
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies 13</b>
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Databases & websites 13
2.3	Selectiecriteria 13
<b>3</b>	<b>Resultaten 15</b>
3.1	Resultaten literatuursearch 15
3.2	Gunstige effecten 15
3.3	Ongunstige effecten 22
3.4	Ervaring 25
3.5	Toepasbaarheid 25
3.6	Gebruiksgemak 26
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 27
<b>4</b>	<b>Afkortingen 29</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur 31</b>
	<b>Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 33</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 34</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 35</b>





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van 13 valent geconjugiseerd pneumokokkenvaccin voor vaccinatie van ouderen van 65 tot en met 74 jaar. Het 13-valent pneumokokkenvaccin is daarbij vergeleken met placebo (geen vaccinatie) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat 13-valent geconjugiseerd pneumokokkenvaccin (PCV13) effectief is in vergelijking met placebo ter vermindering van het risico op pneumokokken pneumonie (CAP, zowel bacteriëmisch als niet-bacteriëmisch) en pneumokokken IPD bij ouderen van 65 tot en met 74 jaar met een laag tot medium risicoprofiel ten aanzien van pneumokokkenziekten. Hiermee voldoet PCV13 aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de preventie van pneumokokken-ziekte. Het PCV13 heeft daarbij een acceptabel veiligheidsprofiel.

Op basis van het voorliggende onderzoek zijn geen conclusies te trekken over de effectiviteit van 13-valent geconjugiseerd pneumokokkenvaccin bij personen van 65 tot en met 74 jaar met een hoog risicoprofiel voor pneumokokkenziekten. Het is daarmee niet duidelijk of en in welke mate PCV13 ook effectief is in de algemene Nederlandse populatie > 65 jaar, omdat deze ook personen met een hoog risicoprofiel omvat. Bij een beoordeling over toepassing van PCV13 bij ouderen van 65 tot en met 74 jaar dienen individuele risicofactoren, zoals onderliggende comorbiditeiten, variabiliteit in serotypen-epidemiologie en veranderingen in actuele beschermingsgraad ten gevolge van pneumokokkenvaccinatie van kinderen in het kader van het RVP (Rijks Vaccinatie Programma) een rol te spelen.

*Dit farmacotherapeutisch rapport is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad, zoals afgerond in haar vergadering van 14 december 2015, en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk Middelen bij infectieziekten/ Vaccins, sera en immunoglobulinen/ Pneumokokkenvaccin geconjugiseerd van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

*Streptococcus (S.) pneumoniae* (pneumokok) is een gekapselde bacterie met bijna honderd verschillende typen verschijningsvormen. De verschillen zijn gelegen in het suikerkapsel: de zogeheten serotypen. In Europa wordt geschat dat 13 bepaalde serotypen (serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F) verantwoordelijk zijn voor 73-100% (afhankelijk van het land) van de gevallen van invasieve pneumokokkenziekte (IPD) bij kinderen < 5 jaar. Surveillance gegevens laten zien dat deze serotypen verantwoordelijk kunnen zijn voor 50-76% (afhankelijk van het land) van de IPD-gevallen bij volwassenen.<sup>1</sup> Pneumokokken zijn vaak tijdelijk aanwezig op het slijmvlies in neus-keelholte zonder daarbij ziekte te veroorzaken. Dit zogeheten asymptomatisch dragerschap komt vooral bij jonge kinderen voor. Jonge kinderen zijn een belangrijke bron van verspreiding van pneumokokken. Overdracht vindt plaats door direct contact of via besmette voorwerpen, maar kan ook via hoesten, niezen of praten. Besmetting en kolonisatie leiden zelden tot ziekte maar andersom geldt dat ziekte door pneumokokken steeds wordt voorafgegaan door kolonisatie van neus-keelholte met pneumokokken.<sup>2</sup> Een infectie met de pneumokok kan resulteren in twee typen ziektebeelden. Het eerste type betreft de niet zo vaak voorkomende, maar ernstige en soms fataal verlopende invasieve infecties (IPD). Hierbij verspreidt de bacterie zich vanuit de neus-keelholte naar het bloed (bloedvergiftiging of sepsis), al dan niet gepaard gaande met een ontsteking van de hersenvliezen (meningitis) of ontsteking in andere, normaal gesproken steriele compartimenten in het lichaam. Het tweede type betreft de veel voorkomende (niet-invasieve) luchtweginfecties, waarbij pneumokokken zich vanuit neus-keelholte direct verspreiden naar de longen (longontsteking of pneumonie), het middenoor (acute middenoorontsteking of otitis media acuta [OMA]), de neusbijholten of de voorhoofdsholten (bijholteontsteking of sinusitis). Een longontsteking (voluit 'community acquired pneumonia' of CAP) kan ook gepaard gaan met een secundaire verspreiding naar het bloed (bacteriële ofwel invasieve longontsteking). Vanwege het ontbreken van betrouwbare, niet-invasieve diagnostiek is het in de praktijk vaak lastig om aan te tonen dat de pneumokok de verwekker is van een luchtweginfectie, zoals longontsteking, als er geen sprake is van verspreiding naar het bloed.<sup>2</sup>

### 1.1.2 Symptomen

Infecties met *S. pneumoniae* bij volwassen en ouderen bestaan voornamelijk uit longontsteking (CAP) of invasieve pneumonie.<sup>1</sup> Het eerste symptoom van een pneumokokkeninfectie is een griepig gevoel. Kenmerkend is een snelle verergering van de ziekteverschijnselen en hoge koorts. Andere ziekteverschijnselen variëren per ziektebeeld en omvatten onder meer kortademigheid, pijn bij het ademen, hoofdpijn, nekstijfheid, verwardheid en verlies van bewustzijn.<sup>2, 3, 7</sup> Vanuit de longen is de verspreiding van de ziekteverwekker elders in het lichaam mogelijk, waardoor behalve de longen, andere organen verstoord raken (IPD). Herstel duurt gemiddeld 2-4 weken, maar de ziekte kan ook een chronisch karakter krijgen waarbij de kans op overlijden aanzienlijk is.<sup>28</sup>

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

De schatting van het aantal nieuwe gevallen van CAP (incidentie) was in 2007, op basis van huisartsenregistraties, gemiddeld 10,3 per 1000 voor mannen en

gemiddeld 10,8 voor vrouwen. De incidentie neemt toe met de leeftijd. De incidenties voor CAP bij mannen resp. vrouwen in de leeftijdscategorie 65–69 jaar zijn 17,8 resp. 16,3 per 1000 personen, in de leeftijdscategorie 70–74 jaar 24,8 resp. 21,2 per 1000 personen. De pneumokok is de meest voorkomende oorzaak van CAP bij volwassenen en is in Nederland verantwoordelijk voor 20% tot 40% van de CAP-gevallen. Bij een kwart tot een derde van de patiënten met pneumokokken-pneumonie treedt sepsis op. De sterftcijfers voor CAP (alle oorzaken) als primaire doodsoorzaak vertonen fluctuaties. In 2006 was 4,1% van alle sterfgevallen (5559 personen) toe te schrijven aan CAP als primaire doodsoorzaak. In 2011 was dat percentage 3,6%, te weten 4912 personen. Hiervan waren 153 personen in de leeftijdscategorie 65–69 jaar en 269 personen in de leeftijdscategorie 70–74 jaar, samen 8,6% van alle sterfgevallen met CAP als primaire oorzaak. Longontstekingen veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* of *Legionella pneumoniae* geven de hoogste kans op sterfte. Onderstaande tabel geeft over een aantal jaren de sterftcijfers weer met als doodsoorzaak (pneumokokken-) pneumonie. Slechts een klein deel van de sterfgevallen met primaire doodsoorzaak CAP is ondubbelzinnig toegeschreven aan infectie met *S. pneumoniae*, in de meeste gevallen wordt de verwekker niet bekend. Het werkelijk aantal van door pneumokokken veroorzaakte gevallen van CAP kan hoger liggen.<sup>3,4,5,28</sup>

		Leeftijd	Totaal alle leeftijden						
		Geslacht	Totaal mannen en vrouwen						
Onderwerpen		Perioden	1996	2000	2005	2011	2012	2013*	2014*
Ziekten van ademhalingsstelsel	J13 Pneumonie door <i>Streptococcus pneum...</i>	aantal overledenen	62	58	63	27	44	31	28
	J14 Pneumonie door <i>Haemophilus influen...</i>		0	1	3	0	0	0	2
	J15 Bacteriële pneumonie, n.e.g.		43	42	32	45	26	21	10
	J16 Pneumonie door ov. infectieuze org..		0	1	1	0	0	0	0
	J17 Pneumonie b.e.g. ziekten		0	0	0	0	0	0	0
	J18 Pneumonie, organisme niet gespec.		5 347	6 362	5 470	4 912	5 323	3 400	2 847
Aandoeningen van de perinatale periode	P23 Congenitale pneumonie		0	5	4	3	3	1	0

© Centraal Bureau voor de Statistiek, Den Haag/Heerlen 7-10-2015

De tabel laat zien dat het aantal sterfgevallen met primaire doodsoorzaak CAP door *S. pneumoniae* sinds 2012 een dalende trend heeft. De invloed van opname van pneumokokkenvaccinatie in het RVP heeft aan deze daling bijgedragen.

Invasieve pneumokokkenziekte (IPD) komt in Nederland per jaar gemiddeld bij 15 op de 100.000 inwoners voor, in totaal ongeveer 2500 gevallen. De patiënten worden allemaal opgenomen in het ziekenhuis. Van hen overlijden er ongeveer 300. Ongeveer 75-100 van de 2500 gevallen houden restverschijnselen over. IPD komt het meest voor bij kinderen < 2 jaar en bij ouderen > 65 jaar. Bij 65-plussers is de incidentie van IPD 2,5 keer groter dan bij jongere mensen; de sterfte bedraagt 30–50%.<sup>6</sup> Bij kinderen is een duidelijke afname te zien in de prevalentie van IPD na invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP vanaf 2006.<sup>2</sup> Ook bij ouderen (>65 jaar) is daardoor in 2013 het aantal gevallen van ernstige IPD door een van de zeven vaccintypen afgenomen tot ongeveer 130 gevallen per jaar (6,0 per 100.000). Vóór 2006 waren er 600 gevallen (27,5 per 100.000). Met de vervanging van het PPV7 vaccin door het PCV10 vaccin in 2011 is er een verschuiving opgetreden in de serotypen als veroorzaker van de IPD, maar de totale incidentie van IPD bij ouderen > 65 jaar is van 2013-2015 opnieuw licht gedaald ten opzichte van 2011-2013 (**bijlage 4**).

#### 1.1.4

##### Ernst

Bij sepsis ten gevolge van pneumonie dringt de bacterie door in de bloedbaan en veroorzaakt bewustzijnsstoornissen, hoofdpijn, nekstijfheid of verwardheid, vaak gepaard met hoge koorts en soms een acuut levensbedreigend beloop. In sommige gevallen kan de pneumokok via het bloed het zenuwstelsel bereiken en meningitis

(hersenvliesontsteking) veroorzaken.<sup>7</sup> De mortaliteit van zowel IPD als CAP neemt toe met de leeftijd en is sterk afhankelijk van het risicoprofiel van een persoon. Personen met bepaalde ziektebeelden (o.a. diabetes mellitus, asplenie), kinderen < 2 jaar en ouderen > 65 vertonen een verhoogde kans op een pneumokokkose, vaak met een ernstig beloop. Zo is de case-fatality rate (30-dagen mortaliteit) van CAP bij mensen van 65 t/m 74 jaar met een laag sterfterisico ongeveer 1,7%, terwijl die voor mensen ≥ 75 jaar met een hoog sterfterisico 31% is.<sup>8</sup> Zie onderstaande tabel.

Case-fatality rate\* bij niet-IPD-CAP per leeftijds- en risicogroep (2006-2010).<sup>8</sup>

Leeftijd (jaar)	Risicogroepen		
	Laag	Medium	Hoog
18-49	0,00%	0,00%	2,56%
50-64	0,93%	1,32%	6,86%
65-74	1,69%	6,37%	26,76%
75-84	5,97%	10,1%	30,85%
>84	7,50%	16,2%	30,85%

\*30-dagen mortaliteit

#### 1.1.5

##### *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Voor de preventie van een infectie met *S. pneumoniae* (deze beoordeling) zijn geen andere medicamenteuze middelen beschikbaar dan pneumokokkenvaccins. Deze bestaan in geconjugeerde (o.a. PCV13, deze beoordeling) en niet-geconjugeerde vorm. Het RVP (Rijksvaccinatieprogramma) gebruikt voor de inenting van baby's tussen 6 weken en 11 maanden een 10-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin.<sup>9</sup> De Gezondheidsraad (GR) heeft in 2003 advies uitgebracht over bescherming van diverse risicogroepen tegen pneumokokkeninfecties door middel van preventieve vaccinatie.<sup>6</sup> De GR oordeelde in 2003 dat er geen overtuigend bewijs is dat pneumokokkenvaccinatie bij ouderen (> 65 jaar) voldoende bescherming biedt tegen pneumonie door pneumokokken. Volgens de GR is bevolkingsbrede vaccinatie van ouderen (> 65 jaar) niet kosteneffectief.<sup>6</sup> De GR vindt dat nader onderzoek nodig is naar effecten van pneumokokkenvaccinatie bij ouderen, in aanvulling op de jaarlijkse griepvaccinatie, alvorens een nieuw standpunt in te kunnen nemen. Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen kan een superinfectie met pneumokokken bij griep voorkomen omdat griepvaccinatie alleen niet voldoende beschermt tegen pneumokokkeninfecties. Hierdoor zijn wellicht sterfgevallen te voorkomen. Gecombineerde vaccinatie (samen met het influenzavaccin) zou daarbij mogelijk een kostenbesparing kunnen opleveren. Op advies van de GR is de individuele pneumokokkenvaccinatie voor personen die behoren tot bepaalde identificeerbare risicogroepen opgenomen in de zorgverzekering (Art. 5 Bijlage 2 Rzv). Dit betreft o.a. mensen met asplenie, sikkelcelziekte, liquor-lekkage, beenmergtransplantatie, orgaantransplantatie en met bepaalde diagnoses (ziekte van Hodgkin; non-Hodgkin lymfoom; HIV; myeloom en chronische lymfatische leukemie; auto-immuunziekten en immunosuppressieve therapie; nierziekten en alcoholisme).

Volgens de Nederlandse LCI /RIVM richtlijn Pneumokokkose (2007) is pneumokokkenvaccinatie voor kinderen vanaf 5 jaar en voor volwassenen mogelijk met 23-valent pneumokokken polysaccharide vaccin (PPV23).<sup>3</sup> In het GVS is Pneumo® 23 opgenomen.<sup>10</sup> Vaccinatie hiermee levert een beperkte bescherming op tegen 85-95% van de (invasieve) serotypen op volwassen leeftijd. Deze LCI richtlijn is echter verouderd.

Een actuele aanbeveling (2015) van de Hoge Gezondheidsraad in België zegt het volgende over vaccinatie van gezonde personen tussen 65 en 85 jaar: <sup>11</sup>

- primo-vaccinatie met PCV13 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken;
- eenmalige vaccinatie met enkel PCV13, minstens 1 jaar na laatste PPV23 voor personen die in het verleden gevaccineerd werden met PPV23;
- na 5 jaar beoordeling of toedienen van een booster nodig is op basis van nieuwe gegevens en veranderingen in de epidemiologie van pneumokokkenziekten.

De pneumokokkenvaccinatie voor ouderen is echter niet opgenomen in het bevolkingsbrede vaccinatieprogramma in België.<sup>12</sup>

De National Health Service in Engeland adviseert vaccinatie met PPV23 van ouderen > 65 jaar. Volgens de Health Protection Agency (HPA) omvat dit vaccin ca. 96% van de typen pneumokokken die ernstige ziekten in Engeland veroorzaken.<sup>13</sup> De Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCIV) van de HPA adviseerde in 2013 echter negatief over pneumokokkenvaccinatie van ouderen in een bevolkingsbreed programma in de UK.<sup>14</sup>

1.1.6 *13 valent pneumokokkenvaccin (Prevenar® 13) suspensie voor injectie, 0,5 ml.*  
Prevenar® 13 is een 13 valent pneumokokken conjugaat vaccin (PCV13) gericht tegen 13 verschillende typen *S. pneumoniae*. Eén dosis PCV13 (0,5 ml) bevat 2,2 µg pneumokokkenpolysaccharide van de serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F en 4,4 µg van serotype 6B.<sup>1</sup>

#### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

- Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 wkn tot en met 17 jaar.
- Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen.

De SmPC van het PCV13 vermeldt dat het gebruik van PCV13 (13-valent pneumokokkenvaccin) dient te worden bepaald op basis van officiële aanbevelingen waarbij zowel rekening wordt gehouden met het risico van invasieve ziekten en pneumonie in verschillende leeftijdsgroepen, onderliggende comorbiditeiten als met variabiliteit van de epidemiologie van serotypen in verschillende geografische gebieden.<sup>1</sup>

#### 1.1.6.2 Dosering

De geregistreerde dosering van PCV13 bij volwassenen en ouderen bestaat uit één enkele dosis. Toedieningsvorm van het vaccin is als intramusculaire injectie.<sup>1</sup>

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

In het conjugaat vaccin zijn de polysacchariden van het pneumokokkenkapsel gekoppeld aan het dragereiwit CRM<sub>197</sub>, een non-toxische recombinante variant van het difterie toxine. Door koppeling aan een dragereiwit betrekken conjugaatvaccins de cellulaire immuniteit (T-cellen) bij de activatie van antistofproducerende B-cellen. Daardoor is het mogelijk dat na vaccinatie al op jonge leeftijd beschermende IgG antistoffen geproduceerd worden. Ook induceren conjugaatvaccins immunologisch geheugen ('memory' B-cellen). Memory B-cellen geven een snellere immunorespons, met hogere antilichaamtiters en met hogere aviditeit na hernieuwde blootstelling aan *S. pneumoniae* of revaccinatie. De betrokkenheid van T-cellen induceert tevens een mucosale immunorespons. Hierdoor wordt het mucosale oppervlak bedekt met antilichamen, waardoor bescherming tegen pneumokokkenkolonisatie ontstaat (bv. in het slijmvlies van neus-keelholte).<sup>15</sup>

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Deze beoordeling betreft de tweede geregistreerde indicatie van het 13-valent pneumokokkenvaccin. Het gaat om preventie van door *S. pneumoniae* veroorzaakte

infecties bij volwassenen vanaf 65 tot en met 74 jaar. Er ligt in principe geen individuele zorgvraag van de te vaccineren persoon ten grondslag aan de interventie.

## **1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek**

### *1.2.1 Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van 13 valent geconjugueerd pneumokokkenvaccin (Prevenar-13®) bij vaccinatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij ouderen vanaf 65 t/m 74 jaar vergeleken met placebo (geen vaccinatie)?

### *1.2.2 Patiëntenpopulatie*

Ouderen van 65 tot en met 74 jaar.

### *1.2.3 Interventie*

Vaccinatie met 13-valent pneumokokkenvaccin (Prevenar®-13).

### *1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Placebo (geen vaccinatie).

### *1.2.5 Relevante uitkomstmaten*

De CHMP 'Guidance on the clinical evaluation of vaccines' vermeldt dat in studies naar beschermende effecten van vaccins dient te worden gekeken naar het vermogen van een vaccin om het optreden van specifieke infecties te voorkomen.<sup>16</sup> Het primaire eindpunt van dergelijke studies is doorgaans gedefinieerd als de beschermende effectiviteit tegen infecties van pathogenen aanwezig in het vaccin (vaccine-type; VT). Secundaire analyses kunnen de beschermende effectiviteit tegen infecties van VT en non-VT pathogenen onderzoeken. In studies naar pneumokokkenvaccins dienen aldus de incidenties van (VT- en non-VT) pneumococcal CAP en pneumococcal IPD onderzocht te worden.

### *1.2.6 Relevante follow-up duur*

Ten minste 4 jaar.

### *1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken*

Voor de onderbouwing van de therapeutische waarde van 13-valent conjugaat pneumokokkenvaccin is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind fase 3 of fase 4 onderzoek nodig. Het onderzoek dient voldoende deelnemers in beide studie-armen te includeren met de juiste persoonskenmerken, er zijn adequate uitkomstmaten nodig en het onderzoek dient voldoende studieduur te hebben om betrouwbare gegevens over de effecten te kunnen aantonen.





## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).<sup>1, 17</sup> Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: (13-valent pneumococcal conjugate vaccine) AND (adults) AND (Clinical Trial[ptyp]).

### 2.2 Databases & websites

Voor deze beoordeling is alleen gebruik gemaakt van gepubliceerde onderzoeken uit peer reviewed tijdschriften. De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library tot 1 oktober 2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor vaccinatie van ouderen van 65 t/m 74 jaar met pneumokokkenvaccin : Gezondheidsraad Nederland, Hoge Gezondheidsraad België ([www.vaxinfo.be](http://www.vaxinfo.be)), NHS en HPA (JCIV).

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. De gevonden literatuurreferenties werden gescreend op titel en abstract.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Alleen de resultaten van klinische studies (fase II t/m fase IV) van PCV13 bij volwassenen zijn meegenomen bij de beoordeling van de therapeutische waarde. Het literatuuronderzoek voor PCV13 leverde in totaal 17 referenties op. Hiervan zijn er 9 geëxcludeerd. Redenen hiervoor zijn fase 1 studie, observationele studie, open label studie serotype-studies of overzichtsartikel.

Er werden acht mogelijk relevante referenties gevonden. Deze publicaties betroffen verschillende fase III en fase IV (registratie-)studies van PCV13.

Alleen de placebogecontroleerde fase IV studie 6115A1-3006 (CAPiTA) onderzocht resultaten van PCV13 op harde eindpunten (zoals het voorkomen van VT pneumococcal CAP) bij volwassenen in de leeftijd  $\geq 65$  jaar.<sup>18</sup> Daarom maakt deze beoordeling gebruik van de CAPiTA studie. Op basis van deze studie heeft de CHMP de geregistreerde indicatie van PCV13 in januari 2015 uitgebreid.<sup>17</sup> De CAPiTA-studie is vermeld in de database [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (NCT00744263). De kenmerken van de CAPiTA-studie zijn weergegeven in **bijlage 1**.

De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. Studies 004 en 3005 waren fase III registratiestudies, opgezet om non-inferioriteit aan te tonen tussen PCV13 en PPV23 met betrekking tot immuunrespons. Studie 3010 onderzocht de immuunrespons na sequentiële vaccinatie met PCV13, gevolgd door vaccinatie met PPV23. Studies 3001 en 3008 onderzochten de immuunrespons na gelijktijdige vaccinatie met PCV13 en trivalent influenza vaccin (TIV). Deze drie studies sluiten niet aan bij de voorliggende te beoordelen indicatie.

De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

##### *CAPiTA-studie*<sup>18</sup>

De CAPiTA-studie (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) is een grote fase IV gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie naar werkzaamheid van PCV13 vaccin ter preventie van CAP en IPD bij ca. 85.000 deelnemers  $\geq 65$  jaar uit Nederland. Het percentage mannen in de studie (56%) was hoger dan verwacht in een Europese populatie van  $\geq 65$  jaar. Baseline karakteristieken waren vergelijkbaar in de beide behandelarmen.<sup>17, 18</sup> Van de deelnemers had 42% bij baseline een chronische aandoening zoals hart-, long-, leveraandoeningen, diabetes of asplenie, die naast leeftijd geassocieerd worden met een verhoogd risico op pneumokokkeninfectie. De CAPiTA studiepopulatie bestond daarmee uit personen met laag tot medium risico op pneumokokkenziekten.

Exclusiecriteria voor deelname aan de CAPiTA-studie waren:

- eerdere vaccinatie met pneumokokkenvaccin;
- opname verpleeghuis/ lange termijn verzorgingshuis of verpleging aan huis;
- contra-indicatie voor PCV13 vaccinatie;
- contra-indicatie voor influenza vaccinatie;
- gebruik experimenteel vaccin of medicatie gedurende 30 dgn voorafgaand studie;
- historie van ernstige bijwerking geassocieerd met vaccin of -component;
- immunodeficientie of -suppressie (vanwege o.a. HIV infectie, leukemie, lymfoom, myeloom, maligniteit, nierfalen, gebruik immunosuppressieve therapie, ondergaan van orgaan- of beenmergtransplantatie).

Surveillance van (vermoedelijke) pneumonie en IPD werd uitgevoerd in 59 behandelposten, aangestuurd vanuit één centraal behandelcentrum. Het aantal patiënten dat studiedeelname staakte was vergelijkbaar in de PCV13 groep (12,4%) en de placebogroep (12,6%). De belangrijkste redenen voor staken van studiedeelname waren overlijden (7,1% in beide groepen) en lost-to-follow-up (4,8% in de PCV13 groep en 5,1% in de placebogroep).<sup>17,18</sup> Bij ca. 2000 deelnemers van de studie werden voorafgaand aan vaccinatie en tijdens de studie bloedmonsters afgenomen ter bepaling van hun immuunrespons (immunogeniciteit subset). Tijdens de eerste twee maanden van de studie 'kwamen alle deelnemers (m.u.v. de immunogeniciteit subset) in aanmerking voor een influenza vaccinatie (TIV). Deze vond plaats bij 30,4% van de deelnemers, gelijktijdig met de toediening van studiemedicatie.

Primaire uitkomstmaat in de studie was incidentie van een eerste episode vaccin-type (VT) pneumococcal CAP. Er was sprake van de diagnose 'episode VT pneumococcal CAP' indien dit zowel radiologisch, klinisch als microbiologisch was bevestigd. Ook was een positieve VT-specifieke antigeen test in urine (UAD) nodig of isolatie van VT *S. pneumoniae* uit bloed of andere steriele locatie. CAP werd gedefinieerd als een positieve thorax radiografie en aanwezigheid van  $\geq 2$  van de volgende klinische criteria:

- hoesten;
- productie purulent sputum of verandering in karakter van sputum;
- lichaamstemperatuur  $> 38$  °C of  $< 36,1$  °C;
- afwijkende auscultatoire bevindingen behorend bij pneumonie (zoals reutelen en/of percussie links-rechtsverschil, bronchofonie of aegofonie);
- leukocytose ( $>10 \times 10^9$  witte bloedcellen/liter of  $>15\%$  bands);
- C-reactive protein waarde  $> 3 \times$  ULN;
- hypoxemie (met partiële zuurstofdruk  $< 60$  mm Hg).

Secundaire uitkomstmaten waren incidentie van een eerste episode van non-bacteriële/non-invasieve (NB/NI) VT-CAP (negatieve *S. pneumoniae* test op bloed en een monster uit een steriele locatie) en incidentie van eerste episode van VT-IPD (positieve *S. pneumoniae* test op een monster uit een steriele locatie). Daarnaast werd in het onderzoek gescoord op een aantal exploratieve eindpunten.

Data-analyse vond plaats in de PP-(per-protocol) en de mITT-(modified intention-to-treat) studiepopulatie. Het belangrijkste verschil tussen beide populaties is dat de mITT populatie tevens deelnemers bevatte die na vaccinatie immuundeficiënt zijn geworden. Voor de mITT populatie zijn daarom ook resultaten beschikbaar voor subgroep analyses op basis van immuunstatus.

De PP-populatie was de geselecteerde populatie voor de analyse van alle primaire-, secundaire- en exploratieve eindpunten. Ook voor de PP-populatie zijn subgroep analyses uitgevoerd, op basis van leeftijd bij vaccinatie ( $<75$  jaar;  $\geq 75$  jaar;  $\geq 75$  tot  $<85$  jaar; en  $\geq 85$  jaar); geslacht, etniciteit en rook status.

#### *Primaire uitkomstmaat*

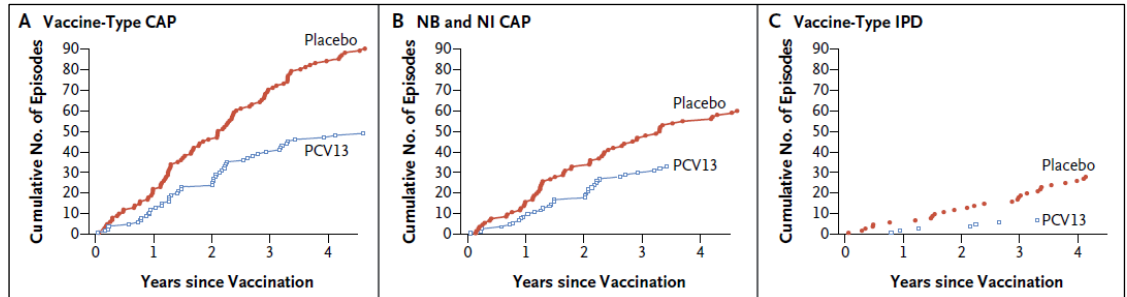
In totaal werden 3232 bezoeken aan de onderzoekposten gemeld (1552 in PCV13 groep; 1680 in placebogroep) vanwege een vermoeden van pneumonie of IPD. Een eerste episode van bevestigde VT pneumococcal CAP werd gerapporteerd bij 49 deelnemers in de PCV13 groep en bij 90 deelnemers in de placebogroep (**tabel 1**). Vaccine efficacy (VE) werd geschat op 45,6% ([BI<sub>95,2%</sub> 21,8; 62,5%],  $p < 0,001$ ). De beschermende werking tegen een eerste episode van VT pneumococcal CAP hield gedurende de volledige studieduur van vier jaar aan (**figuur 1**).

**Figuur 1:** Cumulatief aantal eerste episodes in PP - populatie van de CAPiTA studie

A: VT pneumococcal CAP  
(primair eindpunt)

B: NB/NI pneumococcal CAP

C: VT-IPD



### Secundaire eindpunten

De werkzaamheid van PCV13 werd aangetoond voor de twee secundaire eindpunten in de PP-populatie.

1. Voor het eindpunt NB/NI VT pneumococcal CAP werden 93 eerste episodes gemeld (33 in PCV13 groep en 60 in placebogroep). Op basis hiervan heeft PCV13 een werkzaamheid van 45% ( $[BI_{95,2\%} 14,2-65,3\%]$ ;  $p=0,007$ ).
2. Voor het eindpunt VT-IPD kwamen er meldingen van 35 eerste episodes (7 in PCV13 groep en 28 in placebogroep). Deze cijfers resulteren in een werkzaamheid van PCV13 van 75% ( $[BI_{95,2\%} 41,4-90,8\%]$ ;  $p=0,007$ ).

De beschermende werking tegen een eerste episode van NB/NI VT pneumococcal CAP en tegen VT-IPD hield eveneens gedurende de studieduur van vier jaar aan.

### Subgroep-analyses primaire eindpunt

**Tabel 2** geeft resultaten van subgroep analyse van het primaire eindpunt in de PP studiepopulatie op basis van leeftijd. In alle leeftijdscategorieën werd met PCV13 een lagere VT pneumococcal CAP incidentie geobserveerd dan met placebo, met uitzondering van de subgroep van deelnemers in de leeftijd  $\geq 85$  jaar. In deze oudste subgroep werden in totaal negen eerste episodes VT pneumococcal CAP gerapporteerd (6 in PCV13 groep; 3 in placebogroep). Dit aantal was te laag om conclusies te kunnen trekken over vaccin werkzaamheid in de subgroep  $\geq 85$  jaar.

**Tabel 3** geeft resultaten voor het primaire eindpunt in de mITT-populatie plus de resultaten van de subgroepanalyse in de mITT-populatie op basis van immuun status. Ook in deze analyse vertoonde PCV13 een significant effect op preventie van VT pneumococcal CAP ( $VE=37,7\%$ ;  $BI_{95,2\%} 14,3-55,1\%$ ;  $p=0,003$ ). De puntschatting van VE in de mITT analyse was lager dan die in de PP-analyse. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de verdeling van episodes in de immuun-deficiënte subgroep (14 in de PCV13 groep en 11 in de placebogroep). Deze subgroep bestond uit deelnemers met immunosuppressieve aandoeningen of met immunosuppressieve behandeling.

**Tabel 1:** Gunstige effecten van 13-valent pneumokokkenvaccin vergeleken met placebo (geen vaccinatie) voor vaccinatie van ouderen  $\geq 65$  jaar<sup>17,18</sup>

	<i>Totaal aantal episodes</i>	<i>13-valent pneumokokkenvaccin  (N = 42.237)</i>	<i>placebo (geen vaccinatie)  (N = 42.255)</i>	<i>Vaccine efficacy (%)  [BI95,2%]</i>	<i>p</i>
<i>primair eindpunt</i>					
eerste episode VT pneumococcal CAP (n)					
pp analyse	139	49	90	45,6 [21,8; 62,5]	<0,001
mITT analyse	172	66	106	37,7 [14,3; 55,1]	< 0,003
<i>secundaire eindpunten</i>					
eerste episode NB/NI VT pneumococcal CAP (n)					
pp analyse	93	33	60	45,0 [14,2; 65,3]	0,007
mITT analyse	116	43	73	41,1 [12,7; 60,7]	0,007
eerste episode VT IPD (n)					
pp analyse	35	7	28	75,0 [41,4; 90,8]	<0,001
mITT analyse	41	8	33	75,8 [46,5; 90,3]	<0,001
PCV13=13-valent pneumokokken conjugaat vaccin; VT=vaccin-type; CAP=Community-acquired pneumonia; IPD=Invasive Pneumococcal Disease; NB=Non-bacteriemisch; NI=non-invasive; IPD=Invasive Pneumococcal Disease					

**Tabel 2:** Vaccine Efficacy (VE) van PCV13 vergeleken met placebo voor vaccinatie van ouderen  $\geq 65$  jaar voor eerste episode bevestigde VT pneumococcal CAP (per leeftijdscategorie – PP-populatie) [Bonten et al, 2015]<sup>18</sup>

	Totaal aantal episodes	13-valent pneumokokkenvaccin (N <sup>a</sup> = 42.237)	placebo (N <sup>a</sup> = 42.255)	VE (%)	(95,2% BI) <sup>d</sup>	p-waarde <sup>e</sup>
		n <sup>b</sup> / N <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> / N <sup>c</sup>			
<i>primair eindpunt</i>						
eerste episode VT pneumococcal CAP	139	49	90	45,56	(21,82;62,49)	<0,001
leeftijd < 75 jaar	87	28 / 29.006	59 / 29.064	52,54	(24,09;70,99)	0,001
leeftijd $\geq 75$ jaar	52	21 / 13.231	31 / 13.191	32,26	(-22,31;63,19)	0,21
leeftijd $\geq 75$ en < 85 jaar	43	15 / 11.727	28 / 11.753	46,43	(-4,33;73,57)	0,07
leeftijd $\geq 85$ jaar	9	6 / 1504	3 / 1438	-100,0	(-1156,63;57,78)	0,51
CAP = community-acquired pneumonia; BI = betrouwbaarheids interval; IPD = invasive pneumococcal disease; mITT = modified intention-to-treat; PCV13 = 13-valent pneumokokken conjugaat vaccin; VE = vaccine efficacy; VT = vaccin-type.						
a. N = totaal aantal personen in de behandelarm.						
b. n = aantal personen met een eerste episode bevestigde VT pneumococcal CAP gedurende de studie.						
c. N = totaal aantal personen in betreffende leeftijdscategorie van behandelarm						
d. Betrouwbaarheidsintervallen berekend op basis van Clopper-Pearson methode.						
e. p-waarde voor nulhypothese dat VE=0.						



**Tabel 3:** Vaccine Efficacy (VE) van PCV13 vergeleken met placebo voor vaccinatie van ouderen  $\geq 65$  jaar voor eerste episode bevestigde VT pneumococcal CAP (subgroepen immuuncompetent/immuundeficiënt - mITT populatie<sup>a</sup>) [Bonten et al, 2015]<sup>18</sup>

	Totaal aantal episodes	13-valent pneumokokkenvaccin (N <sup>b</sup> = 42.237)	placebo (N <sup>b</sup> = 42.255)	VE (%)	(95,2% BI) <sup>d</sup>	p-waarde <sup>e</sup>
		n <sup>c</sup>	n <sup>c</sup>			
<i>primair eindpunt</i>						
eerste episode VT pneumococcal CAP	172	66	106	37,74	(14,31;55,05)	0,003
mITT immuuncompetent <sup>f</sup>	144	51	93	45,16	(21,79;61,93)	<0,001
mITT immuun-deficiënt/onder behandeling met immuunsuppressiva <sup>f</sup>	25	14	11	-27,27	(-212,14;46,70)	0,69

CAP = community-acquired pneumonia; BI = betrouwbaarheids interval; IPD = invasive pneumococcal disease; mITT = modified intention-to-treat; PCV13 = 13-valent pneumokokken conjugaat vaccin; VE = vaccine efficacy; VT = vaccin-type.

- a. De mITT populatie omvat personen die CAP of een IPD episode hadden waarbij symptomen niet eerder dan na 14 dagen na vaccinatie optraden. De mITT populatie is ingedeeld in twee groepen: 1) immuuncompetent en 2) immuun-deficiënt/behandeling met immuunsuppressiva op basis van de immuunstatus op het moment van de presentatie van CAP of IPD. Immuundeficiënt/ behandeling met immuunsuppressiva waren personen die (1) voldeden aan de 'definitie immuundeficiënt' in de inclusiecriteria van de studie of (2) bij wie was vastgesteld door een arts, met ervaring in klinische immunologie, dat hun immunosuppressie vergelijkbaar was met immunosuppressie bij aandoeningen genoemd in deze definitie.
- b. N = totaal aantal personen in de behandelarm.
- c. n = aantal personen met een eerste episode bevestigde VT pneumococcal CAP gedurende de studie.
- d. Betrouwbaarheidsintervallen berekend op basis van Clopper-Pearson methode.
- e. p-waarde voor nulhypothese dat VE=0.
- f. De discrepantie tussen het totale aantal episodes (172) en het aantal episodes in de twee subgroepen (169) is het gevolg van het feit dat de immuunstatus bij drie personen niet was vastgesteld ten tijde van het optreden van de symptomen bij die episode.

### 3.2.2

#### *Discussie*

De CAPiTA-studie heeft de effectiviteit van het PCV13 onderzocht bij volwassenen  $\geq 65$  jaar met een laag tot medium risico op pneumokokkenziekte.<sup>18</sup> Voor personen met een hoog risico op pneumokokkenziekte is het PPV23 pneumokokkenvaccin als geïndiceerde preventie beschikbaar in het GVS volgens indicatievoorwaarden geformuleerd in onderdeel 5 van Bijlage 2 Rzv.

Uit de CAPiTA-studie blijkt het gemiddelde risico op het primaire eindpunt (manifestatie eerste episode VT pneumococcal CAP) in de niet behandelde groep ongeveer 0,21% te zijn, een incidentie van 2,1 pneumokokinfecties per 1000 personen. Bij subgroep-analyse op leeftijdscategorie is het risico voor personen 65–74 jaar wat lager met een incidentie van 2,0 pneumokokinfecties per 1000 personen. De CAPiTA-studie heeft aangetoond dat de beschermende werking van het PCV13 (VE-waarde) voor de preventie van VT-type pneumokokken CAP voor de hele studiebevolking 45,6% is; voor de subpopulatie van 65–74 jaar 52,5%. In absolute cijfers uitgedrukt leidde vaccinatie tot 0,95 in plaats van 2,0 pneumokokinfecties per 1000 personen van 65–74 jaar. Uitgedrukt als NNT (Number Needed to Treat) moesten 939 personen met PCV13 gevaccineerd worden om één pneumokokken-CAP te voorkomen. Volgens Van Werkhoven et al. zijn er argumenten om aan te nemen dat de feitelijke NNT lager is dan die volgt uit de CAPiTA-studie.<sup>29</sup> Dit zou volgens de auteurs te maken hebben met het feit dat de CAPiTA-populatie een relatief gezonde populatie was, en doordat er volgens hen veel CAP-diagnoses zijn gemist door de lage sensitiviteit van de bloedtesten. Huisartsenregistraties uit 2007 laten zien dat in de leeftijdscategorie 65–74 jaar de totale incidentie van CAP (alle oorzaken) tussen 16–25 gevallen per 1000 personen ligt. De ziekte kan vaak met antibiotica worden bestreden. De pneumokok is verantwoordelijk voor 20% tot 40% van alle CAP-gevallen, maar in veel gevallen wordt de verwekker niet bekend.<sup>28</sup>

De CAPiTA-studie met PCV13 heeft 'gezonde' personen  $\geq 65$  jaar geïncludeerd zonder directe zorgvraag en met een laag - medium risico op het ontwikkelen van pneumokokken CAP of IPD, o.a. afhankelijk van hun leeftijd en geslacht. Op basis van studie zijn geen conclusies te trekken over de effectiviteit van PCV13 bij personen ouder dan 65 jaar met een hoog risicoprofiel voor pneumokokkenziekten. Of de gevonden vaccineffectiviteit zich ook in de algemene Nederlandse populatie ouder dan 65 jaar gaat manifesteren is onduidelijk, omdat deze ook personen met een hoog risicoprofiel omvat. Het risico op een infectie bij personen of een groep personen in een bevolking is van diverse factoren afhankelijk, die niet alleen individueel bepaald zijn. Het bevolkingsbrede Rijksvaccinatieprogramma (RVP) heeft grote invloed op de bescherming van de hele bevolking. Pneumokokkenvaccinatie voor kinderen geboren vanaf 1 april 2006 is onderdeel van het RVP. Eerst gebeurde dat met een vaccin dat bescherming bood tegen 7 serotypen, vanaf 2011 met een geconjugueerd vaccin tegen 10 serotypen. Door het opnemen van pneumokokkenvaccinatie in het RVP is de incidentie van het aantal gevallen van ernstige pneumokokkenziekte onder ouderen door een van de zeven vaccintypen afgenomen van 600 tot ongeveer 130 gevallen per jaar.<sup>26</sup> De invloed van het overstappen op het 10-valente pneumokokkenvaccin kan pas na enkele jaren definitief vastgesteld worden (zie **bijlage 4**). De data van de CAPiTA-studie zijn verzameld tussen september 2008 en oktober 2013. De overstap op een ander pneumokokkenvaccin in het RVP halverwege de studie maakt dat de toen behaalde studieresultaten niet representatief zijn voor de huidige beschermingsgraad van ouderen tegen pneumokokkeninfecties.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

Uit een grote placebogecontroleerde fase IV studie (CAPiTA-studie) met ca. 85.000 deelnemers  $\geq 65$  jaar met een laag tot medium risico op pneumokokkenziekten,

bleek vaccinatie met PCV13 een beschermend effect tegen pneumokokkeninfectie te bewerkstelligen. Op basis van PP-analyse werden voor het primaire eindpunt 'eerste episodes VT pneumococcal CAP' 139 incidenten gevonden (49 met PCV13, 90 met placebo), resulterend in een Vaccine Efficacy (VE) van 45,6% ([BI<sub>95,2%</sub> 21,8;62,5]; p<0,001). Subgroep-analyse voor de populatie van 65–74 jaar levert een VE op van 52,5% ([BI<sub>95,2%</sub> 24,09;70,99); p=0,001]. Uitgedrukt in absolute cijfers leidt vaccinatie met PCV13 vaccinatie tot 0,95 in plaats van 2,0 pneumokokkeninfecties per 1000 personen. Er moesten 939 personen gevaccineerd worden om één pneumokokken-CAP te voorkomen (Number Needed to Treat). Het beschermende effect van PCV13 werd tevens aangetoond voor de twee belangrijkste secundaire eindpunten, NB/NI VT pneumococcal CAP en VT-IPD. De resultaten leveren geen significant bewijs op voor de effectiviteit van het PCV13 met betrekking tot preventie van CAP in het algemeen (alle oorzaken), maar de studie was niet opgezet (niet statistisch gepowerd) om een significant verschil aan te tonen op dit exploratieve eindpunt. De beschermende werking van PCV13 tegen VT pneumococcal CAP, NB/NI pneumococcal CAP en VT-IPD hield gedurende de studieduur van vier jaar aan.

Samenvattend luidt de conclusie dat vaccinatie met 13-valent geconjugueerd pneumokokkenvaccin van ouderen van 65 tot en met 74 jaar met een laag tot medium risico op pneumokokkenziekte een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie. Of de gevonden vaccineffectiviteit zich ook in de algemene Nederlandse populatie ouder dan 65 jaar gaat manifesteren is onduidelijk, omdat deze ook personen met een hoog risicoprofiel omvat.

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

De SmPC van PCV13 presenteert het in voorgaande studies vastgestelde veiligheidsprofiel, uitgesplitst voor drie leeftijdscategorieën, te weten 1) zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar; 2) kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar; en 3) volwassenen ≥18 jaar en ouderen.<sup>1</sup> Dit profiel is aangevuld met de gegevens over ongunstige effecten van PCV13 bij volwassenen ≥ 65 jaar, specifiek onderzocht in de CAPiTA-studie (42.237 deelnemers in PCV13 groep en 42.255 in placebo-groep).<sup>17,18</sup> Deze studie bevatte ook een immunogeniciteit subset bestaande uit 1006 deelnemers die PCV13 en 1005 deelnemers die placebo kregen.

De resultaten over ongunstige effecten waargenomen in de CAPiTA-studie betreffen:

- incidentie van ernstige ongunstige effecten (SAE's) tot 1 maand na vaccinatie (voor gehele onderzoekspopulatie, safety populatie) en tot 6 maanden na vaccinatie (voor immunogeniciteit subset<sup>a</sup>) met studie-geneesmiddel;
- incidentie van lokale reacties op injectieplaats, systemische reacties en ongunstige effecten tot 7 dagen na vaccinatie (voor immunogeniciteit subset), gedifferentieerd voor leeftijds- en geslachtsgroepen;
- sterftecijfer (alle doodsoorzaken) voor gehele onderzoekspopulatie.

**Tabel 4** geeft een overzicht van de gevonden ongunstige effecten.

#### Lokale reacties

Binnen 7 dagen na vaccinatie traden er vaker lokale reacties in de PCV13 groep op dan in de placebogroep. Dit waren roodheid op vaccinatieplaats (4,9% vs. 1,2%); zwelling (6,8% vs. 1,2%); pijn (36,1% vs. 6,1%) en beperking van de armbeweging (14,1% vs. 3,2%). De totale incidentie van lokale reacties was significant hoger in de PCV13 groep als in de placebogroep (38,4% vs. 8,4%).

<sup>a</sup> De immunogeniciteit subset wordt in het NEJM artikel van *Bonten, et al.* aangeduid als 'safety-subgroep'.

De lokale reacties waren mild tot matig qua ernst.

#### Systemische reacties

Binnen 7 dagen na vaccinatie werden in de PCV13-groep resp. placebo-groep de volgende systemische ongunstige reacties gemeld: vermoeidheid (18,8% vs. 14,8%), nieuw gegeneraliseerde spierpijn (18,4% vs. 8,4%) en hoofdpijn (15,9% vs. 14,8%). De hogere incidentie van deze ongunstige effecten in de PCV13-arm was, behalve voor hoofdpijn, statistisch significant. De incidentie van koorts (lichaamstemperatuur  $\geq 38$  °C) was voor beide groepen laag (2,9% PCV13 groep vs. 1,3% placebogroep) en de koorts was mild tot matig ( $< 39$  °C). De beschreven systemische reacties in de CAPiTA studie sluiten aan bij het reeds bekende veiligheidsprofiel van PCV13.<sup>1</sup>

#### Incidentie (ernstige) ongunstige effecten

De totale incidentie van ongunstige effecten tot één maand na vaccinatie was in de immunogeniciteit subset 18,7% resp. 14,3% (PCV13 groep vs. placebogroep;  $p=0,010$ ). Het verschil tussen beide behandelarmen is vooral toe te schrijven aan de hogere incidentie van injectieplaats reacties en spierpijn in de PCV13 groep. De totale incidentie van ernstige ongunstige effecten (SAE's) tot één maand na vaccinatie was in de totale studiebevolking (85.000 personen) 0,8% in de PCV13 groep en 0,7% in de placebo groep. De meest frequent gemelde SAE's waren hartaandoeningen (0,2%) en nieuwvormingen (0,2%); in de placebogroep was dat 0,2 resp. 0,1%. Tot zes maanden na vaccinatie vond melding van SAE's plaats door 7% van deelnemers in de PCV13 groep vs. 6% in de placebogroep. Na evaluatie bleek er geen SAE gerelateerd te zijn aan de studiemedicatie.

#### Mortaliteit

In de safety-populatie (totale studiebevolking) werden geen verschillen gevonden tussen PCV13 en placebo met betrekking tot aantal sterfgevallen ongeacht oorzaak (3006 resp. 3005, beide 7,1%). De meest frequent gerapporteerde oorzaken van overlijden in beide armen waren kanker (2,9%) en hartaandoeningen (1,4%). Het aantal pneumokok-gerelateerde sterfgevallen (2 resp. 2 gevallen van VT pneumococcal CAP of IPD; 6 resp. 7 gevallen van VT- en non-VT CAP of IPD) was gelijk in de PCV13- en de placebo-arm en laag in relatie tot het totaal aantal van 6011 sterfgevallen tijdens de studie. Het aantal sterfgevallen geassocieerd met pneumokokkenziekte was te klein voor een analyse met betrekking tot het effect van het vaccin op dit eindpunt. Slechts één persoon in de PCV13 groep staakte de studiedeelname vanwege een herseninfarct. Het staken van studiedeelname vanwege bijwerkingen werd verder niet gemeld in de CAPiTA studie.<sup>18</sup>

### 3.3.2

#### *Conclusie*

In de CAPiTA studie werden geen nieuwe ongunstige effecten van PCV13 gevonden ten opzichte van het reeds bekende veiligheidsprofiel. De incidentie van lokale reacties tijdens de eerste 7 dagen na vaccinatie was significant hoger in de PCV13 groep als in de placebogroep (38,4% vs. 8,4%). De meest frequent gerapporteerde systemische bijwerkingen waren vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn en kwamen vaker voor in de PCV13- als in de placebogroep. De incidenties van ernstige bijwerkingen gedurende zes maanden na vaccinatie waren vergelijkbaar in de beide armen (7% vs. 6%). Ook het aantal sterfgevallen was gelijk in de PCV13 groep (7,1%) en de placebogroep (7,1%), alsmede het aantal pneumokok-gerelateerde sterfgevallen (0,02% in beide groepen). Vroegtijdig staken van studiedeelname was het geval bij één persoon in de PCV13 vanwege een herseninfarct. Overigens was er in de CAPiTA studie geen melding van vroegtijdig staken. Samengevat luidt de conclusie dat de PCV13 een acceptabel veiligheidsprofiel heeft voor volwassenen  $\geq 65$  jaar.

**Tabel 4:** Ongunstige effecten van PCV13 (13-valent pneumokokkenvaccin) vergeleken met placebo (geen vaccinatie) voor vaccinatie van ouderen  $\geq 65$  jaar<sup>17,18</sup>

	<i>13- valent pneumokokkenvaccin</i> (%)	<i>placebo (geen vaccinatie)</i> (%)
meest frequent (> 10%)	pijn op injectieplaats (36,1) vermoeidheid (18,8) spierpijn(18,4) hoofdpijn (15,9)	vermoeidheid (14,8) hoofdpijn (14,8)
frequent (5-10%)	roodheid/zwelling op injectieplaats (6,8) rillingen (9,4) verminderde eetlust (5,3) diarree (5,7) gewrichtspijn (7,4)	pijn op injectieplaats (6,1) rillingen (8,4) spierpijn (8,4) diarree (8,7) gewrichtspijn (5,4)
ernstig	hartaandoeningen (0,2) infecties (0,1) kanker (0,2)	hartaandoeningen (0,2) infecties (0,1) kanker (0,1)
staken studiedeelname vanwege bijwerkingen; n (%)	1 (0%)	0 (0%)

### 3.4 Ervaring

De initiële handelsvergunning voor PCV13 in de EU werd door de EMA verleend in december 2009.<sup>1</sup> Ongeveer 85.000 Nederlandse volwassenen werden geïncludeerd in de CAPiTA studie, waarvan 42.240 deelnemers gevaccineerd werden met PCV13.<sup>18</sup> De ervaring met PCV13 (13 valent pneumokokkenvaccin) staat in **tabel 5**.

**Tabel 5:** Ervaring met 13 valent pneumokokkenvaccin

	<i>13 valent pneumokokkenvaccin</i>
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X
<i>Ruim:</i> > 10 jaar op de markt	

#### 3.4.1 Conclusie

PCV13 is langer dan drie jaar op de markt. De ervaring met PCV13 kan als voldoende worden beschouwd.

### 3.5 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties*

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de vermelde hulpstof(fen) of voor het difterietoxoïd dragereiwit (CRM<sub>197</sub>). Zoals dat ook voor andere vaccins geldt, dient de toediening van PCV13 te worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute, ernstige ziekte met koorts lijden. Aanwezigheid van een milde infectie, zoals een verkoudheid, hoeft geen uitstel van vaccinatie tot gevolg te hebben.<sup>1</sup>

#### *Specifieke groepen*

- Personen met onderliggende aandoeningen (zoals sikkelcelziekte of HIV-infectie) waardoor ze een verhoogd risico lopen op invasieve pneumokokkenziekte, waaronder diegenen die eerder gevaccineerd zijn met een of meerdere doses PPV23: ten minste één minimale toediening van een dosis PCV13.
- Personen met een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT): de aanbevolen immunisatieserie bestaat uit vier doses PCV13 van elk 0,5 ml. Een primaire serie bestaat uit drie doses (eerste dosis 3 tot 6 mnd na HSCT toedienen, met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses). Een vierde (booster) dosis wordt aanbevolen 6 mnd na de derde dosis.
- Er zijn geen gegevens over het gebruik van PCV13 bij zwangere vrouwen. Het gebruik van PCV13 dient daarom vermeden te worden tijdens de zwangerschap.

#### *Interacties*

Gelijktijdige toediening van PCV13 en het trivalente geïnactiveerde seizoenvaccin tegen influenza (TIV) bij volwassenen ≥50 jaar is mogelijk. Dit bleek uit twee onderzoeken bij volwassenen van 50-59 jaar en ≥ 65 jaar waarin de respons op alle drie TIV-antigenen vergelijkbaar was bij toediening van TIV alleen of bij gelijktijdige toediening van PCV13 en TIV. Bij gelijktijdige toediening van PCV13 en TIV was de immunrespons op PCV13 lager in vergelijking met toediening van PCV13 alleen.

De klinische betekenis hiervan is niet bekend.

Toediening van verschillende injecteerbare vaccins moet gebeuren op verschillende vaccinatieplaatsen. Gelijktijdige toediening van PCV13 en PPV23 is niet onderzocht. In klinisch onderzoek waarin PCV13 toediening één jaar na vaccinatie met PPV23 plaatsvond, waren de immunoresponsen voor alle serotypen lager dan wanneer PCV13 werd toegediend aan proefpersonen zonder voorafgaande immunisatie met PPV23. De klinische betekenis hiervan is niet bekend.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

PCV13 mag niet intravasculair worden toegediend. Passende medische behandeling en toezicht dienen bij toediening van het vaccin altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval zich in zeldzame gevallen een anafylactische reactie voordoet na toediening. PCV13 mag niet worden gegeven als een intramusculaire injectie aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis. Dit vanwege de mogelijkheid dat deze aandoeningen een contra-indicatie vormen voor een intramusculaire injectie. Subcutane toediening bij deze personen is mogelijk indien het potentiële voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's. Bij personen met verminderde immunoresponsiviteit door gebruik van immunosuppressiva, genetische afwijkingen, HIV-infectie of andere oorzaken, kan de antilichaamrespons op actieve immunisatie verminderd zijn. Over een beperkt aantal personen met sikkcelziekte, HIV-infectie of een HSCT (hematopoietische stamceltransplantatie) zijn veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar. Over personen uit andere specifieke immunogecompromiteerde groepen (bv. maligniteiten of nefrotisch syndroom) zijn geen veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens voor PCV13 beschikbaar. Vaccinatie dient op individuele basis te worden overwogen.

#### 3.5.1

##### *Conclusie*

PCV13 is gecontraïndiceerd bij personen die aan een acute, ernstige ziekte met koortslijden. Toepassing van dit vaccin is mogelijk bij personen die onderliggende aandoeningen hebben waardoor ze gevoelig zijn voor invasieve pneumokokkenziekte (zoals immunogecompromiteerde patiënten). PCV13 toediening kan gelijktijdig met TIV vaccinatie plaatsvinden. Beide injecties dienen op verschillende plaatsen op het lichaam te worden toegediend. Wanneer ook het gebruik van PPV23 aan de orde is moet vaccinatie met PCV13 als eerste plaatsvinden.

#### 3.6

##### **Gebruiksgemak**

PCV13 toediening is eenmalig als intramusculaire injectie. Voorkeursplaatsen voor injectie zijn het anterolaterale aspect van de dij (musculus vastus lateralis) bij een zuigeling of de deltoïdeusspier van de bovenarm bij kinderen en volwassenen.<sup>1</sup> Het gebruiksgemak van PCV13 (13 valent pneumokokkenvaccin) is weergegeven in **tabel 6**.

**Tabel 6:** Gebruiksgemak van 13 valent pneumokokkenvaccin

	<i>13 valent pneumokokkenvaccin</i>
Toedieningswijze	intramusculaire injectie
Toedieningsfrequentie	Éénmalig

#### 3.6.1

##### *Conclusie*

Er is gebruiksgemak van PCV13 vanwege éénmalige vaccinatie.

### 3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

In de CAPiTA-studie met ca. 85.000 Nederlandse deelnemers  $\geq 65$  jaar met een laag tot medium risico op pneumokokkenziekten, resulteerde vaccinatie met 13-valent geconjugiseerd pneumokokkenvaccin (PCV13) in een statistisch significant beschermend effect tegen pneumonie-CAP en invasieve pneumokokkeninfecties in vergelijking met placebo. De resultaten leveren geen bewijs op voor effectiviteit van PCV13 met betrekking tot preventie van CAP in het algemeen (alle oorzaken). De werking van PCV13 hield gedurende de studie van vier jaar aan.

De CAPiTA-studie toont voor PCV13 een Vaccine-Efficacy (VE) aan van 45,6% [BI95,2% 21,8;62,5] met betrekking tot het primaire eindpunt pneumokokken-pneumonie door vaccin-serotypen. Subgroep-analyse voor personen 65–74 jaar toont een VE van 52,5% [BI95,2% 24,1;71,0] aan. In absolute aantallen uitgedrukt leidde vaccinatie met PCV13 in de CAPiTA-studie tot 0,95 pneumokokkeninfecties per 1000 personen ten opzichte van 2,0 pneumokokkeninfecties per 1000 personen in de placebo-arm van de studie. Omgerekend in een NNT (Number Needed to Treat) moesten 939 mensen van 65-74 jaar met een laag tot medium risico op pneumokokkenziekten gevaccineerd worden met PCV13 om één pneumokokken-CAP te voorkomen.

Op basis van deze resultaten is het PCV13 effectief in vergelijking met placebo voor preventie van (verlaging van het risico op) pneumokokken pneumonie (CAP, zowel bacteriëmisch als niet-bacteriëmisch) en van pneumokokken IPD bij ouderen van 65 tot en met 74 jaar met een laag tot medium risico op pneumokokkenziekten. Het PCV13 heeft daarbij een acceptabel veiligheidsprofiel.

Hiermee voldoet PCV13 aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de preventie van pneumokokkenziekte.

De CAPiTA-studie heeft personen met een hoog risico geëxcludeerd waardoor op basis van het voorliggende onderzoek geen conclusies zijn te trekken over de effectiviteit van PCV13 bij personen van 65 tot en met 74 jaar met een hoog risicoprofiel voor pneumokokkenziekten. Het is daarom de vraag of de in de studie behaalde gezondheidswinst zich in de Nederlandse populatie daadwerkelijk gaat manifesteren. Bij een beoordeling over toepassing van PCV13 bij ouderen van 65 tot en met 74 jaar dienen individuele risicofactoren, zoals onderliggende comorbiditeiten, variabiliteit in serotypen-epidemiologie en veranderingen in actuele beschermingsgraad ten gevolge van pneumokokkenvaccinatie van kinderen in het kader van het RVP (Rijks Vaccinatie Programma) een rol te spelen.





## 4 Afkortingen

BI	Betrouwbaarheids Interval
CAP	Community-Acquired Pneumonia
CAPiTA	Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRP	C-reactive proteïne
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency
GMC	Geometric Mean Concentration
GMR	Geometric Mean Ratio
GMT	Geometric Mean Titre
GR	Gezondheidsraad Nederland
GVS	Geneesmiddelenvergoedingensysteem
HGR	Hoge GezondheidsRaad België
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPA	Health Protection Agency in de UK
HSCT	Hematopoietische Stamceltransplantatie
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IPD	Invasive Pneumococcal Disease
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding
mITT	Modified Intention-to-treat
NB/NI	Non-bacteremic/non-invasive
NHS	National Health Service UK
NNT	Number Needed to Treat
OPA	Opsonofagocytische activiteit
PCV7	7-valent pneumokokkenconjugaat vaccin
PCV10	10-valent pneumokokkenconjugaat vaccin
PCV13	13-valent pneumokokkenconjugaat vaccin
PP	Per-protocol
PPV23	23-valent pneumokokkenpolysaccharide vaccin
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
RZv	Regeling Zorgverzekering
SAE	Serious Adverse Event
SCL	Sikkelcelziekte
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SSUAD	Serotype-specifiek urinaire antigeen detectie
TIV	Trivalent Influenza vaccin
UAD	Urinaire antigeen detectie
VE	Vaccine Efficacy
VT	Vaccine-type
WAR	Wetenschappelijke adviesraad



## 5 Literatuur

- 1 Samenvatting van de Productkenmerken. Prevenar® 13 suspensie voor injectie. EMA, 2015.
- 2 Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3). Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/28.
- 3 RIVM/LCI Richtlijn J13 pneumokokkose – invasieve pneumokokkenziekte. 12 oktober 2015. URL: <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:8894&type=org&disposition=inline>
- 4 Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20(S36):S20-7.
- 5 Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen; doodsoorzaak pneumonie (uitgebreide lijst), leeftijd, geslacht. Geactualiseerd 9 juli 2015. 20 oktober 2015. <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=7233&D1=731-736,1187&D2=0&D3=0&D4=0,4,9,15-18&VW=T>
- 6 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Publicatie nr 2003/10. Den Haag, 2003.
- 7 Knol MJ (RIVM). Wat is pneumokokkeninfectie en hoe vaak komt het voor? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 20 maart 2014.
- 8 Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J* 2015 [Epub ahead of print]
- 9 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 12 oktober 2015. [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Algemeen\\_Actueel/Veelgestelde\\_vragen/Infectieziekten/Rijksvaccinatieprogramma/Veelgestelde\\_vragen\\_pneumokokken\\_1\\_prik\\_minder](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Veelgestelde_vragen/Infectieziekten/Rijksvaccinatieprogramma/Veelgestelde_vragen_pneumokokken_1_prik_minder)
- 10 Samenvatting van de Productkenmerken. Pneumo® 23. CBG-MEB, 2015.
- 11 Hoge Gezondheidsraad België. Actualisering aanbevelingen pneumokokken. 7 september 2015. <http://www.vaxinfo.be/spip.php?rubrique44&lang=nl>
- 12 Agentschap Zorg en Gezondheid. Vaccinaties. 12 oktober 2015. <http://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinaties/>
- 13 National Health Services. How the pneumococcal vaccine works. 12 oktober 2015. [www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/how-pneumococcal-vaccine-works.aspx](http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/how-pneumococcal-vaccine-works.aspx)
- 14 Joint Committee on Vaccination and Immunisation. 12 oktober 2015. [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/224765/JCVI\\_statement\\_on\\_pneumococcal\\_vaccination\\_for\\_clinical\\_risk\\_groups\\_Final.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224765/JCVI_statement_on_pneumococcal_vaccination_for_clinical_risk_groups_Final.pdf)
- 15 Pletz MW, Maus U, Krug N, et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:199-206.
- 16 CHMP. Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines. CHMP/VWP/164653/ 2005. EMA, 17 may 2005.
- 17 CHMP extension of indication variation assessment report. Prevenar® 13. Procedure no. EMEA/H/C/1104/II/0111. 22 januari 2015.
- 18 Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Eng J Med* 2015;372:1114-25.
- 19 Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a

- 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013;31:3577-3584.
- 20 Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, 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;31:3594-3602.
- 21 Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013;31:3585-3593.
- 22 Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014;32:2364-74.
- 23 Frenck Jr RW, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:1296-1303.
- 24 Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged  $\geq 65$  years. *Vaccine* 2011;29:5195-5202.
- 25 Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged  $\geq 65$  years. *Vaccine* 2013;31:291-294.
- 26 Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM, 2015. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten-en-parasitaire-ziekten/ziekten-in-het-rijksvaccinatieprogramma/pneumokokken/omvang-en-trends/>
- 27 Deursen AMM van, Mens SP van, Sanders EAM et al. And on behalf of the Invasive Pneumococcal Disease Sentinel Surveillance Laboratory Group3. Invasive Pneumococcal Disease and 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*,2012; (11)(doi: 10.3201/eid1811.120329): 1729-1737.
- 28 Longziekten. Feiten en cijfers 2013. Longalliantie Nederland. Amersfoort 2013. ISBN 978-94-6107-214-6. [www.longalliantie.nl](http://www.longalliantie.nl)
- 29 Van Werkhoven CH, Bonten MJ. The community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults (CAPiTA): What is the future of pneumococcal conjugate vaccination in elderly? *Future Microbiol* 2015; 10: 1405-13.
- 30 The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2014-2015. National Institute for Public Health and the Environment. Bilthoven. November 2015.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Bonten, 2015 (CAPiTA) <sup>18)</sup>	fase IV, dubbelblinde RCT (placebo), dubbelblind: werkzaamheid PCV13 ter preventie van een eerste episode van CAP of IPD in Nederland. <b>(A2)</b> Follow-up 3,97 jaar	84.496	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥65 jaar</li> <li>- geen eerdere pneumokokken vaccinatie</li> <li>- geen immuun-deficiëntie aandoening</li> <li>- man/vrouw 56%/44%</li> <li>- gemidd. leeftijd bij vaccinatie 72,8 jaar</li> <li>- 31% ≥ 75 jaar</li> </ul>	PCV13 (n=42.240)  Placebo (n=42.256)	<u>Primair:</u> First episode VT-CAP.  <u>Secundair:</u> NB/NI VT-CAP; VT-IPD; safety.
PCV13=13-valent pneumokokken conjugaat vaccin; VT=vaccin-type; CAP=Community-acquired pneumonia; IPD=Invasive Pneumococcal Disease; NB=Non-bactiëremisch; NI=non-invasive					

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Jackson, 2013a <sup>19</sup>	Fase III (non-inferiority) studie 004 uitgevoerd bij volwassenen (vaccin-naiëf) in leeftijd 50-64 jaar
Jackson, 2013b <sup>20</sup>	Revaccinatie studie behorende bij fase III studie 004
Jackson 2013c <sup>21</sup>	Fase III (non-inferiority) studie 3005 uitgevoerd bij volwassenen ( $\geq 70$ jaar) die eerder PPV23 geïmmuniseerd waren
Greenberg, 2014 <sup>22</sup>	Fase III (non-inferiority) studie 3010 over sequentiële vaccinatie met PCV13 gevolgd door PPV23 bij volwassenen (vaccin-naiëf) in de leeftijd 60-64 jaar
Frenck, 2012 <sup>23</sup>	Fase III (non-inferiority) studie 3001 uit de VS, over gelijktijdige vaccinatie met PCV13 en TIV bij volwassenen in de leeftijd 50-59 jaar
Schwarz, 2011 <sup>24</sup>	Non-inferiority studie 3008 uit EU, over gelijktijdige vaccinatie met PCV13 en TIV bij volwassenen in de leeftijd $\geq 65$ jaar (ELISA analyse)
Schwarz, 2013 <sup>25</sup>	OPA assay analyse van non-inferiority studie 3008

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG	2015	Samenvatting van de productkenmerken 13 valent pneumokokkenvaccin (Prevenar®-13) <sup>1</sup>
EMA / CBG	2015	CHMP Variation assessment report. Prevenar®-13 pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) <sup>17</sup>
Gezondheidsraad	2003	Advies vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen <sup>6</sup>
RIVM	2007	LCI Richtlijn pneumokokkose <sup>3</sup>



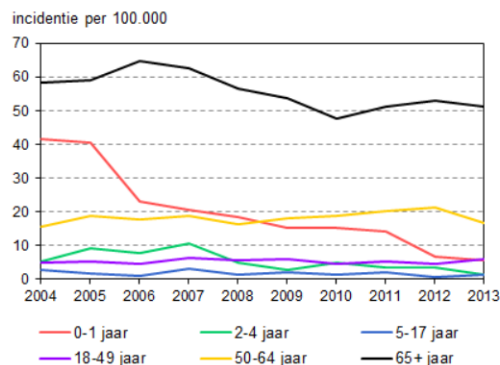
## Bijlage 4: Incidentie pneumokokkeninfecties in Nederland<sup>26, 30</sup>

### Vaccinatie tegen pneumokokken sinds 2006 in RVP<sup>2</sup>

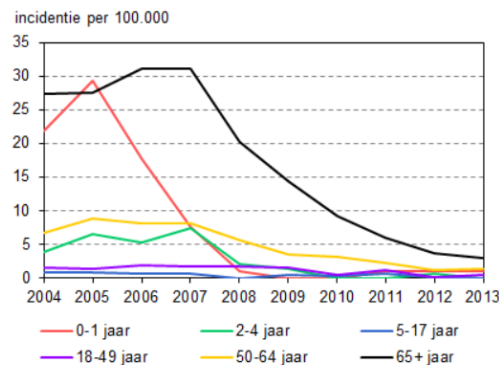
Sinds 2006 is vaccinatie tegen pneumokokken opgenomen in het Rijksvaccinatie programma (RVP) om ernstige pneumokokkenziekte te voorkomen. Kinderen geboren vanaf 1 april 2006 worden, als onderdeel van het RVP, tegen pneumokokkeninfecties gevaccineerd met een vaccin dat beschermd tegen 7 serotypen (PCV7). Na invoering van pneumokokkenvaccinatie in het RVP vanaf 2006 is bij ouderen (>65 jaar) in 2013 het aantal gevallen van ernstige pneumokokkenziekte door een van de zeven vaccintypen afgenomen tot ongeveer 130 gevallen per jaar (6,0 per 100.000). Voor invoering waren er 600 gevallen (27,5 per 100.000). Bij ouderen is het aantal infecties veroorzaakt door typen die niet in het vaccin zitten wel toegenomen. Door het wegvallen van serotypen waartegen gevaccineerd wordt, komt er ruimte in de neuskeelholte waardoor andere pneumokokkentypen de kans krijgen zich te ontwikkelen.

Voor invoering van vaccinatie (2004-2006) stierven er landelijk ca. 400 personen per jaar aan ernstige pneumokokkenziekte, waarvan 180 veroorzaakt door de 7 serotypen in het vaccin.<sup>27</sup> In 2008-2010, 2 tot 4 jaar na invoering van vaccinatie, stierven er 270 personen per jaar aan ernstige pneumokokkenziekte. Daarvan zijn 80 gevallen veroorzaakt door de 7 serotypen in het vaccin. Vanaf 1-3-2011 is het PCV7 vervangen door een vaccin dat tegen 10 serotypen beschermt (PCV10). Vóór invoering van dit vaccin waren er jaarlijks bij kinderen tot en met 4 jaar ongeveer 25 gevallen en bij ouderen ongeveer 225 gevallen van ernstige pneumokokkenziekte veroorzaakt door de 3 extra serotypen in dit vaccin. Door vaccinswitch van PCV7 naar PCV10 in het RVP is het aantal gevallen van IPD veroorzaakt door de additionele serotypes 1, 5 en 7F in het PCV10 verlaagd en de incidentie van niet-vaccintype IPD (serotypes 3, 6A en 19A) toegenomen. Er is overall sprake van een verschuiving in de serotypen die de IPD veroorzaakt hebben, maar netto is er nog sprake van een (kleine) afname in de totale incidentie van IPD bij ouderen in de periode van 2011-2013 tot 2014-2015.

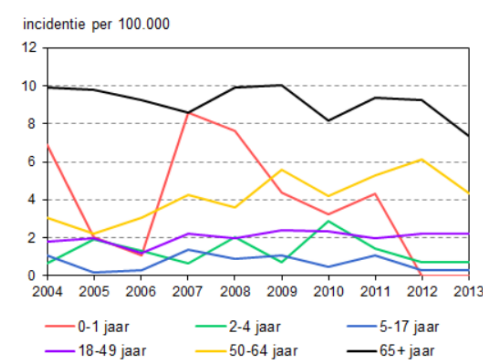
Figuur 1: Incidentie per 100.000 van ernstige pneumokokkenziekte door alle pneumokokkentypen per leeftijdsgroep per jaar voor en na invoering van vaccinatie (7-valente vaccin in 2006 en 10-valente vaccin in 2011). De incidenties zijn gebaseerd op sentinel surveillancedata van het NRBM en geëxtrapoleerd naar de Nederlandse bevolking (Bron: [NRBM](#)).



Figuur 2: Incidentie per 100.000 van ernstige pneumokokkenziekte door de 7 serotypen in het 7-valente vaccin per leeftijdsgroep per jaar voor en na invoering van vaccinatie (7-valente vaccin in 2006 en 10-valente vaccin in 2011). De incidenties zijn gebaseerd op sentinel surveillancedata van het NRBM en geëxtrapoleerd naar de Nederlandse bevolking (Bron: [NRBM](#)).



Figuur 3: Incidentie per 100.000 van ernstige pneumokokkenziekte door de 3 extra serotypen in het 10-valente vaccin per leeftijdsgroep per jaar voor en na invoering van vaccinatie (7-valente vaccin in 2006 en 10-valente vaccin in 2011). De incidenties zijn gebaseerd op sentinel surveillancedata van het NRBM en geëxtrapoleerd naar de Nederlandse bevolking (Bron: [NRBM](#)).



<sup>2</sup> <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten-en-parasitaire-ziekten/ziekten-in-het-rijksvaccinatieprogramma/pneumokokken/omvang-en-trends/>

Farmaco-Economisch rapport voor 13-valent,  
geconjugerd pneumokokkenvaccin (Prevenar<sup>®</sup> 13)  
voor de vaccinatie van ouderen vanaf 65 tot en  
met 74 jaar

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in  
het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum	15 december 2015
Status	DEFINITIEF



## Colofon

Zaaknummer	2015088897
Volgnummer	2015108520
	+31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	Mw. dr. S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Pfizer Nederland BV



## Inhoud

### **Colofon—3**

### **Samenvatting—7**

<b>1</b>	<b>Inleiding—11</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.2.1	Pathofysiologie aandoening—11
1.2.2	Symptomen—12
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Ziekteelast—12
1.5	Onderzoeksvraag—13
<b>2</b>	<b>Methoden—15</b>
2.1	Literatuurstudie—15
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—17
2.3	Analyse techniek—17
2.4	Inputgegevens—20
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—27
<b>3</b>	<b>Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—33</b>
3.1	Incrementele en totale effecten—33
3.2	Incrementele en totale kosten—33
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—33
3.4	Gevoeligheidsanalyses—34
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies—39</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur—41</b>



## Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin (Prevenar 13®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin (Prevenar 13®) is geïndiceerd voor actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen. Vergoeding is aangevraagd voor de vaccinatie van ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de vaccinatie van ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar met laag en medium-hoog risico.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Economische Evaluatie**

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse en een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 4 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van levenslang. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin (afgekort PCV13) vergeleken met geen vaccinatie.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een totale gezondheidswinst voor de gehele populatie tussen de 65 tot en met 74 jaar van 550 gewonnen levensjaren en 486 QALYs door inzet van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin ten opzichte van geen vaccinatie.

### **Kosten**

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De kosten van PCV13 vaccinatie bedragen €8,5 miljoen. Volgens de aanvrager voorkomt vaccinatie ook zorgkosten van €4,4 miljoen. De incrementele kosten bedragen €4,1 miljoen ten opzichte van de kosten bij geen vaccinatie.

### **Kosteneffectiviteit**

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) voor de gehele populatie van €7.393 per LYG en van €8.357 per QALY ten opzichte van geen vaccinatie. De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de vaccineffectiviteit tegen IPD en inpatient CAP. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn de



duur van de bescherming van het vaccin en de prijs van het vaccin.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat Prevenar 13® kosteneffectief is ten opzichte van geen vaccinatie bij een referentiewaarde van €20.000/QALY ongeveer 99% is. De gemiddelde ICER van de 5.000 simulaties die de fabrikant deed was €9.384/QALY.

### **Eindconclusie**

De aanvrager claimt dat behandeling met 13-valent, geconjugeerd pneumokokken-vaccin een kosteneffectieve interventie is ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie door *S. pneumoniae* bij volwassenen van 65 tot en met 74 jaar.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
  - In het model zijn de zorgkosten voor personen die CAP overleven alleen meegenomen tot een maand na ontslag uit het ziekenhuis. Volgens de aanvrager is dit gedaan omdat er voor een langere termijn geen data beschikbaar waren.
  - Het is onduidelijk hoeveel dagen 'verzuim' van onbetaald werk zijn meegenomen in het model. Kosten per uur staan aangegeven maar niet het aantal uren.
  - De kosten voor fatale events zijn lager dan de kosten van niet-fatale events. Daarnaast is ook de standard error van die kosten hetzelfde. Dit zou het gevolg zijn van de manier waarop de totale medische kosten zijn berekend.
  - De vaccineffectiviteit voor de hoog risicogroep is geschat met behulp van het relatieve verschil in effectiviteit bij kinderen met en zonder HIV. De invloed van deze aanname is niet verder onderzocht in een gevoeligheidsanalyse. Hierdoor zijn er twijfels over de daadwerkelijke effectiviteit van PCV13 in de hoog risicogroep.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
  - Er mist een gevoeligheidsanalyse van de levensverwachting van personen die zonder vaccinatie een ernstige pneumokokken gerelateerde infectie krijgen en bij vaccinatie niet. Dus bij de groep waarbij een pneumokokken gerelateerde infectie wordt vóórkomen. Er wordt in het model nu van uitgegaan dat deze groep de volledige levensverwachting in de betreffende risicogroep wint.

Voor primaire preventie wordt uitgegaan van een gezonde populatie met een lage ziektelast, waardoor de referentiewaarde van €20.000/QALY relevant is. Bij een referentiewaarde van €20.000/QALY is de kosteneffectiviteit van Prevenar 13® ten opzichte van geen vaccinatie voor de gehele populatie van volwassen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar gunstig. Omdat de studies personen met door de fabrikant geclaimde risicofactoren juist hebben uitgesloten, is de vraag of de door de firma geschatte gezondheidswinst zich hier daadwerkelijk gaat manifesteren.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteit van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin ter actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar van voldoende methodologische kwaliteit is.

*De tekst in dit farmaco-economisch rapport is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Advies (WAR), zoals afgerond in haar vergadering van 14 december 2015.*

## Afkortingen

CAP	Community-acquired pneumonia bijvoorbeeld longontsteking
CAPITA	Community acquired pneumonia immunization trial in adults
CHO-CAP	Costs, health status and outcomes of community-acquired pneumonia
ICER	Incrementele kosteneffectiviteitsratio
IPD	Invasieve pneumokokkenziekte bijvoorbeeld sepsis of meningitis
LYG	Life years gained
PCV13	13-valent, geconjugeerde pneumokokkenvaccin (Prevenar 13®)
QALY	Quality adjusted life years
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
VE	Vaccine efficacy, vaccineffectiviteit



## 1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin (Prevenar 13®) voor de actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

### 1.1 Geregistreeerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin. De geregistreeerde indicatie luidt als volgt: 'Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekte en pneumonie veroorzaakt bij *S. pneumoniae* in volwassenen ouder dan 18 jaar en ouderen.' Daarnaast is Prevenar 13® geregistreerd voor 'actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekte, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *S. pneumoniae* in zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 weken tot 17 jaar'.

### 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

#### 1.2.1 Pathofysiologie aandoening

*Streptococcus (S.) pneumoniae* (pneumokok) is een gekapselde bacterie met bijna honderd verschillende typen verschijningsvormen. De verschillen zijn gelegen in het suikerkapsel: de zogeheten serotypen. In Europa wordt geschat dat 13 bepaalde serotypen (serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F) verantwoordelijk zijn voor 73-100% (afhankelijk van het land) van de gevallen van invasieve pneumokokkenziekte (IPD) bij kinderen < 5 jaar. Surveillance gegevens laten zien dat deze serotypen verantwoordelijk kunnen zijn voor ten minste 50-76% (afhankelijk van het land) van de IPD-gevallen bij volwassenen.<sup>1</sup>

Pneumokokken zijn vaak tijdelijk aanwezig op het slijmvlies in de neus-keelholte zonder daarbij ziekte te veroorzaken. Dit zogeheten asymptomatisch dragerschap komt vooral bij jonge kinderen voor. Jonge kinderen zijn een belangrijke bron van verspreiding van pneumokokken. Overdracht vindt plaats door direct contact of via besmette voorwerpen, maar kan ook via hoesten, niezen of praten. Besmetting en kolonisatie leiden zelden tot ziekte maar andersom geldt dat ziekte door

pneumokokken steeds wordt voorafgegaan door kolonisatie van neus-keelholte met pneumokokken.<sup>1</sup> Een infectie met de pneumokok kan resulteren in twee typen ziektebeelden. Het eerste type betreft de niet zo vaak voorkomende, maar ernstige en soms fataal verlopende invasieve infecties (IPD). Hierbij verspreidt de bacterie zich vanuit de neus-keelholte naar het bloed (bloedvergiftiging of sepsis), al dan niet gepaard gaande met een ontsteking van de hersenvliezen (meningitis) of ontsteking in andere, normaal gesproken steriele compartimenten in het lichaam. Het tweede type betreft de veel voorkomende (niet-invasieve) luchtweginfecties, waarbij pneumokokken zich vanuit neus-keelholte direct verspreiden naar de longen (longontsteking of pneumonie, CAP), het middenoor (acute middenoorontsteking of otitis media acuta), de neusbijholten of de voorhoofdsholten (bijholteontsteking of sinusitis). Een longontsteking kan ook gepaard gaan met een secundaire verspreiding naar het bloed (bacteriële ofwel invasieve longontsteking). Vanwege het ontbreken van betrouwbare, niet-invasieve diagnostiek is het lastig om aan te tonen dat de pneumokok de verwekker is van een luchtweginfectie, zoals longontsteking, waarbij geen sprake is van verspreiding naar het bloed.<sup>2</sup>

#### 1.2.2 *Symptomen*

Infecties met *S. pneumoniae* bij volwassenen en ouderen bestaan voornamelijk uit longontsteking (CAP of community-acquired pneumonia) of invasieve pneumonie.<sup>1</sup> Het eerste symptoom van een infectie met pneumokokken is een grieperig gevoel. Kenmerkend is een snelle verergering van de ziekteverschijnselen en hoge koorts. Andere ziekteverschijnselen variëren per ziektebeeld en zijn kortademigheid, pijn bij het ademen, hoofdpijn, nekstijfheid, verwardheid en verlies van bewustzijn.<sup>1</sup>

### 1.3 **Epidemiologie**

Invasieve pneumokokkenziekte (IPD) komt jaarlijks bij ongeveer 15 per 100.000 mensen voor. Dat zijn ongeveer 2500 gevallen per jaar in Nederland en deze worden allemaal opgenomen in het ziekenhuis. Jaarlijks overlijden ongeveer 300 personen hieraan en 75-100 patiënten hebben ernstige restverschijnselen. De ziekte komt het meest voor bij kinderen onder de 2 jaar en bij volwassenen boven de 65 jaar. Na invoering van het pneumokokkenvaccin in het Rijksvaccinatieprogramma in 2006 is er een afname te zien van het aantal gevallen bij kinderen.<sup>2</sup>

De geschatte jaarlijkse incidentie van community acquired pneumonia (CAP) is ongeveer 20 per 1.000 volwassenen in de leeftijdscategorie van 65 tot 69 jaar tot 50 per 1.000 bij volwassenen ouder dan 85 jaar.<sup>3</sup> *S. pneumoniae* is verantwoordelijk voor 25% tot 40% van de gevallen, waarbij moet worden opgemerkt dat het in veel gevallen niet mogelijk is om de oorzaak van CAP te identificeren.<sup>4</sup>

Daarnaast dringt bij ongeveer 20% van de patiënten met pneumonie de bacterie door in de bloedbaan en veroorzaakt daar levensbedreigende ziekten als sepsis. Sepsis ten gevolge van pneumonie veroorzaakt bewustzijnsstoornissen, hoofdpijn, nekstijfheid of verwardheid, vaak gepaard met hoge koorts en soms een acuut levensbedreigend beloop. In sommige gevallen kan de pneumokok het lichaam verder binnendringen. De mortaliteit van zowel IPD als CAP stijgt met de leeftijd en is ook deels afhankelijk van het risicoprofiel van de persoon.<sup>5</sup> De case-fatality rate (30-dagen mortaliteit) van CAP bij mensen  $\geq$  75 jaar met een laag sterfterisico is ongeveer 6%, oplopend tot 31% bij mensen  $\geq$  75 jaar met een hoog sterfterisico.<sup>6</sup>

### 1.4 **Ziektelast**

De vaccinatie met PCV13 is bedoeld als primaire preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar. Vanwege het feit dat het hier gaat om preventie van een besmetting met *S. pneumoniae* is het lastig om de ziektelast te berekenen.

## 1.5

### **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.



## 2 Methoden

### 2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van een groot Nederlands onderzoek genaamd CAPiTA (Community acquired pneumonia immunization trial in adults) en de daaraan gerelateerde studies.

Een recente literatuurreview van Dirmesropian et al. gepubliceerd op 9 juni 2015 was de basis voor het literatuuronderzoek.<sup>7</sup> In dat artikel wordt er een overzicht van de beschikbare literatuur gegeven tot maart 2014. De aanvrager heeft in juni 2015 een aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd in Pubmed. Daarbij werden in totaal 3 nieuwe studies gevonden.

Tabel 1 geeft weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.



**Tabel 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

Naam studie [ref]	onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
CAPiTA <sup>8</sup>	Dubbelblind gerandomiseerde placebo-controlled trial	84.496	Nederlandse volwassenen ouder dan 65 jaar	PCV13 versus geen vaccinatie	3,97 jaar	Voorkomen community-acquired pneumonie
CHO-CAP <sup>6, 9</sup>	Piggy-back trial-based economische evaluatie bij CAPiTA	48.634	Nederlandse volwassenen ouder dan 65 jaar die bereid waren om extra vragenlijsten in te vullen	PCV13 versus geen vaccinatie	-	Kwaliteit van leven en zorggebruik bij patiënten met CAP
GRACE <sup>10, 11</sup>	Cross-sectionele observationele studie (workpackage 9 van GRACE)	331 Nederlandse patiënten met lage luchtweginfectie	Patiënten die zich melden bij huisarts met lage luchtweginfectie	Niet van toepassing	28 dagen of tot eerder herstel	Dataverzameling over symptomen, zorggebruik en kwaliteit van leven

## 2.2 Keuze vergelijkende behandeling

Op dit moment is er geen universeel vaccinatieprogramma tegen pneumokokken voor ouderen in Nederland. Er zijn wel vaccinaties beschikbaar, maar die worden niet vergoed via een vaccinatieprogramma. In de base-case analyse is het vaccineren van alle volwassenen tussen de 65 tot en met 74 jaar met een enkele vaccinatie vergeleken met geen vaccinatie. Volgens de aanvrager komt dit overeen met de afwezigheid van een universeel vaccinatieprogramma voor ouderen in Nederland.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

## 2.3 Analyse techniek

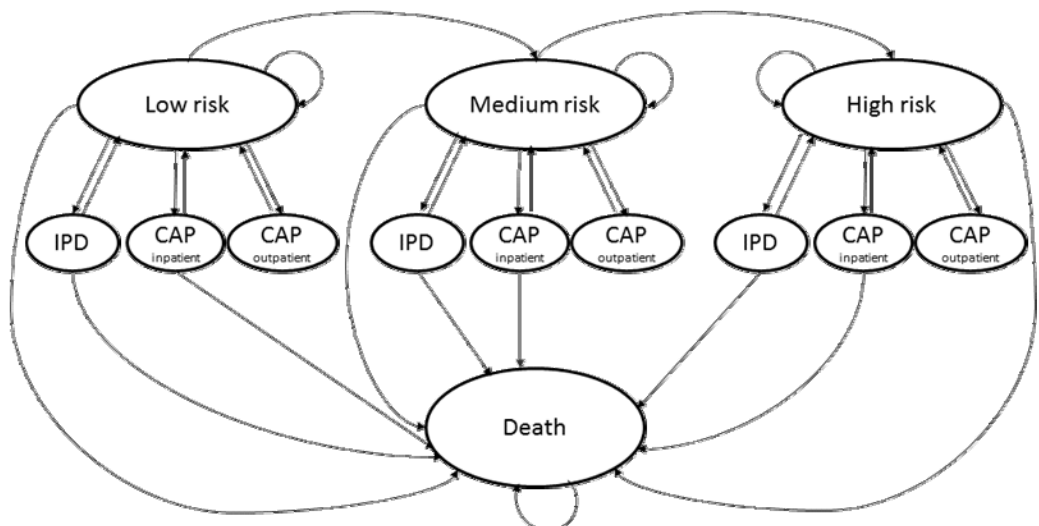
### Soort analyse

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van zowel een kosteneffectiviteitsanalyse als een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin aan te kunnen tonen.

### Economisch model

#### Modelstructuur

In het gebruikte Markov model wordt de Nederlandse volwassen populatie beschreven in vijf leeftijdscohorten. Elk cohort wordt gevolgd tot sterfte of tot de personen 100 jaar zijn geworden. In het model wordt er onderscheid gemaakt tussen drie risicogroepen, zijnde laag, medium en hoog risico. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



**Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin bij actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar.**

#### Gezondheidstoestanden

In het model zijn naast dood drie verschillende gezondheidstoestanden gemodelleerd, zijnde 1) invasieve pneumokokkenziekte (IPD); 2) niet-IPD community-acquired pneumonia (CAP) 'inpatient CAP' en 3) CAP in primaire zorg of poliklinische CAP 'outpatient CAP'. Bij de gezondheidstoestand IPD wordt hierbij

onderverdeeld in twee zieken, zijnde sepsis of bloedvergiftiging en meningitis of hersenvliesontsteking. Volgens de fabrikant komt bij ouderen meningitis relatief weinig voor (<7%) en bestaat het overgrote deel van de invasieve pneumokokkenziekte uit sepsis. Daarom zijn de data voor kosten en gezondheidseffecten in het model gecombineerd tot één geheel: IPD. Tijdens de follow-up periode kunnen personen overgaan van de laag, naar de medium of hoog risicogroep, maar wel alleen verslechteren naar een 'ernstigere' risicogroep. In het model zijn de drie risicogroepen apart gemodelleerd. Tot de hoog risicogroep behoren personen met een immuungecompromiteerde aandoening, tot de medium risicogroep behoren immunocompetente personen met een chronische medische aandoening en de rest van de populatie behoort tot de laag risicogroep. De verdeling van de populatie over de drie patiëntengroepen is gebaseerd op de prevalentie van klinische risicofactoren in de medische dossiers van een groot netwerk van huisartsen in Nederland.

#### Modelaannames

Volgens de aanvrager zijn alle benodigde inputgegevens afkomstig uit de CAPiTA studie<sup>8</sup>, de CHO-CAP studie<sup>6,9</sup> en de daaraan gerelateerde observationele epidemiologische studies. Volgens de aanvrager zijn daarom alle benodigde data beschikbaar en als gevolg zouden er geen aannames zijn gedaan. Echter de immuungecompromiteerde mensen die lijden aan chronische aandoeningen (hoog risicogroep) zijn niet geïnccludeerd in de CAPiTA studie, maar hiervoor is gebruik gemaakt van andere gegevens. Meer informatie is te vinden in de paragraaf 'Effectiviteit- Klinische effecten'. Uit het dossier blijkt dat er wel een aantal aannames zijn gedaan die in onderstaande tabel 2 zijn terug te vinden, maar vanwege de beschikbaarheid van een grote Nederlandse RCT en verscheidene prospectieve nationale databronnen is het aantal aannames volgens de fabrikant beperkt.

**Tabel 2: Overzicht van gedane aannames**

	<i>Bron</i>
Het vaccin beschermt maximaal 15 jaar en de bescherming neemt af vanaf jaar 5 na de vaccinatie	Expert opinie; 6
De vaccineffectiviteit bij personen in de hoogrisicogroep is geschat met behulp van het relatieve verschil in effect zoals geobserveerd in vaccinatie van kinderen met een hoog risico (HIV) en zonder HIV. Deze risicogroep was namelijk niet geïnccludeerd in de CAPiTA studie	6, 12
De vaccinatiegraad met PCV13 is 10% van de vaccinatiegraad met het griepvaccin in Nederland	6, 13
Bij outpatient CAP is er geen verhoogd risico op sterfte ten opzichte van achtergrondsterfte als gevolg van pneumokokkengerelateerde infectie	Expert opinie; 6
De incidentie per 100.000 personen voor outpatient CAP is gelijk bij medium- en hoog- risicogroepen	Julius GP network; 6
De disutiliteit voor de gezondheidstoestanden (IPD, inpatient CAP en outpatient CAP) is gelijk over de drie risicogroepen	CHO-CAP (6, 9); GRACE (10, 11)
Er is geen onderscheid in de baseline utiliteit tussen de drie risicogroepen, voor alle drie de groepen wordt de leeftijdspecifieke utiliteit gebruikt voor 65- tot en met 74-jarigen	Model assumptie; 6
De kosten voor alle fatale events zijn lager dan de niet-fatale events	6
Patiënten met gehospitaliseerde pneumonie gaan altijd via de huisarts	Model assumptie; 6

Voor outpatient CAP werd aangenomen dat de proportie vaccinsertype hetzelfde is als voor inpatient CAP (10%). De vaccineffectiviteit van outpatient CAP is gebaseerd op de vaccineffectiviteit van inpatient CAP.	Expert opinie; 6
In de base-case analyse is aangenomen dat er geen indirecte effecten waren van PCV10 voor kinderen. Daarentegen zijn wel de indirecte effecten van PCV7 serotypen in het zevende jaar na implementatie geïnccludeerd in de gebruikte incidentiedata.	6
De leeftijdsverwachting voor specifieke leeftijd- en risicogroepen uit de UK zijn representatief voor Nederlandse individuen	Model assumptie; 6
Administratiekosten van PCV13 zijn gelijk aan de administratiekosten van het griepvaccin	Expert opinie; 6
Direct niet-medische kosten ten gevolge van IPD zijn gebaseerd op de direct niet-medische kosten ten gevolge van inpatient CAP	Model assumptie; 6
Vaccineffectiviteit afnemend met de leeftijd	Expert opinie; 6
Individen kunnen alleen naar hogere risicogroepen verplaatsen over de tijd	Model assumptie; 6

---

#### *Cohortgrootte*

Alle personen in Nederland met de leeftijd tussen de 65 tot en met 74 jaar zijn geïnccludeerd in de base-case analyse. Het gaat daarbij om 1.523.809 personen. Andere leeftijdscategorieën zoals 18-49 jaar, 50-64 jaar, 75-84 jaar en 85-99 jaar zijn door de aanvrager geïnccludeerd in de scenarioanalyses. Deze scenarioanalyses worden niet gepresenteerd in dit rapport. Volgens de aanvrager was de immuunresponse en daarmee ook de beschermende werking het hoogst voor de leeftijdscategorie waarvoor vergoeding is aangevraagd.

#### *Cyclusduur en moment van instroom in model*

De cyclusduur in het model is 1 jaar. Personen stromen het model in op moment  $t=0$  als ze binnen de leeftijdscategorie 65 tot en met 74 jaar vallen.

#### *Tijdshorizon*

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. In het model wordt daarom elk cohort gevolgd tot het moment van overlijden of als de personen de leeftijd van 100 jaar hebben bereikt. Daarbij gaat de aanvrager er van uit dat het vaccin maximaal 15 jaar bescherming biedt.

#### *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

#### *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

**Conclusie:** Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek.

## 2.4 Inputgegevens

### Studiepopulatie

De verdeling van de populatie over de drie risicogroepen (laag, medium en hoog) is gebaseerd op de prevalentie van klinische risicofactoren in een tachtigtal huisartsenpraktijken in Nederland (het Landelijk InformatieNetwerk Huisartsenzorg (LINH)). In het LINH worden longitudinale data over morbiditeit, voorschrijfinformatie en verwijzingen bijgehouden. In Nederland is er een module beschikbaar voor huisartsen om voor hun patiënten het risicoprofiel voor influenza in te schatten. Dit zelfde risicoprofiel is ook geschikt om de patiënten in risicogroepen voor pneumokokken in te delen. De geaggregeerde percentages voor personen met een verhoogd risico op pneumokokken voor de leeftijdsgroep 65 tot en met 74 jaar zijn: medium risico 34% en hoog risico 4,55%.<sup>6</sup> De rest van de populatie (61,45%) behoort tot de laag risicogroep. In onderstaande tabel 3 zijn de persoonskenmerken te zien van de deelnemers in de CAPiTA studie<sup>8</sup>, de studie waarvan veel van de inputgegevens vandaan komen. Hieruit blijkt dat ruim 30% van de deelnemers in de CAPiTA studie bij inclusie ouder waren dan 75 jaar.

**Tabel 3: Patiëntkenmerken bij vaccinatie met PCV13 en geen vaccinatie<sup>8</sup>**

	<b>PCV13 groep (N =42.237)</b>	<b>Placebo groep (N = 42.255)</b>	<b>Alle deelnemers (N = 84.492)</b>
Geslacht— aantal (%)			
Man	23.447 (55,5)	23.801 (56,3)	47.248 (55,9)
Vrouw	18.790 (44,5)	18.454 (43,7)	37.244 (44,1)
Ras — aantal (%)			
Wit	41.600 (98,5)	41.614 (98,5)	83.214 (98,5)
Zwart/Afro-Amerikaans	146 (0,3)	140 (0,3)	286 (0,3)
Aziatisch	277 (0,7)	292 (0,7)	569 (0,7)
Anders	205 (0,5)	199 (0,5)	404 (0,5)
Onbekend	9 (<0,1)	10 (<0,1)	19 (<0,1)
Leeftijd bij vaccinatie			
Gemiddelde (SD)	72,8±5,7	72,8±5,6	72,8±5,7
Mediaan (range) <sup>1</sup>	71,6 (61,9–101,1)	71,5 (63,3–99,5)	71,6 (61,9–101,1)
Leeftijdscategorie — aantal (%)			
<75 jaar	29.006 (68,7)	29.064 (68,8)	58.070 (68,7)
≥75 en <85 jaar	11.727 (27,8)	11.753 (27,8)	23.480 (27,8)
≥85 jaar	1504 (3,6)	1438 (3,4)	2942 (3,5)

<sup>1</sup> Totaal 18 deelnemers in de PCV13 groep en 16 deelnemers in de placebo groep waren jonger dan 65 jaar.

### Effectiviteit

#### Klinische effecten

De vaccineffectiviteit (VE) van PCV13 voor IPD en inpatient CAP bij laag en medium risicogroepen is gebaseerd op de CAPiTA studie. De primaire uitkomstmaat in de studie was de preventie van een eerste episode van CAP en niet-septische/niet-invasieve CAP (beiden VE van 45%) en een VE van 75% in het voorkomen van een eerste episode van IPD. In het economisch model zijn de gegevens over de vaccineffectiviteit voor IPD, inpatient CAP en outpatient CAP van belang. Hierbij is

door de aanvrager de aanname gedaan dat de VE voor outpatient CAP het zelfde is als voor niet-septische/niet-invasieve CAP.<sup>8</sup>

De invloed van leeftijd op de vaccineffectiviteit van PCV13 is door de aanvrager geschat door middel van een Cox proportional hazard model met de eerste episode van bevestigde pneumokokken CAP als uitkomstmaat. De analyse liet een statistisch significante daling in VE bij een stijgende leeftijd zien. Volgens de aanvrager was de vaccin leeftijd interactie in dit model 5,7% per jaar. Vanwege een slechte fit bij de populatie van 85 jaar en ouder is er ook een analyse gedaan zonder deze populatie. In deze extra analyse waar een vaccin leeftijd interactie van 3,7% per jaar vastgesteld. Dit is ook de vaccineffectiviteit die gebruikt is in het FE model. Gebaseerd op deze analyse is de VE verlaagd bij personen ouder dan 76 jaar tot de leeftijd van 85. Daarbij is de VE voor de leeftijdscategorie van 50 tot en met 75 jaar hoger dan vanaf 76 jaar.<sup>6</sup> De aanvrager heeft een aantal gevoeligheidsanalyses toegevoegd waarin de vaccineffectiviteit wordt gevarieerd.

Voor personen in de hoog risicogroep is er aangenomen door de aanvrager dat de vaccineffectiviteit tegen IPD en CAP (zowel inpatient als outpatient) respectievelijk 22% en 35% lager is dan de effectiviteit van PCV13 in de laag en medium risicogroep. Dat is gebaseerd op het relatieve verschil in vaccineffectiviteit zoals geobserveerd in pneumokokken vaccinatie van kinderen met HIV (hoog risico) en zonder HIV.<sup>12</sup> Op basis van het relatieve verschil in effectiviteit is ook de kosteneffectiviteit van PCV13 in de hoog risicogroep berekend. De invloed van deze aanname over het relatieve verschil in vaccineffectiviteit is niet onderzocht in gevoeligheidsanalyses. Vanwege de onzekerheid die met deze aanname gepaard gaat en de data (kinderen met en zonder HIV) waarop dit gebaseerd is, is er toch onzekerheid over de schatting van de vaccineffectiviteit bij de hoog risicogroep. In het dossier wordt aangegeven dat het effect met name op het achtergrond risico op pneumokokken gerelateerde ziekten van de pneumokokken vaccinatie van kinderen vanuit het Rijksvaccinatieprogramma is meegenomen. De aanvrager geeft aan dat hiervoor de meest recente epidemiologische cijfers uit zowel de CAPiTA studie als epidemiologische data van het RIVM zijn gebruikt.

De vaccineffectiviteit is daarbij de eerste 5 jaar na vaccinatie stabiel en daarna neemt de effectiviteit gedurende vijf jaar (jaar 6-10) jaarlijks met 5% af.<sup>8</sup> Voor jaren 11-15 is de afname jaarlijks 10% en vanaf jaar 16 wordt er geen effectiviteit meer verondersteld. Gebaseerd op de CAPiTA studie wordt er verondersteld dat PCV13 vaccinatie niet leidt tot serieuze bijwerkingen.<sup>8</sup>

#### *Vaccinatiegraad*

In Nederland bedraagt het percentage mensen dat een griepvaccin krijgt vanuit het nationaal griepvaccinatieprogramma in de laag risicogroep 63,9% en in de medium en hoog risicogroepen is dat percentage 81,5%.<sup>13</sup> In het geval een vaccin niet is opgenomen in een nationaal vaccinatieprogramma is de vaccinatiegraad vaak significant lager. Daarom gaat de aanvrager er vanuit dat de vaccinatiegraad met PCV13 als het wordt opgenomen in het GVS een stuk lager zal zijn in vergelijking met het griepvaccin. Het wordt aangenomen dat de vaccinatiegraad met PCV13 10% zal zijn van de vaccinatiegraad met het griepvaccin. Dit komt overeen met een vaccinatiegraad van 6,39% in de laag risicogroep en 8,15% in de medium en hoog risicogroepen. Volgens de aanvrager is dit een conservatieve aanname om dat de pneumokokkenvaccins die nu vanuit het GVS worden vergoed een vaccinatiegraad van 3,5% laten zien.<sup>14</sup>

#### *Transitiekansen*

Leeftijds- en risicogroep specifieke incidentie gegevens van IPS zijn berekend met behulp van IPD surveillance data uit de periode juni 2012-mei 2014. Prevalentieschattingen van comorbiditeiten en sterfte bij mensen met IPD in de drie risicogroepen zijn gebaseerd op retrospectieve data uit de periode 2006-2010. Op

basis van deze data zijn risicogroep specifieke incidentie en sterftekansen geschat. De incidentiegegevens van patiënten die gehospitaliseerd moeten worden vanwege inpatient CAP zijn gebaseerd op de incidentie van met een röntgenfoto bevestigde opname vanwege CAP in de CAP-START studie.<sup>15</sup> Risicogroep specifieke sterftcijfers zijn afkomstig uit de CAPiTA en de CAP-START studies.

Leeftijds- en risicogroep specifieke incidentiegegevens voor CAP in de huisartsenpraktijk zijn gebaseerd op data uit 2012 van het Julius GP netwerk.<sup>16</sup> De gerapporteerde incidentie is vermenigvuldigd met 0,57 om te corrigeren voor de gevallen van CAP die niet zijn bevestigd met een röntgenfoto ten opzichte van het aantal gediagnosticeerde pneumonieën in de huisartsenpraktijk.<sup>17</sup> Om dubbeltellingen van kosten en QALY verliezen te voorkomen zijn de incidentie gegevens van inpatient CAP en IPD afgetrokken van de incidentie van outpatient CAP vanwege de aanname dat alle patiënten eerst contact opnemen met hun huisarts. Daarnaast is er aangenomen dat er bij outpatient CAP geen verhoogd risico bestaat op sterfte. Echter er is daarbij wel de aanname gedaan dat de incidentie voor outpatient CAP bij de medium en hoog risicogroepen hetzelfde is, deze aanname is afkomstig uit de studie van Mangen et al.<sup>6</sup> In tabel 4a is een overzicht te vinden van de transitiekansen naar de gezondheidstoestanden onderverdeeld naar de drie risicogroepen.

**Tabel 4a: Overzicht van de transitiekansen voor volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar**

	<i>Risicogroepen</i>		
	<i>Laag (SE)</i>	<i>Medium (SE)</i>	<i>Hoog (SE)</i>
<b>Invasieve pneumokokkenziekte (IPD)</b>			
Incidentie per 100.000 personen	11,5 (1,1)	65,4 (3,6)	244,0 (20,3)
Sterftkans <sup>a</sup>	6,8%	17,5%	28,2%
<b>Inpatient community acquired pneumonie (CAP)</b>			
Incidentie per 100.000 personen	71,2 (9,4)	450,2 (32,7)	2.450,3 (219,3)
Sterftkans <sup>1</sup>	1,69%	6,37%	26,76%
<b>Outpatient community acquired pneumonie (CAP)</b>			
Incidentie per 100.000 personen	2.011	5.044	5.044

<sup>a</sup> 30 dagen mortaliteit

De distributie over de risicogroepen verandert over de tijd door: 1) achtergrondsterfte en sterfte gerelateerd aan CAP en IPD en 2) transitiekansen tussen de risicogroepen die leeftijdsafhankelijk zijn. Hierbij hebben personen in een medium en hoog risicogroep een hogere kans om te sterven (zowel gerelateerd aan CAP en IPD als achtergrondsterfte). Door beide verschuift de verdeling tussen de groepen over de tijd en deze is terug te zien in tabel 4b. Uit het model valt verder op te maken dat de transitiekansen tussen de risicogroepen door calibratie is bepaald om voor elke leeftijd op de prevalentie uit te komen.

**Tabel 4b: Transitiekansen tussen risicogroepen**

Bij laag risico weg naar andere risicogroepen	0,132
Van laag risico naar medium risico	0,110
Van medium risico naar hoog risico	0,018
<u>Van laag risico naar medium risico</u>	<u>0,022</u>

In het model zijn de jaarlijkse mortaliteitskansen per risicogroep gebruikt om de sterfte te schatten voor de drie afzonderlijke risicogroepen. Deze zijn afkomstig van een studie van Rozenbaum et al.<sup>18</sup> Hierdoor wordt er rekening gehouden met de risicogroep specifieke sterftetekansen en niet uitgegaan van de sterftekans voor deze specifieke leeftijdsgroep in de algemene populatie. Personen in de hoog risicogroep hebben de hoogste kans om te sterven en de personen in de laag risicogroep hebben een lagere sterftekans dan de gemiddelde Nederlandse populatie. Dit kan nog steeds een potentiële overschatting zijn, omdat de pneumokokken gerelateerde events niet de gemiddelde persoon zullen treffen, ook niet in de medium en hoog risicogroep.

#### *Extrapolatie*

In de CAPiTA studie was de mediane follow-up van de mensen 3,93 jaar, Individuele personen zijn minimaal 0 jaar en maximaal 4,95 jaar gevolgd. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van PCV13. Hierbij is er van uitgegaan dat het vaccin maximaal 15 jaar beschermt.

#### *Kwaliteit van leven en utiliteiten*

Het effect van de behandeling met PCV 13 en geen vaccinatie op de kwaliteit van leven van de patiënten is bepaald met data uit de CHO-CAP studie wat een piggy-back studie was van de CAPiTA studie. Ruim 48 duizend deelnemers aan de CAPiTA voorzagen de onderzoekers van extra informatie waarmee uitspraken gedaan konden worden over hun kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D, gezondheidstoestand, socio-economische gegevens en comorbiditeiten tijdens de vaccinatie. Uit de CHO-CAP studie komen de disutiliteiten voor IPD en inpatient CAP.<sup>9</sup> De utiliteiten voor outpatient CAP zijn gebaseerd op de EQ-5D metingen bij de Nederlandse deelnemers met complete data (n=275) aan de Europese GRACE studie.<sup>10,11</sup>

Het totale verlies aan QALYs als gevolg van sterfte is berekend door de leeftijdsspecifieke levensverwachting te vermenigvuldigen met de kwaliteit van leven voor die leeftijdscategorie. Specifieke levensverwachtingen voor de leeftijd en risicogroepen zijn geëxtrapoleerd vanuit een eerdere Britse studie.<sup>18</sup> Deze studie had een vergelijkbare indeling in risicogroepen. Daarnaast is volgens de aanvrager de levensverwachting vergelijkbaar tussen Nederland en het Verenigd Koninkrijk. Tabel 5 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model.

**Tabel 5: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten**

	<i>utiliteit (multiplier)</i>		<i>Bron</i>
	<i>waarde</i>	<i>95% CI/SD</i>	
<i>Baseline utiliteit algemene populatie 65-74</i>	0,874	0,017	Stolk et al. <sup>19</sup>
<i>Disutiliteit IPD</i>	0,0709		CHO-CAP <sup>9</sup>
<i>Disutiliteit inpatient CAP</i>	0,0709		CHO-CAP <sup>9</sup>
<i>Disutiliteit outpatient CAP</i>	0,0045		GRACE <sup>10,11</sup>



## **Kosten**

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit de volgende studie gebruikt: CHO-CAP studie die een piggy-back economische evaluatie was van de CAPiTA studie.<sup>6,9</sup>

Kosten zijn berekend door het zorggebruik of eenheden te vermenigvuldigen met de prijzen. Daarbij zijn indien nodig verschillende eenheden zorggebruik en prijzen gebruikt specifiek voor de drie risicogroepen. Alle kosten, behalve de kosten voor de vaccinatie zelf, starten bij de eerste symptomen of bij het eerste contact met een zorgverlener met een maximum van 28 dagen voor outpatient CAP en tot maximaal 1 maand na ontslag uit het ziekenhuis voor inpatient CAP en IPD.

In de base-case analyse zijn alle kosten uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2014. Voor de gevoeligheidsanalyses is uitgegaan van het jaar 2012, dit omdat de meerderheid van de kostendata zijn verzameld in 2012 of 2012 was het referentiejaar. De kosten in de bijbehorende publicatie, waarop ook het dossier is gebaseerd, zijn ook uitgedrukt voor het jaar 2012.<sup>6</sup>

### *Directe medische kosten*

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De directe medische kosten voor IPD en inpatient CAP bestaan uit de gezondheidszorgkosten geassocieerd met ziekenhuisopname als gevolg van CAP. Voor personen die overleven zijn hoge zorgkosten als gevolg van CAP in de eerste maand na ontslag uit het ziekenhuis meegenomen, zoals tijdelijke opname in een revalidatiecentrum of verpleeghuis, professionele thuiszorg, medicatie, huisartsenzorg en andere medische diensten.<sup>6</sup> Volgens de aanvrager is hier voor gekozen omdat de data langer dan een maand na ontslag uit het ziekenhuis niet beschikbaar waren. In een extra scenarioanalyse zijn de kosten na ontslag met een factor 2 verhoogd. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

De directe medische kosten voor outpatient CAP zijn gebaseerd op de GRACE studie.<sup>10,11</sup> Deze kosten bestaan uit medicatie, huisartsconsulten en consulten van andere medisch specialisten vanaf het begin van de symptomen tot maximaal 28 dagen of tot herstel (bij minder dan 28 dagen) na het eerste bezoek.

### *Directe niet-medische kosten*

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De aanvrager heeft reiskosten naar de huisarts, ziekenhuis/medisch specialist en andere zorgverleners meegenomen. Daarnaast zijn de kosten van zelfzorgmedicijnen meegenomen vanaf het begin van de symptomen maximaal 28 dagen of tot herstel (bij minder dan 28 dagen) bij outpatient CAP of tot 1 maand na ontslag uit het ziekenhuis bij inpatient CAP. Daarbij is aangenomen dat patiënten met IPD dezelfde kosten hebben in deze categorie als inpatient CAP patiënten.<sup>6</sup>

### *Indirecte niet-medische kosten*

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit

zijn voornamelijk productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. Voor gehospitaliseerde personen van 65 jaar en ouder zijn productiviteitsverliezen bij onbetaald werk voor zowel patiënten als hun mantelzorgers meegenomen. Voor gehospitaliseerde IPD en inpatient CAP patiënten zijn de productiviteitsverliezen als gevolg van verzuim van onbetaald werk voor zowel patiënten als hun mantelzorgers voorafgaand aan de ziekenhuisopname en bij overleven na ontslag meegenomen. Hierbij zijn het aantal dagen verzuim gelijk bij IPD als bij inpatient CAP patiënten. Het is niet duidelijk hoeveel dagen verzuim van onbetaald werk nu precies zijn meegenomen voor patiënten met outpatient CAP.

#### *Samenvatting kosten*

De beschreven kosten zoals gebruikt in het model zijn samengevat in tabellen 6 en 7. Tabel 6 beschrijft de eenheidskosten van de verschillende goederen en diensten die gebruikt zijn voor het berekenen van de kosten in het model.

**Tabel 6: Eenheidsprijzen zoals gebruikt in base-case analyse (2014, €)**

<i>Zorggebruik</i>	<i>Prijzen (€)</i>	<i>Bron</i>
<b>Directe medische kosten</b>		
Afleverkosten bij apotheek (bij eerste levering)	€9,35	20, 21
Afleverkosten bij apotheek (vanaf tweede levering ondersteunende medicatie)	€6,05	20, 21
<i>Huisarts en andere medisch specialisten</i>		
Huisarts (tijdens kantooruren)		
- telefonisch consult	€15,39	20, 21
- consult	€30,77	20, 21
- huisbezoek	€47,26	20, 21
Huisartsenpost		
- telefonisch consult	€25,88	
- consult	€89,87	
- huisbezoek	€134,80	
Verpleegkundig consult (tijdens kantooruren)	€8,37	20, 21
Verpleegkundig consult (na kantooruren)	€12,32	20, 21
Huisbezoek verpleegkundige	€23,82	20, 21
Maatschappelijk werker/consult	€71,44	20, 21
Alternatief genezer/consult	€57,97	
Bezoek aan polikliniek specialist	€79,13	20, 21
Telefonisch consult specialist	€39,57	20, 21
Bezoek aan spoedeisende hulp	€165,97	20, 21
<i>Hospitalisatie</i>		
Ziekenhuisopname (algemene afdeling)/dag	€502,32	20, 21
Intensieve care unit (ICU)		
Met kunstmatige beademing/dag	€2960,25	
Zonder kunstmatige beademing/dag	€1945,64	
<i>Verpleging</i>		
Revalidatie – opname/dag	€373,72	20, 21
Revalidatie/uur	€120,91	20, 21
Fysiotherapie/bezoek	€39,57	20, 21
Verpleeghuis (per dag)	€261,61	20, 21
Verzorgingshuis (per dag)	€98,93	20, 21
Transport per ambulance naar ziekenhuis – spoed (per trip)	€553,98	20, 21
Transport per ambulance naar bijvoorbeeld revalidatie/verpleeghuis (per trip)	€237,09	20, 21
Thuiszorg (per uur)	€38,48	20, 21
<b>Directe niet-medische kosten</b>		
Reiskosten naar ziekenhuis/medisch specialist <sup>a</sup>	€4,73	20, 21;

Reiskosten naar huisarts	€2,13	20, 21;
Reiskosten naar fysiotherapeut	€2,62	20, 21;
Reiskosten naar verpleeghuis	€3,27	20, 21;
<b>Indirecte niet-medische kosten (productiviteitsverliezen)</b>		
<i>Productiviteitsverliezen door verzuim bij <u>onbetaald werk</u></i>		
Verzuim bij onbetaald werk (per uur)	€13,74	20, 21
<i>Productiviteitsverliezen door verzuim bij <u>betaald werk</u></i>		
Voor gemiddeld werkend persoon (per uur)	€33,00	20, 21
Voor gemiddeld persoon tussen 50-64 jaar (per dag)	€170,74	20, 21;
<i>Productiviteitsverliezen voor een overleden persoon</i>		
Voor gemiddeld persoon tussen 50-64 jaar (frictieperiode) <sup>b</sup>	€16.153	20, 21;

<sup>a</sup> Helft van de patiënten reist met de auto naar het ziekenhuis en de andere helft van de patiënten met het openbaar vervoer

<sup>b</sup> Gebruik gemaakt van gemiddeld aantal uren per week, ermee rekening houdend dat niet iedereen werkt in deze leeftijdscategorie. Gebaseerd op cijfers van het CBS.

Tabel 7 geeft een overzicht van de kosten voor verschillende soorten diagnostiek die gebruikt zijn in het model.

**Tabel 7: Unit prijzen voor diagnostiek, therapie en complicaties (2014, €)**

Zorggebruik	Prijzen (€)	Bron
Blood transfusion	€208,06	21
Bronchoscopy	€500,97	<sup>a</sup>
Carotid duplex	€65,41	<sup>a</sup>
Chest X-ray	€100,27	<sup>a</sup>
Coiling femoral superficial artery	€3.717,97	<sup>a</sup>
Coronary Angiography	€307,39	<sup>a</sup>
Coronary stent placement	€746,32	<sup>e</sup>
CT-angiography of the chest	€253,00	<sup>a</sup>
CT-scan abdomen	€215,93	<sup>a</sup>
CT-scan brain	€199,16	<sup>a</sup>
CT-scan sinus	€199,16	<sup>a</sup>
CT-scan thorax	€215,93	<sup>a</sup>
Culture test (e.g. blood, sputum, ...)	€22,73	<sup>a</sup>
Continuous venovenous hemofiltration/day <sup>b</sup>	€3.065,42	<sup>a</sup>
Doppler ultrasound	€81,47	<sup>a</sup>
Ultrasound, abdomen	€110,91	<sup>a</sup>
Ultrasound, upper extremity	€199,16	<sup>a</sup>
Echocardiography	€75,51	<sup>a</sup>
Electric cardioversion	€301,11	<sup>a</sup>
Electroenceelography (EEG)	€97,78	<sup>a</sup>
Lung function test	€101,17	<sup>a</sup>
Explorative thoracotomy	€6.828,76	<sup>a</sup>
Heart function test	€88,35	<sup>a</sup>
Heart valve replacement	€10.542,88	<sup>a</sup>
Holter monitor	€2.556,48	<sup>a</sup>
Lumbar puncture	€327,66	<sup>a</sup>
Lung ventilation/perfusion-scan	€520,32	<sup>a</sup>
Magnetic resonance imaging (MRI) hips <sup>c</sup>	€253,00	<sup>a</sup>
MRI brain	€252,90	<sup>a</sup>
Non- invasive artificial ventilation	€302,03	<sup>a</sup>
Surgery <sup>c</sup>	€8.723,39	<sup>a</sup>
Pacemaker placement	€8.722,79	<sup>a</sup>
Percutaneous coronary intervention	€4.430,98	<sup>a</sup>

Pericardiocentesis	€52,79	<sup>a</sup>
Thoracentesis (drainage)	€239,11	<sup>d</sup>
Thoracentesis (only puncture)	€203,92	<sup>d</sup>
Pleurodesis	€5.180,03	<sup>e</sup>
SPECT <sup>f</sup> myocardial perfusion imaging	€259,68	<sup>a</sup>
Swan-Ganz catheter	€817,07	<sup>e</sup>
Transesophageal echocardiography	€90,06	<sup>a</sup>
Urinary antigen test (e.g. L. pneumophila, S. pneumoniae)	€24,28	<sup>a</sup>
<b>Video-assisted thoracic surgery (VATS)</b>	<b>€6.999,28</b>	<sup>a</sup>

- a) Mediane prijzen gebaseerd op prijslijsten van verschillende ziekenhuizen in 2012.  
b) Alleen als het plaatsvindt op de ICU en alleen voor de dagen op de ICU.  
c) Verbonden aan ziekenhuisopname (bijv. MRI van hip nodig na falen tijdens opname).  
d) Eigen bottom-up kostenberekening.  
e) Persoonlijke communicatie van de financiële unit van de cardio- en longziekten afdeling van het UMCU.  
f) Single Photon Emission Computed Tomography.

De gebruikte kostengegevens zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie. Een groot deel van de data zijn afkomstig van CHO-CAP studie die een *piggyback* studie is van CAPiTA of daaraan gerelateerde studies. Daarnaast zijn er data gebruikt die verzameld zijn in de GRACE studie of uit prospectieve databases. Alle gegevens over het zorggebruik zijn wel afkomstig van in Nederland verzamelde data.

#### Discussie inputgegevens:

De vaccineffectiviteit voor de hoog risicogroep is geschat met behulp van gegevens over het relatieve verschil in effectiviteit bij kinderen met en zonder HIV. De invloed van deze aanname, die invloedrijk is, is niet verder onderzocht. De kosten voor fatale events zijn lager dan de kosten voor niet-fatale events. Volgens de aanvrager komt dit doordat het hierbij gaat om de kosten voor, tijdens en na hospitalisatie waarbij bij fatale events er geen kosten zijn na hospitalisatie. Daarnaast is het niet helemaal duidelijk hoeveel dagen verzuim van onbetaald werk nu zijn meegenomen in het model. De kosten per uur staan wel aangegeven maar niet het aantal uren.

Conclusie inputgegevens: Het Zorginstituut heeft een aantal vragen omtrent de inputgegevens.

## **2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses**

### **Validatie**

Behalve de leeftijds- en risicogroepafhankelijke levensverwachting, die gebaseerd is op Britse data<sup>18</sup>, zijn alle gebruikte data verzameld in Nederland. Er zijn echter volgens de aanvrager weinig tot geen verschillen in de levensverwachting tussen beide landen (levensverwachting bij geboorte 79,0 en 79,1 voor mannen en 79,1 en 82,9 voor vrouwen in respectievelijk Nederland en Verenigd Koninkrijk). Het model is ontwikkeld in een samenwerkingsverband tussen Pfizer (de aanvrager) en experts op het gebied van pneumokokken, modelleren van infectieziekten en microbiologie. Alle data en aannames in het model en het dossier komen overeen met een recente publicatie.<sup>6</sup> behalve de vaccinatiegraad. In de publicatie werd namelijk uitgegaan van opname van het vaccin in een nationaal vaccinatieprogramma. Deze lagere vaccinatiegraad beïnvloedt volgens de aanvrager de ICER niet zolang de verhoudingen tussen de risicogroepen hetzelfde blijven. Daarom is er voor gekozen om in het dossier en model uit te gaan van 10% van de vaccinatiegraad zoals vermeld in de publicatie.

### Validatie van het model

Het gebruikte Markov model is eerder gepubliceerd en is aangepast aan Nederland om de Nederlandse situatie te beschrijven.<sup>22</sup> Na elke aanpassing werd het model gereviewed en getest door verschillende betrokkenen en besproken met experts. De resultaten van het model werden daarnaast vergeleken met Nederlandse epidemiologische data. Verder is gekeken na hoeveel iteraties in de PSA de resultaten stabiel zijn. Dit bleek na 5.000 iteraties het geval te zijn.

### Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### Univariate gevoeligheidsanalyses

Door de aanvrager zijn er twee univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. In de eerste analyse zijn de waarden van alle inputparameters apart verhoogd en verlaagd met 25% waarbij de andere parameters constant bleven. In de tweede analyse zijn de parameters waarvan de standard error beschikbaar of te berekenen was gevarieerd met één standard error. Aangezien het in het model alleen mogelijk was om de parameters te variëren met specifieke percentages zijn de standard errors omgerekend naar percentages. Daarnaast geeft de fabrikant univariate gevoeligheidsanalyses voor de drie verschillende risicogroepen apart. In deze univariate gevoeligheidsanalyses zijn de incidentie en vaccineffectiviteit voor de gezondheidstoestanden IPD, inpatient CAP en outpatient CAP gevarieerd.

Tabel 8 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende verdelingen.

**Tabel 8: Parameters en verdelingen in de univariate gevoeligheidsanalyse**

	Base case	Base-case waarde - 1 SE	Base-case waarde + 1 SE	Percentage verschil gebruik in univariate sensitiviteits-analyse (ondergrens)	Percentage verschil gebruik in univariate sensitiviteits-analyse (bovengrens)
<i>Ziekte-incidentie</i>					
Sepsis / IPD	67	63	72	93,30%	106,70%
Inpatient pneumonie	450	418	483	92,74%	107,26%
Outpatient pneumonie	2358	2183	2533	92,57%	107,43%
<i>Mortaliteit/Case-Fatality</i>					
Sepsis / IPD	18%	15%	20%	87,88%	112,12%
Inpatient pneumonie	6%	5%	8%	81,40%	118,60%
<i>Effectiviteit PCV13</i>					
Sepsis / IPD	75%	60%	84%	79,88%	112,55%
Inpatient pneumonie	45%	31%	56%	68,25%	125,20%
Outpatient pneumonie	45%	31%	56%	68,25%	125,20%
<i>Medische kosten – niet fatale cases</i>					
Sepsis / IPD	€16.857,10	€15.532,04	€18.182,16	92,14%	107,86%
Inpatient pneumonie	€10.533,58	€10.027,42	€11.039,74	95,19%	104,81%
Outpatient pneumonie	€78,25	€75,71	€80,79	96,75%	103,25%
<i>Medische kosten – fatale cases</i>					
Sepsis / IPD	€15.021,89	€13.696,83	€16.346,95	91,18%	108,82%

Inpatient pneumonie	€8.698,37	€8.192,21	€9.204,53	94,18%	105,82%
<i>Productiviteitsverliezen – niet fatale</i>					
Sepsis / IPD	€287,05	€232,13	€341,97	80,87%	119,13%
Inpatient pneumonie	€287,05	€232,13	€341,97	80,87%	119,13%
<i>Productiviteitsverliezen – fatale cases</i>					
Sepsis / IPD	€271,00	€216,00	€326,00	79,70%	120,30%
Inpatient pneumonie	€271,00	€216,00	€326,00	79,70%	120,30%
<i>Andere niet-medische directe kosten – niet-fatale</i>					
Sepsis / IPD	€27,65	€24,73	€30,57	89,44%	110,56%
Inpatient pneumonie	€27,65	€24,73	€30,57	89,44%	110,56%
Outpatient pneumonie	€20,26	€18,39	€22,13	90,77%	109,23%
<i>Andere niet medische directe kosten – fatale cases</i>					
Sepsis / IPD	€11,89	€11,42	€12,36	96,05%	103,95%
Inpatient pneumonie	€11,89	€11,42	€12,36	96,05%	103,95%

SE = standard error

### *Multivariate gevoeligheidsanalyses en scenarioanalyses*

Daarnaast zijn door de aanvragers een aantal multivariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. Deze multivariate gevoeligheidsanalyses komen overeen met de gevoeligheidsanalyse in het artikel van Mangen et al.<sup>6</sup> De aanvrager geeft aan dat de beschreven multivariate gevoeligheidsanalyse zijn gedaan en toegevoegd aan het artikel op verzoek van een reviewer. In de scenarioanalyses zijn een aantal scenario's doorgerekend met verschillende vaccinatie effectiviteit, verschillende disconteringsvoeten, lagere utiliteiten voor hoog risico personen en een analyse vanuit het gezondheidszorgperspectief. Een overzicht van de multivariate gevoeligheidsanalyses en de verschillende scenario's is te vinden in tabel 9.

**Tabel 9: Multivariate gevoeligheidsanalyses en scenarioanalyses uitgevoerd door de aanvrager**

<u>Multivariate gevoeligheidsanalyse</u>	<u>Beschrijving verandering tov base-case</u>
Sterftekans (IPD & inpatient CAP)	Vermenigvuldigen van sterftekans met 0,5
Worst case nummer 1	Vermenigvuldigen incidentie en vaccineffectiviteit met 0,75 en 'waning rates' <sup>1</sup> met 1,25
Worst case nummer 2	Vermenigvuldigen incidentie, vaccineffectiviteit en sterfte met 0,75 en geschatte 'waning rates' <sup>1</sup> met 1,25
Best case nummer 1	Vermenigvuldigen incidentie en vaccineffectiviteit met 1,25 en geschatte 'waning rates' <sup>1</sup> met 0,75
Best case nummer 2	Vermenigvuldigen incidentie, vaccineffectiviteit en sterfte met 1,25 en geschatte 'waning rates' <sup>1</sup> met 0,75
<u>Scenarioanalyses</u>	
<u>Vaccin effectiviteit (VE)</u>	
Geen VE in hoog risicogroepen	0% VE voor personen in hoog risicogroep voor zowel IPD en CAP
VE in hoog risico verlaagd met 50%	Verlaagde VE (met 50%) voor personen in hoog risicogroep voor zowel IPD en CAP
Geen VE in outpatient CAP	VE in outpatient CAP is 0%
Afnemende bescherming door vaccin	Alleen VE gedurende 5 jaar, geen protectie voor jaar 6 en daarna
<i>Gebruik andere discount ratio's (base-case: 4% voor kosten en 1,5% voor effecten)</i>	
Geen discontering	Geen discontering
Discount ratio: 2%	Discontering van 2% zowel kosten als effecten
Discount ratio: 3%	Discontering van 3% zowel kosten als effecten
Discount ratio: 4%	Discontering van 4% zowel kosten als effecten

Discount ratio: 6%	Discontering van 6% zowel kosten als effecten
<i>Verandering utiliteiten</i>	
Lagere algemene utiliteiten voor hoog risico personen	Aanname dat algemene utiliteiten van hoog risico personen 1 SD lager is dan voor personen in medium en laag risicogroep
<i>Gebruik ander perspectief</i>	
<u>Gezondheidszorgperspectief</u>	<u>Maatschappelijk perspectief in base-case analyse</u>

<sup>1</sup> Waning rate: wegebben van de bescherming door vaccinatie

#### *Probabilistische gevoeligheidsanalyses*

De belangrijkste parameters, zoals gevonden bij de univariate gevoeligheidsanalyses, zijn geïncorporeerd in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. Een overzicht van de gevarieerde parameters in de PSA en de gebruikte distributies zijn te vinden in tabel 10. Hierbij valt op dat de standaardfout in de medische kosten voor sepsis en inpatient pneumonie gelijk is voor fatale en voor niet-fatale cases. Dit is het gevolg van de manier waarop de totale medische kosten zijn berekend, namelijk voor, tijdens en na hospitalisatie.

**Tabel 10: Parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse**

Parameters	Distributie	Distributie		
		Gemiddelde	Standard Error	
Incidentie sepsis	Normaal	67,2	4,5	
Incidentie van Inpatient pneumonie	Normaal	450,2	32,7	
		<i>Aantal cases in cohort (Alpha)</i>	<i>Aantal niet-cases in Cohort (Beta)</i>	
Incidentie van Outpatient pneumonia	Bèta	176	5950	
		<i>Aantal cases in Cohort (Alpha)</i>	<i>Aantal niet-cases in Cohort (Beta)</i>	
<i>Effectiviteit PCV13</i>				
Sepsis/Meningitis – vaccine	Bèta	7	42233	
Sepsis/Meningitis – Controle	Bèta	28	42228	
Inpatient pneumonie – Vaccin	Bèta	33	42207	
Inpatient pneumonie - Controle	Bèta	60	42196	
Outpatient pneumonie – Vaccin	Bèta	33	42207	
Outpatient pneumonie - Controle	Bèta	60	42196	
			<i>Meest</i>	
<i>Ziektespecifieke utiliteit en disutiliteit</i>			<i>waarschijnlijke waarde</i>	<i>Maximale waarde</i>
		<i>Minimale waarde</i>		
Leeftijdspecifiek 65-74 jaar	Pert	0,753	0,874	0,996
Sepsis	Pert	0,053	0,071	0,089
Inpatient pneumonie	Pert	0,053	0,071	0,089
Outpatient pneumonie	Pert	0,003	0,005	0,006
		<i>Aantal cases in Cohort (Alpha)</i>	<i>Aantal niet-cases in Cohort (Beta)</i>	
<i>Case-Fatality</i>				
Sepsis	Bèta	56	264	
Inpatient Pneumonie	Bèta	27	397	
<i>Medische kosten – niet fatale cases</i>		<i>Gemiddelde</i>	<i>Standard Error</i>	
Sepsis	Gamma	€16.857,10	€1.325,06	
Inpatient Pneumonie	Gamma	€10.533,58	€506,16	
Outpatient Pneumonia	Gamma	€78,25	€2,54	
<i>Medische kosten – fatale cases</i>		<i>Gemiddelde</i>	<i>Standard Error</i>	

Sepsis	Gamma	€15.021,89	€1.325,06
Inpatient Pneumonia	Gamma	€8.698,37	€506,16
<i>Productivity Loss Costs - niet-Fatale cases</i>	<i>Gemiddelde</i>		<i>Standard Error</i>
Sepsis	Gamma	€287,05	€54,92
Inpatient pneumonia	Gamma	€287,05	€54,92
Outpatient Pneumonie	Gamma	€0,00	€0,00
<i>Productiviteitsverliezen - fatale cases</i>	<i>Gemiddelde</i>		<i>Standard Error</i>
Sepsis	Gamma	€271,00	€55,00
Inpatient pneumonie	Gamma	€271,00	€55,00
<i>Andere directe kosten – niet fatale cases</i>	<i>Gemiddelde</i>		<i>Standard Error</i>
Sepsis	Gamma	€27,65	€2,92
Inpatient Pneumonie	Gamma	€27,65	€2,92
Outpatient Pneumonie	Gamma	€20,26	€1,87
<i>Andere directe kosten – fatale cases</i>	<i>Gemiddelde</i>		<i>Standard Error</i>
Sepsis	Gamma	€11,89	€0,47
Inpatient Pneumonie	Gamma	€11,89	€0,47

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut heeft nog een aantal opmerkingen bij een aantal gevoeligheidsanalyses. Er mist een gevoeligheidsanalyse waarin de daling van het achtergrondrisico als gevolg van het vaccineren van kinderen tegen pneumokokken is meegenomen. In de PSA zijn alleen de variabelen meegenomen waarvan uit de univariate gevoeligheidsanalyse bleek dat ze invloed hebben op de ICER. De voorkeur gaat er naar uit om alle variabelen mee te nemen in de PSA. Om het model werkbaar te houden is door de aanvrager er voor gekozen om alleen de variabelen mee te nemen die in de univariate gevoeligheidsanalyse een invloed hadden op de ICER. Tenslotte zijn er een aantal aannames gedaan en het Zorginstituut ziet graag dat de invloed van deze aannames ook worden onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut ziet graag extra gevoeligheidsanalyses en een uitgebreidere beschrijving van de keuzes bij de multivariate gevoeligheidsanalyse.





### 3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

#### 3.1 Incrementele en totale effecten

Volgens de aanvrager laten de resultaten zien dat vaccinatie met PCV13 985 gevallen van outpatient CAP, 185 gevallen van inpatient CAP, 206 gevallen van IPD en 63 doden voorkomt gedurende het leven van Nederlandse inwoners tussen de 65 en 74 jaar. Behandeling met 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van geen vaccinatie (zie tabel 11). In de tabel zijn de resultaten te zien voor het gehele cohort.

**Tabel 11: Incrementele effecten van behandeling met 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin versus geen vaccinatie, discontering 1,5%**

	<i>13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin</i>	<i>Geen vaccinatie</i>	<i>Incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG) <sup>a</sup>	20.717.109	20.716.559	550
QALYs	17.423.623	17.423.136	486

<sup>a</sup> Dit bestaat uit zowel resterende als gewonnen levensjaren. Het incrementeel geeft de gewonnen levensjaren als gevolg van de vaccinatie weer

#### 3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin resulteert in totaal €4.065.000 extra kosten (verdisconteerd met 4%). Zie tabel 12 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten voor de gehele populatie. De belangrijkste verschillen in kosten worden gemaakt door de vaccinatielasten enerzijds en de directe medische kosten anderzijds.

**Tabel 12: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin versus geen vaccinatie, discontering 4%**

	<i>13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin</i>	<i>Geen vaccinatie</i>	<i>Incrementeel</i>
Vaccinatielasten	€8.541.000	€0	€8.541.000
Directe medische kosten	€800.465.000	€804.821.000	-€4.356.000
Directe niet-medische kosten	€9.006.000	€9.032.000	-€25.000
Indirecte kosten	€21.671.000	€21.766.000	-€94.000
Totale kosten	€839.684.000	€835.619.000	€4.065.000

#### 3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €7.393 per LYG en €8.357 per QALY ten opzichte van geen vaccinatie (zie tabel 13). De ICERs in het model wijken iets af van de gerapporteerde ICERs in het dossier. Dit komt door een afronding naar de dichtstbijzijnde €50.

**Tabel 13: Incrementele kosteneffectiviteit van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin versus geen vaccinatie**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€7.393/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€8.357/QALY

In tabel 14 zijn de incrementele kosten, effecten (LYG en QALY) en ICERs voor de drie risicogroepen te zien. Hieruit komt naar voren dat voor de laag risicogroep de deterministische ICER net onder de €50.000 per QALY valt en dat PCV 13 bij de hoog risicogroep dominant is ten opzichte van geen vaccinatie.

**Tabel 14: Incrementele kosten, effecten en kosteneffectiviteit van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin versus geen vaccinatie per risicogroep**

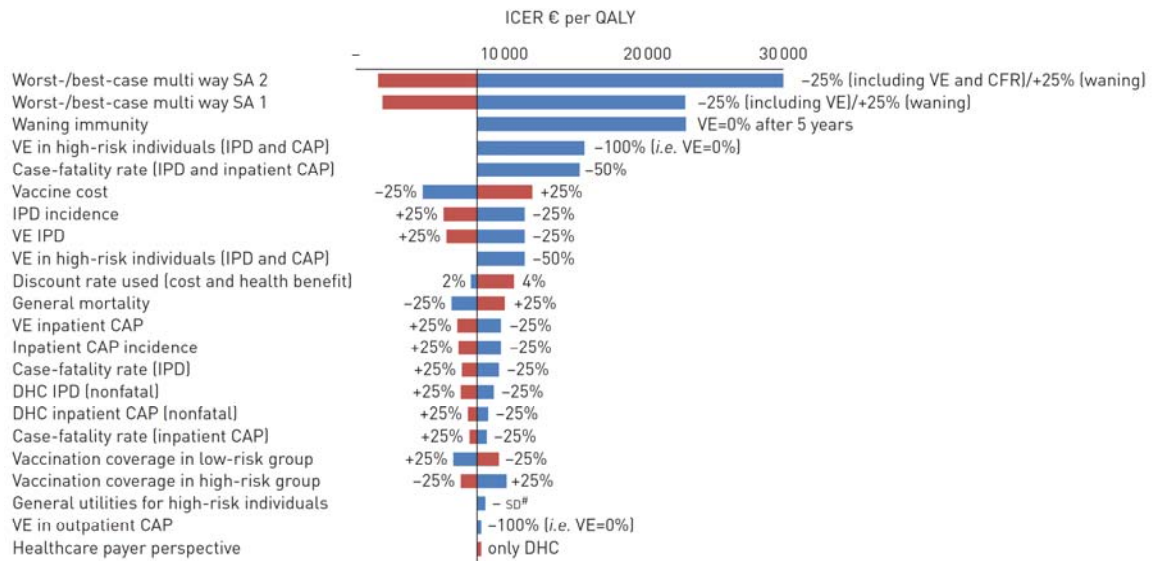
	Incrementele kosten <sup>a</sup>	Incrementele levensjaren	Incrementele QALYs	ICER levensjaren	IKUR QALY
Laag risico	€3.720	82	75	€45.561	€49.802
Medium risico	€622	277	247	€2.250	€2.516
Hoog risico	€-277	192	164	Dominant	Dominant

<sup>a</sup> in duizenden euro's (prijsjaar 2014)

### 3.4 Gevoeligheidsanalyses

#### *Univariate gevoeligheidsanalyses*

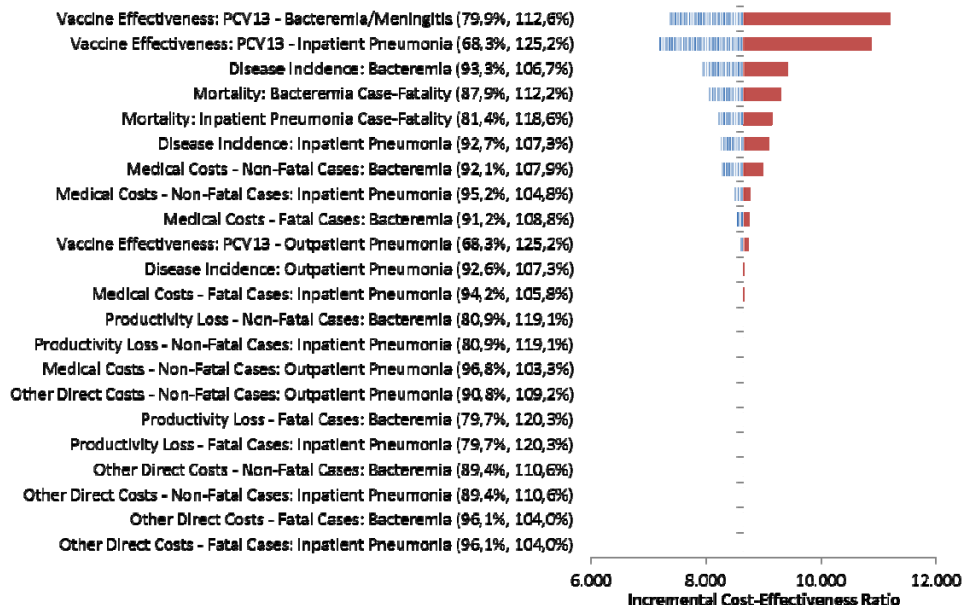
De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses (figuur 2) waarin alle parameters zijn gevarieerd met 25% laat zien dat de ICER het meest gevoelig is voor de prijs van het vaccin, IPD incidentie, vaccineffectiviteit tegen IPD en vaccineffectiviteit bij personen behorende tot de hoog risicogroep. De aanvrager geeft daarbij aan dat de ICER daarbij wel steeds onder de €20.000/QALY blijft. De multivariate gevoeligheidsanalyses, die ook te zien zijn in figuur 2, laten zien dat in de slechts mogelijk scenario's de ICERs onder de €30.000/QALY blijven.



**Figuur 2: Tornado diagram van de univariate (parameters 25% gevarieerd) en multivariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.**

De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse waarin de parameters zijn gevarieerd met de standard error zijn te zien in figuur 3. Het variëren van de parameters 'vaccineffectiviteit tegen IPD' en 'vaccineffectiviteit tegen inpatient CAP' hadden de grootste invloed op de ICER. Volgens de aanvrager bleef de ICER in alle analyses onder de €12.000/QALY.

Er zijn echter voor beide verschillende soorten univariate gevoeligheidsanalyses Tornadodiagrammen waarin wordt gekeken naar de invloed van de parameters op de ICER.



**Figuur 3: Tornado diagram van de multi-way gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.**

In tabel 15 zijn de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses te zien voor de drie risicogroepen te zien voor de variabelen gerelateerd aan incidentie (IPD, inpatient CAP en outpatient CAP) en vaccineffectiviteit (IPD, inpatient CAP en outpatient CAP). Hieruit blijkt dat met name IPD incidentie, vaccineffectiviteit IPD en

vaccineffectiviteit inpatient CAP een invloed hebben op de ICER.

**Tabel 15: Gevoeligheidsanalyses per risicogroep (incrementele kosten, QALYs, ICERs - prijsjaar 2014)**

	<i>Laag risico</i>			<i>Medium risico</i>			<i>Hoog risico</i>		
	Kosten <sup>a</sup>	QALYs	IKUR (€/QALY)	Kosten <sup>a</sup>	QALYs	IKUR (€/QALY)	Kosten <sup>a</sup>	QALYs	IKUR (€/QALY)
Basecase	3.720	75	49.802	622	247	2.516	-277	164	Dominant
IPD incidentie -1SE	3.789	6	54.848	741	235	3.154	-236	156	Dominant
IPD incidentie +1SE	3.651	8	45.456	504	260	1.939	-319	172	Dominant
Vaccin effectiviteit IPD	3.852	6	60.069	959	212	4.521	-189	147	Dominant
Vaccin effectiviteit - IPD 1SE	3.637	8	44.750	412	269	1.530	-332	175	Dominant
Inpatient CAP incidentie -1SE	3.759	7	51.902	691	243	2.847	-254	158	Dominant
Inpatient CAP incidentie +1SE	3.681	7	47.830	555	252	2.200	-300	171	Dominant
Vaccin effectiviteit inpatient CAP -1SE	3.826	6	56.131	942	225	4.184	-186	139	Dominant
Vaccin effectiviteit inpatient CAP +1SE	3.636	8	45.523	369	265	1.391	-349	184	Dominant
Outpatient CAP incidentie -1SE	3.730	7	50.291	637	247	2.583	-276	164	Dominant
Outpatient CAP incidentie +1SE	3.712	7	49.418	611	248	2.463	-279	164	Dominant
Vaccin effectiviteit outpatient CAP -1SE	3.730	7	50.292	637	247	2.583	-276	164	Dominant
Vaccin effectiviteit outpatient CAP +1SE	3.712	7	49.418	611	248	2.463	-279	164	Dominant

<sup>a</sup> in miljoenen euro's

*Multivariate gevoeligheidsanalyses en scenarioanalyses*

In tabel 16 zijn de resultaten van de multivariate gevoeligheidsanalyses en scenarioanalyses te zien. Bij de meeste analyses bleef de ICER onder de €20.000/QALY. Dit was niet het geval bij de analyses 'worst case nummer 1', 'worst case nummer 2' en 'afnemende bescherming door vaccin'. Echter in alle gevallen bleef de ICER onder de €20.000.

**Tabel 16: Resultaten multivariate gevoeligheidsanalyses en scenarioanalyses<sup>a</sup>**

	ICER/LYG	ICER/QALY
Base-case <sup>b</sup> (65-74 jaar)	€7.650	€8.650

*Scenarioanalyse w.r.t. epidemiologische data / multi-way*

Sterftetekans (IPD & inpatient CAP)	€14.800	€15.750
Worse case nummer 1	€20.400	€23.050
Worst case nummer 2	€26.950	€29.900
Best case nummer 1	€1.800	€2.000
Best case nummer 2	€1.500	€1.750

*Scenarioanalyses: vaccineffectiviteit (VE)*

Geen VE in hoog risicogroepen	€14.500	€16.100
VE in hoog risico verlaagd met 50%	€10.300	€11.550
Geen VE in outpatient CAP	€7.800	€8.900
Afnemende bescherming door vaccin	€20.450	€23.050
Lagere algemene utiliteiten voor personen in hoog risicogroep	€7.649	€9.243
Gezondheidszorgperspectief	€7.859	€8.884
Outpatient CAP sterfte gelijk aan inpatient CAP sterfte	€3.742	€4.376

*Andere discount ratio's (base-case: 4% kosten en 1,5% voor effecten)*

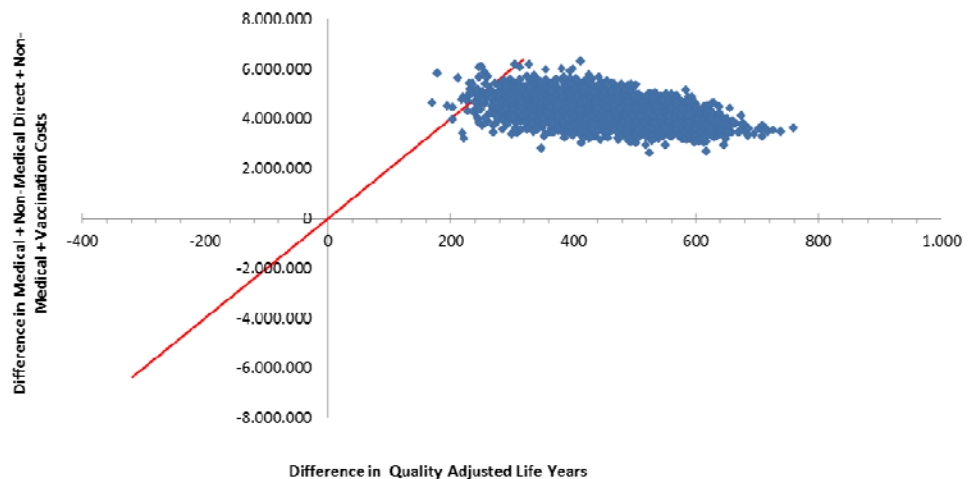
Geen discontering	€5.000	€5.650
Discount ratio: 2%	€7.300	€8.200
Discount ratio: 3%	€8.600	€9.650
Discount ratio: 4%	€10.050	€11.200
Discount ratio: 6%	€13.300	€14.700

<sup>a</sup> Kostjaar 2012 €

<sup>b</sup> Kostjaar 2012 €, afgerond naar dichtstbijzijnde €50

*Probabilistische gevoeligheidsanalyses*

Figuur 4 en Figuur 5 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses ten opzichte van geen vaccinatie weer. Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is de kans dat 13-valent, geconjugueerd pneumokokkenvaccin kosteneffectief is 99%.

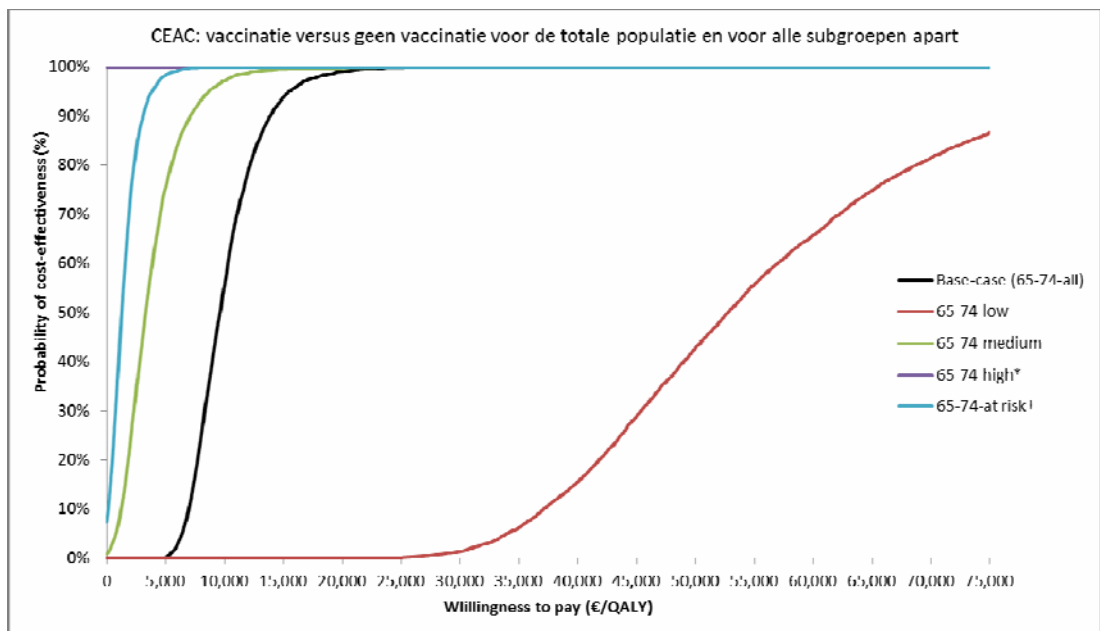


**Figuur 4: Incrementele kosten en effecten van 13-valent, geconjugueerd**

**pneumokokkenvaccin ten opzichte van geen vaccinatie: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 5.000 simulaties.**

Uit figuur 4 blijkt dat alle simulaties in het Noordoost kwadrant van het figuur liggen. De meerderheid van de simulaties liggen beneden de rode lijn die de referentiewaarde van een ICER van €20.000/QALY weergeeft.

In figuur 5 is de CEAC te zien voor zowel de base-case analyse als voor de drie verschillende risicogroepen en de populatie 'at risk'. De populatie 'at risk' zijn alle personen in de medium en hoog risicogroepen.



**Figuur 5: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) van de vergelijking tussen 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin versus geen vaccinatie uitgesplitst naar risicogroep en de base-case analyse**

Conclusie resultaten: Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de resultaten en de gevoeligheidsanalyses.

## 4 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat behandeling met 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin een kosteneffectieve interventie bij preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
  - In het model zijn de zorgkosten voor personen die CAP overleven alleen meegenomen tot een maand na ontslag uit het ziekenhuis. Volgens de aanvrager is dit gedaan omdat er voor een langere termijn geen data beschikbaar waren.
  - Het is onduidelijk hoeveel dagen 'verzuim' van onbetaald werk nu zijn meegenomen in het model. De kosten per uur staan wel aangegeven maar niet het aantal uren.
  - De kosten voor fatale events zijn lager dan de kosten van niet-fatale events. Daarnaast is ook de standard error van die kosten hetzelfde. Een onderbouwing hiervan ontbreekt.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
  - Er mist een gevoeligheidsanalyse van de levensverwachting van personen die zonder vaccinatie een ernstige pneumokokken gerelateerde infectie krijgen en bij de vaccinatie niet. Dus bij de groep waarbij een pneumokokken gerelateerde infectie wordt vóórkomen. Er wordt in het model nu van uitgegaan dat deze groep de volledige levensverwachting in de betreffende risicogroep wint.

Voor primaire preventie wordt uitgegaan van een gezonde populatie met een lage ziektelast, waardoor de referentiewaarde van €20.000/QALY relevant is. Bij een referentiewaarde van €20.000/QALY is de kosteneffectiviteit van Prevenar 13® ten opzichte van geen vaccinatie gunstig.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteit van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin voor actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar van voldoende methodologische kwaliteit is.





## 5 Literatuur

- <sup>1</sup> Samenvatting van de Productkenmerken. Prevenar 13 suspensie voor injectie. *EMA, 2015.*
- <sup>2</sup> Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (3). *Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/28.*
- <sup>3</sup> Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, *et al.* The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis 2004;39:1642-50.*
- <sup>4</sup> Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J 2002;20(S36):S20-7.*
- <sup>5</sup> Knol MJ (RIVM). Wat is pneumokokkeninfectie en hoe vaak komt het voor? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 20 maart 2014.
- <sup>6</sup> Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, *et al.* Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J 2015* Published on July 9, 2015 as doi: 10.1183/13993003.00325-2015
- <sup>7</sup> Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Newall AT. A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother 2015 Apr 3;11(4):818-25.*
- <sup>8</sup> Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, *et al.* Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med 2015 Mar 19;372(12):1114-25.*
- <sup>9</sup> Mangen MJ, Bonten MJ, de Wit GA. Rationale and design of the costs, health status and outcomes in community-acquired pneumonia (CHO-CAP) study in elderly persons hospitalized with CAP. *BMC Infect Dis 2013;13:597.*
- <sup>10</sup> van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, *et al.* Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ 2013;346:f2450.*
- <sup>11</sup> van Vugt SF, Verheij TJ, de Jong PA, *et al.* Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography. *Eur Respir J 2013 Oct;42(4):1076-82.*
- <sup>12</sup> Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med 2003 Oct 2;349(14):1341-8.*
  
- <sup>13</sup> Jansen B, Tacken M, Mulder J. Monitoring vaccination rate - Dutch National Influenza Prevention Program - 2012. Nijmegen: UMC St Radboud, Scientific Institute for Quality of Healthcare. Available at: [www.iqhealthcare.nl/media/73940/kort\\_npg\\_monitoring\\_2012\\_def\\_met\\_isbn.pdf](http://www.iqhealthcare.nl/media/73940/kort_npg_monitoring_2012_def_met_isbn.pdf). Accessed 28-04-2014.
- <sup>14</sup> Zorginstituut Nederland. Kostenconsequentieraming van opname van Zostavax® in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Available at: [www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1403-herpes-zoster-vaccin-zostavax/herpes+zoster+vaccin+\(Zostavax\).pdf](http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1403-herpes-zoster-vaccin-zostavax/herpes+zoster+vaccin+(Zostavax).pdf). Accessed on: 08-05-2015.
  
- <sup>15</sup> Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, *et al.* Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med 2015 Apr 2;372(14):1312-23.*
  
- <sup>16</sup> van den Broek dJ, Verheij TJ, Numans ME, van der Velden AW. Antibiotic use in Dutch primary care: relation between diagnosis, consultation and treatment. *J Antimicrob Chemother 2014 Jun;69(6):1701-7.*
  
- <sup>17</sup> Jansen AG, Rodenburg GD, DE Greeff SC, *et al.* Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine 2009 Apr*

14;27(17):2394-401.

<sup>18</sup> Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ* 2012;345:e6879.

<sup>19</sup> Stolk E, Krabbe P, Busschbach J. Using the Internet to collect EQ-5D norm scores a valid alternative? In: Busschbach J, Rabin R, De Charro F, eds. 24th Scientific Plenary Meeting of the EuroQol Group - Proceedings:153-1K5: EuroQol Group; 2009.

<sup>20</sup> Tan SS, Bouwmans CA, Rutten FF, Hakkaart-van RL. Update of the Dutch Manual for Costing in Economic Evaluations. *Int J Technol Assess Health Care* 2012 Apr;28(2):152-8.

<sup>21</sup> Hakkaart - van Roijen L, Tan S, Bouwmans C. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: College van Zorgverzekeringen; 2010. Available at: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/overige-publicaties/1007-handleiding-voor-kostenonderzoek/Handleiding+voor+kostenonderzoek.pdf>.

<sup>22</sup> Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson LA. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged  $\geq 50$  years. *Vaccine* 2012 Aug 3;30(36):5437-44.

Budget Impact Analyse 13-valent  
geconjugeerd pneumokokkenvaccin  
(Prevenar<sup>®</sup> 13) voor de vaccinatie van  
ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 15 december 2015  
Status DEFINITIEF



## Colofon

Zaaknummer	2015088897
Volgnummer	2015106428
	+31 (0)20 797 88 92
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Inleiding—5**

<b>1</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Indicatieverbreding—8
1.3	Substitutie—8
1.4	Kosten per patiënt per jaar—8
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—8
<b>2</b>	<b>Kostenconsequentieraming—11</b>
<b>3</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>4</b>	<b>Referenties—15</b>





## Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als Prevenar 13® wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### **Geregistreerde indicatie**

13-valent, geconjugerd pneumokokkenvaccin (Prevenar 13®) is geregistreerd voor 'actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar'. Deze populatie krijgt op dit moment geen vaccinatie.

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat 13-valent, geconjugerd pneumokokkenvaccin (PCV13) voor vaccinatie van ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar met laag en medium-hoog risico een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 december 2015.*



# 1 Uitgangspunten

## 1.1 Aantal patiënten

De fabrikant vraagt, op dit moment, vergoeding aan voor de toepassing ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus (S.) pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar.

Uit gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) waren er in Nederland in 2014 1.674.707 personen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar.<sup>1</sup> Daarnaast bereiken er jaarlijks ongeveer 211.824 personen de leeftijd van 65 jaar.<sup>1</sup>

De vaccinatiegraad bij deze populatie is uitgesplitst op basis van personen met laag risico versus personen met medium/hog risico op pneumokokken infectie. Deze indeling in risicogroepen is volgens de aanvrager gebaseerd op de indeling in risicogroepen die wordt gebruikt voor het griepvaccin. Personen behoren tot de hoog risico populatie als ze een aandoening hebben die kan leiden tot een verminderde werking van het immuunsysteem. Medium risico betreft immunocompetente personen die een chronische aandoening hebben, en de personen met een laag risico betreft het overige deel van de populatie.

Volgens de aanvrager is de verdeling van de personen over laag risico versus medium/hog risico ten gevolge van onderliggende aandoeningen binnen de leeftijdsgroep geschat met behulp van informatie uit verschillende Nederlandse databases. Op basis daarvan is geschat dat 38,55% van de personen in de leeftijd 65 tot en met 74 jaar een medium tot hoog risico heeft op pneumokokken infectie. Het resterende deel van de 65 tot en met 74 jarigen (61,45%) heeft geen verhoogd risico op pneumokokken infectie als gevolg van een onderliggende medische conditie.<sup>2</sup>

**Tabel 1: Geschatte aantal personen in de leeftijd van 65 tot 74 jaar dat jaarlijks in aanmerking komt voor actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* met Prevenar 13®**

	Aantal	Bron
Aantal personen in de leeftijd van 65 t/m 74 jaar	1.674.707	CBS <sup>1</sup>
Aantal personen dat elk jaar de leeftijd van 65 jaar bereikt	211.824	CBS <sup>1</sup>
Percentage 65-74 jarigen met laag risico	61,45%	Mangen et al. <sup>2</sup>
Percentage 65-74 jarigen met medium/hog risico	38,55%	Mangen et al. <sup>2</sup>
<b>Totaal aantal laag risico personen dat voor Prevenar® 13 in aanmerking komt – eerste jaar na GVS opname</b>	<b>1.029.107</b>	
<b>Totaal aantal medium/hog risico personen dat voor Prevenar® 13 in aanmerking komt - eerste jaar na GVS opname</b>	<b>645.600</b>	
<b>Totaal aantal laag risico personen dat voor Prevenar® 13 in aanmerking komt - na eerste jaar GVS opname</b>	<b>130.166</b>	

---

<b>Totaal aantal medium/hoog risico personen dat voor Prevenar® 13 in aanmerking komt - na eerste jaar GVS opname</b>	<b>81.658</b>
---	---------------

---

## 1.2 Indicatieverbreding

De aanvrager geeft zelf aan dat off-label gebruik niet van toepassing is. Het grootste risico op indicatieverbreding is gerelateerd aan de specifieke leeftijdscategorie waarvoor nu vergoeding is aangevraagd. Het is mogelijk dat personen die niet tot de leeftijdscategorie van 65 tot en met 74 jaar behoren toch de vaccinatie vergoed zullen krijgen. Dit geldt zowel voor jongere als voor oudere personen.

## 1.3 Substitutie

Op dit moment worden volwassenen in de leeftijd > 65 jaar niet standaard gevaccineerd tegen pneumokokken. Dit komt overeen met het meest recente advies van de Gezondheidsraad uit 2003 hierover.<sup>3</sup> Uit gegevens van de GIP databank blijkt dat jaarlijks ongeveer 3.500 mensen tegen pneumokokken worden gevaccineerd.<sup>4</sup> Het is echter niet duidelijk hoeveel mensen daarvan tussen de 65 en 74 jaar oud zijn. Vanwege de relatief kleine groep mensen die nu gevaccineerd worden is er in deze budget impact analyse verder geen rekening gehouden met de substitutie in deze patiëntenpopulatie.

## 1.4 Kosten per patiënt per jaar

### Dosering

Ouderen in de doelgroep worden eenmaal met Prevenar 13® gevaccineerd. Het aantal voorschriften per persoon is dus één. De apotheekinkoopprijs van een injectie in een voorgevulde spuit bedraagt €68,56.

De toedieningskosten van de PCV13 vaccinatie zullen volgens de aanvrager vergelijkbaar zijn met de jaarlijkse griepvaccinatie. De vergoeding voor het toedienen van de griepvaccinatie bedragen in 2013/2014 €10,63 per toegediend vaccin.<sup>5</sup> Recentere gegevens over de toedieningskosten zijn niet beschikbaar. De totale behandelkosten bedragen hierdoor €79,19 per persoon.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van Prevenar 13® bij actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot 74 jaar**

	Prevenar 13®
Apotheekinkoopprijs	€68,56
Aantal eenheden	1
Toedieningskosten	€10,63
Totale kosten per jaar	€79,19

## 1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames

De aanvrager geeft aan dat de vaccinatiegraad bij vaccins in het nationaal vaccinatieprogramma doorgaans hoog is. De vaccinatiegraad voor het jaarlijkse

griepvaccin bedroeg in 2012 63,9% voor laag risico 65-plussers en 81,5% voor medium/hog risico 65-plussers.<sup>6</sup> In het geval een vaccin geen onderdeel uitmaakt van het nationaal vaccinatieprogramma kan volgens de aanvrager worden verwacht dat de vaccinatiegraad lager is. In deze budget impact analyse wordt door de aanvrager aangenomen dat de vaccinatiegraad voor PCV13 10% zal zijn van de vaccinatiegraad in het griepvaccinatieprogramma. Er ontbreekt echter een onderbouwing van deze 10% van de vaccinatiegraad zoals gezien bij het nationaal griepvaccinatieprogramma. Voor laag risico personen zal daarmee de vaccinatiegraad 6,39% zijn en 8,15% voor medium/hog risico personen. Dit is de vaccinatiegraad als base-case analyse. Daarnaast zijn er scenario's doorgerekend waarin de vaccinatiegraad met Prevenar 13® 1%, 5%, 15% en 20% van de vaccinatiegraad in het nationaal griepvaccinatieprogramma is. De schatting van de vaccinatiegraad voor deze scenario's is te vinden in tabel 3.

**Tabel 1: Schatting vaccinatiegraad die bereikt zal worden met PCV13 voor base case scenario en scenario's.**

<b>Aanname % van NGP*</b>	<b>Vaccinatiegraad laag risico</b>	<b>Vaccinatiegraad medium/hog risico</b>
1%	0,64%	0,82%
5%	3,20%	4,08%
10% ( <i>base case scenario</i> )	6,39%	8,15%
15%	9,59%	12,2%
20%	12,8%	16,3%

\* NGP: nationaal griepvaccinatieprogramma

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Vaccinatiegraad is 10% van de vaccinatiegraad van het nationaal griepvaccinatieprogramma
- Vaccinatiegraad is 6,39% bij laag risico personen en 8,15% bij medium/hog risico personen
- Vaccinatiegraad wordt gelijk in eerste jaar na opname in het GVS bereikt



## 2 Kostenconsequentieraming

In tabellen 4a en 4b staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer Prevenar 13® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot 74 jaar.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn buiten beschouwing gelaten. In dit geval betekent dit dat de toedieningskosten niet zijn meegenomen.

**Tabel 4a: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Prevenar 13® aan het behandelarsenaal voor actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot 74 jaar in het eerste jaar na GVS opname**

Aanname variatie	Vaccinatiegraad		Aantal patiënten	Totale kosten eerste jaar na GVS opname
	laag risico	medium/ hoog risico		
1%	0,64%	0,82%	11.838	€811.613,3
5%	3,20%	4,08%	59.188	€4.057.929
10% (base case)	6,39%	8,15%	118.376	€8.115.859
15%	9,59%	12,2%	177.564	€12.173.788
20%	12,8%	16,3%	236.753	€16.231.786

**Tabel 4b: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Prevenar 13® aan het behandelarsenaal voor actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot 74 jaar in tweede jaar en later na GVS opname**

Aanname variatie	Vaccinatiegraad		Aantal patiënten	Totale kosten tweede jaar en later na GVS opname
	laag risico	medium/ hoog risico		
1%	0,64%	0,82%	1.497	€102.634,32
5%	3,20%	4,08%	7.486	€153.240,16
10% (base case)	6,39%	8,15%	14.973	€1.026.548,88
15%	9,59%	12,2%	22.459	€1.539.789,04
20%	12,8%	16,3%	29.945	€2.053.029,2

### *Budgettair kader zorg*

De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het vaccin zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van Prevenar 13® niet leidt tot besparing op het BKZ.





### 3 Conclusie

Rekening houdend met de vaccinatiegraad en verdeling van laag en medium/hog risico personen zal opname op lijst 1B van het GVS van 13-valent, geconjugerd pneumokokkenvaccin (Prevenar 13®) voor actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar gepaard gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €8,1 miljoen in het eerste jaar na opname in het GVS en €1,0 miljoen in het tweede en later na opname in het GVS. De kosten van toediening van het vaccin zijn hierbij niet meegenomen. Hierbij bestaat onzekerheid over het uiteindelijke aantal mensen dat zich laat vaccineren (vaccinatiegraad). Daarnaast is er geen rekening gehouden met mogelijke schaaffecten op de prijs van het vaccin.



## 4 Referenties

<sup>1</sup> Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolking op basis van leeftijd. *Den Haag/Heerlen, 10-06-2015.*

<sup>2</sup> Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, *et al.* Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J 2015 [Epub ahead of print]*

<sup>3</sup> Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. *Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/10.*

<sup>4</sup> GIP databank. Aantal gebruikers 2010-2014 voor ATC-subgroep J07AL01 : Pneumokok gezuiverd polysaccharidenantigeen. *Zorginstituut Nederland, 12-06-2015.*

<sup>5</sup> Nationaal Programma Grieppreventie (SNPG). Nieuwsbrief 2013. Declareren vanaf 1 december 2013 tot en met 31 januari 2014. URL: <http://www.snpg.nl/wp-content/uploads/Nieuwsbrief-huisartsen-november-2013.pdf> Geraadpleegd: 11-06-2015.

<sup>6</sup> Jansen B, Tacken M, Mulder J, *et al.* Monitoring vaccination rate – Dutch National Influenza Prevention Program – 2012. *Nijmegen: UMC St Radboud, Scientific Institute for Quality of Healthcare; 2013.*

## Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 26 oktober 2015

### 29<sup>e</sup> vergadering van de werkommissie Geneesmiddelen

#### Agendapunt 8

#### 13-valent, geconjugerd pneumokokkenvaccin (Prevenar®), 1B;

##### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Voor 13-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin Prevenar 13® (PCV13) wordt plaatsing op bijlage 1B van de regeling zorgverzekering (Rzv) aangevraagd. De aanvrager claimt dat PCV13 een therapeutische meerwaarde heeft voor de actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij ouderen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar ten opzichte van niet vaccineren.

##### FT-rapport

##### Discussie

De eerste referent geeft zijn bevindingen. Het vaccin is effectief ter preventie van pneumokokken pneumonieën dan wel pneumokokken gerelateerde invasieve ziekten. Het effect bestaat uit vermindering van het risico op een infectie met ca. 46%, maar de absolute preventieve werking is niet hoog omdat het absolute aantal pneumokokken-infecties laag is. Daarnaast is de vraag wat het succespercentage is van behandeling van pneumokokken gerelateerde CAP of ziekte. Als tijdige behandeling meestal slaagt speelt dit een rol bij beoordeling of preventie nodig is.

De tweede referent geeft aan dat vastgesteld moet worden wat het absolute risico is en wat de winst is die bereikt wordt met het geven van de vaccinatie. De paragraaf over de bijwerkingen is moeilijk te volgen. In tabel 4, die na deze paragraaf volgt, staat niet aangegeven of de gevonden verschillen klinisch relevant zijn. In de samenvatting is dit wel helder omschreven. De conclusie van de referent is dat het vaccin een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van niet vaccineren. Met betrekking tot de eindpunten merkt referent 2 op dat het vaccin in absolute zin een beperkte bescherming biedt voor preventie van CAP-pneumonie en invasieve pneumokokken ziekte. Voor preventie van het aantal pneumonieën en invasieve pneumokokkenziekten is de toepassing van het vaccin niet klinisch relevant, op basis van de geringe absolute daling van het aantal pneumokokkeninfecties in de betreffende leeftijdsgroep. Een WAR-lid is van mening dat helder in het rapport kan worden verwoord dat het vaccin wel een therapeutische meerwaarde heeft, maar bij toepassing voor iedereen binnen de leeftijd 65 t/m 74 niet klinisch relevant is. In de redeneerlijn die het rapport volgt komt dit niet goed naar voren. In het rapport mist de referent de cijfers van 'Number Needed to Vaccinate'. Er moeten waarschijnlijk vele patiënten behandeld worden om een patiënt te beschermen over een periode van bijna vier jaar. Een ander WAR-lid geeft aan dat door vaccinatie van kinderen met pneumokokkenvaccin via het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) er veel pneumokokken-pneumonieën bij ouderen voorkomen worden. Vanaf 2011 worden kinderen in het RVP gevaccineerd met een nieuw soort 10-valent geconjugerd vaccin. Daling van het aantal pneumonieën hierdoor is nu al aantoonbaar; de uiteindelijke effecten zijn pas over een aantal jaren compleet zichtbaar.

ZIN geeft aan dat de vraag die voorligt is welk basis risico voor het krijgen van een pneumokokken-infectie acceptabel gevonden wordt. De omvang van het feitelijke basisrisico kan momenteel nog niet worden vastgesteld vanwege de nog dalende lijn in infecties bij ouderen. Besloten wordt om te kijken of een update van surveillance-gegevens mogelijk is om deze in het rapport te kunnen verwerken.

Van de CAPITA-studie is overigens een high risk groep uitgesloten die wel in het FE-deel is meegenomen.

Een ander WAR-lid vindt het effect van het vaccin niet klinisch relevant en merkt daarbij op dat wanneer iemand een pneumonie krijgt hij van mening is dat deze meestal te behandelen is.

## FT-rapport

### Advies van de WAR aan ZIN

Het concept-advies van de WAR aan ZIN, om PCV13 niet in het basispakket op te nemen, is gebaseerd op de vergoedingsaanvraag voor alle ouderen in de leeftijdscategorie van 65 tot en met 74 jaar. Deze vergoedingsaanvraag is geen geïndiceerde preventie omdat het gemiddelde basisrisico op een pneumokokkeninfectie voor de hele groep niet groot is. Toepassing van het vaccin moet daarom als primaire preventie worden beschouwd. Om die reden kan het PCV13 niet met deze claim in het GVS worden opgenomen. Een vergelijkbare redenering en conclusie heeft ZIN toegepast op het herpes zoster vaccin (Zostavax®).

ZIN zal aan de te raadplegen partijen voorleggen in hoeverre het aan te bevelen is om voor mogelijke toepassing van het PCV13 in het kader van het basispakket aansluiting te zoeken bij de nadere voorwaarden die gelden voor het momenteel in het GVS opgenomen 23-valente polysacchariden vaccin.

Een WAR-lid stelt voor om tevens aan de fabrikant te vragen de effectiviteitsgegevens voor de verschillende subgroepen aan te geven, zodat beoordeeld kan worden hoe groot de gezondheidswinst is die kan worden behaald.

### BIA en FE-rapport

#### Inleiding

Rekening houdend met een vaccinatiegraad die 10% bedraagt van die van het griepvaccin en de verdeling hiervan onder laag en medium/hog risico personen, zal opname op lijst 1B van het GVS van 13-valent, geconjugeerd pneumokokken-vaccin (Prevenar 13) voor de vaccinatie van ouderen vanaf 65 t/m 74 jaar gepaard gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €8,1 miljoen in het eerste jaar en €1,0 miljoen vanaf het tweede jaar na opname in het GVS. De kosten van toediening van het vaccin zijn hierbij niet meegenomen. Hierbij bestaat wel grote onzekerheid over het uiteindelijke aantal mensen dat zich zal laten vaccineren (vaccinatiegraad).

De aanvrager claimt dat behandeling met 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin een kosteneffectieve interventie is bij preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *S. pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar. Als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €20.000/QALY dan is de kans dat Prevenar 13 kosteneffectief is ten opzichte van geen vaccinatie, ongeveer 99%. Het dossier is grotendeels gebaseerd op de Nederlandse CAPiTA-studie en de daaraan gerelateerde economische evaluatie CHO-CAP (Costs, Health status and Outcomes in Community-Acquired Pneumonia in elderly persons hospitalized with CAP). Deze studies zijn een samenwerking van de fabrikant met onderzoekers werkzaam bij het UMCU en zijn in de afgelopen jaren gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De resultaten van de CHO-CAP-studie komen overeen met de resultaten in het dossier. Er zijn echter een paar onduidelijkheden over de inputgegevens en de (presentatie van de) gevoeligheidsanalyses. Daarom is de voorlopige conclusie dat de analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is, maar dit zeer waarschijnlijk op te lossen is met extra informatie, uitleg of extra resultaten.

### BIA en FE-rapport

#### Discussie

De eerste referent geeft aan dat het artikel van Mangen et al. in de European Respiratory Journal over het vaccin is gepubliceerd. In dit artikel wordt de kans op doelmatigheid voor de verschillende risicogroepen aangegeven, daaruit blijkt dat de lage risicogroep bij €20.000/QALY een kans van 0% heeft om kosteneffectief te zijn en bij een referentiewaarde van €50.000/QALY dit niet eens 50% is. Deze groep wordt in het FE-dossier toegevoegd aan de hoog risicogroep die gevaccineerd wordt. Dit is volgens de referent niet correct. De vraag van de referent is of het mogelijk is om de verschillende groepen (laag, medium en hoog risico) te onderscheiden. Hierdoor zou beter naar de doelmatigheid gekeken kunnen worden bij de verschillende groepen.

Met regressietechnieken is het dan mogelijk om groepen te identificeren die geen kans maken om een pneumokokken infectie te krijgen. Het is denkbaar dat deze groep groot is en daarom niet gevaccineerd hoeft te worden. Het voorstel van de referent is om dit ook in het huidige model toe te passen, waarbij ook gekeken zou moeten worden of de

mensen die restverschijnselen houden blijvend een hogere kans houden om de infectie opnieuw te krijgen en daardoor in de hoog risicogroep komen.

De tweede referent onderschrijft dat in het model niet de verschillende subgroepen zijn onderscheiden, terwijl op basis van de data het wel mogelijk is om deze groepen te identificeren.

De fabrikant gaat in haar dossier niet in op pneumokokkenvaccinatie van kinderen via het Rijksvaccinatieprogramma en geeft aan dat het effect van de 7-valent vaccinatie al in de cijfers is verwerkt en die van de 10-valent vaccinatie nog niet bekend is. De referent is van mening dat deze informatie wel meegewogen moet worden in het oordeel. Tevens zou ook meegewogen moeten worden wat het effect zal zijn als kinderen zouden worden gevaccineerd met de 13-valent vaccinatie.

Tevens zou de fabrikant gevraagd moeten worden om een gevoeligheidsanalyse te doen op de groep patiënten bij wie een pneumonie wordt voorkomen. In het model wordt er vanuit gegaan dat deze groep de volledige levensverwachting in de betreffende risicogroep wint. Agevraagd zou moeten worden of dit wel zo is.

In het dossier wordt met een hogere vaccineffectiviteit gerekend dan het gemiddelde van 45% omdat een leeftijdsverband wordt geschat tussen vaccineffectiviteit en leeftijd. Hiervoor wordt verwezen naar de paper. In de paper wordt deze groep beschreven, maar de details van het model van de cox regressie staan niet in de paper en daar wordt verwezen naar een poster die niet te vinden is. Het voorstel van de tweede referent is om dit ook bij de fabrikant na te vragen.

Zoals ook al door ZIN is geconstateerd matchen de cijfers die in het dossier staan niet met de cijfers uit het Excel model. De cijfers uit het Excel model zijn wel terug te vinden in de paper.

Er zijn geen vragen of opmerkingen over de BIA.

#### BIA en FE-rapport

#### Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan ZIN luidt dat

- de kosteneffectiviteit van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin ter actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar van onvoldoende methodologische kwaliteit is.
- rekening houdend met de vaccinatiegraad en verdeling van laag en medium/hoog risico personen zal opname op lijst 1B van het GVS van 13-valent, geconjugeerd pneumokokkenvaccin (Prevenar 13) bij actieve immunisatie ter preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen in de leeftijd van 65 tot 74 jaar gepaard gaan meerkosten ten laste van het farmaciebudget met totale kosten van €8,1 miljoen in het eerste jaar na opname in het GVS en €1,0 miljoen in het twee jaar en later na opname. De kosten van toediening van het vaccin zijn hierbij niet meegenomen. Hierbij bestaat grote onzekerheid over het uiteindelijke aantal mensen dat zich laat vaccineren (vaccinatiegraad).