

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2019059737

Datum 16 december 2019
Betreft 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Infectieziekten, Bloed &
Immunologie

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie

2019059737

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 11 november 2019 (CIBG-19-09084) vraagt u Zorginstituut Nederland een toetsing uit te voeren of het 4 componenten meningokokken B vaccin (4CMenB; Bexsero®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse als bijlage is toegevoegd.

Bexsero® is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen van 2 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B.

De fabrikant vraagt opname aan op bijlage 1B voor de toepassing als actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie (aangeboren of verworven door gebruik van het geneesmiddel eculizumab) of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door N. meningitidis groep B.

Eerdere t.o.v. huidige beoordeling

Het Zorginstituut heeft in 2018 op verzoek van de staatssecretaris van VWS de effectiviteit en kosteneffectiviteit van Bexsero® beoordeeld voor vaccinatie van de algemene populatie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B. Deze beoordeling vond plaats in afstemming met de Gezondheidsraad (GR) voor opname van het vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De GR adviseerde om 4CMenB (Bexsero®) niet op te nemen in het RVP.¹ Omdat het een vergoedingsaanvraag voor vaccinatie van de algemene populatie betrof kon het Zorginstituut geen uitspraak doen over opname van Bexsero® in het GVS. Een vaccin komt alleen voor vergoeding vanuit het GVS in aanmerking als het gaat om geïndiceerde preventie, d.w.z. vaccinatie van individuele patiënten die een verhoogd risico op infectie hebben.² Het Zorginstituut heeft in 2018 daarom in een verkennende beschouwing onderzocht of er sprake is van geïndiceerde preventie. Bij twee hoog-risicogroepen, namelijk

¹ Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen meningokokken. 2018.

² Zorginstituut Nederland. Van preventie verzekerd. 2007.

patiënten met complementdeficiënties (aangeboren of verworven door gebruik van het geneesmiddel eculizumab) of (functionele) hypo-/ asplenie bleek het risico op invasieve meningokokkenziekte met ernstig verloop verhoogd ten opzichte van de algemene populatie. Het Zorginstituut gaf de staatssecretaris in overweging om vergoeding van de noodzakelijke vaccins (waaronder Bexsero®) voor deze hoog-risicogroepen via het GVS te regelen en gaf aan daarvoor graag een concrete pakketaanvraag te ontvangen.³ Deze aanvraag ligt nu voor.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Infectieziekten, Bloed &
Immunologie

Datum
16 december 2019

Onze referentie
2019059737

Uitkomst beoordeling

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen waarmee 4CMenB (Bexsero®) onderling vervangbaar is. Op grond hiervan kan 4CMenB (Bexsero®) niet worden geplaatst op bijlage IA. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of 4CMenB (Bexsero®) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B en heeft zich hierbij laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie (inclusief gebruik eculizumab) of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B het 4CMenB vaccin een meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie.

Budget impact analyse

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, marktpenetratie, etc. zal opname op lijst 1B van het GVS van 4CMenB (Bexsero®) voor de beoordeelde indicatie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €580.000 tot €920.000. In het maximale scenario zal na drie jaar de gehele prevalentie populatie gevaccineerd zijn, waarna jaarlijks alleen nog de incidentie patiënten gevaccineerd hoeven worden.

De kosten voor het vaccineren van enkel de incidentie patiënten gaat gepaard met jaarlijkse meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €244.000 tot maximaal €271.000.

Hierbij bestaat onzekerheid over de patiënten aantallen en over de waarschijnlijkheid dat prevalentie patiënten gevaccineerd gaan worden.

Kosteneffectiviteit

Aangezien de budget impact van €580.000 tot €920.000 is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Advies over opname in het GVS

Zorginstituut Nederland adviseert om 4CMenB (Bexsero®) voor de actieve immunisatie van patiënten met een complementdeficiëntie (aangeboren of verworven door gebruik van het geneesmiddel eculizumab) of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en hieraan de onderstaande voorwaarden te stellen. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten.

³ Zorginstituut Nederland. Oordeel Zorginstituut over (kosten)effectiviteit meningokokkenvaccins. 2018.

Voorwaarde 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®)

Verzekerden van 2 maanden en ouder met een:

- 1 aangeboren complementdeficiëntie;
- 2 indicatie voor gebruik van het geneesmiddel eculizumab.
- 3 (functionele) hypo-/ asplenie, die een hoog risico op invasieve meningokokkenziekte hebben.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Infectieziekten, Bloed &
Immunologie

Datum
16 december 2019

Onze referentie
2019059737

GVS-rapport
4 componenten meningokokken B vaccin
(Bexsero®)

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

Datum 27 november 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017057621
Volgnummer	2019052068
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. H.G van der Meer, adviseur
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed- & Immuunziekten

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®)—5
1.2	Voorstel fabrikant opname GVS—6
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2	Gelijke toedieningsweg—7
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A—7
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9
3.1	Beoordeling therapeutische waarde—9
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit—9
3.3	Beoordeling budget impact analyse—9
4	Conclusie plaatsing in GVS—11
5	Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 11 november 2019 (CIBG-19-09084) verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het vaccin 4 componenten meningokokken B vaccin (4CMenB; Bexsero®).

1.1 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®)

Samenstelling^[1]

Een dosis (0,5 ml) bevat:

Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B NHBA-fusie-eiwit ^{1,2,3}	50 microgram
Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B NadA-eiwit ^{1,2,3}	50 microgram
Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B fHbp-fusie-eiwit ^{1,2,3}	50 microgram
Buitenmembraanvesikels (BMV) van <i>Neisseria meningitidis</i> groep B-stam NZ98/254, gemeten als hoeveelheid totaal eiwit dat PorA P1.4 bevat ²	25 microgram

¹ Geproduceerd in *E. coli*-cellen door recombinant-DNA-technologie

² Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (*Neisseria* heparine-bindend antigeen), NadA (*Neisseria*-adhesine A), fHbp (factor H-bindend eiwit)

Geregistreerde indicatie^[1]

Bexsero® is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen van 2 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B.

Dosering

Leeftijd bij eerste dosis	Primaire immunisatie	Intervallen tussen primaire doses	Booster
Zuigelingen van 2 tot en met 5 maanden ^a	Drie doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 1 maand	Ja, één dosis tussen 12 en 15 maanden oud met een interval van ten minste 6 maanden tussen de primaire serie en de booster dosis ^{b, c}
Zuigelingen van 3 tot en met 5 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	
Zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Ja, één dosis in het tweede levensjaar met een interval van minimaal 2 maanden tussen de primaire serie en de booster dosis ^c
Kinderen van 12 tot en met 23 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Ja, één dosis met een interval van 12 tot en met 23 maanden tussen de primaire serie en de

			boosterdosis ^c
Kinderen van 2 tot en met 10 jaar	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 1 maand	Een boosterdosis dient overwogen te worden bij personen met een blijvend risico op blootstelling aan meningokokkenziekte, op basis van officiële aanbevelingen ^d
Adolescenten (11 jaar of ouder) en volwassenen*			

- a. De eerste dosis moet niet worden gegeven op de leeftijd jonger dan 2 maanden. De veiligheid en werkzaamheid van Bexsero bij zuigelingen jonger dan 8 weken zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.
- b. In geval van uitstel mag de booster niet later dan op een leeftijd van 24 maanden worden gegeven.
- c. Zie rubriek 5.1. De noodzaak voor en tijdsplanning van een boosterdosis na dit vaccinatieschema is niet vastgesteld
- d. Zie rubriek 5.1.
- * Gegevens over volwassenen ouder dan 50 jaar ontbreken.

1.2

Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor een aantal subpopulaties van de geregistreerde indicatie, waarvoor de fabrikant een therapeutische meerwaarde claimt ten opzichte van niet vaccineren. Dit betreft specifieke risicogroepen, namelijk hyposplenie, (functionele) asplenie en complement deficiëntie .

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van het vaccin in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van 4CMenB is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'actieve immunisatie van personen van 2 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B'.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

4CMenB (Bexsero®) is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan 4CMenB (Bexsero®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of 4CMenB vaccin in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van 4CMenB bij de voor de vergoeding geclaimde subpopulaties van de geregistreerde indicatie (zie onder 1.2) wordt verwezen naar het 'Farmacotherapeutisch rapport 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *N. meningitidis* groep B'.

Conclusie:

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie (inclusief gebruik eculizumab) of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B het 4 componenten meningokokken B vaccin een meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een FE-vrijstelling verleend vanwege de beperkte budget impact.

3.3 Beoordeling budget impact analyse

Voor de beoordeling van de budgetimpact analyse wordt verwezen naar de 'Budget impact analyse van 4CMenB (Bexsero®).

Conclusie:

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, doseringen, marktpenetratie, therapietrouw etc. zal opname op lijst 1B van het GVS van 4CMenB (Bexsero®) voor de actieve immunisatie van patiënten met een complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €580 tot €920 duizend. In het maximale scenario zal na drie jaar de gehele prevalentie populatie gevaccineerd zijn, waarna jaarlijks alleen nog de incidentie patiënten gevaccineerd hoeven worden.

De kosten voor het vaccineren van enkel de incidentie patiënten gaat gepaard met jaarlijkse meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €244 tot maximaal €271 duizend.

Hierbij bestaat onzekerheid over de patiënten aantallen en over de waarschijnlijkheid dat prevalentie patiënten gevaccineerd gaan worden.

4 Conclusie plaatsing in GVS

4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS.

Bexsero® heeft een therapeutische meerwaarde voor de actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie (inclusief gebruik eculizumab) of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B ten opzichte van geen vaccinatie.

Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van €580 tot €920 duizend. Op basis van de beperkte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Op basis van bovenstaande overwegingen komt Bexsero® in aanmerking voor opname op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

De vergoedingsvoorwaarden kunnen als volgt worden geformuleerd:

Verzekerden van 2 maanden en ouder met een:

- 1 aangeboren complementdeficiëntie;
- 2 indicatie voor gebruik van het geneesmiddel eculizumab;
- 3 (functionele) hypo-/ asplenie, die een hoog risico op invasieve meningokokkenziekte hebben.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC Bexsero. 2019. Geraadpleegd op via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_nl.pdf.

Farmacotherapeutisch rapport 4 componenten
meningokokken B vaccin (Bexsero®) voor
actieve immunisatie van patiënten met
complementdeficiëntie of (functionele) hypo-
/asplenie tegen invasieve
meningokokkenziekte veroorzaakt door *N.*
meningitidis groep B

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

Datum 27 november 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017057621
Volgnummer	2019047842
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris WAR-CG AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. H.G. van der Meer, adviseur
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1	Inleiding 9
1.1	Aanleiding 9
1.2	Achtergronden 10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek 17
2.1	Vraagstelling 17
2.2	Zoekstrategie 18
2.3	Selectiecriteria 18
3	Resultaten 19
3.1	Resultaten literatuursearch 19
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies 19
3.3	Gunstige effecten interventie 19
3.4	Ongunstige effecten 24
3.5	Ervaring 26
3.6	Toepasbaarheid 26
3.7	Gebruiksgemak 27
4	Eindbeoordeling 29
4.1	Bespreking relevante aspecten 29
4.2	Eindconclusie 30
5	Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31
5.1	Oud advies 31
5.2	Nieuw advies 31

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: Baseline tabel 41

Literatuur 43

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
4CMenB	4 componenten meningokokken B vaccin
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GR	Gezondheidsraad
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HR	Hazard ratio
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
MAC	Membrane attack complex
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
VK	Verenigd Koninkrijk

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van 4 componenten meningokokken B vaccin (4CMenB; Bexsero®) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B. 4CMenB is daarbij vergeleken met geen vaccinatie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Patiënten met complementdeficiënties (inclusief gebruik eculizumab) of (functionele) hypo-/ asplenie hebben door hun verminderde afweer tegen gekapselde bacteriën zoals meningokokken B een aanzienlijk verhoogd risico op invasieve meningokokkenziekte ten opzichte van de algemene populatie. Vaccinatie van deze hoog-risicopatiënten valt daarom onder geïndiceerde preventie en komt daarmee in aanmerking voor vergoeding vanuit het GVS.

In 2018 concludeerde het Zorginstituut dat 4CMenB voldoende bescherming biedt tegen invasieve meningokokkenziekte in de algemene populatie, op basis van in klinische trials gemeten antistofniveaus (immuunrespons) en gebruikgegevens in de praktijk. In de huidige beoordeling werd de immuunrespons één maand na primaire vaccinatie met 4CMenB bij hoog-risicopatiënten vergeleken met de immuunrespons bij gezonde individuen in de leeftijd van 2 t/m 17 jaar. Patiënten met (functionele) hypo-/asplenie vertoonden een vergelijkbare bescherming als gezonde individuen, respectievelijk 86-100% en 83-100% hadden een voldoende hoge immuunrespons voor de vier vaccin antigenen. Bij patiënten met complementdeficiënties was de immuunrespons lager, namelijk 68-95%. De ongunstige effecten van 4CMenB zijn vergelijkbaar in risicogroepen en de algemene populatie. 4CMenB kan hoge koorts veroorzaken bij zuigelingen, maar dit komt even vaak voor als bij standaardvaccins. Koorts kan verminderd worden door profylactisch gebruik van paracetamol. De ervaring met 4CMenB in Nederland is beperkt, maar ruim in andere Europese landen en Canada. In het VK, Ierland en Italië is 4CMenB al onderdeel van het nationale vaccinatieprogramma bij kinderen onder de 2 jaar. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn acceptabel.

Vaccinatie tegen meningokokken B wordt in diverse richtlijnen aangeraden voor de hoog-risico populatie. Daarnaast staat in de SmPC van eculizumab (Soliris®) dat alle patiënten ten minste twee weken vóór toediening van Soliris® moeten worden gevaccineerd tenzij het risico van een uitstel van behandeling met Soliris® zwaarder weegt dan de risico's van een meningokokkeninfectie.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie (inclusief gebruik eculizumab) of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B het 4 componenten meningokokken B vaccin een meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie. 4CMenB voldoet hiermee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van het 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 november 2019.

1 Inleiding

1.1

Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van 4 componenten meningokokken B vaccin (4CMenB) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B ten opzichte van geen vaccinatie.

<p><i>Stofnaam:</i> 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®) <i>Toedieningsvorm:</i> melkwitte vloeibare suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit van 0,5 ml</p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i> actieve immunisatie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door <i>Neisseria meningitidis</i> groep B bij volwassenen en kinderen vanaf 2 maanden oud</p>
<p><i>Claim van de fabrikant:</i> Bexsero® is bewezen effectief en veilig bij patiënten met (functionele) hypo-/asplenie en complementdeficiëntie (aangeboren en verworven door gebruik van eculizumab). Vaccinatie van deze patiëntengroepen met Bexsero® leidt tot een betere bescherming tegen invasieve meningokokkenziekte B.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i> Volwassenen en kinderen \geq 2 jaar: 2 doses van elk 0,5 ml met een interval van ten minste 1 maand. Overweeg een derde dosis bij blijvend blootstellingsrisico, op basis van officiële aanbevelingen.</p> <p>Kinderen 12–23 maanden: 3 doses van elk 0,5 ml waarvan de eerste 2 doses (primaire immunisatie) met een interval van ten minste 2 maanden; derde dosis (booster) 12–23 maanden na de tweede dosis.</p> <p>Kinderen 6–11 maanden: 3 doses van elk 0,5 ml waarvan de eerste 2 doses (primaire immunisatie) met een interval van ten minste 2 maanden; derde dosis (booster) in tweede levensjaar, ten minste 2 maanden na de tweede dosis.</p> <p>Kinderen 3–5 maanden: 3 doses van elk 0,5 ml waarvan de eerste 2 doses (primaire immunisatie) met een interval van ten minste 2 maanden; de derde dosis (booster) bij een leeftijd van 12–15 maanden oud, ten minste 6 maanden na de tweede dosis, uiterlijk op een leeftijd van 24 maanden.</p> <p>Kinderen 2–5 maanden: 4 doses van elk 0,5 ml waarvan de eerste 3 doses (primaire immunisatie) met een interval van ten minste 1 maand; de vierde dosis (booster) bij een leeftijd van 12–15 maanden oud, ten minste 6 maanden na de derde dosis, uiterlijk op een leeftijd van 24 maanden.</p> <p>Intramusculair toedienen, bij kinderen jonger dan 2 jaar in de anterolaterale zijde van de dij en bij oudere kinderen en volwassenen in de deltaspier van de bovenarm. Het vaccin mag niet intradermaal, subcutaan of intraveneus worden toegediend. Bij gelijktijdig toedienen van een ander vaccin, op verschillende injectieplaatsen toedienen.</p>

Samenstelling:

Elke spuit van 0,5 ml bevat de volgende 4 eiwitcomponenten die voorkomen op het oppervlak van de serogroep B meningokokken:

- Recombinant *Neisseria meningitidis* groep B NHBA fusie eiwit (50 microgram)
- Recombinant *Neisseria meningitidis* groep B NadA fusie eiwit (50 microgram)
- Recombinant *Neisseria meningitidis* groep B fHbp fusie eiwit (50 microgram)
- Buitenmembraanvesikels (BMV) van *Neisseria meningitidis* groep B-stam NZ98/254 gemeten als de hoeveelheid totaal eiwit dat PorA P1.4 (het immunodominante antigeen in de BMV-component) bevat (25 microgram)

Werkingsmechanisme: het 4CMenB stimuleert de aanmaak van bactericide antilichamen die de vaccinantigenen NHBA, NadA, fHbp en PorA P1.4 herkennen. Meningokokken die deze antigenen tot expressie brengen kunnen door de vaccin geïnduceerde antilichamen vervolgens worden gedood. Vaccinatie met 4CMenB biedt bescherming tegen ca. 78% van de circulerende meningokokken B-stammen.^[1, 2] Mogelijk biedt dit vaccin ook bescherming tegen andere meningokokkensero groepen door kruisbescherming.^[3, 4]

Bijzonderheden: geen.

1.2

Achtergronden

Het Zorginstituut heeft in 2018 op verzoek van de staatssecretaris van VWS de kosten(effectiviteit) van Bexsero® beoordeeld voor vaccinatie van de algemene populatie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B. Deze beoordeling vond plaats in afstemming met de Gezondheidsraad (GR) voor opname van het vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De GR adviseerde om 4CMenB (Bexsero®) niet op te nemen in het RVP.^[5] Omdat het een vergoedingsaanvraag voor vaccinatie van de algemene populatie betrof kon het Zorginstituut geen uitspraak doen over opname van Bexsero® in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Een vaccin komt alleen voor vergoeding vanuit het GVS in aanmerking als het gaat om geïndiceerde preventie, d.w.z. vaccinatie van individuele patiënten die een verhoogd risico op infectie hebben.^[6] Het Zorginstituut heeft daarom in een verkennende beschouwing onderzocht of er sprake is van geïndiceerde preventie. Bij twee hoog-risicogroepen, namelijk patiënten met complementdeficiënties of (functionele) hypo-/ asplenie bleek het risico op invasieve meningokokkenziekte met ernstig verloop verhoogd ten opzichte van de algemene populatie. Het Zorginstituut gaf de staatssecretaris in overweging om vergoeding van de noodzakelijke vaccins (waaronder Bexsero®) voor deze hoog-risicogroepen via het GVS te regelen en gaf aan daarvoor graag een concreet verzoek te ontvangen (uitvoeringstoets).^[7] Deze uitvoeringstoets ligt nu voor, doordat de fabrikant een vergoedingsaanvraag heeft ingediend voor geïndiceerde preventie bij patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie.

1.2.1

Aandoening

Invasieve meningokokkenziekte wordt veroorzaakt door een infectie met de bacterie *Neisseria meningitidis*, een aerobe gram-negatieve diplokok. Op basis van de polysacchariden in het kapsel van de bacterie onderscheidt men twaalf serogroepen, waaronder A, B, C, W, X, Y, Z en 29E. In Nederland worden de meeste mensen ziek door de serogroepen B, W en in mindere mate ook Y. Mensen zijn de enige drager van de meningokok. De bacterie bevindt zich in de neus-keelholte van naar schatting 8-25% van de (gezonde) populatie.^[8] Besmetting vindt plaats via aerogene transmissie, via druppeltjes vanuit neus-keelholte of direct contact.^[9]

1.2.2

Symptomen en ernst

Besmetting met meningokokken leidt meestal niet tot ziekte. Wanneer de bacterie

echter de bloedbaan of het hersenvlies bereikt, ontstaat een ernstige infectie. De eerste symptomen zijn aspecifieke griepachtige verschijnselen, zoals misselijkheid, braken, hoofdpijn en koorts, die binnen vier tot zes uur optreden. De ziekte verergert vervolgens snel en leidt meestal tot hersenvliesontsteking en/of bloedvergiftiging. Kenmerkend voor hersenvliesontsteking is nekstijfheid/ -kramp. Bij zuigelingen of jonge kinderen blijft het verloop echter aspecifiek, namelijk naast koorts, het vertonen van sufheid, slecht drinken, prikkelbaarheid, luierpijn en soms convulsies. Kenmerkend voor sepsis zijn onderhuidse bloedingen.^[9]

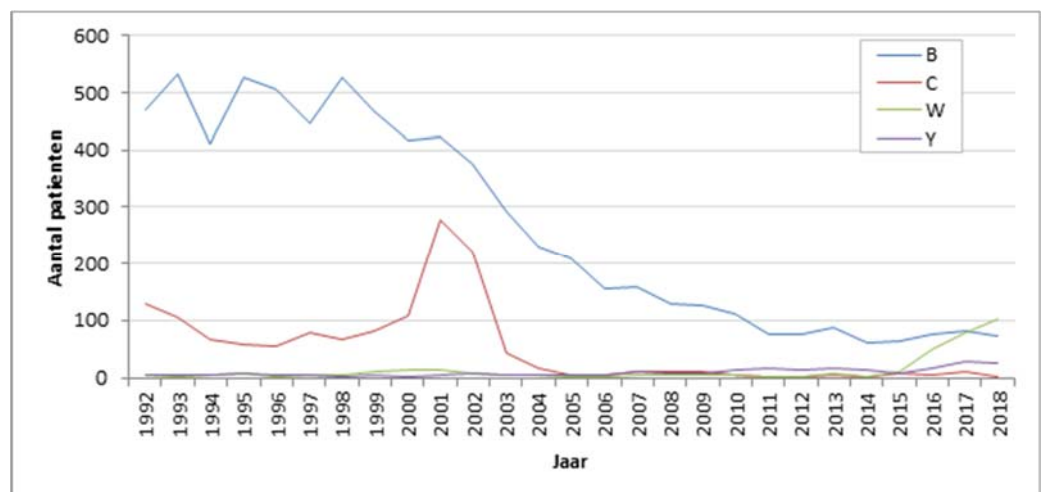
Zonder behandeling verloopt de ziekte vrijwel altijd fataal, maar zelfs bij snelle en adequate behandeling overlijdt 5-10% van de patiënten. In het geval van een snel verlopende bloedvergiftiging sterft 20 tot 50% van de patiënten binnen 24 uur. Grote hoeveelheden meningokokken in de bloedbaan kunnen diverse verstoringen in de bloedcirculatie veroorzaken die kunnen leiden tot (septische) shock en multi-orgaanfalen. Als gevolg van de hersenvliesontsteking kan zwelling van de hersenen, verhoogde hersendruk en schade aan de hersenen ontstaan, waaraan de patiënt kan overlijden. Ongeveer één derde van de patiënten met doorgemaakte meningokokkenziekte heeft levenslange restverschijnselen, zoals schade aan het gehoor en zicht, leer-, concentratie- en gedragsproblemen, amputatie van ledematen of epileptische insulten.^[9]

1.2.3

Prevalentie en incidentie

Invasieve meningokokkenziekte is zeldzaam. De incidentie is vanaf 2000 sterk gedaald en ligt sinds een aantal jaren rond de 100 tot 200 gevallen per jaar. In 2018 zijn er 74 gevallen van invasieve meningokokkenziekte B gemeld, zie figuur 1.^[4]

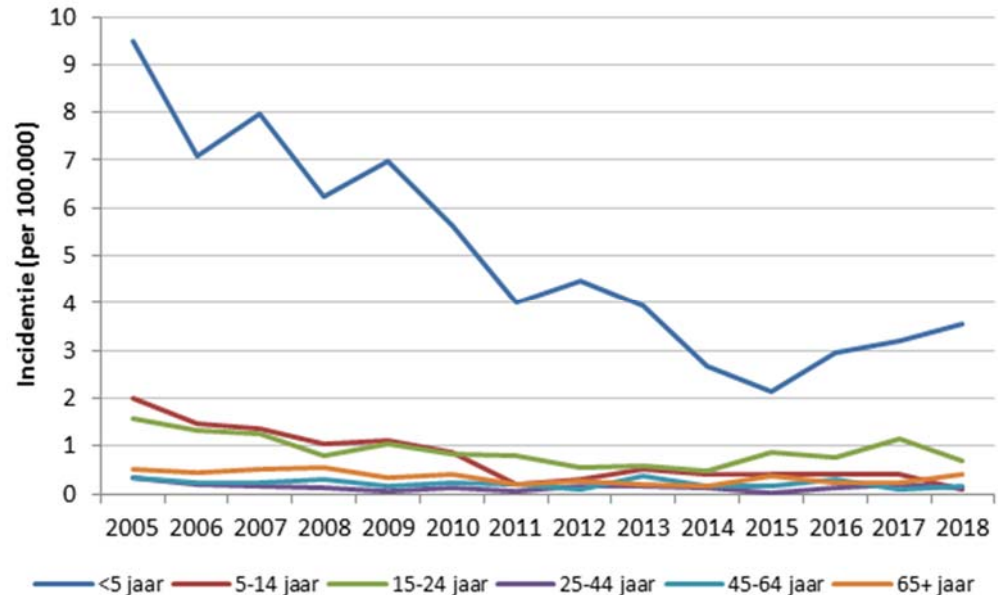
Sinds een aantal jaren neemt het aantal gevallen invasieve meningokokkenziekte W toe. Daarom is in 2018 besloten om het vaccin NeisVac-C® (tegen meningokokken C) dat sinds 2002 in het RVP is opgenomen te vervangen door de quadrivalente vaccins die bescherming bieden tegen serogroepen A, C, W en Y.^[10]



Figuur 1: Aantal patiënten met invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door type B, C, W en Y, 1992-2018. De gegevens zijn afkomstig van het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (AMC Academic Medical Center /RIVM Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu).^[11]

Invasieve meningokokkenziekte B komt vooral veel voor onder kinderen jonger dan 5 jaar (31 in 2018) en in mindere mate bij adolescenten van 15 tot en met 24 jaar (15 in 2018) en oudere volwassenen boven de 65 jaar (13 in 2018), zie figuur 2. De

afgelopen jaren overleden 2 tot 5 mensen aan een invasieve meningokokkenziekte B.^[4]



Figuur 2: incidentie van invasieve meningokokkenziekte serogroep B per leeftijdscategorie (2005-2018). (Bron: Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, RIVM/AMC)^[4]

1.2.4

Behandeling van invasieve meningokokkenziekte B

Bij vermoeden van een meningokokkeninfectie wordt de patiënt direct opgenomen in het ziekenhuis (waarbij de eerste 24 uur in isolatie) en wordt er zo snel mogelijk intraveneus antibiotica toegediend. De infectie kan hiermee effectief bestreden worden door snelle dood van de bacterie. De diagnose wordt met behulp van een liquor- of bloedkweek gesteld. Mocht de kweek negatief zijn als gevolg van de gestarte antibiotica kuur dan kan RT-PCR alsnog uitsluitsel geven. In geval van septische shock wordt de patiënt opgenomen op de intensive care unit. Naast het bestrijden van de infectie worden complicaties die zijn ontstaan door de bloedvergiftiging of hersenvliesontsteking behandeld.^[9]

Een geval van invasieve meningokokkenziekte moet (door de GGD) binnen 3 dagen aan het Centrum Infectieziektebestrijding gemeld worden (meldingsplichtige ziekte groep C). Daarnaast wordt er gekeken welke personen antibioticaprofylaxe moeten krijgen, bijvoorbeeld personen die nauw contact hebben gehad met de indexpatiënt.^[9]

1.2.5

Hoog-risicogroepen

Patiënten met complementdeficiënties (inclusief gebruik eculizumab) of (functionele) hypo-/ asplenie hebben door hun verminderde afweer tegen gekapselde bacteriën zoals meningokokken B een aanzienlijk hoog risico op invasieve meningokokkenziekte.

Patiënten met aangeboren complementdeficiëntie

Het complementsysteem bestaat uit meer dan 30 eiwitten en speelt een belangrijke rol bij de afweer van micro-organismen. Het complementsysteem wordt cascadegewijs geactiveerd waarbij de factoren C5 tot C9 uiteindelijk het terminale complement complex of membrane-attack complex (MAC) vormen dat gramnegatieve bacteriën, zoals meningokokken, dood. Bij onvoldoende

complementactivatie neemt de vatbaarheid voor sommige infecties toe. Deficiënties van factor C3 en van factor D kunnen leiden tot hardnekkig recidiverende infecties met gekapselde bacteriën, met name pneumokokken maar soms ook meningokokken. Vooral personen met een deficiëntie van de complementfactoren C5 tot C9 hebben een zeer verhoogde kans op het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie en een recidief hiervan.^[12] Naar schatting heeft ongeveer 0,03% van de bevolking een aangeboren complementdeficiëntie,^[13] wat neerkomt een prevalentie van 5100 personen en incidentie van 51 (pasgeborenen) per jaar.^[14, 15]

Patiënten met verworven complementdeficiëntie

Het geneesmiddel eculizumab bindt aan de complementfactor C5 waardoor de vorming van het MAC wordt voorkomen^[16] en daarmee de natuurlijk afweer tegen meningokokken afneemt. Eculizumab is geïndiceerd bij de behandeling van paroxysmale nachtelijk hemoglobinurie (PNH) en bij het atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). PNH en aHUS zijn zeldzame ziekten, jaarlijks worden er in Nederland respectievelijk 72 en 70 prevalentie patiënten behandeld voor deze ziekte en komen er 10 en 20 patiënten bij. Het aantal patiënten dat eculizumab gebruikt wordt daarom geschat op hooguit 142 patiënten.^[17, 18]

Patiënten met (functionele) hypo-/asplenie

Asplenie is het niet aanwezig zijn van een (functionerende) milt. De milt speelt een belangrijke rol in de ontwikkelen van antistoffen en het bestrijden van infectie door het filteren van indringers, zoals bacteriën, uit het bloed. Mensen kunnen leven zonder milt, doordat de lever de filterfunctie van de milt gedeeltelijk overneemt. De lever kan echter geen antistoffen aanmaken, die nodig zijn bij het herkennen en doden van bacteriën met een polysacharidekapsel, waaronder meningokokken en pneumokokken. Bevordering van antistofvorming door vaccinatie is nodig, met name omdat bij infectie met deze bacteriën 50-70% van de patiënten met asplenie overlijdt. Ernstige infectie door gekapselde micro-organismen wordt in 90% van de gevallen veroorzaakt door pneumokokken, daarom is vaccinatie voor pneumokokken al verzekerde zorg.^[19]

Er zijn drie groepen patiënten met (functionele) hypo-/asplenie. (1) Patiënten bij wie embolisatie van de milt heeft plaatsgevonden of de milt operatief is verwijderd (bijvoorbeeld na trauma of bij hematologische maligniteiten). (2) Patiënten met (gedeeltelijke) afwezigheid van de milt vanaf de geboorte (congenitale asplenie, dit is uiterst zeldzaam). (3) Patiënten met onderliggend lijden of specifieke behandelingen waardoor functionele hypo- of asplenie ontstaat. Onder de laatste categorie valt een grote diverse groep patiënten, waaronder patiënten met sikkelcelanemie, miltinfarct en bestraling van de milt. Per jaar ondergaan ongeveer 1.000 patiënten een splenectomie. De incidentie van functionele asplenie ligt bij ongeveer 70 patiënten.^[19]

1.2.6

Preventie van invasieve meningokokkenziekte B

Antibioticaprofylaxe of antibiotica *on-demand* (direct starten met antibiotica bij griepverschijnselen) wordt standaard toegepast bij patiënten met een verhoogd risico op invasieve meningokokkenziekte. Daarnaast wordt vaccinatie voor de hoog-risicogroepen geadviseerd in diverse richtlijnen.

Vaccinatie

In Europa zijn er twee vaccins tegen meningokokken B geregistreerd, namelijk Bexsero® en Trumenba®. De vaccins verschillen in samenstelling en indicatie. Trumenba® bestaat uit twee varianten van recombinante gelipideerd factor H-bindend eiwit (fHbp A en B) en is geïndiceerd bij personen van 10 jaar en ouder,

Bexsero® is een multicomponent eiwitvaccin tegen vier antigenen (NHBA, NadA, fHbp en PorA P1.4) voor personen vanaf 2 maanden.

In 2018 publiceerden de GR en het Zorginstituut een gezamenlijke notitie over de meningokokken vaccins. De GR adviseerde om Bexsero® en Trumenba® niet op te nemen in het RVP omdat er onzekerheid bestond over de lange termijn bescherming, terwijl na toediening hoge koorts kan optreden bij jonge kinderen. De GR gaf aan voor een volgende beoordeling te wachten op meer gegevens over de effectiviteit (verwacht in 2021/22).^[5] Het Zorginstituut benoemde dat wanneer er sprake zou zijn van een aanvraag voor het verzekerde pakket, de vaccins als voldoende werkzaam kunnen worden beschouwd, gebaseerd op in klinische trials gemeten antistofniveaus, maar dat de effectiviteit onzeker is. Het Zorginstituut gaf de staatssecretaris in overweging om vergoeding van de noodzakelijke vaccins via het GVS te regelen voor patiënten met (functionele) asplenie of hyposplenie en patiënten met complementdeficiënties.^[20]

In het Verenigd Koninkrijk (VK), Ierland, Italië en Litouwen is 4CMenB wel opgenomen in het nationale vaccinatieprogramma voor kinderen jonger dan 2 jaar.^[21] 4CMenB (Bexsero®) is in Nederland verkrijgbaar op eigen kosten.

Richtlijnen voor vaccinatie

Vaccinatie wordt in diverse richtlijnen aangeraden voor patiënten met aangeboren complementdeficiëntie,^[12, 9, 22] verworven complementdeficiëntie door gebruik van eculizumab^[22, 23] en (functionele) hypo-/ asplenie.^[19, 22, 9]

In de SmPC van eculizumab (Soliris®) staat dat alle patiënten ten minste twee weken vóór toediening van Soliris® moeten worden gevaccineerd tegen meningokokken tenzij het risico van een uitstel van behandeling met Soliris® zwaarder weegt dan de risico's van een meningokokkeninfectie. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y, W 135 en B indien beschikbaar, worden aanbevolen voor de preventie van de vaak pathogene meningokokkenserogroepen. Patiënten moeten een vaccin krijgen volgens de huidige nationale vaccinatierichtlijnen voor het toepassen van vaccinaties.^[24]

De asplenie richtlijn van het RIVM adviseert vaccinatie zo snel mogelijk na diagnose van (functionele) hypo-/asplenie. Bij een geplande splenectomie wordt geadviseerd vaccinatie twee weken voor de ingreep af te ronden. Bij ongeplande splenectomie dient vaccinatie zo snel mogelijk na de ingreep plaats te vinden. In de eerste 2 jaar na splenectomie is het risico op infectie het hoogste, maar het risico lijkt levenslang te blijven bestaan. Patiënten met een eerder doorgemaakte ernstige infectie hebben een verhoogd risico op recidief. Jongvolwassenen hebben een kleinere kans op problemen dan kinderen onder de 5 jaar en ouderen, doordat zij al een verworven immuniteit hebben en geen verminderde afweer als gevolg van immaturiteit of ouderdom hebben. Patiënten waarbij de milt gedeeltelijk is verwijderd hebben mogelijk een resterende immunocompetentie. Bij patiënten met sikkelcelanemie, miltinfarct en bestraling van de milt wordt de kans op functionele asplenie zeer groot geacht en wordt vaccinatie tegen meningokokken B aangeraden. Voor patiënten met andere onderliggende ziekten die een functionele asplenie kunnen veroorzaken wordt geadviseerd per geval te evalueren of vaccinatie nodig is.^[19]

Daarnaast noemt het RIVM dat patiënten met trauma waarbij open verbinding ontstaat tussen oro- en nasofarynx en meningen, maligniteiten, diabetes mellitus, chronisch obstructieve longziekten, nierinsufficiëntie, levercirrose en intraveneus druggebruik een verhoogd risico op ernstig verloop van meningokokkenziekte hebben en dat er aanwijzingen zijn dat meningokokkenziekte vaker voorkomt bij

personen met een immuunstoornis en/of een hiv-infectie.^[9, 4] De betreffende richtlijnen voor deze ziekten raden vaccinatie echter nog niet aan.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van 4CMenB (Bexsero®) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of hyposplenie/(functionele) asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte groep B vergeleken met geen vaccinatie?

2.1.1 PICO

Bij het opstellen van de PICO is rekening gehouden met het feit dat effectiviteitsstudies in de patiëntenpopulatie ethisch en uitvoeringstechnisch niet haalbaar zijn. De redenen hiervoor zijn dat de incidentie van invasieve meningokokkenziekte relatief laag is en dat het gaat om een relatief kleine groep patiënten ten opzichte van de benodigde studiepopulatie om een klinisch relevant verschil aan te tonen.^[7]

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Personen vanaf 2 maanden oud met een: - aangeboren complementdeficiëntie - verworven complementdeficiëntie door gebruik van eculizumab - (functionele) hypo-/asplenie
Interventie	4CMenB (Bexsero®)
Controle-interventie	Geen vaccinatie
Cruciale uitkomsten	Beschermende werkzaamheid en effectiviteit op basis van antilichaamrespons (immunogeniciteit), incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en percentage stakers vanwege ongunstige effecten.
Relevante follow-up duur	Bij voorkeur levenslang, maar minimaal 4-5 jaar gezien het risico op invasieve infectie het hoogste is bij kinderen jonger dan 5 jaar.
Studiedesign	Vergelijking vaccinatie van algemene- met patiëntenpopulatie en gebruiksgegevens in niet-gecontroleerde setting (real world).

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Beschermende werkzaamheid/effectiviteit tegen invasieve meningokokkenziekte B
Bescherming tegen invasieve meningokokkenziekte B wordt per individu bepaald aan de hand van de humaan serum bactericide activiteit (hSBA), dat de bactericide antilichaamrespons (immunogeniciteit) in serum voor de vier vaccin antigenen NadA, fHbp, NHBA en PorA1.4 meet. De hSBA is een geaccepteerde en valide surrogaat uitkomstmaat voor werkzaamheid van vaccins tegen meningokokken B. De door het vaccin geïnduceerde functionele bactericide antilichamen worden gemeten met een serum bactericide assay.^[25]

De titer van het hSBA moet minimaal vier keer verhoogd zijn na vaccinatie (titer \geq 1:4) voor elk van de vier vaccin antigenen voor voldoende bescherming tegen meningokokken B per individu.^[26] In een validatiestudie naar de hSBA assay is aangetoond dat indien een patiënt een gemeten hSBA titer van \geq 1:5 heeft, er met 95% betrouwbaarheid gesteld kan worden dat die patiënt voldoende immunogeniciteit heeft ontwikkeld (namelijk titer van \geq 1:4) op 1 maand na 3^e

vaccinatie.^[25] Dit pleit voor handhaving van een hSBA titer afkapwaarde van 1:5.

Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het percentage patiënten met ongunstige effecten graad 3-5.

Percentage stakeholders vanwege ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat het vaccinatieschema niet heeft afgerond vanwege ongunstige effecten.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in september 2019 een literatuursearch gedaan naar publicaties over 4CMenB of Bexsero® bij vaccinatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

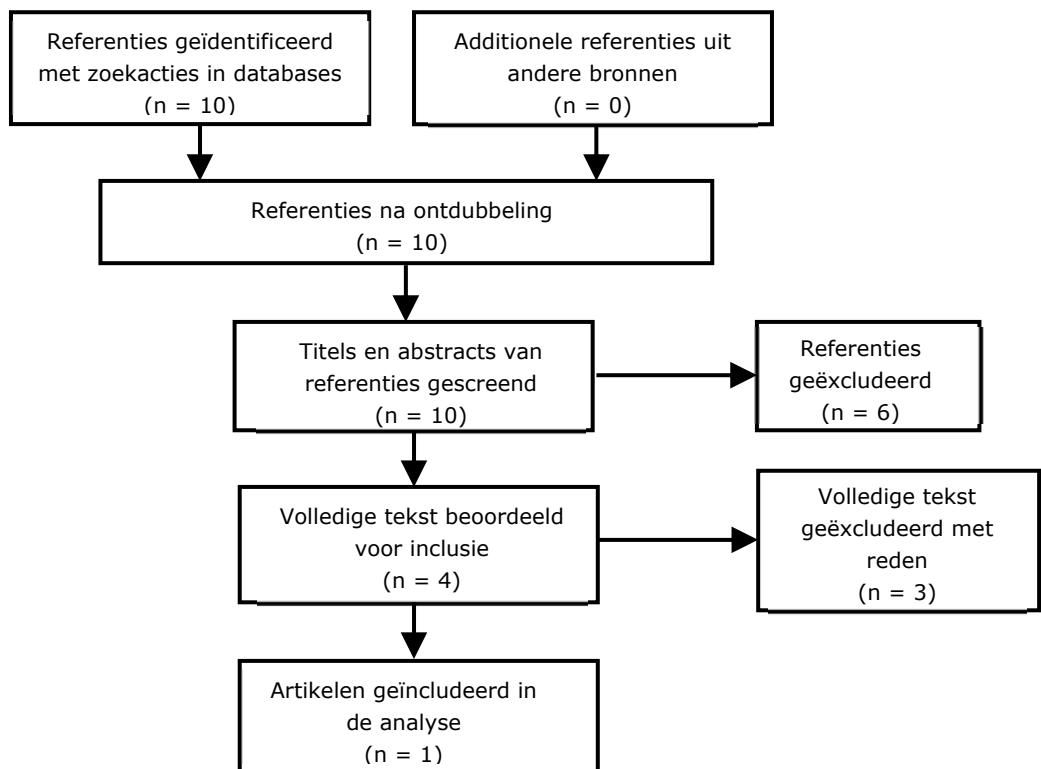
Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen: systematische reviews, RCTs, kwalitatief hoge observationele studies (inclusief gebruiksgegevens in de niet-gecontroleerde setting (real world)) die de werkzaamheid/effectiviteit en veiligheid van 4CMenB (Bexsero®) beschrijven.

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen: observationele studies die geen aanvullende informatie leverden en de kwaliteit van bewijs niet versterkten, artikelen zonder empirische of klinische data (zoals expert opinion en niet-systematische reviews), abstracts en niet-Engelstalige artikelen zijn geëxcludeerd.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in tien referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

Martinón-Torres et al. (2018) is een openlabel fase-3 studie waarbij de immunogeniciteit en reactogeniciteit van 4CMenB werd vergeleken bij kinderen en adolescenten van 2 t/m 17 jaar met complementdeficiënties (n=40) of (functionele) hypo-/asplenie (n=107) en op leeftijd gematchte gezonde deelnemers (n=85). Deelnemers hadden aangeboren complementdeficiënties (meesten op factor C3 en/of C4) of verworven complementdeficiënties door gebruik van eculizumab. Asplenie was bij de meeste deelnemers veroorzaakt door splenectomie (operatieve verwijdering en autosplenectomie ten gevolge van bijvoorbeeld sikkelcelanemie). De studie werd uitgevoerd in Italië, Polen, Rusland, Spanje en het VK.^[27] voorlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Beschermende werkzaamheid/effectiviteit tegen invasieve meningokokkenziekte B
Baseline bescherming tegen de antigenen fHbp, NadA en PorA1.4 was laag voor alle patiënten (0-12%). Het aantal seropositieven voor NHBA was hoog, 56% voor patiënten met complementdeficiëntie en respectievelijk 79% en 78% voor patiënten

met (functionele) hypo-/ asplenie en gezonde deelnemers.

Eén maand na de tweede vaccinatie waren de percentages van de personen met hSBA $\geq 1:5$ bij patiënten met complementdeficiënties of (functionele) hypo-/asplenie respectievelijk 87% en 97% voor antigeen fHbp, 95% en 100% voor antigeen NadA, 68% en 86% voor antigeen PorA P1.4, 73% en 94% voor antigeen NHBA. De respons van patiënten met complementdeficiënties en gezonde deelnemers was statistisch significant lager voor bescherming tegen de antigenen fHbp en NHBA, respectievelijk -10% (95%BI -24,6% tot -1,6%) en -26% (95%BI -42,0% tot -13,7%), zie tabel 2.

Tabel 2 Percentage patiënten (en 95% BI) met een exogene hSBA titer \geq 1:5.

Antigeen	Tijdpunt	Complementdeficiëntie n=39 ^a	Hypo-/ asplenie n=106 ^b	Gezond n=85
fHbp	Baseline	0 (0 tot 9)	7 (3 tot 13)	6 (2 tot 13)
	1 maand na 2e vaccinatie	87 (73 tot 96)	97 (92 tot 99)	98 (92 tot 100)
	Verskil met gezonde controlegroep 1 maand na 2 ^e vaccinatie	-10* (-25 tot -2)	-1 (-6 tot 6)	-
NadA	Baseline	0 (0-10)	12 (6 tot 20)	6 (2 tot 14)
	1 maand na 2e vaccinatie (%)	95 (82 tot 99)	100 (97 tot 100)	99 (94 tot 100)
	Verskil met gezonde controlegroep 1 maand na 2 ^e vaccinatie (%)	-4 (-16 tot 2)	-1 (-2 tot 7)	-
PorA 1.4	Baseline (%)	0 (0 tot 10)	4 (1 tot 10)	2 (0 tot 8)
	1 maand na 2e vaccinatie (%)	68 (51 tot 83)	86 (78 tot 92)	83 (74 tot 91)
	Verskil met gezonde controlegroep 1 maand na 2 ^e vaccinatie (%)	-15 (-32 tot 1)	3 (-8 tot 14)	-
NHBA	Baseline (%)	56 (38 tot 72)	79 (70 tot 87)	78 (68 tot 86)
	1 maand na 2e vaccinatie (%)	73 (56 tot 86)	94 (88 tot 98)	99 (94 tot 100)
	Verskil met gezonde controlegroep 1 maand na 2 ^e vaccinatie (%)	-26* (-42 tot -14)	-5 (-11 tot 1)	-

hSBA=human serum bactericidal antibody. BI=betrouwbaarheidsinterval. *Significant verschil. ^a=In het artikel staat dat er respectievelijk 40 en 107 patiënten zijn meegenomen in de full analysis, in beide groepen mist er dus 1 patiënt, de reden hiervoor is niet genoemd.

3.3.1

Overige overwegingen

Een maand na vaccinatie met 4CMenB treed immunogeniciteit op bij patiënten met complementdeficiënties en (functionele) hypo-/asplenie. De respons van patiënten met (functionele) hypo-/asplenie is vergelijkbaar met die van de controlegroep. Bij patiënten met complementdeficiënties is een lagere immunogeniciteit gevonden. Dat deze patiënten na vaccinatie nog risico op infectie hebben is beschreven in een aantal case studies, waarbij patiënten met eculizumab gebruik ondanks vaccinatie met 4CMenB een invasieve meningokokkenziekte ontwikkelden met septische shock of overlijden als gevolg.^[28-30] Of patiënten met eculizumab gebruik een groter risico op invasieve meningokokkenziekte hebben dan patiënten met aangeboren complementdeficiëntie na vaccinatie is vanwege het lage aantal geïncubeerde patiënten in de studie van Martínón-Torres et al. (2018) moeilijk te zeggen.

De gevonden bescherming bij gezonde individuen en patiënten met (functionele) hypo-/ asplenie, namelijk respectievelijk 83% en 86%, is vergelijkbaar met eerder gerapporteerde bescherming in de algemene populatie. In een meta-analyse uit 2018 in de algemene populatie werd op één maand na primaire vaccinatie een beschermingsgraad van $\geq 84\%$ (bij kinderen jonger dan 2 jaar voor alle vier antigenen) en $\geq 86\%$ (bij kinderen in de leeftijd van 11-17 jaar voor de antigenen fHbp, NadA en PorA1.4) gevonden.^[31] Een kleine studie in de volwassen populatie beschrijft een bescherming van 91-100% één maand na vaccinatie voor de antigenen fHbp, NadA en PorA1.4.^[32] De bescherming voor zuigelingen en volwassenen in de risicopopulatie is niet onderzocht.

De beschermduur op de langere termijn van 4CMenB in de risicopopulatie is onbekend. In de algemene populatie van kinderen jonger dan 2 jaar werd op 6 maanden tot 3 jaar na een booster dosis een bescherming van ongeveer 34% (stam PorA1.4) tot 94% (stam NadA) gevonden.^[31, 33] Bij kinderen in de leeftijd van 11-17 jaar hadden 1-2 jaar na vaccinatie nog 77% een voldoende hoge antistoftiter.^[31, 34] Deze percentages zijn gebaseerd op studies met grote heterogeniteit door verschillen in vaccinatieschema's en studiepoulaties en hadden voor sommige stammen een grote mate van onzekerheid.

Er zijn geen gegevens over effectiviteit in de risicopopulatie bekend. De effectiviteit en impact van 4CMenB in de algemene populatie kan worden bekeken aan de hand van gebruiksgegevens in het VK en Quebec, Canada. In het VK worden zuigelingen sinds 2015 ingeënt tegen meningokokken B. Na minimaal twee doses (vaccinatiegraad was 89%) is een effectiviteit van 83% (BI: 24-95) gevonden en de reductie van het aantal ziektegevallen geschat op 50% (er werden 37 ziektegevallen gemeld t.o.v. 74 in het jaar voor vaccinatie).^[35] In Canada is een reductie van 78% van de meningokokken B ziektegevallen gevonden.^[36] Zoals in de beoordeling van het Zorginstituut in 2018 al beschreven hangt de effectiviteit af van de circulerende meningokokken B stammen en kan men buitenlandse studies niet direct betrekken op Nederland. Ook is het aantal ziektegevallen klein in zowel het VK als Quebec (Canada), waardoor er onzekerheid bestaat over de daadwerkelijke impact.^[7]

3.4

Ongunstige effecten

Tabel 2 vat de meest voorkomende ongunstige effecten van 4CMenB samen, zoals beschreven in de SmPC, op basis van gerandomiseerd onderzoek bij personen vanaf 2 maanden oud, open-label studies en post-marketing rapportage.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn, zwelling, verharding en erytheem op van injectie, hoofdpijn, misselijkheid, myalgie en artralgie. Bij kinderen onder 2 jaar daarnaast koorts en prikkelbaarheid. Koorts is ook gemeld bij kinderen (vanaf 10 jaar) en volwassenen, maar de frequentie is onbekend. Er is geen toename waargenomen in de incidentie of ernst van bijwerkingen bij opeenvolgende doses in de vaccinatierreeks.^[32]

Tabel 2: Ongunstige effecten van 4CMenB zoals beschreven in de SmpC

	4CMenB Bij kinderen van 1-10 jaar	4CMenB Bij jongeren (oudere dan 10 jaar) en volwassenen
meest frequent	<p>Zeer vaak ($\geq 10\%$)</p> <p>koorts ($\geq 38^\circ\text{C}$) - verlies van eetlust - gevoeligheid op de injectieplaats (inclusief ernstige injectieplaatsgevoeligheid die leidt tot huilen als de geïnjecteerde ledemaat wordt bewogen) - pijnlijke gewrichten - huiduitslag (kinderen van 12 tot en met 23 maanden) (soms na booster) - slaperigheid - zich geïrriteerd voelen - ongewoon huilen - braken (soms na booster) - diarree - hoofdpijn</p> <p>Vaak (1-10%)</p> <p>huiduitslag (zuigelingen en kinderen van 2 tot en met 10 jaar)</p>	<p>Zeer vaak ($\geq 10\%$)</p> <p>pijn op de injectieplaats die leidt tot onvermogen om normale dagelijkse activiteiten uit te voeren - pijnlijke spieren en gewrichten - misselijkheid - algeheel gevoel van onwelbevinden - hoofdpijn</p>
ernstig	<p>Soms (0,1-1%): koorts ($\geq 40^\circ\text{C}$)</p> <p>Soms (0,1-1%): insulten (inclusief febriele insulten)</p> <p>Zelden (0,01-0,1%): ziekte van Kawasaki</p>	

Martinón-Torres et al. (2018) rapporteerde koorts ($\geq 38^\circ\text{C}$) na eerste/tweede dosis bij respectievelijk 17/17%, 11/11% en 31/8% van bij kinderen met complementdeficiënties, met (functionele) hypo-/ asplenie en gezonde deelnemers in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar. Bij kinderen van 6 t/m 17 jaar met complementdeficiënties hadden 18% koorts ($\geq 38^\circ\text{C}$) na de eerste dosis, en 4% na de tweede dosis. Bij alle andere kinderen van 6 t/m 17 jaar kwam koorts ($\geq 38^\circ\text{C}$) voor bij 3-4% na elke dosis.

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

In de studie van Martinón-Torres et al (2018) zijn geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten gemeld.

Percentage stakers vanwege ongunstige effecten

Binnen de groep (functionele) hypo-/asplenie patiënten ontvingen 3 patiënten (2,7%) geen tweede dosis 4CMenB vanwege bijwerkingen (n=1), bloed transfusie (n=1) of verlaten van de studie zonder bekende reden (lost to follow-up, n=1).

3.4.1

Overige overwegingen

4CMenB heeft over het algemeen een veilig bijwerkingenprofiel. Een nadeel is wel dat vaccinatie hoge koorts kan veroorzaken, vooral bij zuigelingen. In klinische studies kwam koorts na vaccinatie vaker voor wanneer 4CMenB tegelijkertijd werd toegediend met standaardvaccins, zoals DKTP-Hib-HepB, namelijk 69-79% versus 44-59% bij alleen toedienen. Wanneer alleen 4CMenB werd toegediend, kwam koorts bij zuigelingen even vaak voor als bij standaardzuigelingenvaccins die tijdens klinische studies werden toegediend. Profylactisch gebruik van paracetamol vermindert de incidentie en ernst van koorts zonder de immunogeniciteit te beïnvloeden van zowel 4CMenB als standaardvaccins. [32]

Paracetamolprofylaxe wordt in het VK geadviseerd bij vaccinatie van zuigelingen. Of dit advies wordt opgevolgd is onbekend. Wel werd een deel van het totale zorggebruik (<3%) onder jonge kinderen toegeschreven aan koorts veroorzaakt door 4CMenB, [37, 38] en bezocht 0,8% van de gevaccineerde kinderen een SEH om deze reden. [39-41] Sinds de invoering van vaccinatie met 4CMenB bij zuigelingen in het VK is er een toename van het aantal ziekenhuisopnames (jaarlijks 1400 meer), [42] en huisartsconsulten (jaarlijks 1800 meer) vanwege hoge koorts gezien. [37]

Het lijkt erop dat koorts niet alleen voorkomt bij zuigelingen maar ook bij kinderen boven de 10 jaar en volwassenen. In de SmPC wordt dit gemeld maar is de frequentie onbekend. Martinon Torres et al. 2018 vond koorts bij 3-18% van de kinderen in de leeftijd van 6 t/m 17 jaar. Een post marketing studie in Spanje vermeldde koorts bij 12,5% volwassenen met complementdeficiënties en (functionele) hypo-/asplenie. [43]

3.5

Ervaring

De ervaring met 4CMenB in Nederland is weergegeven in tabel 3. Sinds het vaccin op de markt is gekomen in oktober 2018 zijn er in totaal ongeveer 3.500 doses gedistribueerd.

Tabel 3: Ervaring met 4CMenB vergeleken met geen vaccinatie

	4CMenB
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

In andere omringende landen is er al meer ervaring met 4CMenB. Zo is het vaccin in het VK, Ierland, Italië en Litouwen opgenomen in het nationale vaccinatieprogramma voor kinderen jonger dan 2 jaar.^[21]

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid met andere vaccins.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de volgende vermelde hulpstoffen: natriumchloride, histidine, sucrose, water voor injectie.

Specifieke groepen

Personen met familiale complementdeficiënties en personen die behandelingen ondergaan die de terminale complementactivatie remmen (bijvoorbeeld eculizumab) hebben een hoger risico op een invasieve ziekte veroorzaakt door meningokokken B, zelfs als deze personen antilichamen ontwikkelen na vaccinatie met 4CMenB.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van 4CMenB bij personen ouder dan 50 jaar en beperkte gegevens bij patiënten met chronische medische aandoeningen.

Dit vaccin mag niet worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis die een contra-indicatie voor intramusculaire injectie vormt, tenzij het mogelijke voordeel duidelijk opweegt tegen het risico van toediening.

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik tijdens de zwangerschap. Informatie over de veiligheid van het vaccin voor vrouwen en hun kinderen tijdens de borstvoeding is niet beschikbaar. De baten-risicoverhouding moet worden onderzocht alvorens te besluiten tot immunisatie tijdens de borstvoeding.

Interacties

Gelijktijdig toedienen van 4CMenB met standaardvaccins verhoogt het risico op koorts, gevoeligheid op de injectieplaats, verandering in eetgewoonten en prikkelbaarheid. De immuunrespons van zowel 4CMenB als standaardvaccins wordt niet beïnvloed bij gelijktijdig toedienen.

Profylactisch gebruik van paracetamol vermindert de incidentie en ernst van koorts

zonder de immunogeniciteit te beïnvloeden van zowel 4CMenB als standaardvaccins.

Waarschuwingen en voorzorgen

Niet intravasculair injecteren. Bij gelijktijdige toediening met andere vaccins, moet 4CMenB op afzonderlijke injectieplaatsen worden toegediend.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van 4CMenB is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van 4CMenB vergeleken met geen vaccinatie

<i>4CMenB</i>	
Toedieningswijze	Intramusculair, bij kinderen jonger dan 2 jaar in de anterolaterale zijde van de dij en bij oudere kinderen en volwassenen in de deltaspier van de bovenarm. Toediening door een arts, verpleegkundige of vaccinatie specialist.
Toedieningsfrequentie	Volwassenen en kinderen ≥ 2 jaar: 2 doses van elk 0,5 ml met een interval van ten minste 1 maand. Overweeg een derde dosis (booster) bij blijvend blootstellingsrisico, op basis van officiële aanbevelingen. Kinderen 12–23 maanden: 3 doses van elk 0,5 ml waarvan de eerste 2 doses (primaire immunisatie) met een interval van ten minste 2 maanden; derde dosis (booster) 12–23 maanden na de tweede dosis. Kinderen 6–11 maanden: 3 doses van elk 0,5 ml waarvan de eerste 2 doses (primaire immunisatie) met een interval van ten minste 2 maanden; derde dosis (booster) in tweede levensjaar, ten minste 2 maanden na de tweede dosis. Kinderen 3–5 maanden: 3 doses van elk 0,5 ml waarvan de eerste 2 doses (primaire immunisatie) met een interval van ten minste 2 maanden; de derde dosis (booster) bij een leeftijd van 12–15 maanden oud, ten minste 6 maanden na de tweede dosis, uiterlijk op een leeftijd van 24 maanden. Kinderen 2–5 maanden: 4 doses van elk 0,5 ml waarvan de eerste 3 doses (primaire immunisatie) met een interval van ten minste 1 maand; de vierde dosis (booster) bij een leeftijd van 12–15 maanden oud, ten minste 6 maanden na de derde dosis, uiterlijk op een leeftijd van 24 maanden

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Invasieve meningokokkenziekte B is een zeer ernstige bacteriële infectie die zich uit in hersenvliesontsteking en/of sepsis en binnen 24-48 uur dodelijk kan zijn. Zelfs bij overleving van de ziekte, houdt ongeveer één derde van de patiënten levenslange restverschijnselen, zoals schade aan het gehoor en zicht, leer-, concentratie- en gedragsproblemen, amputatie van ledematen of epileptische insulten.

Patiënten met complementdeficiënties (inclusief gebruik eculizumab) of (functionele) hypo-/ asplenie hebben door hun verminderde afweer tegen gekapselde bacteriën zoals meningokokken B een aanzienlijk verhoogd risico op invasieve meningokokkenziekte ten opzichte van de algemene populatie. Vaccinatie van deze hoog-risicopatiënten valt daarom onder geïndiceerde preventie en komt daarmee in aanmerking voor vergoeding vanuit het GVS.

In 2018 concludeerde Zorginstituut Nederland dat 4CMenB voldoende bescherming biedt tegen invasieve meningokokkenziekte in de algemene populatie, op basis van in klinische trials gemeten antistofniveaus (immuunrespons) en gebruiksgegevens in de praktijk. In de huidige beoordeling werd de immuunrespons één maand na primaire vaccinatie met 4CMenB bij hoog-risicopatiënten vergeleken met de immuunrespons bij gezonde individuen in de leeftijd van 2 t/m 17 jaar. Patiënten met (functionele) hypo-/asplenie vertoonden een vergelijkbare bescherming als gezonde individuen, respectievelijk 86-100% en 83-100% hadden een voldoende hoge immuunrespons voor de vier vaccin antigenen. Bij patiënten met complementdeficiënties was de immuunrespons lager, namelijk 68-95%. Effectiviteitsstudies in de risicopopulatie zijn niet haalbaar. Gebruiksgegevens op populatieniveau in het VK tonen een effectieve bescherming van 83% (BI: 24-95%) en een 50% geschatte vermindering van het aantal ziektegevallen. In Canada werd een reductie van 78% van de meningokokken B ziektegevallen gevonden. Een vergelijkbare effectiviteit in de risicogroepen, met name patiënten met (functionele) hypo-/asplenie, is aannemelijk.

De ongunstige effecten van 4CMenB zijn acceptabel en vergelijkbaar in risicogroepen en de algemene populatie. 4CMenB kan hoge koorts veroorzaken bij zuigelingen, wat kan lijden tot medisch handelen of ziekenhuisopname, met name als het tegelijkertijd wordt toegediend met standaardvaccins. Wanneer 4CMenB alleen wordt toegediend lijkt koorts even vaak voor te komen als bij andere vaccins die inmiddels veelvuldig worden toegepast binnen het RVP. Koorts kan verminderd worden door profylactisch gebruik van paracetamol.

De ervaring met 4CMenB in Nederland is beperkt, maar ruim in andere Europese landen en Canada. In het VK, Ierland en Italië is 4CMenB al onderdeel van het nationale vaccinatieprogramma bij kinderen onder de 2 jaar. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn acceptabel. Gelijktijdig toedienen van 4CMenB met standaardvaccins in het RVP heeft geen invloed op de immunogeniciteit.

Vaccinatie tegen meningokokken B wordt in diverse richtlijnen aangeraden door het RIVM, de beroepsgroepen en de Advisory Committee Immunization Practices (ACIP) van het Centers for Disease Prevention and Control (CDC). In de SmPC van eculizumab (Soliris®) staat dat alle patiënten ten minste twee weken vóór toediening van Soliris® moeten worden gevaccineerd tenzij het risico van een uitstel van behandeling met Soliris® zwaarder weegt dan de risico's van een

meningokokkeninfectie. 4CMenB is momenteel het enige beschikbare vaccin dat geïndiceerd is bij zuigelingen (vanaf 2 jaar) en jonge kinderen, de meest kwetsbare leeftijdsgroep voor invasieve meningokokkenziekte B.

4.2

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie (inclusief gebruik eculizumab) of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B het 4 componenten meningokokken B vaccin een meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie. 4CMenB voldoet hiermee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling.

5.2 Nieuw advies

Vaccinatie tegen meningokokken B wordt geadviseerd bij individuen met aangeboren complementdeficiëntie, verworven complementdeficiëntie door gebruik van eculizumab of (functionele) hypo-/ asplenie. Deze personen hebben door hun verminderde afweer tegen gekapselde bacteriën zoals meningokokken B een aanzienlijk verhoogd risico op invasieve meningokokkenziekte ten opzichte van de algemene populatie.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2019 met de volgende zoektermen:

```
"complement system proteins"[MeSH Terms] OR ("complement"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "proteins"[All Fields]) OR "complement system proteins"[All Fields] OR "complement"[All Fields] AND deficit[All Fields] OR ("complement system proteins"[MeSH Terms] OR ("complement"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "proteins"[All Fields]) OR "complement system proteins"[All Fields] OR "complement"[All Fields] AND ("deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields])) OR (asplenia[All Fields] OR ("splenectomy"[MeSH Terms] OR "splenectomy"[All Fields]) OR (("spleen"[MeSH Terms] OR "spleen"[All Fields] OR "splenic"[All Fields]) AND ("physiopathology"[Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "dysfunction"[All Fields])) OR hyposplenia[All Fields] OR hyposplenism[All Fields])) OR ("eculizumab"[Supplementary Concept] OR "eculizumab"[All Fields]) AND (("4CMenB vaccine"[Supplementary Concept] OR "4CMenB vaccine"[All Fields] OR "bexsero"[All Fields]) OR 4CMenB[All Fields])
```


Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Martinón-Torres, 2018	Open-label fase 3b studie, 1 maand na laatste vaccinatie.	239	Kinderen met complementdeficiëntie (n=40, waarvan 9 door gebruik eculizumab), hypo-/ asplenie (n=112, waarvan 9 door aangeboren afwijking, 8 met functionele asplenie, 96 door splenectomie), gezond (n=87) in de leeftijd van 2 tot 17 jaar (gemiddeld 10,3 ± 4,1 jaar).	Interventie: 2 doses Bexsero® (op tijdstip 0 en 2 maanden) in kinderen met complement deficiëntie of hypo-/asplenie. Controle: 2 doses Bexsero® (op tijdstip 0 en 2 maanden) in op leeftijd gematchte gezonde kinderen.	<u>Immunogeniciteit</u> Percentage patiënten met: (1) exogene hSBA titer met $\geq 1:5$ voor de 4 vaccin antigenen <u>Reactogeniciteit</u> Systemische en lokale bijwerkingen 1 week na vaccinatie, serious adverse events.	De studie is uitgevoerd in Europa (Italië, Spanje, Polen, Verenigd Koninkrijk, Rusland).

hSBA = human complement serum bactericidal activity. fHbp = factor H binding protein, NadA = Neisserial adhesion A, Por = Porin, NHBA = Neisserial heparin binding antigen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door N. meningitidis groep B | 27 november 2019

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Hellenbrand, 2015 ^[44]	Overzichtsartikel, levert geen aanvullende data.
Fernandez-Prada, 2016 ^[43]	Observationele studie over ongunstige effecten die kwaliteit van bewijs niet versterkt.
Crum-Cianflone, 2016 ^[45]	Overzichtsartikel, levert geen aanvullende informatie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door N. meningitidis groep B | 27 november 2019

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[32]	2019	Samenvatting van de productkenmerken 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®)
EMA / CBG ^[25]	2012-2019	European Public Assessment Report (EPAR) 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®)
RIVM LCI ^[19]	2018	Asplenie Richtlijn (functionele hypo- en asplenie)
RIVM LCI I ^[9]	2019	Meningokokken- meningitis en sepsis richtlijn
RIVM LCI ^[4]	2019	Meningokokken B-vaccinatie richtlijn
RIVM LCI ^[23]	2019	Vaccinatie van patiënten met chronisch inflammatoire aandoeningen
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde ^[12]	2014	Werkboek kinderimmunologie
ACIP Advisory Committee immunization practices (adviesorgaan vaccinaties CDC) ^[22]	2015	Meningococcal ACIP vaccination recommendations – gebruik serogroep B meningokokken (MenB) vaccinaties in personen onder 10 jaar met een verhoogd risico voor invasieve meningokokkenziekte

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door N. meningitidis groep B | 27 november 2019

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Complementdeficiëntie n=40	Hypo-/ asplenie n=112	Gezond n=87	Totaal n=239
Subcategorie (type (n))	Eculizumab (9) TCC - C7 (2) TCC - C5 (1) TCC - C6 (1) Factor H (1) Factor I (4) Factor C1 (2) Factor C2 (5) Factor C3 en/of C4 (14) Anders (1)	Aangeboren (8) Functioneel (8) Splenectomie (96)	-	-
Leeftijd (gemiddelde (±SD))	8,5 (4,4)	11,1 (3,7)	10,2 (4,1)	10,3 (4,1)
Vrouw (n (%))	17 (43)	46 (41)	44 (51)	107 (45)
Land van studieinclusie (n (%))				
- Italië	7 (18)	14 (13)	12 (14)	33 (14)
- Polen	8 (20)	29 (26)	20 (23)	57 (24)
- Rusland	4 (10)	24 (21)	17 (20)	45 (19)
- Spanje	13 (33)	29 (26)	24 (28)	66 (28)
- Verenigd Koninkrijk	8 (20)	16 (14)	14 (16)	38 (16)
Ras (n (%))				
- Aziatisch	1 (3)	0	1 (1)	2 (1)
- Zwart	0	4 (4)	1 (1)	5 (2)
- Blank	36 (90)	105 (94)	84 (97)	225 (94)
- Overig	3 (8)	3 (3)	1 (1)	7 (3)
Patiënten met hSBA titer ≥ 1:5 (% (95% BI)) voor streng:				
- H44/76 (fHbp)	0 (0-9)	7 (3-13)	6 (2-13)	-
- 5/99 (NadA)	0 (0-10)	12 (6-20)	6 (2-14)	-
- NZ98/254 (PorA 1.4)	0 (0-10)	4(1-10)	2 (0-8)	-

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport 4 componenten meningokokken B vaccin (Bexsero®) voor actieve immunisatie van patiënten met complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door N. meningitidis groep B | 27 november 2019

-M10713 (NHBA)	56 (38-72)	79 (70-87)	78 (68-86)	-
----------------	------------	------------	------------	---

TCC = terminal complement complex. hSBA = humaan serum bactericide activiteit. BI = betrouwbaarheidsinterval.

Literatuur

1. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 416-25.
2. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent Neisseria meningitidis W Strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 309-11.
3. Harris SL, Zhu D, Murphy E, et al. Preclinical evidence for the potential of a bivalent fHBP vaccine to prevent Neisseria meningitidis Serogroup C Disease. *Hum Vaccin* 2011; 7 Suppl: 68-74.
4. RIVM. Meningokokken B-vaccinatie. 2019. Geraadpleegd via <https://www.rivm.nl/meningokokken/meningokokken-b-vaccinatie>.
5. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen meningokokken. 2018. Geraadpleegd via <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/12/19/vaccinatie-tegen-meningokokken>.
6. Zorginstituut Nederland. Van preventie verzekerd. 2007. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2007/07/16/van-preventie-verzekerd>.
7. Zorginstituut Nederland. Oordeel Zorginstituut over (kosten)effectiviteit meningokokkenvaccins. 2018. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/12/17/advies-meningokokkenvaccins-b-menb-en-acwy-menacwy>.
8. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 853-61.
9. RIVM. Meningokokken-meningitis en -sepsis Richtlijn. 2019. Geraadpleegd via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-meningitis-en-sepsis>.
10. RIVM. De onderbouwing van het RVP en de wijzigingen. Geraadpleegd via <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/3-onderbouwing-van-rvp-en-wijzigingen>.
11. RIVM. Meningokokken. 2019. Geraadpleegd via <https://www.rivm.nl/meningokokken>.
12. Sectie Pediatrische Infectieziekten en Immunologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Werkboek kinderimmunologie. 2014. Geraadpleegd via <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Werkboeken/Kinderimmunologie>.
13. Lewis LA and Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* 2014; 5: 98-126.
14. Statline. Geboorte; kerncijfers. Geraadpleegd via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table?fromstatweb>.
15. Statline. Bevolking; kerncijfers. Geraadpleegd via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37296ned/table?fromstatweb>.
16. Farmacotherapeutisch kompas. Eculizumab. Geraadpleegd via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/eculizumab>.
17. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij behandeling van aHUS-patiënten. 2016. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/11/21/pakketadvies-eculizumab-soliris-bij-behandeling-van-ahus-patienten>.
18. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij paroxismale nachtelijke hemoglobinerie (PNH) - herbeoordeling. 2017. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/06/09/pakketadvies-eculizumab-soliris-bij-pnh---herbeoordeling>.
19. RIVM. Asplenie Richtlijn - (functionele) hypo- en asplenie. 2018. Geraadpleegd via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>.

20. Zorginstituut Nederland en Gezondheidsraad. Gezamenlijke oplegnotitie vaccinatie tegen meningokokken. 2018. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/12/17/advies-meningokokkenvaccins-b-menb-en-acwy-menacwy>.
21. ECDC. Vaccine Scheduler. Meningococcal Disease: Recommended vaccinations. 2019. Geraadpleegd via <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1>.
22. ACIP. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2015.
23. RIVM. Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen. 2019. Geraadpleegd via <https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2019-07/Vaccinatie%20bij%20chronisch%20inflammatoire%20aandoeningen%20juli%202019.pdf>.
24. EMA. SMPC Soliris (eculizumab). 2019. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_en.pdf.
25. EMA. EPAR. Bexsero. Geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bexsero>.
26. Borrow R, Balmer P and Miller E. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity. *Vaccine* 2005; 23: 2222-7.
27. Martinon-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. *Pediatrics* 2018; 142.
28. Hernando Real S, Vega Castano S and Pajares Garcia R. Meningococemia in vaccinated patient under treatment with eculizumab. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35: 200-1.
29. Reher D, Fuhrmann V, Kluge S, et al. A rare case of septic shock due to *Neisseria meningitidis* serogroup B infection despite prior vaccination in a young adult with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Vaccine* 2018; 36: 2507-9.
30. Nolfi-Donagan D, Konar M, Vianzon V, et al. Fatal Nongroupable *Neisseria meningitidis* Disease in Vaccinated Patient Receiving Eculizumab. *Emerg Infect Dis* 2018; 24.
31. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 461-72.
32. EMA. SmPC Bexsero. 2019. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_nl.pdf.
33. Martinon-Torres F, Carmona Martinez A, Simko R, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *J Infect* 2018; 76: 258-69.
34. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 2304-10.
35. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016; 388: 2775-82.
36. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1263-7.
37. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, et al. Estimating primary care attendance

rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine* 2018; 36: 565-71.

38. Ladhani SN and Riordan A. The yin and yang of fever after meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child* 2017; 102: 881-2.

39. Kapur S, Bourke T, Maney JA, et al. Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. *Arch Dis Child* 2017; 102: 899-902.

40. Lamoudi M, Baxter F, Bilkhu A, et al. 4CMenB and post-immunisation fever: an emerging hot topic. *Arch Dis Child* 2018; 103: 1002-3.

41. Nainani V, Galal U, Buttery J, et al. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Arch Dis Child* 2017.

42. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, et al. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child* 2017; 102: 894-8.

43. Fernandez-Prada M, Martinez-Ortega C, Hidalgo-Pena L, et al. Adverse reactions associated with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in adults in special situations. *Farm Hosp* 2018; 42: 191-6.

44. Hellenbrand W, Koch J, Harder T, et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease.

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2015; 58: 1314-43.

45. Crum-Cianflone N and Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 89-112.

Budget impact analyse van 4CMenB
(Bexsero®) voor de indicatie vaccinatie van
patiënten met een complementdeficiëntie of
(functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve
meningokokkenziekte veroorzaakt door
Neisseria meningitidis groep B

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 27 november 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017057621
Volgnummer	2019035526
Contactpersoon	Mevr. dr. J.M. (Annemieke) van der Waal, plaatsvervangend secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	F. Coerts
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie
Fabrikant	GSK

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—9
3	Budget impact analyse—11
3.1	Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als 4CMenB (Bexsero®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Dit middel kan worden ingezet voor de actieve immunisatie van patiënten gediagnosticeerd met (functionele) hypo-/asplenie of complementdeficiëntie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

4CMenB (Bexsero®) is geregistreerd voor 'de actieve immunisatie van personen van 2 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B'.¹ In 2018 heeft de Gezondheidsraad gezamenlijk met het Zorginstituut opname van meningokokken B vaccinatie in het rijksvaccinatieprogramma beoordeeld. Het advies was om vooralsnog meningokokken B vaccinatie niet op te nemen in het rijksvaccinatieprogramma. Wel werd geadviseerd om een aanvraag in te dienen voor de risicogroepen: patiënten gediagnosticeerd met (functionele) hypo-/asplenie of complementdeficiëntie. Deze budget impact analyse zal dan ook de budget impact beoordelen wanneer 4CMenB (Bexsero®) opgenomen wordt op lijst 1B van de Zorgverzekeringswet voor patiënten gediagnosticeerd met (functionele) hypo-/asplenie of complementdeficiëntie.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Meningokokken infectie wordt veroorzaakt door de bacterie *Neisseria meningitidis*, een aerobe gram-negatieve diplokok. Op basis van de polysachariden in het kapsel van de bacterie onderscheidt men twaalf serogroepen waarvan in Nederland op dit moment voornamelijk B en W, en in mindere mate Y, ziekte veroorzaken. Verder komen ook de serogroepen A, C, X, Z en 29E voor. Vaccinatie tegen meningokokken A, C, W en Y is sinds 1 mei 2018 opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma. Hoewel iedere persoon risico loopt op meningokokkenziekte zijn er een aantal risicogroepen geïdentificeerd die een verhoogd risico hebben op meningokokkenziekte. Dit betreft individuen met bijvoorbeeld een (functionele) hypo-/asplenie, of complementdeficiëntie.

Meningokokkose of meningokokkenziekte is een verzamelnaam voor systemische infectie door *Neisseria meningitidis* met een klinisch beeld van een meningitis en/of een sepsis. Het betreft een spectrum aan symptomen, welke samen of geïsoleerd voor kunnen komen. Zelfs bij snelle en adequate behandeling overlijdt 5 tot 10% van de patiënten met meningitis. Bij sepsis is de case fatality rate 20-50% binnen 24 uur, ondanks adequate, vroege behandeling.²

In 2018 werd 36% van alle gevallen van meningokokkenziekte veroorzaakt door meningokokken B. Net zoals in voorgaande jaren betrof de meeste meningokokken B-ziektegevallen kinderen jonger dan 5 jaar. In de afgelopen jaren overleden 2 tot 5 mensen per jaar aan meningokokken B.²

Bexsero® is een multicomponent eiwitvaccin met vier antigenen (NHBA, NadA, fHbp en PorA P1.4) die voorkomen op de oppervlakte van *Neisseria meningitidis*

serogroep B bacteriën. Immunisatie met Bexsero® is bedoeld om de aanmaak te stimuleren van bactericide antilichamen die de vier oppervlakteantigenen herkennen en vervolgens de bacterie opruimen.²

Actieve immunisatie met 4CMenB (Bexsero®) zou voor de eerder genoemde risicogroepen het risico op invasieve meningokokkenziekte verminderen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Complementdeficiëntie

Complementdeficiëntie kan aangeboren of verkregen zijn. Aangeboren deficiënties van C3, factor D, properdin, fH, factor 1, en C5 tot en met C9 zijn sterk geassocieerd met een verhoogd risico op meningokokken infecties.³ Bij de andere vormen van complementdeficiëntie is het nog onduidelijk of er een verhoogd risico is. Aangeboren deficiënties komen gemiddeld in 0,03% van de populatie voor.³ Uitgaande van de geboortecijfers van 2017 (169.836) komen er jaarlijks 51 patiënten bij.⁴ Uitgaande van de totale bevolking in 2017 (17.081.507) is er een prevalentie van 5.124 patiënten.⁵

Bij het gebruik van eculizumab is de kans op meningokokken infectie verhoogd omdat eculizumab C5 van het complement systeem bindt. Eculizumab wordt in Nederland gebruikt bij paroxysmale nachtelijke hemoglobulinurie (72 patiënten in behandeling en jaarlijks 10 incidenten) en bij het atypisch hemolytisch uremisch syndroom (70 patiënten in behandeling en jaarlijks 20 incidenten), resulterend in een maximum van 142 prevalentie patiënten en jaarlijks 30 incidenten patiënten die in aanmerking komen voor vaccinatie.

Het is onduidelijk of 4CMenB vaccinatie ook helpt bij verkregen complementdeficiëntie.² Verkregen complementdeficiëntie wordt door een breed scala aan aandoeningen veroorzaakt; bijvoorbeeld leverdysfunctie en auto-immuun ziektes. Exacte cijfers over de incidentie en prevalentie van verkregen complementdeficiëntie ontbreken, wel is bekend dat deze vaker voorkomen dan aangeboren deficiënties. Vanwege het ontbreken van cijfers over het aantal patiënten met verkregen complementdeficiëntie en ook de onduidelijkheid of het resulteert in een verhoogde kans op meningokokken B infectie is besloten deze patiëntengroep niet mee te nemen in de budget impact analyse.

(Functionele) hypo-/asplenie

Jaarlijks ondergaan ongeveer 1.000 patiënten een splenectomie resulterend in asplenie.⁶ Er is een aantal aandoeningen die in zeldzame gevallen ook hyposplenie of asplenie kunnen veroorzaken. In de LCI richtlijnen staat dat van deze aandoeningen vaccinatie alleen aanbevolen wordt bij sikkelcelziekte, bestraling van de milt en miltinfarct.⁶ De incidentie van deze patiënten wordt door de fabrikant geschat op 70. Dit brengt het aantal incidenten patiënten op 1.070. Deze patiënten hebben de eerste twee jaar een 20 tot 30 keer hogere kans op infecties onder andere door meningokokken. Vanwege de sterk verhoogde kans in de eerste twee jaar verwacht het Zorginstituut dat er een inhaal vaccinatie plaats zal vinden van 2.000 splenectomie patiënten. Patiënten die langer dan twee jaar geleden een splenectomie hebben gehad zullen niet gevaccineerd worden. De verwachting is dat deze patiënten niet meer onder controle staan van een medisch specialist en niet actief opgespoord gaan worden.

In Nederland leven ongeveer 1.000 patiënten met sikkelcelziekte.⁷ Als gevolg van multipele kleine infarcten van de milt heeft een groot deel van deze groep een (functionele) asplenie. Het Zorginstituut verwacht dat voor deze groep patiënten een inhaal vaccinatie plaats zal vinden.

Er is ook een bredere groep patiënten waarbij mogelijk sprake is van (functionele) asplenie en waarbij op individuele basis vaccinatie is geïndiceerd (bijvoorbeeld graft

versus host disease, stamcel transplantatie, inflammatory bowel disease en coeliakie). Het Zorginstituut verwacht dat het aantal patiënten dat daadwerkelijk gevaccineerd zal gaan worden, beperkt zal zijn en heeft er daarom voor gekozen dit niet mee te nemen in de budget impact analyse.

Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt

Dit brengt het totaal aantal jaarlijks incidente patiënten die in aanmerking komen voor vaccinatie met 4CMenB op 1.151 (1.000 + 70 + 51 + 30). De totale prevalentie groep die in aanmerking komt bestaat uit 5.266 (5.124 + 142) patiënten. Ook is er een groep van 3.000 patiënten die in aanmerking komen voor inhaal vaccinatie (2.000 splenectomie patiënten en 1.000 sikkelcelziekte patiënten).

Marktpenetratie

In deze BIA zijn marktpenetratie en vaccinatiegraad onderling vervangbaar. Omdat het percentage incidente en prevalentie patiënten wat gevaccineerd gaat worden tegen meningokokken B onduidelijk is zullen er twee scenario's gepresenteerd worden.

In het realistische scenario wordt verwacht dat 90% van de incidente patiënten gevaccineerd gaat worden tegen meningokokken B, conform de vaccinatiegraad van het rijksvaccinatieprogramma. De inhaal vaccinatie bij de 3.000 patiënten zal verdeeld worden over drie jaar, waarbij jaarlijks 30% gevaccineerd wordt zodat na drie jaar de vaccinatiegraad van 90% behaald wordt. Het percentage wat gevaccineerd zal worden in de prevalentie groep is onduidelijk. Wij gaan er vanuit dat jaarlijks 10% van de prevalentie populatie gevaccineerd zal worden. Voor een overzicht van de jaarlijkse patiëntaantallen voor dit scenario zie tabel 1.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor vaccinatie met 4CMenB.

Scenario 1	Incident	Prevalent	Incident vaccinatiegraad	Prevalent vaccinatiegraad	Aantal vaccinatie incident	Aantal vaccinatie prevalent
Complementdeficiëntie						
Aangeboren	51	5.124	90%	10%	46	512
Eculizumab	30	142	90%	10%	27	14
(Functionele) hypo-/asplenie						
Splenectomie	1.000	-	90%	-	900	-
Andere oorzaak	70	-	90%	-	63	-
Inhaal vaccinatie	-	3.000	-	30%	-	900
Totaal	1.151	8.266	-	-	1.036	1.426

In het maximale scenario wordt verwacht dat 100% van de incidente patiënten gevaccineerd gaat worden. De inhaal vaccinatie bij de 3.000 patiënten zal verdeeld worden over drie jaar, waarbij jaarlijks 33,3% gevaccineerd wordt zodat na drie jaar 100% gevaccineerd is. De prevalentie populatie zal over een periode van drie jaar volledig gevaccineerd worden, waarbij jaarlijks 33,3% gevaccineerd wordt. Voor een overzicht van de jaarlijkse patiënt aantallen voor dit maximale scenario zie tabel 2. Na drie jaar zal de gehele prevalentie populatie gevaccineerd zijn.

Tabel 2. Het maximaal geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor vaccinatie met 4CMenB.

Scenario 1	Incident	Prevalent	Incident vaccinatiegraad	Prevalent vaccinatiegraad	Aantal vaccinatie incident	Aantal vaccinatie prevalent
Complementdeficiëntie						
Aangeboren	51	5.124	100%	33,3%	51	1.708
Eculizumab	30	142	100%	33,3%	30	47
(Functionele) hypo-/asplenie						
Splenectomie	1.000	-	100%	-	1.000	-
Andere oorzaak	70	-	100%	-	70	-
Inhaal vaccinatie	-	3.000	-	33,3%	-	1000
Totaal	1.151	8.266	-	-	1.151	2.755

Indicatieverbreding/off-label gebruik

Het is mogelijk dat er in de toekomst indicatieverbreding zal plaatsvinden richting andere risicogroepen.

2.2 Substitutie

Op het moment is er geen alternatief voor meningokokken B vaccinatie beschikbaar in Nederland. Wel is het mogelijk dat door het vaccineren van de risicogroepen minder patiënten behandeld hoeven te worden voor een meningokokken B infectie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Het 4CMenB vaccin kost €78,49 (excl. BTW) per dosis. Er wordt uitgegaan van een behandelingschema met drie doses per patiënt, twee maal een initiële doses en één booster dosis. Voor deze budget impact analyse gaan we ervanuit dat alle doseringen in hetzelfde jaar gegeven worden. Dit brengt de totale kosten per patiënt op €235,47. Mogelijk is dit een overschatting omdat niet iedereen de booster dosis zal krijgen. De lange termijn bescherming van 4CMenB is onbekend, maar verwacht wordt dat patiënten niet extra gevaccineerd hoeven te worden in de drie jaar die deze budget impact analyse omvat. Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw en er is geen rekening gehouden met het eigen risico.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De marktpenetratie is gelijk aan de dekkingsgraad van het rijksvaccinatieprogramma (90%).
- De incidentie en prevalentie blijven gelijk gedurende de drie jaar van de budget impact, waardoor ook de jaarlijkse kosten gelijk blijven.
- Er zal een inhaal vaccinatie campagne plaatsvinden voor de 2000 patiënten die in de voorgaande twee jaar een splenectomie hebben gehad.
- Patiënten die langer dan twee jaar geleden een splenectomie hebben gehad worden niet gevaccineerd.
- In een realistisch scenario wordt jaarlijks 90% van de incidentie populatie gevaccineerd en 10% van de prevalentie populatie. Ook zal over een periode van drie jaar inhaal vaccinatie plaatsvinden bij 3.000 patiënten, waarbij jaarlijks 30% gevaccineerd wordt.
- In een maximaal scenario wordt jaarlijks 100% van de incidentie populatie gevaccineerd en 33,3% van de prevalentie populatie. Ook zal over een periode van drie jaar inhaal vaccinatie plaatsvinden bij 3.000 patiënten, waarbij jaarlijks 33,3% gevaccineerd wordt.

- In deze BIA zijn marktpenetratie en vaccinatiegraad onderling vervangbaar.
- Alle drie doseringen worden in hetzelfde jaar gegeven.

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer 4CMenB aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de indicatie vaccinatie van patiënten met een complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van 4CMenB aan het behandelarsenaal voor de actieve immunisatie van patiënten met een complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B.

Scenario 1, realistisch scenario			
	Vaccinatiegraad	Aantal patiënten	Jaarlijkse kosten
Incident	90%	1.036	€243.947
Prevalent	10%	526	€123.857
Inhaal vaccinatie	30%	900	€211.923
Totaal	-	2.462	€579.727
Scenario 2, maximaal scenario			
Incident	100%	1.151	€271.026
Prevalent	33,3%	1.755	€413.250
Inhaal vaccinatie	33,3%	1000	€235.470
Totaal	-	3.906	€919.746

4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, doseringen, marktpenetratie, therapietrouw etc. zal opname op lijst 1B van het GVS van 4CMenB (Bexsero®) voor de actieve immunisatie van patiënten met een complementdeficiëntie of (functionele) hypo-/asplenie tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €580 tot €920 duizend. In het maximale scenario zal na drie jaar de gehele prevalentie populatie gevaccineerd zijn, waarna jaarlijks alleen nog de incidente patiënten gevaccineerd hoeven worden.

De kosten voor het vaccineren van enkel de incidente patiënten gaat gepaard met jaarlijkse meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €244 tot maximaal €271 duizend.

Hierbij bestaat onzekerheid over de patiënten aantallen en over de waarschijnlijkheid dat prevalentie patiënten gevaccineerd gaan worden.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 november 2019.

5 Referenties

1. European Medication Association. Summary of product characteristics Bexsero. 2019.
2. Meningokokken-meningitis en –sepsis. LCI Richtlijn. Beschikbaar via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-meningitis-en-sepsis>. Geraadpleegd 2019 juli 15.
3. Lewis LA & Ram S. Meningococcal disease and the complement system. Virulence 2014; 5(1); 98-126.
4. Geboorte; kerncijfers. Statline. Beschikbaar via: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table?fromstatweb>. Geraadpleegd 2019 juli 12.
5. Bevolking; kerncijfers. Statline. Beschikbaar via: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37296ned/table?fromstatweb>. Geraadpleegd 2019 juli 12.
6. RIVM L-. LCI Asplenie Richtlijn. In: RIVM, editor. 2018.
7. NVK werkboek kinderhematologie. Beschikbaar via: <https://www.hematologienederland.nl/sikkelcelziekte-0>. Geraadpleegd 2019 november 15.