

Mini-MTV vedr. meningokok C-vaccination

Mini-MTV vedr. meningokok C-vaccination

© Sundhedsstyrelsen, 2013.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: meningokokker, meningitis, meningokokkvaccination, vaccination, børnevaccination, børnevaccinationsprogram

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.0

Versionsdato: 20. september 2013

Format: pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, oktober 2013.

Elektronisk ISBN: 978-87-7104-520-8

Indhold

1	Introduktion og baggrund	8
1.1	Hvem er forslagsstiller	8
1.2	Hvad er betegnelsen for den medicinske teknologi	8
1.3	Hvilke parter er medinddraget i beskrivelsen af forslaget	9
2	Metode	10
3	Sygdomsbeskrivelse	11
3.1	Beskrivelse af meningokoksygdom, inkl. sygdomsforløb, symptomer, smitteforhold	11
3.2	Epidemiologi, inkl. sygdomslokalisering, morbiditet, mortalitet, subtyper, case fatality, sequelae	12
3.2.1	Epidemiologisk overvågning af meningokoksygdom i Danmark	12
3.2.2	Senfølger og død efter meningokoksygdom	16
4	Teknologi	20
4.1	På hvilken måde er forslaget nyt i forhold til gængs praksis	20
4.2	Hvilke godkendte vacciner findes mod meningokok	20
4.2.1	Vedr. vaccination mod gruppe B meningokokker	21
4.3	Indikation, kontraindikation, interaktion med andre vacciner, administration og antal doser	21
4.4	Hvad er de forskellige vacciners effekt i kontrollerede forsøg	24
4.5	Effekt af de monovalente meningokok C vacciner	24
4.5.1	Flokimmunitet	25
4.6	Effekt af de tetravalente meningokokvacciner Nimenrix og Menveo	27
4.7	Konklusion vedrørende effekt	28
4.8	Er der risici, bivirkninger eller andre uønskede effekter af meningokokvaccination	29
4.9	Samtidig administration af en monovalent meningokokvaccine og HPV-vaccine	30
4.10	Er forslaget anbefalet af WHO, CDC, ECDC	30
5	Organisation	31
5.1	Hvilke modeller for indførelse i børnevaccinationsprogrammet er relevante	31
5.2	Europæiske erfaringer med meningokokvaccination i børnevaccinationsprogrammer	31
5.2.1	Hvilke lande har indført meningokokvaccination	31
5.2.2	Erfaringer fra UK, Holland, Tyskland m.v.	32
5.3	Er der behov for et catch-up program	34
5.3.1	Muligheder for organisering af catch-up program	35
5.4	Scenarier for indførelse i børnevaccinationsprogrammet	36
5.4.1	Vaccination i 0-3 års alderen (Program A)	36
5.4.2	Vaccination i 12 års alderen (Program B)	37
5.4.3	Catch-up-program (Program C)	37
5.5	Hvilke dele af sundhedsvæsenet påvirkes af forslaget og hvordan	38
5.6	Har forslaget konsekvenser for personalet hvad angår information og uddannelse	38
5.7	Kan forslaget rummes i de nuværende rammer	38
5.8	Tilgængelighed af vaccine	38
5.9	Hvor hurtigt kan forslaget iværksættes efter beslutning	39
6	Borger-/patientperspektivet	40

6.1	Hvad er danske forældres holdninger til indførelse af meningokokvaccination i børneprogrammet	40
6.1.1	Forældres generelle holdning til børnevaccinationsprogrammet	40
6.1.2	Særligt vedrørende meningokok C	40
6.1.3	Information til forældre	41
6.2	Medfører forslaget særlige etiske eller psykologiske overvejelser	41
7	Økonomi	43
7.1	Opstartsudgifter	43
7.2	Driftsomkostninger	43
7.2.1	Pris for vaccine	43
7.2.2	Vaccinationsprogram	44
7.2.3	Dækningsgrad	44
7.2.4	Kohorten	44
7.2.5	Aktivitetmæssige konsekvenser (lægebesøg)	45
7.3	Samlede udgifter	46
7.3.1	Samlede udgifter ved indførelse af den monovalente vaccine	46
7.3.2	Samlede udgifter ved indførelse af monovalent vaccine i barneårene og tetravalente vaccine i ungdomsårene	48
7.4	Effekt af vaccination mod meningokoksygdom	49
7.4.1	Effekt ved indførelse af den monovalente vaccine	49
7.4.2	Effekt ved indførelse af monvalent og tetravalent vaccine	52
7.5	Forbehold	55
7.5.1	Følsomhedsanalyse	56
8	Referenceliste	58
9	Bilag og appendix	61
9.1	Serogruppe C-specifikke opgørelser for antal tilfælde, antal døde mv. fordelt på aldersgrupper	61
9.2	Tybestemmelse for meningokok C-isolater	65
9.3	Serogruppespecifikke (B og Y) opgørelser for antal tilfælde, antal døde mv. fordelt på aldersgrupper	67

Ordliste

Meningokoksygdom (MS)	En sygdom, der kan forårsages af forskellige bakterier (meningokokker) og som kan udvikle sig til meningitis
Catch-up	Et catch-up program, fokuserer på at vaccinere de grupper, som er i risikogruppe, men som ikke er blevet vaccineret i programmet fordi de fx er blevet for gamle, når programmet implementeres.
Booster	En booster er en ekstra vaccine efter den oprindelige vaccination, som skal forlænge immunisering mod den pågældende sygdom
Sequelae	Følgenvirkninger
Case fatality ratio (CFR)	Andelen af døde i en bestemt population, fx antal smittede med meningokokker
SPC	Summary of Product Characteristics, produktresumé
Sepsis	Blodforgiftning
Serogruppe	Gruppe af bakterier som har identisk kapselstruktur. En bakterieart som har kapselstruktur er fx meningokokker.
Flokimmunitet	Flokimmunitet betyder, at en stor andel af befolkningen er immun over for den pågældende sygdom, og sygdommen vil have svært ved at finde 'værter', hvorfor at både vaccinerede og ikkevaccinerede bliver beskyttet

Sammenfatning

På baggrund af drøftelser med Vaccinationsudvalget, har Sundhedsstyrelsen besluttet at udarbejde en mini-MTV som grundlag for den videre drøftelse om eventuel indførelse af meningokokvaccination i det danske børnevaccinationsprogram.

Mini-MTV'en beskriver sygdom, epidemiologi, teknologi, patient- og borgerperspektivet samt mulige scenarier og økonomiske konsekvenser ved eventuel indførelse af meningokokvaccination i børnevaccinationsprogrammet. Mini-MTV udgør derved alene et beslutningsgrundlag for eventuel implementering af vaccination mod meningokoksygdom (MS) i det danske børnevaccinationsprogram, men konkluderer ikke, hvorvidt vaccinen skal inkluderes i programmet.

Overvågningsdata fra Statens Serum Institut viser, at der siden 1985 har været et gradvist fald i forekomsten af MS fra omkring 300 tilfælde årligt i slutningen af 1980'erne til nu omkring 60 tilfælde per år, men med nogen variation de senere år. I det seneste årti har det årlige antal af C-tilfælde fx været omkring 20, men antallet steg i 2011 til 46, og er igen faldet til 29 i 2012.

Den forbigående stigning af meningokoksygdom type C i 2011 var bl.a. medvirkende til, at Sundhedsstyrelsens Vaccinationsudvalg anbefalede, at der skulle igangsættes et systematisk arbejde med henblik på at beskrive sygdomsbyrden og mulige scenarier for inklusion af meningokokvaccination i det danske børnevaccinationsprogram.

Invasiv MS er en alvorlig smitsom sygdom. Den manifesterer sig typisk som meningitis, sepsis (blodforgiftning) eller begge. Dødeligheden efter invasiv MS (alle serogrupper) er cirka 8 %, mens at der opstår sequelae hos cirka 14 % af det samlede antal anmeldte tilfælde. For serogruppe C er dødeligheden cirka 10 %, mens 18 % af de anmeldte tilfælde oplever sequelae. MS som følge af meningokok type C er hyppigst i aldersgrupperne 0-3 år og 15-19 år.

Der findes fem meningokokvacciner på det danske marked: tre, der beskytter mod gruppe C og to, der beskytter mod gruppe A, C, W-135 og Y. I januar 2013 godkendte det europæiske lægemiddelagentur (EMA) en vaccine mod gruppe B, som dog endnu ikke tilgængelig på det danske marked. I denne mini-MTV er det primære fokus på de monovalente meningokok type C-vacciner og de tetravalente vacciner.

Danske forældres holdning til meningokokvaccination er ikke undersøgt. Generelt viser tidligere undersøgelser for andre vacciner, at der blandt forældre er en høj grad af tillid til Sundhedsstyrelsen og de anbefalinger, der kommer herfra, mens at forældrene udtrykker en vis skepsis over for hvor mange vaccinationer, der kan rummes i det samlede vaccinationsprogram og ved det enkelte vaccinationsbesøg. Derudover viser tidligere undersøgelser også, at alvorligheden af en sygdom har betydning for, om forældre og unge mener, en vaccine skal inddrages i børnevaccinationsprogrammet.

Ved indførelse af et vaccinationsprogram med monovalent type C vaccine ved 15 måneders og 12-års alderen peger denne mini-MTV på, at der potentielt det første år vil kunne forebygges 2,10 tilfælde af invasiv MS, og 0,12 dødsfald. Suppleres dette program med et catch-up program for aldersgrupperne 15 måneder – 3 år og 13-18 år vil effekten på populationsniveau være, at man kunne forebygge 9,07 syg-

domstilmælde og 0,45 dødsfald per år. Disse estimater er dog forbundet med flere usikkerheder, herunder at der ikke er taget højde for eventuel floimmunitet, og at tilslutningen til vaccinationsprogrammet, særligt blandt unge, kan være lavere end antaget.

Hvis man vælger at indføre vaccination mod MS i det danske børnevaccinationsprogram, peger denne mini-MTV på, at et vaccinationsprogram bør omfatte:

- en monovalent vaccine mod meningokok C som gives samtidig med MFR-vaccinationen i 15 måneders alderen
- en monovalent type C (eller tetravalent) vaccination i 12 års alderen, der gives til piger samtidig med HPV-vaccinationen, mens drengene skal indkaldes til et ekstra lægebesøg.

Ved eventuel indførelse af dette program bør 15 mdr. og 12 års vaccinationer iværksættes samtidigt. Derudover bør programmet suppleres med et catch-up-program for børn fra 15 mdr. – 3 år og fra 13 – 18 år inkl.

Ved indførelse af det beskrevne program, inklusiv catch-up, vil udgifterne første år være ca. 275 millioner kr. Herefter vil udgifterne være ca. 47 millioner kr. årligt. Disse omkostninger kan blive lavere ved udbud. Det vil være muligt at kunne tilrettelægge catch-up-programmet over en flerårig periode, og dermed også fordele udgifterne. Herefter vil udgifterne vil være ca. 32 millioner kroner årligt ved den antagne prisreduktion ved et udbud.

Implementering vil tidligst kunne ske per 1. januar 2015.

1 Introduktion og baggrund

1.1 Hvem er forslagsstiller

På baggrund af drøftelser i Vaccinationsudvalget har Sundhedsstyrelsen besluttet at udarbejde en mini-MTV, som skal beskrive sygdommen, epidemiologi, teknologi, organisation, patient- og borgerperspektiv samt mulige scenarier og økonomiske konsekvenser ved indførelse af vaccination mod meningokokker i det offentligt finansierede vaccinationsprogram i Danmark.

Baggrunden for drøftelserne i Vaccinationsudvalget har bl.a. været, at meningokoksygdom (herefter MS) er en alvorlig sygdom med en høj dødelighed (omkring 10 %) og betydelig forekomst af sequelae (hos 14 % af tilfældene), hvor der samtidig er flere vacciner på markedet, som kan forebygge udbredelsen af sygdommen.

Overvågningsdata fra Statens Serum Institut har vist, at der siden 1985 har været et gradvist fald i forekomsten af MS fra omkring 300 tilfælde årligt til nu omkring 60 tilfælde per år. I det sidste årti har det årlige antal af C-tilfælde været omkring 20. Antallet steg dog i 2011 til 46, men er for 2012 igen faldet til 29 tilfælde.

Den forbigående øgede forekomst af MS type C i 2011, var bl.a. medvirkende til, at Sundhedsstyrelsens Vaccinationsudvalg anbefalede, at der skulle igangsættes et systematisk arbejde med henblik på at beskrive sygdomsbyrde, tilgængelige vacciner og mulige scenarier for inklusion af meningokokvaccination i det danske børnevaccinationsprogram.

Det skal understreges, at mini-MTV'en opstiller mulige scenarier for implementering af vaccination mod MS i det danske børnevaccinationsprogram, men ikke konkluderer, hvorvidt vaccinen skal inkluderes i programmet.

Det skal desuden bemærkes, at Sundhedsstyrelsen således har både bestilt og medvirket til udarbejdelsen denne mini-MTV.

1.2 Hvad er betegnelsen for den medicinske teknologi

Betegnelsen for den medicinske teknologi, som denne mini-MTV omhandler, er vaccination mod MS (*Neisseria meningitidis*).

Mini-MTV'en fokuserer på de typer af vacciner, som er tilgængelige på det danske marked. Meningokok type C er den hyppigste årsag til invasiv MS og incidensen er størst i alderen 0-4 år og 13-19 år inkl., hvorfor de forskellige scenarier for indførelsen af en vaccine i børnevaccinationsprogrammet fokuserer på denne serogruppe og disse aldersgrupper.

Følgende vacciner berøres i denne mini-MTV:

- *NeisVac-C*: Monovalent konjugeret vaccine mod gruppe C

- *Meningitec og Menjugate Kit*: Monovalente konjugeret vacciner mod serogruppe C
- *Menveo*: Tetravalent konjugeret vaccine mod serogrupperne A, C, W135 og Y
- *Nimenrix*: Tetravalent konjugeret vaccine mod serogrupperne A, C, W135 og Y

I afsnit 4.2.1 er der en kort redegørelse for hvorfor vaccination mod meningokok B udelades af de opstillede scenarier i denne mini-MTV.

1.3 Hvilke parter er medinddraget i beskrivelsen af forslaget

Mini-MTV'en er udarbejdet af Sundhedsstyrelsen i samarbejde med MTV og Sundhedstjenesteforskning i Region Midtjylland, Afdeling for Infektionsepidemiologi afdeling, Statens Serum Institut. Overlæge Jesper Andersen har været sundhedsfaglig konsulent på mini-MTV'en.

Følgende personer har medvirket til udarbejdelsen:

- Jesper Andersen, Sundhedsfaglig konsulent, Overlæge, Hillerød Sygehus
- Palle Valentiner-Branth, Afdelingslæge, Statens Serum Institut
- Gitte Hoff Valentin, Forskningsassistent, MTV og Sundhedstjenesteforskning, Region Midtjylland
- Lene Mosegaard Søbjerg, Forsker, MTV og Sundhedstjenesteforskning, Region Midtjylland
- Ulla Væggemose, Programleder og seniorforsker, MTV og Sundhedstjenesteforskning, Region Midtjylland
- Vibeke Østergaard Thomsen, Sektionsleder, Sundhedsstyrelsen
- Kirstine Moll Harboe, Læge, Sundhedsstyrelsen
- Tove Rønne, Overlæge, Sundhedsstyrelsen
- Søren Brostrøm, Enhedschef, Sundhedsstyrelsen
- Tina Riis, Sekretær, Sundhedsstyrelsen
- Simon Feldbæk Kristensen, Akademisk medarbejder, Sundhedsstyrelsen

2 Metode

En mini-MTV er mindre omfattende end en fuld medicinsk teknologivurdering (MTV), hvilket også betyder at der er foretaget en række metodiske fravalg.

For så vidt angår epidemiologiske data (kapitel 3), er der anvendt data fra Statens Serum Instituts overvågning af sygdommen. Overvågningen går tilbage til 1980, hvor sygdommen blev gjort anmeldelsespligtig til Statens Serum Institut og Embedslægeinstitutionen, Sundhedsstyrelsen. På baggrund af data er der udarbejdet tabeller, som viser udviklingen over tid for de forskellige meningokokserogrupper samt mere specifikke data fra de seneste fem år i Danmark, herunder totale antal meningokoktilfælde i den pågældende periode, antallet af syge fordelt på aldersgrupper, incidens per 100,000 per år, antallet af døde samt en case fatality ratio.

I kapitel 4 vedr. teknologi er der primært taget udgangspunkt i den evidens, der lå til grund for godkendelsen af de pågældende vacciner. Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning og –gennemgang. Der er taget udgangspunkt i vaccinerenes myndighedsgodkendte produktresumer og EPAR (European Public Assessment Report), suppleret med specifikke publikationer særligt vedrørende de nationale vaccinationsprogrammer og co-administration med andre børnevacciner. Kapitlet vedr. organisation (kapitel 5) tager udgangspunkt i erfaringer fra lande, som har indført vaccination mod meningokokker. Erfaringer og evidensen fra disse lande er beskrevet i kapitlet, og efterfølgende inkluderet i en beskrivelse af, hvilke mulige scenarier, der kan anvendes i dansk kontekst.

I kapitel 6 er borger- og patientperspektivet beskrevet. Der er ikke udarbejdet interviews eller spørgeskemaundersøgelser om danske forældres holdninger til inklusion af vaccination mod meningokok C i det danske børnevaccinationsprogram. I stedet er der taget udgangspunkt i de kvalitative data, som blev indhentet i forbindelse med udarbejdelsen af MTV vedr. rotavirusvaccination (2012) og HPV (2007).

I økonomiafsnittet (kapitel 7) vælges alene at inkludere driftmæssige omkostninger, hvilket betyder, at der ikke er udarbejdet sundhedsøkonomiske analyser, som fx omkostningseffektivitet. I forhold til udgifterne til vaccination er der taget udgangspunkt i markedspriser. Der i følsomhedsberegninger forudsat eventuelle prisreduktioner, som ville kunne opnås under et udbud. Honorarsatser for vaccination hos en praktiserende læge er oplyst af Danske Regioner, mens der i estimatet af antallet af personer i relevante årgange (kohorter) er trukket tal fra Danmarks Statistik. Der er generelt antaget en dækningsgrad på 90 % for alle kohorter, hvilket er baseret på erfaringer fra det eksisterende børnevaccinationsprogram.

3 Sygdomsbeskrivelse

3.1 Beskrivelse af meningokoksygdom, inkl. sygdomsforløb, symptomer, smitteforhold

Neisseria meningitidis, er en gram-negativ bakterie, der også benævnes meningokok. De vigtigste sygdomme, der kan forårsages af meningokokker, er meningokokmeningitis og meningokoksepsis (blodforgiftning). Disse invasive meningokoksygdomme kan optræde enkeltvis eller samtidigt og kaldes under ét for MS. På basis af kapselpolysakkaridet kan meningokokker inddeles i (sero-) grupper. De vigtigste er A, B, C, W135, X, Y, Z og 29E.

Meningokokmeningit kan udvikle sig i løbet af få timer. Der vil typisk være kraftig hovedpine, kvalme og opkastninger samt høj feber. Ved meningokokmeningit vil der typisk være én eller flere af følgende faresignaler: Nakkestivhed, påvirket almentilstand eller sløret bevidsthedsniveau. Meningokoksepsis kan være endnu mere hurtigt forløbende og kardinaltegnene er hudblødninger startende som petekier (småblødninger i huden) og ofte bredende sig til ekkymoser (større blødninger i huden). Blødningerne i huden afspejler også ofte et fulminant sygdomsforløb i de indre organer med påvirkning af og blødninger i disse. Risiko for død og sequelae beskrives i afsnit 3.2.

Meningokokker kan også sjældent give anledning til andre sygdomsmanifestationer i form af fx ledbetændelse, pneumoni og øjenbetændelse.

Meningokokker smitter ved direkte kontakt og ved dråbespredning fra næsesvælget. Meningokokker optræder i næsesvælget hos op mod 50 % af raske personer (bærere), helt afhængig af alder. Overordnet er der en bærerfrekvens på 5-10 % i den raske befolkning, strækkende sig fra 0-1 % hos børn < 1 år til op mod 50 % hos teenagers. Hovedparten af de meningokokker som tager ophold i næsesvælget giver ikke anledning til invasiv sygdom og kan opholde sig i næsesvælget i månedsvis. Bærerfrekvensen af formodet patogene meningokokker er forholdsvis lav, selv om der vil ses en højere frekvens i nærmiljøet ved udbrud. I forbindelse med, at man bliver meningokobbærer, vil der være en risiko for at man udvikler sygdom, hvis meningokokken penetrerer svælget og går i blodbanen. Det er kombinationen af meningokokkens virulens samt miljø og værtsfaktorer (herunder immunitet), der er afgørende for om bærertilstanden kan udvikle sig til meningokoksygdom. Færre end 1 % af bærere vil udvikle MS.

Inkubationstid er 2 - 10 dage, hyppigst 3 - 4 dage. Man kan smitte så længe man har meningokokker i nasopharynx (næsesvælget). Efter et døgn relevant antibiotika behandling antages det, at man ikke længere er smitsom. MS behandles med høje doser penicillin intravenøst. I Danmark er meningokokker typisk følsomme for penicillin, mens der i visse andre lande forekommer resistens.

Ved tilfælde af MS vil nære kontakter, dvs. typisk familiemedlemmer, vennekredse eller skoleklasser, til patienter med mistænkt eller verificeret MS tilbydes profylakse med antibiotika og eventuel vaccination. Når gruppebestemmelse foreligger, kan embedslægen tage stilling til vaccination.

Hidtil har man i Danmark anbefalet vaccination i forbindelse med rejser til lande, hvor der er høj forekomst af MS.

Risikofaktorer for invasiv meningokoksygdom er alder < 2 år eller 13-19 år samt aspleni og komplementdefekt.

3.2 Epidemiologi, inkl. sygdomslokalisering, morbiditet, mortalitet, subtyper, case fatality, sequelae

3.2.1 Epidemiologisk overvågning af meningokoksygdom i Danmark

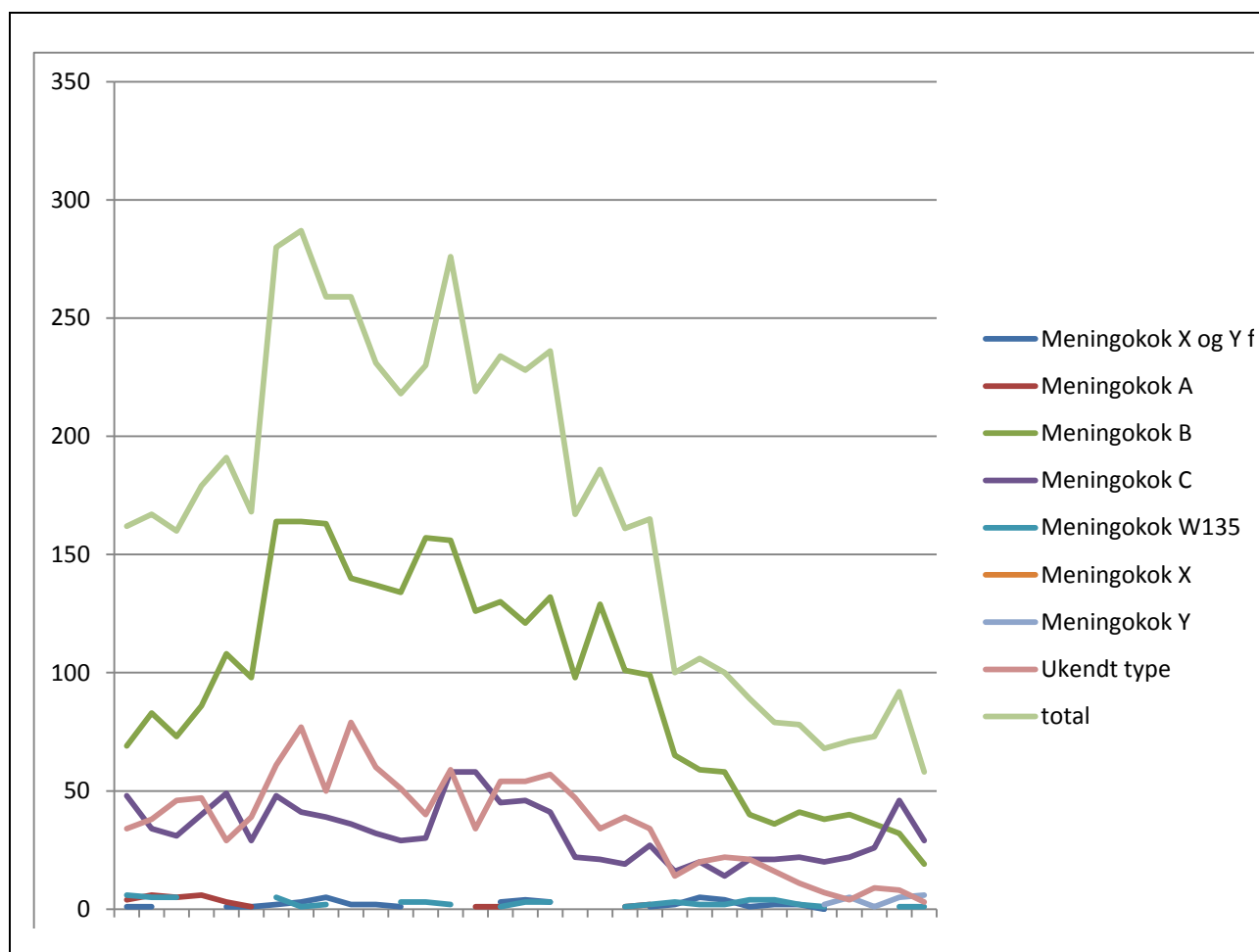
MS er en alvorlig smitsom sygdom. Den bliver registreret i Meldesystemet for Infektionssygdomme (MIS). MS er en individuel anmeldelsespligtig sygdom, der siden 1980 er blevet indberettet til Epidemiologisk afdeling samt til Embedslægeinstitutionen på patientens opholdssted (Bekendtgørelse om lægers anmeldelse af smitsomme sygdomme m.v. nr. 277 af 14. april 2000). Sygdommen er anmeldelsespligtig ved klinisk diagnose eller ved påvisning af specifikke mikrobiologiske agens ved dyrkning, mikroskopi eller ved påvisning af antigen eller DNA. Indberetningen foretages på standardiseret formular 1515, hvor der er mulighed for at beskrive dato for sygdomsdebut, indlæggelse, smitteforhold, sygdomsforløb, komplikationer, vaccinationsstatus og laboratorieresultater. I Danmark er der endvidere en frivillig landsdækkende laboratorieovervågning af MS, hvor de klinisk mikrobiologiske afdelinger sender meningokok-isolater med oplysning om type af prøvemateriale videre til Neisseria og Streptokok Reference Laboratoriet, Mikrobiologi og Infektionskontrol, Statens Serum Institut, hvor serogruppe bestemmes for bakteriestammen, der undersøges for antibiotika-resistens og typefordelingen af meningokokisolaterne bestemmes.

Forekomsten af MS har vist en faldende tendens siden begyndelsen af 1990'erne, hvilket primært skyldes et fald i forekomsten serogruppe B. Komplettheden af overvågning af sygdommen er undersøgt flere gange i såkaldte capture-recapture analyser, hvor overvågning er sammenlignet med registrering i landspatientregisteret. Her er komplettheden ved undersøgelser i 1994 og i 2002 fundet til at være 96 % ved begge undersøgelser. Af årsrapporten for Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe fremgår det, at komplettheden er 99 % (Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe, 2010). Den faldende forekomst af meningokokker i Danmark vurderes til at være et reelt fald (Howitz et al, 2008). Et lignende fald er set i flere andre lande. Årsagen til den faldende forekomst kan være multifaktorielt, hvor det kan være svært at give én faktisk årsag. Faldet kan skyldes spontane fald, langvarig fluktation, men også faldet i antallet af rygere (og dermed eksponering for passiv rygning reduceres) kan være en årsag (Murray et al, 2012). Derudover kan man forestille sig, at fx bedre bolig- og institutionsforhold m.v. kan have været medvirkende årsag.

Der har været udbrud af både serogruppe B og C. I 1986-87 og i 1987-89 var typen B:15:P1.7, 16 ansvarlig for større lokale udbrud og var den dominerende type i Danmark i 1980'erne og i 1990'erne. Denne type blev introduceret til Danmark i 1976 og er den type, som også var årsag til store udbrud af MS i Norge i 1970'erne og i 1980'erne. Den anden hyppigste type i Danmark i 1980'erne og 1990'erne var C:2a:P1.2,5 som var årsag til udbrud i 1983-84, 1986 og 1989 (Howitz et al, 2008).

I 2011 sås en forbigående stigning i antallet af MS forårsaget af gruppe C, figur 1. Da der samtidig er et fortsat fald i forekomsten af MS forårsaget af serotype B, har der siden 2011 været flere tilfælde af MS forårsaget af gruppe C end gruppe B, hvilket er første gang siden overvågningen startede i 1980. Både forekomsten af MS forårsaget af gruppe C og MS samlet set faldt igen i 2012 til et niveau sv.t. 2010.

Figur 1: Meningoksydom i Danmark 1980-2012, antal tilfælde fordelt på serogrupper, ukendt type og total angivet per år.



Tabel 1. Antal tilfælde af meningokoksydom, antal døde, incidens og case fatality ratio i perioden 2008-12 opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, samt i aldersgrupperne 20-64, +65 år og samlet.

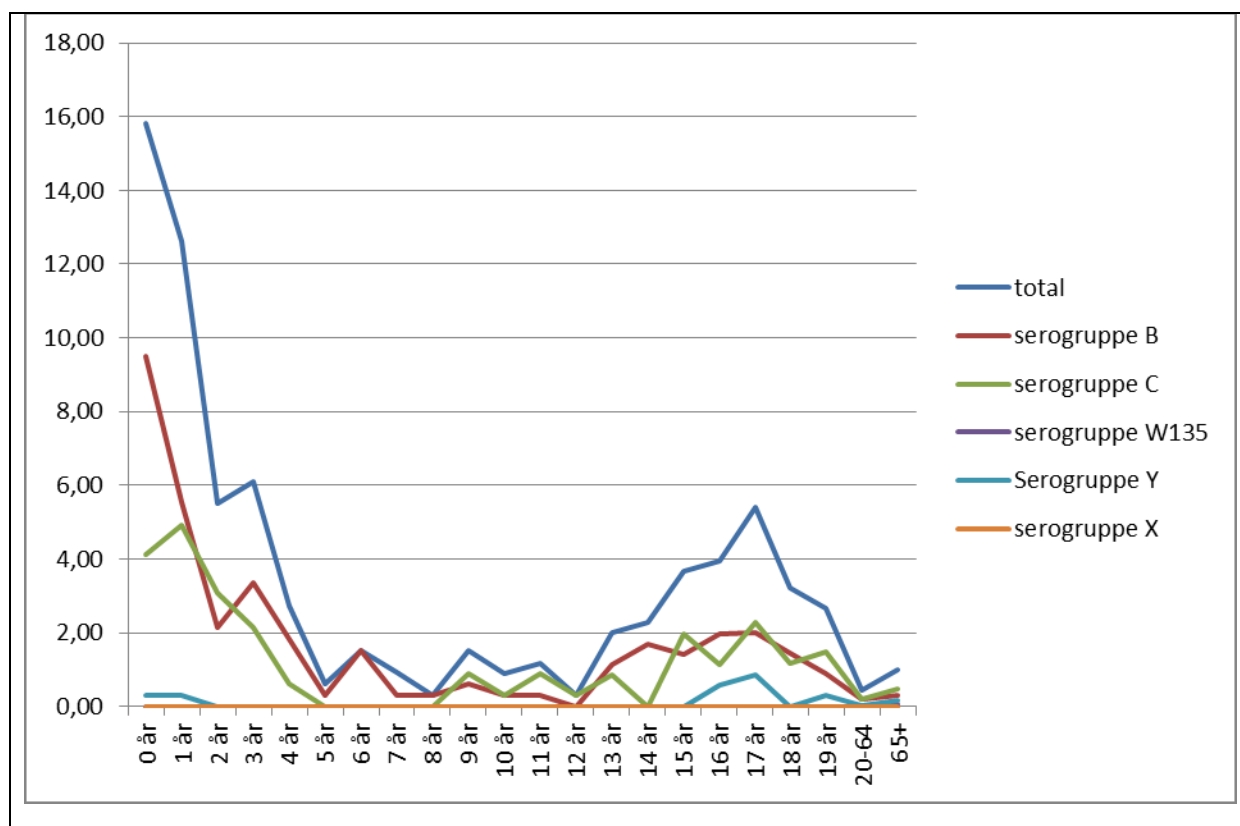
Total meningokok 2008-2012	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	50	15,83	2	4
1 år	41	12,64	2	5
2 år	18	5,52	2	11
3 år	20	6,09	0	0

4 år	9	2,74	0	0
5 år	2	0,61	0	0
6 år	5	1,53	0	0
7 år	3	0,91	0	0
8 år	1	0,30	0	0
9 år	5	1,50	0	0
10 år	3	0,89	0	0
11 år	4	1,17	0	0
12 år	1	0,29	0	0
13 år	7	2,00	0	0
14 år	8	2,27	0	0
15 år	13	3,66	1	8
16 år	14	3,95	2	14
17 år	19	5,42	0	0
18 år	11	3,20	0	0
19 år	9	2,65	0	0
20-64	74	0,45	7	9
65+	45	0,99	16	36
Total	362	1,31	32	9

Det ses i tabel 1, at incidensen er højest for aldersgrupperne 0 og 1 år og at incidensen er $> 1/100.000/\text{år}$ for børn under 5 år. I skolealderen er incidensen generelt lavere, mens der igen ses en markant stigning i gruppen 13 til 19 årige.

Dødeligheden (CFR, case fatality ratio) var samlet set for perioden 2008-2012 inkl. på 9 %, for personer 65 år eller ældre dog på 36 %. Samlet findes en incidens i hele befolkningen på $1.3/100.000/\text{år}$ i fem-års perioden. Den samlede og serogruppe-specifikke incidens opdelt på aldersgrupper er også beskrevet i figur 2.

Figur 2: Den samlede og serogruppespecifikke incidens opdelt på aldersgrupper, 2008 – 2012.



**Tabel 2. M/K ratio for MS i perioden 1980-2013 opdelt på meningokok serogru-
pper, ukendt type og total.**

M/K ratio, Meningokok 1980-2013, total	1,15
Meningokok B	1,16
Meningokok C	0,96
Meningokok W135	0,75
Meningokok A	1,50
Meningokok Y	1,11
Meningokok X	1,00
Meningokok X og Y før 2009*	1,43
Ukendt Type	1,33

*Før 2009 blev der anvendt samme kode for X og Y-serogruppe.

M/K-ratio angiver forholdet mellem incidens for mænd og for kvinder. Er ratio større end 1 er sygdommen hyppigere hos mænd; er ratio mindre end 1, er den hyppigere hos kvinder. MS forekommer hyppigere hos drenge og unge mænd indtil ca. 35 års alderen, hvor det især er forskellen mellem drenge og piger, der bidrager til forskellen.

3.2.2 Senfølger og død efter meningokoksygdom

Table 3. Opgørelse af sequelae og død i perioden 2008-13 opgjort på serogrupper, ukendt type og samlet.

Opgørelse over sequelae	Sequelae	Død	Ingen sequelae	Uoplyst	Total
Alle serotyper	55 (13,8 %)	33 (8,3 %)	269 (67,3 %)	43 (10,8 %)	400 (100 %)
Meningokok A	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (100 %)
Meningokok B	18 (10,2 %)	13 (7,3 %)	133 (75,1 %)	13 (7,3 %)	177 (100 %)
Meningokok C	28 (18 %)	15 (9,6 %)	94 (60,3 %)	19 (12,2 %)	156 (100 %)
Meningokok W135	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	3 (100 %)
Meningokok X og Y før 2009*	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (100 %)
Meningokok Y	2 (10,5 %)	4 (21 %)	11 (57,9 %)	2 (10,5 %)	19 (100 %)
Meningokok X	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	1 (100 %)
Ukendt Type	6 (14,3 %)	1 (2,4 %)	28 (66,7 %)	7 (16,3 %)	42 (100 %)

*Før 2009 blev der anvendt samme kode for X og Y-serogruppe.

Indberetninger vedrørende sequelae er baseret på indberetninger fra MIS.

Det ses at dødeligheden efter en episode af MS er cirka 8 %. Anmeldende læge anfører, at der er sequelae for cirka 14 % af det samlede antal anmeldte tilfælde. Der ses en relativt højere dødelighed for serogruppe Y, men der må tages forbehold for at serogruppe Y er en relativ ualmindelig årsag til MS i Danmark. Meningokok serogruppe C er associeret med en relativt højere dødelighed og risiko for sequelae (18 %) end serogruppe B (10,2 %). Dødeligheden (CFR) har været relativt stabilt gennem perioden.

Forekomsten af sequelae er underrapporteret, idet langtidseffekter som nedsat hørelse, epilepsi eller cognitive følger ikke nødvendigvis opdages på det tidspunkt sygdommen anmeldes.

Table 4. Opgørelse af sequelae og død i perioden 2008-2013 opgjort på aldersgrupper.

Opgørelse over sequelae	Sequelae	Død	Ingen sequelae	Uoplyst	Total
<2	9 (9,3 %)	4 (4,1 %)	75 (77,3 %)	9 (9,3 %)	97 (24,3 %)
2-4	3 (5,9 %)	2 (3,9 %)	41 (80,4 %)	5 (9,8 %)	51 (12,8 %)

5-9	3 (17,7 %)	0 (0 %)	14 (82,4 %)	0 (0 %)	17 (4,3 %)
10-14	6 (21,4 %)	1(3,6 %)	19 (67,9 %)	2 (7,1 %)	28 (7 %)
15-19	12 (16,4 %)	3 (4,1 %)	47 (64,4 %)	11 (15,1 %)	73 (18,3 %)
20-64	20 (23,3 %)	7 (8,1 %)	51 (59,3 %)	8 (9,3 %)	86 (21,5 %)
65+	2 (4,2 %)	16 (33,3 %)	22 (45,8 %)	8 (16,7 %)	48 (17,4 %)
Total	55 (13,8 %)	33 (8,3 %)	269 (67,3 %)	43(10,8 %)	400 (100 %)

Dødeligheden er højest blandt personer 65 år eller ældre, hvorimod sequelae i denne aldersgruppe er relativt færre. Sequelae anmeldes hyppigst i aldersgrupperne 5-64.

I et stort dansk studie som kombinerer data fra MS i perioden januar 1992-juli 2005 med landspatientregisteret fandtes at 1.9 % af cases med MS havde sequelae i form af høretab, 1,4 % udviklede epilepsi og 0,3 % havde hjerneskade med lammelser (pareser af en eller flere ekstremiteter) (Howitz et al, 2009). Årsagen til forskellen mellem Howitz et al. opgørelser af sequelae og ovenstående opgørelser af registrerede sequelae i perioden 2008 – 2013 skyldes formodentlig, at Howitz et al har fokuseret på andre typer af alvorlige sequelae, mens opgørelser fra Statens Serum Institut inkluderer alle indberettede sequelae.

Tabel 5. Klinisk manifestation af MS 1980-2013

Klinisk præsentation af MS	Total (%)
Meningitis og meningitis/sepsis	3984 (69,2 %)
Isoleret sepsis	1598 (28,5 %)
Anden invasiv sygdom	30 (0,5 %)
Uoplyst	3 (0,05 %)
Total	5615

Den bemærkes at MS hyppigst præsenterer sig som meningitis evt. med sepsis, mens isoleret sepsis er mindre hyppig. I et stort dansk studie over MS anmeldt i perioden 1980-2007 findes at dødeligheden efter meningitis var 2,3 %, meningitis og sepsis var 9.7 % og for isoleret sepsis var dødeligheden højest nemlig 12 % (Howitz et al, 2009).

Tabel 6. Antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio (%) i perioden 2008-12 opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, samt aldersgrupperne 20-64, +65 år og samlet for serogruppe C.

Meningokok C 2008-2012	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	13	4,11	0	0
1 år	16	4,93	1	6
2 år	10	3,06	2	20
3 år	7	2,13	0	0
4 år	2	0,61	0	0
5 år	0	0,00	0	0
6 år	0	0,00	0	0
7 år	0	0,00	0	0
8 år	0	0,00	0	0
9 år	3	0,90	0	0
10 år	1	0,30	0	0
11 år	3	0,88	0	0
12 år	1	0,29	0	0
13 år	3	0,86	0	0
14 år	0	0,00	0	0
15 år	7	1,97	0	0
16 år	4	1,13	0	0
17 år	8	2,28	0	0
18 år	4	1,17	0	0
19 år	5	1,47	0	0
20-64	34	0,21	4	12
65+	22	0,49	8	36
Total	143	0,52	15	10

Det ses af tabel 6 og i figur 2, at incidensen af MS type C er højest op til 3 års alderen og i 15-19 års alderen.

Af tabel 7a – 7f, i appendix, er der beskrevet antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio, opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år for de enkelte år i perioden 2008 – 2013. Deraf ses, at incidens var højst i 2011 med 0,83/100.000/år, svarende til 46 tilfælde, mens de øvrige år lå mellem 0,37/100.000/år – 0,52/100.000/år, svarende til mellem 20 – 29 tilfælde per år. Foreløbige opgørelser for 2013 fremgår af tabel 7f, men er ikke noteret i ovenstående tekst.

Typebestemmelsen har vist, se tabel 8 i bilag, at i der til og med 2012 har været en stigende andel af gruppe C isolater som var af genotypen 5,2: F3-3. Andelen af denne fintype var i 2007 på 26 % af alle fintypede C isolater mens der i 2011 var 69 % og i 2012 var 78 % og må derfor betragtes som den mest almindeligt forekommende type i Danmark. Andelen af denne type blandt gruppe C er per medio august 2013 faldet til 58 %. Denne type er kendt for at være associeret med en øget risiko for død efter MS og har været i omløb i Danmark længe, men efter 1990'erne kun i et lille antal. Der er således ikke tegn på, at en ny type er blevet introduceret i Danmark, og det vurderes, at den stigende andel skyldes en relativt

øget forekomst af genotypen 5,2: F3-3. Fænotypisk kan denne fintype karakteriseres som C:2a:P1.2,5. Denne type var den andenhypigste type i Danmark i 1980'erne og 1990'erne var og var årsag til udbrud i 1983-84, 1986 og 1989 (Howitz et al, 2008). For flere lande i EU var det stigningen i incidensen af invasiv MS forårsaget af netop denne hyperinvasive og hypervirulente type der var den direkte årsag til indførelse af et vaccinationsprogram mod meningokok C. De påviste tilfælde af MS forårsaget af gruppe C i de senere år har dog været sporadiske og har ikke været årsag til udbrud af MS

Serogruppe specifikke opgørelser for antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og + 65 år samlet i perioden 2008-12 for gruppe B er opgjort i tabel 9 i appendix. Det ses deraf, at incidensen for serogruppe B er højest i aldersgruppen < 5 år og at der desuden er en stigning i incidensen i alderen 14-19 år. Af tabel 10 fremgår det at i perioden 2008-2012 har der været i alt 19 tilfælde af meningokok Y-tilfælde. Incidensen er højest blandt de 16 – 17 årige, mens der også er set tilfælde i aldersgruppen 20 – 64 årige.

Der er for serogruppe X kun påvist ét tilfælde i aldersgruppen 20-64 år i perioden 2008-2012, mens der for W135 i samme periode er påvist tre tilfælde; ét i aldersgruppen 20-64 år og to i aldersgruppen +65 år (der er derfor ikke udarbejdet en tabel herfor).

4 Teknologi

4.1 På hvilken måde er forslaget nyt i forhold til gængs praksis

Der er i øjeblikket ikke indført vaccination mod MS (ingen serogrupper) i det danske børnevaccinationsprogram.

4.2 Hvilke godkendte vacciner findes mod meningokok

Der findes fem konjugerede meningokokvacciner på det danske marked: tre, der beskytter mod gruppe C og to, der beskytter mod gruppe A, C, W-135 og Y. I januar 2013 godkendte det europæiske lægemiddelagentur, EMA, en vaccine mod gruppe B, som endnu ikke tilgængelig på det danske marked. Der findes desuden en kombinationsvaccine mod Hib (*Haemophilus influenzae* type B) og meningokokker gruppe C og Y, som ikke er markedsført i Danmark.

NeisVac-C

Monovalent vaccine indholdende oprenset polysaccharid fra meningokokker gruppe C konjugeret til tetanustoksoid.

Meningitec og Menjugate Kit

Monovalente vacciner indeholdende oprensede polysaccharider fra meningokokker gruppe C konjugeret til *Corynebacterium diphtheriae*-protein.

Menveo

Tetravalent vaccine indeholdende oprensede oligosaccharider fra meningokokker med serogrupperne A, C, W135 og Y alle fire konjugeret til et *Corynebacterium diphtheriae* protein

Nimenrix

Tetravalent vaccine indeholdende oprensede polysaccharider fra meningokokker med serogrupperne A, C, W135 og Y, alle fire konjugeret til et tetanustoksoid bærerprotein

(Bexsero)

Bexsero er en ny vaccine mod meningokok gruppe B. De kapsulære polysaccharider på gruppe B meningokokker er kun svagt immunogene, og udbrudsvacciner har derfor været baseret på stamme-specifikke outer membrane vesicles (OMV). Bexsero indeholder fire antigener, tre rekombinante *N.meningitidis* overfladeproteiner og outer membrane vesicles (OMV) fra meningokok gruppe en B stamme (NZ98/254). Bexsero er vist at dække ca. 78 % af godt 1000 undersøgte *Neisseria meningitidis* gruppe B stammer.

4.2.1 Vedr. vaccination mod gruppe B meningokokker

Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), som er det rådgivende organ i Storbritannien vedr. vaccinationer, udsendte i juli 2013 en vurdering af evt. indførelse af vaccination mod meningokok type B (Bexsero) i det britiske børnevaccinationsprogram, hvor man siden 1999 har vaccineret mod gruppe C meningokokker. JCVI vurderer at rutinevaccination med Bexsero, hverken er cost-effektivt for spædbørn, småbørn eller unge (JCVI, 2013).

Bexsero skønnes potentielt at være effektiv mod ca. 78 % af gruppe B meningokokstammerne, og for at opnå denne dækning i de første to leveår kræves fire vaccinationer. Bexseros effekt på bærertilstand er endnu uafklaret, og en eventuel flokimmunitet er derfor ikke sandsynliggjort.

JCVI fremhæver derfor, at den kliniske effekt af vaccinen er uafklaret, bl.a. ses at antistofresponset at falde hurtigt efter vaccination af nyfødte, ligesom behovet for booster i barndom/ungdom er uafklaret. JCVI finder også, at der mangler data, der kan belyse om Bexsero har effekt på meningokokbærertilstand, at frekvens og alvorlighed af sjældne bivirkninger er uafklaret på trods af data fra flere tusinde børn i de kliniske udviklingsstudier. JCVI anbefaler, at Bexseros effekt på bærertilstand bør undersøges i større population og bemærker at Storbritannien vil være ideel til dette. Endelig anbefaler JCVI at Bexsero kan tilbydes til højrisikogrupper baseret på et klinisk skøn.

Med udgangspunkt i de britiske vurderinger har Sundhedsstyrelsen valgt at denne mini-MTV ikke skal vurdere en eventuel inklusion af vaccination mod meningokok serogruppe B i børnevaccinationsprogrammet.

4.3 Indikation, kontraindikation, interaktion med andre vacciner, administration og antal doser

Følgende information er beskrevet ud fra de enkelte produktresuméer (SPC):

Tabel 11. Information om de enkelte vacciner vedr. vaccinetype, indikation, kontraindikation m.v.

Vaccinenavn	NeisVac-C	Meningitec	Menjugate Kit
Firma	Baxter	Pfizer	Chiron
Vaccinetype	Meningokokker gruppe C Polysaccharid konjugeret til tetanustoksoid	Meningokokker gruppe C Polysaccharid konjugeret til et <i>Corynebacterium diphtheriae</i> protein	Meningokokker gruppe C Polysaccharid konjugeret til et <i>Corynebacterium diphtheriae</i> protein
Indikation	Fra 2 mdr.	Fra 2 mdr.	Fra 2 mdr.
Kontraindikation	Overfølsomhed over for aktivt stof el	Overfølsomhed over for aktivt stof el	Overfølsomhed over for aktivt stof el

	hjelpestof, herunder tetanustoksoid.	hjelpestof, herunder difteritoksoid.	hjelpestof, herunder difteritoksoid.
Posologi	Børn < 1 år: 2 doser à 0,5 ml med mindst 2 mdrs. interval*, evt booster Børn > 1 år: 1 dosis af 0,5 ml Behov for booster uafklaret	Børn < 1 år: 2 doser à 0,5 ml med mindst 2 mdrs. interval*, evt booster Børn > 1 år: 1 dosis af 0,5 ml Behov for booster uafklaret	Børn < 1 år: 2 doser à 0,5 ml med mindst 2 mdrs. interval*, evt booster Børn > 1 år: 1 dosis af 0,5 ml Behov for booster uafklaret
Co-administration andre vacciner	Kan adm med Di-TeKiPol/ Act-Hib, konjugerede pneumokok vacciner og MFR. Samtidig adm af HPV ikke undersøgt.	Kan adm med Di-TeKiPol/ Act-Hib, konjugerede pneumokok vacciner og MFR. Samtidig adm af HPV ikke undersøgt.	Kan adm med Di-TeKiPol/ Act-Hib, konjugerede pneumokok vacciner og MFR. Samtidig adm af HPV ikke undersøgt.

*1 dosis i 4-6 mdrs alderen er vist ækvieffektiv med 2 doser ved 2 og 4 mdr (Poelabauer EM et al, 2013).

Tabel 12. Information om de enkelte vacciner vedr. vaccintype, indikation, kontraindikation m.v.

Vaccinenavn	Menveo	Nimenrix	Bexsero
Firma	Novartis	GSK	Novartis
Vaccintype	Meningokokker gruppe A,C,W-135,Y konjugeret til et <i>Corynebacterium diphtheriae</i> protein	Meningokokker gruppe A,C,W-135,Y konjugeret til et tetanustoksoid bærerprotein	Meningokokker gruppe B 4 antigener (3 rekombinante meningokokoverfladeproteiner og outer membrane vesicles (OMV) fra

			meningokok gruppe B stamme)
Indikation	Fra 2 år	Fra 12 mdr.	Fra 2 mdr.
Kontraindikation	Overfølsomhed over for aktivt stof el hjælpestof, herunder difteritoksoid.	Overfølsomhed over for aktivt stof el hjælpestof	Overfølsomhed over for aktivt stof el hjælpestof
Posologi	Enkeltdosis 0,5 ml Behov og tidspunkt for booster uafklaret	Enkeltdosis 0,5 ml Booster kan gives til personer tidligere vaccineret med en meningokok-polysaccharidvaccine Behov for booster uafklaret	Børn 2-5 mdr: 3 doser à 0,5 ml f.eks. 2,4,6 mdr Booster ml 12 og 23 mdr Børn 6 mdr-10 år: 2 doser à 0,5 ml med 2 mdr imellem. Booster til børn < 2 år. Behov for booster til børn > 2 ar uafklaret.
Co-administration andre vacciner	Kan adm med tetanus, difteri, og acellulær pertussisvaccine og rekombinant fire-valent HPV vaccine. Samtidig adm andre vacciner, især levende vacciner frarådes. Adm sikkert med MFR (Klein P et al, 2012)	Kan adm med Di-TeKiPol/ Act-Hib, konjugerede pneumokok vacciner og MFR.	Kan adm med Di-TeKiPol/ Act-Hib, hepatitis B, MFR og varicella Profylaktisk paracetamol anbefales.

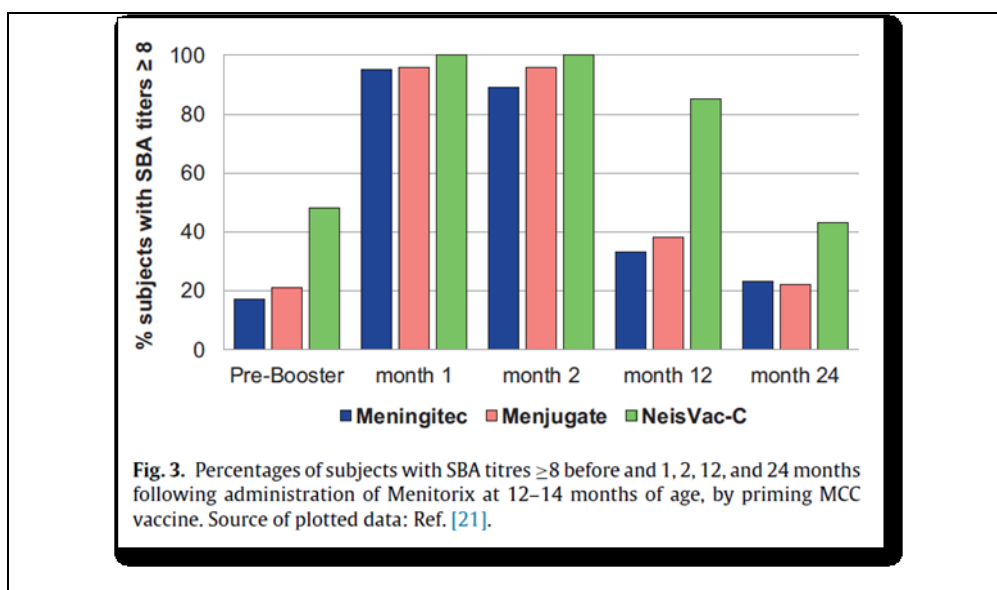
4.4 Hvad er de forskellige vacciners effekt i kontrollerede forsøg

Antistoffer mod meningokok-kapslen beskytter mod meningokoksygdomme via komplementmedieret baktericid aktivitet. Et accepteret surrogatmål for meningokokvaccinernes effektivitet er titerstigning i serum baktericide antistoffer (SBA), som med anvendelse af enten kanin-komplement (rSBA) eller humankomplement (hSBA). SBA titer på ≥ 4 for hSBA og ≥ 8 for rSBA indikerer beskyttelse. Der foreligger ikke kliniske studier, der vurderer meningokokvaccinernes effekt på kliniske effektmål.

4.5 Effekt af de monovalente meningokok C vacciner

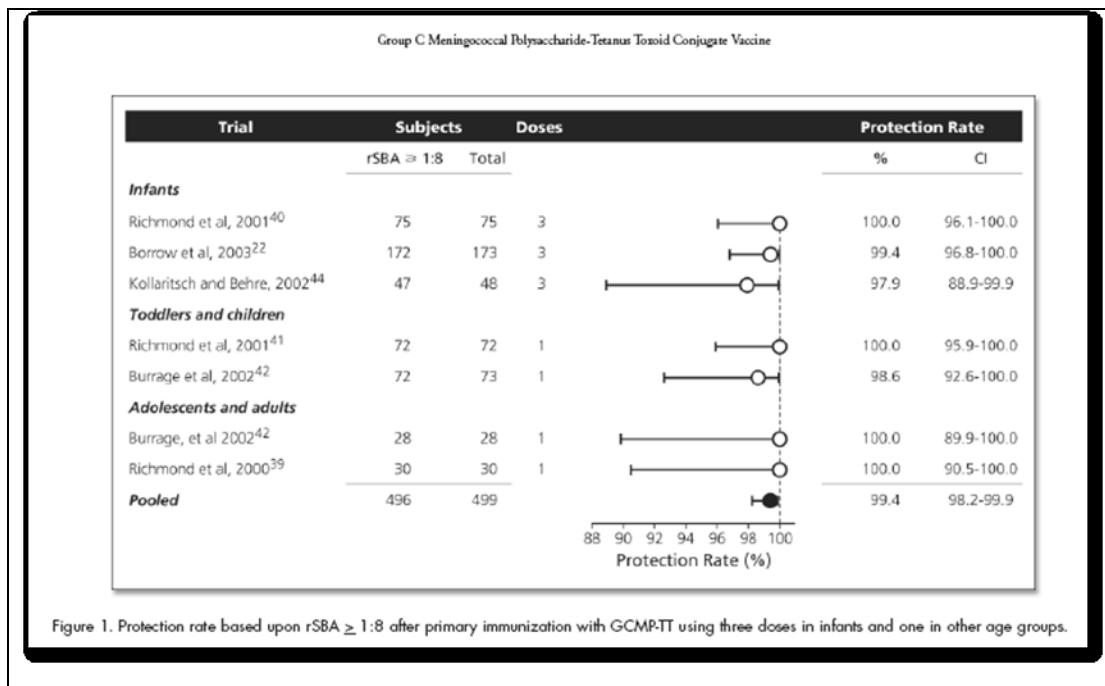
De tre vacciner, NeisVac-C, Meningitec og Menjugate Kit giver alle en høj responsrate med 98-100 % beskyttelse efter 3 vaccinationer i første leveår, men effekten falder hurtigt i det første leveår. NeisVac-C er vist at have den længstvarende effekt. I et studie, der undersøgte effekt 2 år efter booster ved 1 års alderen havde 43 % af børnene, der fik NeisVac-C som primære vaccine i første leveår beskyttende antibactericide antitoffer mod 22 % og 23 % for henholdsvis Menjugate og Meningitec (fig 3).

Figur 3. Andel af forsøgspersoner beskyttet mod meningokok gr C (SBA ≥ 8) før og efter boostervaccination med menitorix i 1 års alderen efter primær vaccination/priming med henholdsvis med Meningitec, Menjugate og NeisVac-C.



Ved vaccination af småbørn (> 1 år) er NeisVac-C vist at yde den højeste beskyttelse af de tre godkendte monovalente vacciner. Ifølge de tre vacciners produktresumé er den umiddelbare beskyttelse (SBA ≥ 8) 100 % for NeisVac-C, 91 % for Meningitec og 78 % for Menjugate Kit. I en metaanalyse over studier med primær vaccination af både spædbørn (3 doser), småbørn og voksne med NeisVac-C findes en beskyttelsesrate på 99,4 % (95 % CI 98,2-99,9) (fig. 4).

Fig. 4 Forest plot over NeisVacs beskyttelsesrate efter primær immunisering målt i 7 studier, 3 i spædbørn, 2 i småbørn og 2 i unge.



4.5.1 Flokimmunitet

I Storbritannien, hvor vaccination med konjugat meningokok C vaccine blev indført i 1999, er der set et fald på 67 % i punktprævalensen af bærertilstand i vaccinemålgrupperne (Maiden et al 2002). Der er set et tilsvarende fald på 67 % for MS-incidensen i vaccinemålgrupperne, med et samtidigt fald på 52 % blandt uvaccinerede børn og unge (Ramsey et al, 2003), hvilket tyder på at det britiske vaccinationsprogram har medført flokimmunitet, og dermed beskyttelse ikke bare af vaccinerede, men også de uvaccinerede børn < 1 år og ældre (tabel 13). Det må vurderes, at det i særlig grad er effekten på bærertilstand, der medierer flokimmuniteten.

Vaccination i Holland med NeisVac-C blev introduceret samtidig med et catch-up program for de 1-18-årige (94 % dækning). Hollandske data tyder på at immuniteten efter vaccination i 14 måneders alderen falder relativt hurtigt, mens vaccination af større børn/unge voksne giver en bedre beskyttelse (figur 5). For at opnå flokimmunitet overvejes indførelse af en supplerende vaccination ved 12-års alderen, hvorved der også ydes beskyttelse af i ungdomsårene, hvor der ses stigning i incidensen af invasiv MS.

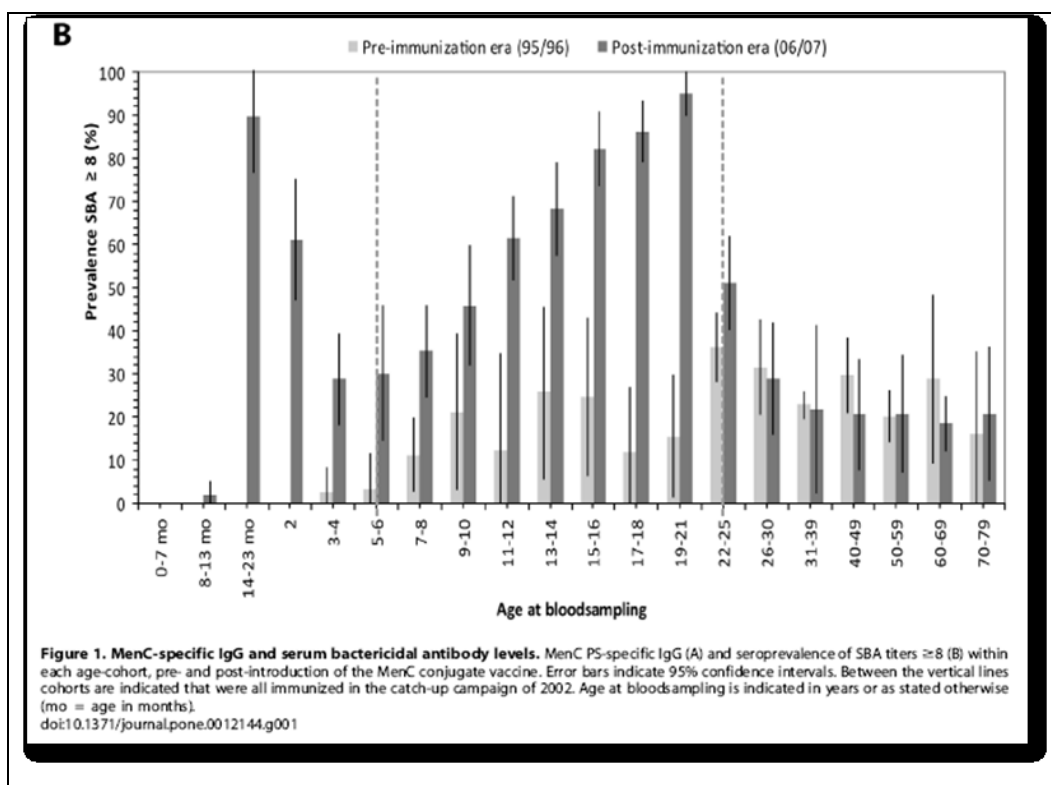
**Tabel 13. Attack rate for meningokok C-sygdom blandt uvaccinerede børn før og efter indførelser af vaccinati-
onsprogrammet**

Attack rate of confirmed meningococcal serogroup C infection in unvaccinated children before and after the launch of the vaccination campaign

Cohort	July 1998-June 1999				July 2001-June 2002					
	Date of birth	Cases	Population	Attack rate per 100 000 (95% CI)	Date of birth	Cases	Estimated coverage (%)	Estimated population	Attack rate per 100 000 (95% CI)	% reduction (95% CI)*
Adolescent	1 Sep 1978 to 31 Aug 1981	96	1 818 034	5.28 (4.2 to 6.3)	1 Sep 1981 to 31 Aug 1984	11	66	614 110	1.79 (0.7 to 2.8)	66 (37 to 82)
School years 7-10	1 Sep 1981 to 31 Aug 1985	141	2 546 938	5.54 (4.6 to 6.4)	1 Sep 1984 to 31 Aug 1988	4	86	359 118	1.11 (0.02 to 2.2)	80 (46 to 93)
School years 1-6	1 Sep 1985 to 31 Aug 1991	76	3 911 606	1.94 (1.5 to 2.4)	1 Sep 1988 to 31 Aug 1994	5	87	498 068	1.00 (0.1 to 1.9)	48 (-28 to 79)
Preschool	1 Sep 1991 to 31 Dec 1994	81	2 055 120	3.94 (3.1 to 4.8)	1 Sep 1994 to 31 Dec 1997	6	76	501 449	1.20 (0.2 to 2.2)	70 (30 to 87)
Toddlers	1 Jan 1995 to 31 Dec 1995	41	601 045	6.82 (4.7 to 8.9)	1 Jan 1998 to 31 Dec 1998	2	84	97 369	2.05 (-0.7 to 4.9)	70 (-24 to 93)
Infants	1 Jan 1996 to 28 Jul 1996	24	320 562	7.49 (1.5 to 10.5)	1 Jan 1999 to 28 Jul 1999	1	80	64 112	1.56 (-1.5 to 4.6)	79 (-54 to 97)
Overall		459	11 235 305	4.08 (3.7 to 4.5)		29		2 134 226	1.36 (0.86 to 1.85)	67 (52 to 77)

*95% confidence intervals were estimated by using the Taylor series method for relative risks.

Figur 5. Data fra Holland, der viser andel beskyttet mod meningokok gr C (SBA ≥8) henholdsvis før og efter indførel af MenC vaccination inkl. catch up af de 1-18-årige.



4.6 Effekt af de tetravalente meningokokvacciner Nimenrix og Menveo

Studierne af Nimenrix og Menveo er designet som non-inferiority studier overfor andre godkendte vacciner. Respons for hver af de fire meningokokgrupper er undersøgt.

Tabel 14: Oversigt over immunrespons for nimenrix og Menveo for fire serogrupper

	Nimenrix				Menveo			
	Småbørn 12-23 mdr		Børn 6-10 år		Småbørn 2-10 år		Børn 11-18 år	
	Respons (hSBA \geq 8)	Respons (hSBA \geq 8)	Respons (hSBA \geq 8)	Respons (hSBA \geq 8)	Respons (hSBA \geq 8)	Respons (hSBA \geq 8)	Respons (hSBA \geq 8)	Respons (hSBA \geq 8)
	Ca 2 mdr postvacc	2 år postvacc	1 mdr postvacc	1 år postvacc	1 mdr postvacc	1 år postvacc	1 mdr postvacc	21 mdr postvacc
A	77,2 %	23 %	80 %	16,3 %	79 %	23 %	75 %	36 %
C	98,5 %	86,9 %	89,1 %	95,2 %	73 %	53 %	85 %	62 %
W-135	87,5 %	91,1 %	95,1 %	100 %	92 %	90 %	96 %	84 %
Y	79,3 %	97,9 %	83,1 %	99,1 %	88 %	77 %	88 %	67 %

Studier med Nimenrix har vist hurtigt faldende serum-baktericid MenA-antistofititre ved anvendelse af assay med humankomplement (hSBA) (målt fra 12 måneder efter vaccination og fremefter). Den kliniske relevans af de hurtigt faldende hSBA MenA-antistofititre kendes ikke.

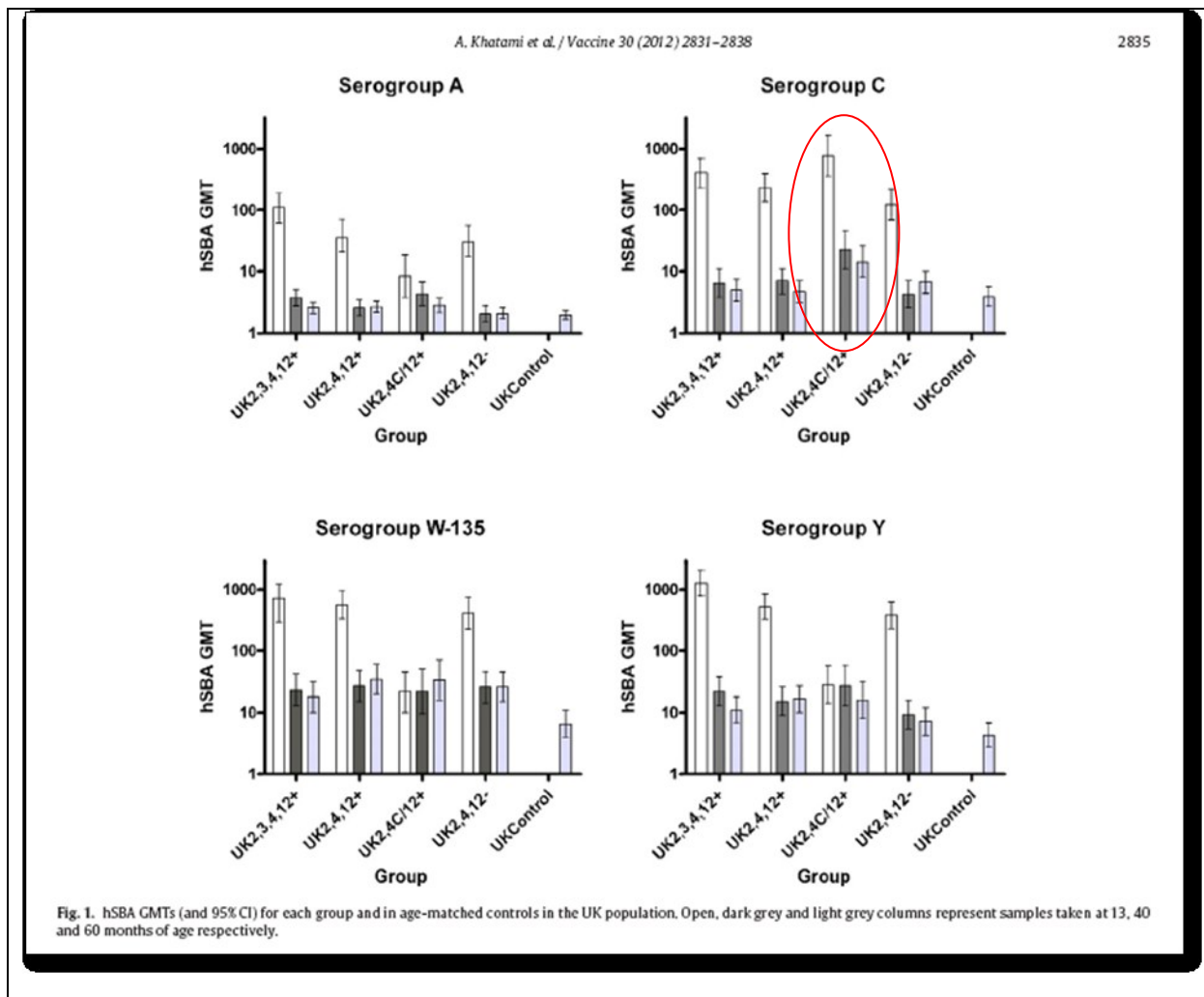
Data indikerer, at booster-dosis fremkalder et anamnestic immunrespons over for alle fire meningokoktyper i vaccinen. Den tilgængelige information om booster-dosis er på nuværende tidspunkt meget begrænset. Firmaet bag Nimenrix er af den europæiske lægemiddelkomite (CHMP) forpligtet til at gennemføre et studie, der undersøger varighed af immunrespons ved vaccination af 1-årige samt booster 5 år efter primær vaccination. Data forventes december 2014. Firmaet er ligeledes forpligtet til at undersøge korttids og langtidseffekt på antistofititre efter vaccination med en eller to doser i 13-14 mdr. alderen. Data forventes juni 2015.

Effekten på bærertilstand af meningokokker er ikke undersøgt for de tetravalente vacciner og flokkimmunitet ikke dokumenteret. Der er i forbindelse med myndighedernes godkendelse af Menveo planlagt studier, der skal undersøge effekt på bærertilstand. Dette er ikke tilfældet for Nimenrix.

Et studie har undersøgt vaccinerespons ved forskellige kombinationer af vacciner set over en 5 årig periode efter spædbarnsvaccination. SBA falder for alle sero-

grupper, men der er tegn på, at primær vaccine med en monovalent vaccine og booster med en tetravalent giver længerevarende respons over for gruppe C (rød cirkel figur 6)

Figur 6. hSBA GMT (GMT=geometric mean titres)for de 4 grupper A, C, W-135 og Y efter forskellige vaccinationsscenarioer ved alder på henholdsvis 13, 40 og 60 mdr. (UK2,3,4,12+ = vaccination med MenACWY ved 2, 3, 4 og 12 mdr, UK2,4C/12+=vaccination med MenC ved 2 og 4 mdr. og MenACWY vedr. 12. mdr.)



4.7 Konklusion vedrørende effekt

NeisVac-C er den monovalente vaccine med det bedste immunologiske respons og med bedst evidens for effekt på bærertilstand og flokimmunitet. Der er ikke kliniske studier, der direkte kan belyse den beskyttende effekt. Dog er der ikke i litteraturen beskrevet eksempler på invasiv MS hos personer vaccineret med konjugat meningokokvaccine. I Holland er der ifølge Sundhedsmyndighedernes rapport fra 2012 for det nationale vaccinationsprogram i 2011 set invasiv MS hos en vaccineret 20-årig kvinde med IgA-mangel. Denne immundefekt kan forklare at vaccinen ikke virkede.

Hos personer med mangelfuld antistofproduktion (fx pga. genetiske defekter eller immunosuppressiv behandling) inducerer konjugat meningokokvaccine muligvis

ikke antistofniveauer efter vaccination. Vaccinationen medfører derfor ikke nødvendigvis tilstrækkelig antistofrespons hos alle personer. Der er klare indikationer på, at den umiddelbare beskyttende effekt er høj, men også at antistofresponsen falder med tiden, særligt ved lav alder ved den primære vaccination. Et forsigtigt skøn på beskyttende effekt af vaccinen er 90 %, som derfor vil blive brugt i de videre beregninger. Effekten af de tetravalente vacciner er mindre velbeskrevet. Både Menveo og Nimenrix er i de primære registreringsstudier fundet non-inferior til godkendte vacciner, men komparatoren er ikke NeisVac-C, hvor en sammenligning af beskyttende effekt overfor gruppe C ville være relevant. I studierne med tetravalente vacciner ses, at en lavere andel af forsøgspersoner har beskyttelse mod meningokok gruppe C en måned efter vaccination (89,1 – 98,5 %) sammenlignet med NeisVac-C (99,4 %).

Der er ikke samme erfaring med de tetravalente vacciner i et nationalt vaccinationsprogram som med de monovalente vacciner.

4.8 Er der risici, bivirkninger eller andre uønskede effekter af meningokokvaccination

Ved alle vaccinerne ses reaktion på injektionsstedet (ømhed/smerter, hævelse, rødme) hos > 10 %, muligvis hyppigst efter Nimenrix. De hyppigst rapporterede generelle bivirkninger (> 10 %) efter vaccination er irritabilitet, døsighed, nedsat appetit, feber og hovedpine.

Der er rapporteret tilbagefald af nefrotisk syndrom i forbindelse med dekonjugerede meningokok gruppe C vacciner men sammenhængen er ikke genfundet i et opfølgende studie. Der er ikke set alvorlige bivirkninger efter vaccination med de bivalente vacciner Nimenrix og Menveo.

Af alvorlige bivirkninger tilskrevet Bexsero er set enkelte krampetilfælde, både med og uden feber, samt 7 tilfælde af Kawasaki syndrom (6 i vaccinegruppe, 1 i kontrol) og firmaet er blevet bedt om af EMA at lave et post-licensure observational safety surveillance study (poss).

Sundhedsstyrelsen har i alt fået indrapporteret bivirkninger til meningokokvaccinerne på 13 personer: To indberetninger på Menveo og 11 på den nu afregistrerede meningokokvaccine Meningovax A+C. Den yngste patient er 15 år. Der er et dødsfald blandt indberetningerne. Patienten (41 år) blev samtidig vaccineret med Stamaril (vaccine mod gul feber). Dødsfaldet blev indberettet på grund af det tidsmæssige sammenfald med vaccinationerne. Dødsårsagen er ukendt.

Der er stor erfaring med de monovalente, konjugerede vacciner fra de nationale vaccinationsprogrammer i bl.a. Holland og Storbritannien, hvor der er ifølge de publicerede rapporter om vaccinationsprogrammerne ikke er set signaler, der har givet anledning til bekymring. Vaccination må anses for at være sikker, da den kliniske erfaring med vaccinen er stor, og der ikke er rapporteret alvorlige bivirkninger.

4.9 Samtidig administration af en monovalent meningokokvaccine og HPV-vaccine

Der er ikke publiceret studier vedr. samtidig administration af NeisVac-C og HPV-vaccine, herunder evt. påvirkning af det immunologiske respons eller øget risiko for bivirkninger. For den tetravalente Menveo er det dog dokumenteret at respons for begge vacciner er uændret ved co-administration af Menveo og HPV-vaccine.

4.10 Er forslaget anbefalet af WHO, CDC, ECDC

Verdenssundhedsorganisationen, WHO, anbefaler, at lande med høje incidensrater (> 10 cases / 100.000 / år, dvs. svarende til > 550 per år i Danmark) eller endemiske rater (2-10 cases / 100.000 / år) bør inkludere vaccination mod MS. Samme anbefaling gælder for lande med hyppige epidemier. Lande med mindre hyppig forekomst af MS (< 2 cases / 100.000 / år, dvs. svarende < 110 tilfælde per år i Danmark) anbefales, at vaccinere udvalgte risikogrupper. Konjugerede vacciner bør foretrækkes frem for polysaccharidbaserede vacciner, pga. muligheden for flokkimmunitet samt vaccinsens antigenicitet, specielt for børn under 2 år (WHO, 2011).

Det amerikanske Center for Sygdomskontrol og Forebyggelse (CDC) anbefaler, at alle 11-12 årige i USA bør vaccineres med den polyvalente meningokok-vaccination MCV4 (fx Menveo – A, C, W-135 og Y), og med en booster i 16-års alderen. For de personer, som får første dosis mellem 13 og 15 år, bør gives en booster mellem det 16 og 18 år. Såfremt personen først får vaccinen efter vedkommende er fyldt 16 år, anbefales ingen booster. MCV4-vaccinen anbefales også til spædbørn fra 9 mdr. til 10 årige børn, forudsat at de tilhører en beskrevet risikogruppe (CDC, 2011).

Det Europæiske Center for Sygdomskontrol og Forebyggelse (ECDC) har ikke udsendt tilsvarende anbefalinger.

5 Organisation

5.1 Hvilke modeller for indførelse i børnevaccinationsprogrammet er relevante

Organisationsanalysen svarer overordnet på, hvilke organisatoriske muligheder og barrierer, der er for at inkludere en vaccine mod meningokok C i det nuværende børnevaccinationsprogram hos praktiserende læge i Danmark.

5.2 Europæiske erfaringer med meningokokvaccination i børnevaccinationsprogrammer

5.2.1 Hvilke lande har indført meningokokvaccination

Følgende lande i Europa har siden 1999 som en fast del af deres børnevaccinationsprogram indført vaccination med en proteinkonjugeret polysakkaridvaccine mod MS forårsaget af serogruppe C:

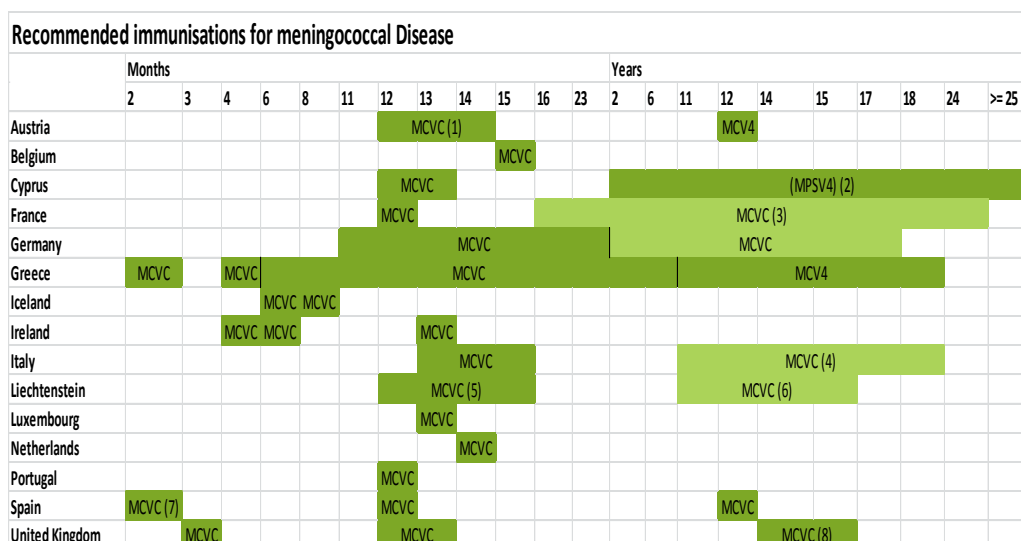
Storbritannien, Irland, Spanien, Holland, Island, Belgien, Cypern, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Italien, Luxembourg, Portugal, Østrig og Lichtenstein (se figur 7). Derudover har Schweiz også indført vaccination mod meningokok C,

De valgte regimer varierer betragteligt, men afspejler følgende trend: 1) Vaccinationspriming + serie indenfor 1. leveår +/- booster ved 12-14 mdr alder og +/- booster 12-14 års alder 2) Vaccinationspriming i 12-14 mdr alder +/- booster 12-14 års alder. For yderligere information se:

<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>

Af følgende oversigt fremgår hvilke europæiske lande, der har indført vaccination mod meningokokker

Figur 7. Oversigt over meningokokvaccinationsprogrammer i andre europæiske lande (<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>)



MCVC: Meningokok Konjugeret Vaccine, Gruppe C
MCV4: Meningokok Konjugeret Vaccine, Tetravalent
MPSV4: Meningokok Polysaccharid Vaccine, Tetravalent
Mærkegrøn: Generel anbefaling
Lysegrøn: Catch-up

5.2.2 Erfaringer fra UK, Holland, Tyskland m.v.

Erfaringsgrundlaget er størst i forbindelse med den høje endemiske forekomst af tilfælde af MS forårsaget af serogruppe C i slutningen af 90'erne og starten af 00'erne i Europa, hvor en række lande initierede dette – og hvor effekten af indførelsen af vaccinen kunne aflæses i årene efter. I Storbritannien, hvor man indførte fast vaccination mod serogruppe C i 1999 med den konjugerede C vaccine med en tripleserie hos børn 2, 3, 4 mdr. gamle (90 % dækning) og et catch up program over et år, hvor målgruppen var alle børn og unge under 18 år (75-85 % dækning). I 1999 var der i Storbritannien > 900 laboratoriekonfirmerede tilfælde af invasiv serogruppe C sygdom. Effekten på interventionen kunne først læses i 2001 med et fald til ca. 400 tilfælde, og gradvist er antallet af serogruppe C tilfælde faldet til < 30 i 2007/08 – et fald på 97 % (Borrow et al, 2013, Trotter et al 2006).

Parallelt med Storbritannien oplevede Spanien en høj forekomst af serogruppe C sygdom i midt 90'erne og man indførte i 1997 et vaccinationsprogram for børn og unge 18 mdr. – 19 år i hovedparten af landet med den rene C polysakkarid vaccine, hvilket medførte et fald i forekomsten af serogruppe C sygdom med 45 % og 76 % i vaccinemålgruppen. Alligevel fortsatte forekomsten af serogruppe C sygdom med at stige i årene efter og i 2000 indførtes den konjugerede C vaccine i børnevaccinationsprogrammet med en tripleserie hos børn 2, 4, 6 mdr. gamle. Catch-up varierede men var systematisk i 10 af 19 regioner for børn og unge < 19 år. Effekten af interventionen slog igennem i 2003 med et fald i incidens for de < 10 årige fra 6,6 til 1 pr. 100.000 – et fald på 85 %. Overordnet reduktion i antal tilfælde var 58 %, mens et lignende fald kunne ikke ses i gruppen 10-14 år (Trotter et al, 2006, Borrow et al, 2013).

Holland indførte vaccination i 2002 med den konjugerede C vaccine ved at give en enkelt priming vaccine i 14 mdr. alder uden en booster. Catch-up program for børn og unge 1-18 år (overordnet vaccinedækning 94 %). Incidensen af C sygdom var på tidspunktet for implementering ca. 1,5 pr. 100.000 og der sås et radikalt fald i forekomst til ca. 0,1 pr 100.000 i 2004 og faldet sås i både i den vaccinerede og uvaccinerede kohorte (De Voer RM, et al, 2010, Trotter et al 2006, Borrow et al 2013).

Indførelse af konjugeret C vaccination i børnevaccinationsprogrammet i Island, Irland og Belgien kom i kølvandet på, at man indførte det i Storbritannien – og årsagen var også en høj endemisk forekomst – og interventionerne har tillige medført markante fald i forekomst i de efterfølgende år (Trotter et al, 2006). Canada og Australien har ligeledes indført den konjugerede C vaccine med et fald i sygdomsforekomst (Borrow et al, 2013).

Det bemærkes, at der bl.a. i Danmark også er set en tendens til et generelt fald i forekomsten, uden indførelsen af vaccinen.

Af de tilgængelige konjugerede monovalente meningokok serogruppe C vacciner har den tetanuskonjugerede NeisVac-C vist sig at give det stærkeste og længstvarende immunrespons med op mod 100 % estimeret seroprotektion efter hhv. 1, 2 og

3 doser i 2,3,4 mdr. alder. Den høje seroprotektionsrate efter 1. dosis kunne indikere at 1-2 doser i 1- leveår vil være tilstrækkeligt og det er konkluderet at der opnås en høj beskyttelsesgrad allerede efter 1. dosis i 1. leveår. Den estimerede seroprotektionsrate falder dog hurtigt og ved 12-14 mdr. alder vil der hos omkring halvdelen være behov for en boostervaccine. Samtidig er det påvist at immunitet er længerevarende hos de ældre aldersgrupper, som er inkluderet i catch-up end hos børn < 1 år, som har fået en traditionel serie (Borrow et al, 2013).

Erfaringer fra introduktion af en enkelt vaccination med den konjugerede C vaccine ved 14 mdr. alder i Holland 2002, viste en meget høj seroprotektionsrate i månederne efter dette, men også at der skete et hurtigt fald i denne op til 6 års alderen. Catch-up programmet rettet mod børn og unge op til 18 år viste dog, at seroprotektionsraten steg kraftigt med alderen og var væsentligt højere end før vaccination blev indført. Konklusionen med implementering af vaccination i Holland er at det er tilstrækkeligt med én dosis ved 14 mdr. hvis det kombineres med en catch-up rettet mod en bred målgruppe (Trotter et al, 2006, Borrow et al, 2013).

Ved vaccination af teenagere med én dosis af den konjugerede C vaccine findes et kraftigt og vedvarende immunrespons, som sikrer en høj seroprotektionsrate efter min. 2 år uanset om vaccinen gives som primer eller booster. Erfaringer med den tetravalente A, C, Y, W-135 vaccine har ligeledes vist et godt immunrespons både hos børn > 1 år samt hos teenagere.

Vaccination med én dosis booster/primer ved indgangen til teenageperioden er kun anbefalet og indført som fast praksis i USA (tetravalent) (Cohn AC et al, 2013) og Canada (C), samt enkelte lande i Europa (Østrig og Schweiz). Flere lande i Europa er i forberedelsesfasen til at ville indføre denne sene dosis som en del af programmet, da man er bekymret for at herd immunity (flokimmunitet) som vaccinationsprogrammerne, og deres catch-up har demonstreret i især Holland og Storbritannien, vil blive formindsket på grund af fald i immunitet blandt børn som er vaccineret i 1 års alderen (Borrow et al, 2013).

Vaccinationsprogrammet i England er nu ændret således at der p.t gives en primer i 3 mdr. alder med monovalent konjugeret C vaccine (sammen med di-te-pol-pert-Hib), 1 booster i 12 mdr. alder med kombivaccine konjugeret C og Hib (sammen med MFR og PCV) og endnu en booster med monovalent konjugeret C i 13-18 års alder (sammen med di-te-pol). Samtidig vaccination med disse andre vacciner har ikke vist at påvirke immunrespons for den enkelte vaccine og det reducerer antallet af besøg (<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>).

Erfaringerne fra Holland med én .dosis ved 14 mdr. alder og bred catch-up viste et markant fald i incidens i alle aldersgrupper i de efterfølgende år. Incidensen for serogruppe C sygdom var på daværende tidspunkt i Holland tre gange så høj, som den er p.t (2012) i DK. Et lignende regime ville formentligt være bæredygtigt i DK og anbefalingerne til immunitetens varighed og flokimmunitet i dag går internationalt på at dette skal suppleres med en boostervaccine før teenageperioden. (De Voe, et al, 2010, Borrow et al, 2013).

I Tyskland indførtes vaccination mod meningokok C i børnevaccinationsprogrammet i 2006. Vaccinen blev givet i børnenes andet leveår. Indførelsen af vaccination blev gennemført på baggrund af anbefaling fra den nationale tyske vaccinationskomite, som også anbefalede et individuelt catch-up program for alle børn og unge < 18 år. I 2010 havde programmet en dækningsgrad på 69,8 % (gennemsnit for sta-

ter for børn, som startede i skole i 2010). Man så et fortsat og signifikant fald i incidensen fra 0,63 til 0,32/100.000 (serogruppe b) og 0,26 – 0,10/100.000 (serogruppe C) for personer < 25 år i perioden 2002 - 2010. Det blev konkluderet, at effekten af vaccinationsprogrammet var begrænset, hvor den lave og fortsat faldende incidens før indførelsen af vaccinationsprogrammet, komplicerede tolkningen af resultaterne. Det blev desuden konkluderet, at programmet formodentlig ville have været mere effektivt, såfremt man havde valgt at fokusere ressourcerne på 1-årige samt unge mennesker, og ikke alle < 18 år (Hellenbrand et al, 2013).

5.3 Er der behov for et catch-up program

Overvejelser om at indføre et catch-up program sideløbende med indførelse af rutinevaccination er essentiel. Betydningen af et systematisk catch-up program er formentlig størst ved høj endemisk grænsende til epidemisk forekomst og af mindre betydning i den nuværende situation, hvor der er en relativt lav endemisk forekomst i Danmark. Catch-up programmet skal være med til at sikre sideløbende immunitet i de aldersgrupper, som ikke er direkte målgruppe for rutinevaccinationsprogrammet, men hos hvem sygdommen alligevel forekommer med en vis incidens. Hvis man skal kunne sikre en umiddelbar effekt af indførelsen af et fast vaccinationsprogram rettet mod serogruppe C MS, hvad enten der bliver tale om et 1, 2 eller 3 dosis regime, bør dette suppleres med et catch-up program rettet bredt mod den resterende målgruppe, hvor sygdommen flourerer eller afgrænset alternativt rettet specifikt mod de aldersgrupper hvor sygdommen forekommer med en højere incidens.

Tendensen i Danmark svarer til den tyske udvikling med et generelt fald i incidensen af MS, hvorfor effekten af et program uden specifik catch-up formodentlig, jf. de tyske erfaringer, vil være begrænset. Erfaringerne fra Spanien, hvor ikke alle regioner deltog i catch-up har demonstreret at systematisk og national catch-up er essentiel. På den baggrund bør man, såfremt vaccinationsprogrammet inkluderes i det danske børnevaccinationsprogram, overveje hvorvidt programmet bør følges op af et catch-up-program. Dette bør gøres med henblik på at få den største effekt af programmet. Det vil ikke kunne udelukkes, at den faldende tendens vil fortsætte uanset implementering af vaccinationsprogrammet (uden specifik catch-up). Omvendt er det også muligt, at der ikke vil være en målbar effekt af vaccinationsprogrammet, såfremt indsatsen ikke ledsages af et catch-up-program rettet mod den del af befolkningen, der har en høj bærerfrekvens

De epidemiologiske forhold i Danmark har vist en lav forekomst af meningokoksygdom gennem flere år, men mønsteret de senere år er, at serogruppe C sygdom er blevet den dominerende med en overordnet incidens på 0,83 og 0,52 tilfælde pr. 100.000 i henholdsvis 2011 og 2012. Dermed udgør serogruppe C halvdelen af tilfældene. I årene 2008-2012 sås den højeste forekomst i aldersgruppen 0-1 år (n=29), 2-3 år (n=17), 4-8 (n=2), 9-12 år (n=8) samt 13-19 år (n=31). I årene 2008-2013 har der været i alt 23 tilfælde af MS forårsaget af serogruppe Y og W-135, i årene 2010 og 2011 i alt 7 tilfælde, hvoraf kun 3 var i aldersgruppen < 18 år (14-17 år). Sygdom forårsaget af serogruppe A er ekstremt sjælden og er ikke registreret i 2010 og 2011.

Det vil sige, at den primære målgruppe for vaccination med de nuværende epidemiologiske forhold er børn under < 4 år og teenagere i alderen 13-19 år, som bør

være målet for enten rutine immunisering eller catch-up. Derudover kan det på baggrund af sygdomsforekomsten overvejes, om en eventuel 12-års vaccination i Danmark skal gives med mono- eller tetravalent vaccine. Umiddelbart virker det mest oplagt evt. at vælge monovalent, men hvis det epidemiologiske mønster senere ændrer sig med en højere sygdomsincidens af serogruppe Y og W-135, kan det overvejes i stedet at anvende den tetravalente vaccine.

Asymptomatisk bærertilstand af meningokokker i svælget har utvivlsomt betydning for de generelle og specifikke immunologiske forhold i en population og dermed indirekte for herd immunity. En lav sygdomsforekomst er ikke ensbetydende med en lav forekomst af asymptomatisk bærertilstand, da hovedparten af meningokokker, der findes hos raske bærere i svælg, formodes at være non-patogene. Generelt er der en meget lav forekomst af formodet patogene meningokokker blandt bærerstammerne, herunder også serogruppe C. Bærertilstand af non-patogene meningokokker inducerer formentlig i et vist omfang krydsimmunitet og dermed beskyttelse overfor sygdom rettet mod andre overflademærker end polysakkaridkapslen. Omvendt vil en lav forekomst af bærertilstand teoretisk set med tiden inducere et faldende immunrespons og dermed reduceret immunitet, hvorved at en lav bærerefrekvens kan udgøre en potentiel pool for en epidemisk/hyperendemisk kondition ved spredning af patogene stammer eller ved introduktion af en potentielt patogen stamme i en non-immun population. Forekomsten af serogruppe C blandt bærerstammer i dag med den nuværende lave prævalens må formodes at være lav, men data foreligger ikke. Således må flokimmuniteten mod C ligeledes formodes at være lav, hvilket kan være et andet rationale for etablering af et program med relevant catch up.

5.3.1 Muligheder for organisering af catch-up program

Et catch-up program kan gennemføres på ét år, eller det kan gøres flerårligt med en eller to årgange af de små børn og en eller to årgange af de større børn, der vaccineres hvert år, indtil den ønskede catch-up dækning er nået. Gennemføres catch-up programmet for alle 13-18-årige på en gang (fx 2015) vil det betyde, at op der skal gives op til 470.000 vaccinationer mod meningokok C på et år ud over de vaccinationer, der er indeholdt i program A og B (111.000). Alternativt kan catch-up programmet gennemføres over 3-5 år, hvilket vil mindske den årlige byrde ved catch-up programmet for de berørte dele af sundhedsvæsnet.

For børn i alderen fra 15 måneder og op til de fylder 4 år vil det være muligt at lægge en catch-up vaccination i forbindelse med de eksisterende børneundersøgelser, som alle børn tilbydes årligt de første 6 leveår. Incidensen indikerer, at catch-up programmet for de mindre børn med fordel kan gennemføres f.eks. ved børneundersøgelserne ved 2 år og 3 år.

Catch-up programmet for de større børn kan organiseres gennem forskellige modeller og kan gennemføre over et eller flere år.

1) Praktiserende læge

Et catch-up program for de 13-18-årige vil ligge ud over eksisterende besøg hos lægen for alle årgange. Dette kan have betydning for dækningsgraden, idet flere forældre og unge kan forventes at fravælge eller glemme vaccinationen.

Der vil skulle påregnes vaccination af 50.000-60.000 børn pr. årgang, der tilbydes vaccinen. Vælges det at gennemføre catch-up programmet for alle 13-18-årige på en gang vil catch-up programmet betyde op til 470.000 ekstra besøg hos den praktiserende læge. Alternativt kan én eller to årgange tilbydes vaccination hvert år i op til fem år, hvilket ikke vil have medføre samme belastning for de praktiserende læger pr. enkelte år.

2) Skolernes sundhedsordning

Der er på alle danske skoler en sundhedsordning med en sundhedsplejerske tilknyttet skolen. Der er på alle skoler faste tilbud om samtale/undersøgelse ved indskoling og udskoling, mens den enkelte kommune vælger, om der skal tilbydes samtaler/undersøgelse på andre tidspunkter i skoleforløbet.

Det vil være muligt at lægge vaccinationen ved den planlagte samtale/undersøgelse for alle børn i 9. klasse, hvor børnene er 15-16 år. En mulighed er at lade catch-up programmet køre over 3 år således, at afgangsklasser vaccineres i forbindelse med eksisterende besøg hos sundhedsplejersken.

Da nogle kommuner yderligere tilbyder samtale/undersøgelse hos sundhedsplejersken på mellemtrinnet (4.-7. klasse), vil det i nogle kommuner være muligt at lægge en vaccination i forbindelse med et allerede planlagt tilbud om besøg hos sundhedsplejersken. Dette vil medføre behov for forskellige modeller for catch-up programmet i forskellige kommuner.

3) Mobile løsninger

Mobile løsninger, hvor vaccination tilbydes tæt på den unges hverdag, kan formentlig øge tilgængeligheden af vaccination i alle del af landet.

I forbindelse med vaccination mod HPV har private vaccinationsklinikker gennemført vaccinationsarrangementer på skoler, i forbindelse med sportsfaciliteter samt butikskæder, hvilket har gjort vaccination bredt tilgængeligt over hele landet. Dette kan bidrage til at højne dækningsgraden af en vaccine, som gives på et tidspunkt, hvor børn og unge ikke i forvejen har et planlagt besøg hos den praktiserende læge.

Forskellige udgående kommunale vaccinationsordninger har været anvendt bl.a. i forbindelse med tilbud om vaccination mod sæsoninfluenza.

5.4 Scenarier for indførelse i børnevaccinationsprogrammet

Det fremgår af tabel 6, at incidensen for meningokok C er størst i aldersgrupperne 0-3 år og 15-19 år inkl. Der kan herudfra opstilles forskellige scenarier for indførelsen af en vaccine i børnevaccinationsprogrammet.

5.4.1 Vaccination i 0-3 års alderen (Program A)

Der er to muligheder for at give vaccine mod meningokok C til børn i aldersgruppen 0-3 år. Vaccinationen kan gives som to doser inden barnet fylder 1 år eller én dosis efter det første leveår. På baggrund af den kortvarige effekt for børn under 1 år fravælges dette scenarie.

Efter det første leveår er effekten af meningokok C vaccine mere langvarig. Vaccinen kan i forbindelse med det eksisterende børnevaccinationsprogram gives ved 12 eller 15 måneders alderen, hvor der i forvejen er vaccinationsbesøg hos den praktiserende læge. Da der ved 12 måneders alderen er to vaccinationer og ved 15 måneders alderen én vaccination, vurderes det mest hensigtsmæssigt at lægge vaccinationen ved 15 måneders alderen. Desuden er meningokok C vaccination forenelig med MFR-vaccinen, som gives ved 15 måneder.

5.4.2 Vaccination i 12 års alderen (Program B)

I det eksisterende vaccinationsprogram modtager alle 12-årige piger en vaccination mod HPV. Vaccination mod meningokok C kan med fordel lægges i tilknytning til denne vaccination, da det vil forventes at give højere dækningsgrad og lavere omkostninger at lægge vaccinationen i tilknytning til et eksisterende besøg hos den praktiserende læge. Vaccinen vil kræve et ekstra besøg hos lægen for 12-årige drenge, hvilket kan få betydning for dækningsgrad og omkostninger.

Ligesom det gælder for HPV-vaccinen for piger kan det for et eventuelt permanent meningokokvaccinationsprogram for begge køn anbefales at vaccinationerne er afsluttet inden 15 års alderen, dog således at det gratis tilbud gælder for uvaccinerede indtil det fyldte 18. år.

Tabel 15. Børnevaccinationsprogrammet inklusiv foreslåede vaccinationstidspunkter for Meningokok C (markeret med fed).

Tabel 15. Børnevaccinationsprogrammet inklusiv foreslåede vaccinationstidspunkter for meningokok C-vaccination (markeret med fed)

Alder	Vaccination
3 mdr.	Difteri-tetanus-kighoste-polio-Hib 1 & PCV 1
5 mdr.	Difteri-tetanus-kighoste-polio-Hib 2 & PCV 2
12 mdr.	Difteri-tetanus-kighoste-polio-Hib 3 & PCV 3
15 mdr.	MFR 1 + MenC
4 år	MFR 2
5 år	Difteri-tetanus-kighoste-polio revaccination
12 år	HPV 1, 2 og 3 (til piger) + MenC

5.4.3 Catch-up-program (Program C)

Program C indeholder både Program B og en et catch-up-program.

Catch-up-programmet bør på baggrund af de epidemiologiske data, erfaringerne fra øvrige lande, fokusere på de 15. mdr. – 3 årige samt de unge mennesker, som er mellem 13 – 18 år inklusiv.

Program A, B og C vil blive anvendt i økonomiberegninger i kapitel 7.

5.5 Hvilke dele af sundhedsvæsnets påvirkes af forslaget og hvordan

Indførelsen af meningokokvaccination vil først og fremmest have betydning for de praktiserende læger, idet der skal gives flere vaccinationer i forbindelse med allerede planlagte besøg hos lægen.

Afhængigt af hvilken model for catch-up programmet der vælges, vil forslaget desuden have betydning for praktiserende læger, evt. skolernes sundhedsplejeordning eller private sundhedsklinikker.

5.6 Har forslaget konsekvenser for personalet hvad angår information og uddannelse

Det personale, der administrerer og giver vaccinationerne lokalt vil have behov for information omkring meningokoksygdommen, vaccinationen samt konsekvenser og bivirkninger både ved sygdommen og vaccinationen.

Informationen leveres af Sundhedsstyrelsen og skal foreligge inden opstart af vaccinationsprogrammet.

De praktiserende læger forventes ikke at have behov for yderligere uddannelse. Indføres catch-up programmet i skolernes sundhedsprogram vil yderligere uddannelse af sundhedsplejersker være påkrævet.

5.7 Kan forslaget rummes i de nuværende rammer

En indførelse af meningokok C i det eksisterende børnevaccinationsprogram vil i forbindelse med hovedparten af vaccinationerne medføre marginalt længere besøg hos de praktiserende læger. Ved vaccination af 12-årige drenge kræves dog et ekstra besøg hos den praktiserende læge. Dette forventes at kunne rummes indenfor de eksisterende rammer.

Valg af model for og længde af catch-up programmet har betydning for, hvorvidt forslaget kan rummes i de eksisterende rammer.

Vælges det at gennemføre catch-up programmet på et år skal der gennemføres op til 470.000 vaccinationer årligt, mens der ved implementering over en længere årrække vil være behov for mellem 120.000 og 240.000 vaccinationer om året i catch-up programmet. En fuld gennemførelse af catch-up programmet på ét år kan være vanskeligt, men ikke umuligt at implementere.

Vedtagelsen af en mobil løsning vil fordrer oprettelsen af mobile teams. Inddrages personalegrupper, som i dag ikke foretager vaccination, skal disse gennemgå uddannelse og træning, oprettes som brugere af det Danske Vaccinations Register mv.

5.8 Tilgængelighed af vaccine

Forudsættes en dækningsgrad på 90 % og en gennemsnitlig børneårgang på ca. 60.000 vil der ved vaccination ved 15 måneder og 12 år være behov for ca. 111.000 vaccinationer årligt.

Derudover vil der ved iværksættelse af et catch-up program være behov for yderligere 50.000 vacciner pr. årgang af børn, der deltager i catch-up programmet. Statens Serum Institut, som varetager indkøb og opbevaring af vaccinationer, vurderer, at denne mængde af vaccinationer kan fremskaffes inden for et halvt år fra forslaget om indførelse af meningokok C i børnevaccinationsprogrammet og catch-up program er vedtaget.

5.9 Hvor hurtigt kan forslaget iværksættes efter beslutning

Det vil være muligt at iværksætte meningokokvaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet ca. 8 måneder efter beslutningen er truffet.

Den mellemliggende periode fra beslutningen er truffet til vaccinationsprogrammet opstartes skal anvendes til at færdiggøre lov-arbejdet omkring beslutningen. Dette forventes at tage 2-4 måneder.

Et indkøb af vacciner i den størrelsesorden, der er tale om her, kræver et offentligt udbud. Statens Serum Institut vurderer, at det vil tage ca. 3-4 måneder at forberede og gennemføre et udbud. Herefter vil vinder af udbuddet få 2-3 måneder til at levere vaccinerne. Der skal således påregnes 5-7 måneder med den konkrete fremskaffelse af vacciner.

Sideløbende med fremskaffelse af vacciner skal der foregå forhandlinger mellem Danske Regioner og Praktiserende Lægers Organisation om prisen, for at lægerne giver en ekstra vaccination ved eksisterende lægebesøg.

Endelig skal den mellemliggende periode anvendes til at fremstille og distribuere informationsmateriale om vaccination til forældre og praktiserende læger. Dette forventes at kunne gennemføres indenfor 2 måneder.

For at give tid til eventuelle uforudsete begivenheder og sikre en smidig iværksættelse og implementering af meningokokvaccinationsprogrammet vil det være realistisk og hensigtsmæssigt at fastsætte ikrafttrædelse af programmet til 1. januar 2015.

6 Borger-/patientperspektivet

Inklusion af vaccine mod meningokok C i det danske børnevaccinationsprogram vil have betydning for børn og forældre. For at bidrage til et alsidigt beslutningsgrundlag er det derfor vigtigt at belyse forældres holdning til børnevaccination og om muligt deres specifikke holdning til meningokok.

6.1 Hvad er danske forældres holdninger til indførelse af meningokokvaccination i børneprogrammet

Der foreligger ikke videnskabelig litteratur om danske forældres holdning til vaccine mod meningokok C. Ved udarbejdelsen af MTV'er vedrørende vaccination mod rotavirus (2012) og mod HPV (2007) blev der gennemført fokusgruppeinterview med forældre (og unge i forbindelse med HPV). Det kvalitative studie havde dels til formål at belyse danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination generelt og dels at undersøge holdningen til indførelse af vaccination mod rotavirus eller HPV i børnevaccinationsprogrammet. Dette kapitel/afsnit er baseret på erfaringer fra disse undersøgelser samt enkelte udenlandske studier.

6.1.1 Forældres generelle holdning til børnevaccinationsprogrammet

De kvalitative studier af danske forældres holdning til børnevaccinationsprogrammet peger på, at der blandt forældre er en høj grad af tillid til Sundhedsstyrelsen og de anbefalinger, der kommer herfra. Hvis Sundhedsstyrelsen aktivt anbefaler en vaccine, har forældrene tillid til, at det er i deres barns interesse at blive vaccineret. Det opfattes således ikke som et aktivt valg at lade sit barn vaccinere, men noget man gør, fordi myndighederne anbefaler det. Denne holdning til børnevaccinationsprogrammer er gennemgående i flere vestlige lande (Stefanoff et al, 2010).

Alle forældre, der deltog i undersøgelsen om rotavirus, havde vaccineret deres børn. Tilslutningen til børnevaccinationsprogrammet ligger på ca. 90 % af en årgang. En undersøgelse fra 2013 indikerer, at undladelse af vaccination primært skyldes, at forældrene glemmer det, mens en mindre del ikke ønsker vaccinationen (Wojcik et al 2013).

Forældrene udtrykker en vis skepsis overfor hvor mange vaccinationer, der kan rummes i det samlede vaccinationsprogram og ved det enkelte vaccinationsbesøg. Der er en generel holdning om, at 1-2 stik per vaccinationsbesøg er acceptabelt, mens et fravalg af vaccination kan komme på tale ved mange stik ved samme besøg. Der er dog ingen tilkendegivelser af, præcist hvor mange forskellige vaccinationer, der skal til for, at der er for mange stik ved samme besøg.

6.1.2 Særligt vedrørende meningokok C

Der er ikke udarbejdet undersøgelser specifikt vedrørende holdningen til vaccination mod meningokok C. Erfaringer fra fokusgruppeinterviewene i forbindelse med MTV om rotavirus og HPV peger imidlertid på, at alvorligheden af en sygdom har betydning for, om forældre og unge mener, en vaccine skal inddrages i børnevaccinationsprogrammet. Der tales om en ikke nærmere defineret "alvorlighedsgrænse", som omhandler dødelighed og invaliditet som følge af en sygdom. Hvis en sygdom

er over denne grænse, er de deltagende forældre og unge positivt stemt overfor at lade deres børn vaccinere mod sygdommen. Samtidig italesættes det, at der er behov for en grænsesætning for hvor mange vaccinationer, der kan/skal inddrages i børnevaccinationsprogrammet.

Meningokok kan i lighed med HPV medføre dødsfald, og meningokok kan desuden føre til alvorlig livsvarig invalidering af et sygdomsramt barn. Forældrene i begge fokusgruppeinterview vurderer, at de vil lade deres barn vaccinere mod en alvorlig sygdom, hvilket meningokok kan konkluderes at være ifølge de kriterier for alvorlighed, som forældrene beskriver.

Et særligt relevant emne i forhold til meningokok C er, at vaccinen ikke dækker alle typer af meningokok, samt at den har en tidsmæssigt begrænset effekt. Forældre skal således overveje, om det er nødvendigt at vaccinere deres barn med en vaccine som kun varer i et begrænset antal år, og som ikke dækker alle typer af sygdommen.

6.1.3 Information til forældre

Ifølge fokusgruppeundersøgelsen fra 2012 får danske forældre primært information om børnevaccinationer fra det sundhedsfaglige personale (primært sundhedsplejersker og praktiserende læger) samt internettet.

Hvis vaccination mod meningokok C indføres i det danske børnevaccinationsprogram er det vigtigt at informere forældre om, at der findes forskellige typer af meningokok, og at denne vaccination kun omfatter visse meningokoktyper. Der foreligger således en væsentlig opgave med at informere forældre om forskellen på forskellige typer af meningokok og påpege betydningen af, det stadig er nødvendigt at være opmærksom på tegn på sygdomme forårsaget af meningokok, selvom ens barn er vaccineret.

Derudover kan det blive en kommunikationsmæssig udfordring, at vaccination mod HiB-vaccination (*Haemophilus influenzae*) og pneumokokvaccination også er rettet mod meningitis.

Forældre skal desuden oplyses om varigheden af vaccinationens effekt.

Internationale studier peger på, at information om konsekvenserne af den sygdom, der vaccineres imod, er afgørende for forældres beslutning om at lade deres barn vaccinere (Bettinger et al, 2013, Bakhache et al, 2013). Et hollandsk studie om forældres holdning til vaccination mod meningokok C konkluderer desuden, at det ud over generel information om sygdommen er vigtigt at adressere forældres bekymringer omkring vaccinationer og eventuelle bivirkninger i det informationsmateriale, der udarbejdes (Timmermans et al, 2008). Den hollandske undersøgelse tyder således på, at den store tillid, der næres til anbefalinger fra en offentlig myndighed, kan svækkes, hvis forældrene ikke føler, at den givne information besvarer de spørgsmål og bekymringer, de måtte have.

6.2 Medfører forslaget særlige etiske eller psykologiske overvejelser

I de danske fokusgruppeinterview om rotavirus og HPV blev det diskuteret, at der er en grænse for hvor mange vaccinationer, der kan rummes i det samlede børne-

vaccinationsprogram. Samtidig blev det diskuteret, at grænserne for hvad man kan vaccinere imod flytter sig, og det kan være relevant at overveje etiske og moralske barrierer i forbindelse med en udvidelse af det eksisterende børnevaccinationsprogram.

7 Økonomi

Økonomaifsnittet indeholder en redegørelse af de forventede opstarts- og driftomkostninger ved indførelse af meningokokvaccine i det danske børnevaccinationsprogram. Afsnittet indeholder ikke en komplet sundhedsøkonomisk analyse og inddrager ikke samlede udgifter/besparelser på samfundsniveau.

De overordnede spørgsmål er:

1. Hvilke opstartsudgifter er der fx til uddannelse af læger og informationsmateriale?
2. Hvilke driftsomkostninger er der ved at inkludere vaccinen i børnevaccinationsprogrammet?
 - a. Pr. patient
 - b. Samlede udgifter pr. år
3. Hvad er den forventede effekt af vaccinationsprogram mod meningokokvaccination?

7.1 Opstartsudgifter

Meningokokvaccination forudsætter hverken indkøb af nyt teknisk udstyr eller udvidelse af eksisterende fysiske rammer. Indførelse af programmet vil dog kræve en tilretning af det danske vaccinationsregister (DDV), ligesom der vil blive behov for at udarbejde informationsmateriale og uddannelsesmateriale til både befolkningen og sundhedsprofessionelle. Dertil vil der være omkostninger forbundet med udarbejdelse af udbudsmateriale.

Det vurderes dog ikke, at være afgørende udgifter i forbindelse med en eventuel indførelse af programmet, hvorfor det konkluderes, at indførelse af meningokokvaccination derfor ikke forventes at være forbundet med betydelige administrative ekstraomkostninger i opstartsåret.

7.2 Driftsomkostninger

Driftsomkostningerne ved implementering af meningokokvaccination afhænger bl.a. af prisen pr. vaccine, valg af vaccinationsprogram, størrelsen på de årgange som tilbydes vaccine samt dækningsgraden ved vaccinationen. Derudover har det betydning for omkostningerne, hvorvidt vaccinen gives i forbindelse med et eksisterende lægebesøg eller vaccinationen forudsætter et ekstra besøg hos praktiserende læge eller andet sundhedsfagligt personale.

7.2.1 Pris for vaccine

I tabel 16 ses aktuelle priser for de tre monovalente og to tetravalente meningokokvacciner på markedet, som bruges som udgangspunkt i for beregningerne i denne mini-MTV. Priserne er indhentet fra Statens Serum Institut, og således uden moms og apoteksavancer. I forbindelse med indførelse af en vaccine i børnevaccinationsprogrammet vil indkøb af vaccinen foregå i et offentligt udbud. Dette forventes at medføre en prisreduktion, men størrelsen af en sådan reduktion kendes ikke. Der er i udregningen af driftsomkostninger ved vaccinationen ikke indregnet en eventuel prisreduktion, hvorfor den samlede pris kan forventes at blive lavere end beregnet i denne mini-MTV. I følsomhedsanalysen undersøges omkostningerne ved en reduktion af prisen på 1/3.

Tabel 16. Prisoversigt for de forskellige vacciner. (Kilde: Statens Serum Institut)

Vaccinationstype		Pris
Monovalent (MenC)	NeisVac-C	342,00 kr.
	Meningitec	Ikke oplyst
	Menjugate Kit	Ikke oplyst
Tetravalent (Men-ACWY)	Nimerix	337,00 kr.
	Menveo	380,00 kr.

7.2.2 Vaccinationsprogram

På baggrund af nuværende evidens og erfaringer fra andre lande vurderes følgende vaccinationsprogrammer at være relevante:

Program A: Meningokokvaccination af alle børn i alderen 15 måneder.

Program B: Meningokokvaccination af alle børn i alderen 15 måneder og 12 år. I dette program tilbydes børn, som er 15 måneder og børn som er 12 år når programmet træder i kraft en vaccine. Børn der er blevet vaccineret i 15 måneders alderen tilbydes en vaccination igen, når de fylder 12 år.

Program C: Meningokokvaccination af alle børn i alderen 15 måneder og 12 år samt et catch up af børn i aldersgrupperne 15 mdr. - 3 år samt 13-18 år inklusiv.

7.2.3 Dækningsgrad

Dækningsgraden ved vaccination mod meningokokvaccination antages at være 90 % svarende til dækningsgraden ved det nuværende børnevaccinationsprogram.

7.2.4 Kohorten

For at kunne beregne omkostningerne ved en eventuelt tilføjelse af meningokokvaccine til børnevaccinationsprogrammet er det nødvendigt, at vide hvor mange børn vaccinen skal tilbydes til. Det antages at vaccinationsprogrammet tidligst vil kunne træde i kraft 1. januar 2015. I tabel 17 ses en oversigt over antallet af børn

og unge i de aktuelle aldersgrupper. Informationen om befolkningsantallet er indhentet via Danmarks Statistik.

Table 17. Antal børn og unge i de aktuelle aldersgrupper.

Fødselsår (alder i 2015)	Befolkning pr. 1. jan. 2013	Forventet antal vaccinationer ved dækningsgrad på 90 %
2014 (15 mdr.)	58.246*	52.421
2013 (2 år)	58.246*	52.421
2012 (3 år)	58.246	52.421
2003 (12 år)	65.766	59.189
2002 (13 år)	65.167	58.650
2001 (14 år)	66.273	59.646
2000 (15 år)	68.228	61.405
1999 (16 år)	67.549	60.794
1998 (17 år)	67.903	61.113
1997 (18 år)	69.593	62.634

*Estimeret antal.

I tabel 18 ses det forventede antal vaccinationer årligt ved henholdsvis vaccinationsprogram A, B og C.

Table 18. Forventede antal vaccinationer årligt ved hhv. vaccinationsprogram A, B og C.

Vaccinationsprogram	Forventet antal vaccinationer årligt ved en dækningsgrad på 90 %
A (15 mdr.)	52.421
B (15 mdr. + 12 år)	111.610
C (15 mdr. + 12 år+ catch-up 15 mdr-3 år+13-18år)	580.695*

*Gælder kun det første år. Herefter vil antallet være det samme som i program B

7.2.5 Aktivitetsmæssige konsekvenser (lægebesøg)

Prisen for en vaccination hos praktiserende læge afhænger af, hvorvidt vaccinen gives i forbindelse med et i forvejen planlagt besøg hos lægen eller om vaccinationen forudsætter et ekstra lægebesøg. Ved program A gives meningokokvaccinen samtidig med MFR vaccinen i 15 måneders alderen. Ved program B vil meningokokvaccination indebære et ekstra lægebesøg for drengenes vedkommende, mens pigerne kan få 12 års vaccinen i forbindelse med HPV vaccination. Program C vil indebære et ekstra lægebesøg for både drenge og piger. Priserne for at få en vaccination ved praktiserende læge er oplyst af Danske Regioner og er 2013 takster. Såfremt vaccinen gives i forbindelse med et planlagt besøg betales et tillæg på 42,86 kr. Gives vaccinationen derimod uden et lægebesøg/undersøgelse er taksten 89,59

kr. + tillægget på 42,86 kr. eller et konsultationshonorar på 132,44 kr. + vaccinationstaksten på 42,86 kr. (tabel 19). Ifølge Danske Regioner vil der som oftest blive opkrævet et konsultationshonorar i forbindelse med vaccination.

I tabel 19 ses de forventede udgifter til praktiserende i læge i forbindelse med meningokokvaccination. Det antages at der i forbindelse med vaccination uden undersøgelse taksæres konsultationshonorar + tillæg – altså 175,30 kr.

Tabel 19. Ydelseshonorar for vaccination ved en praktiserende læge

Konsultationshonorar og vaccinationstillæg	Yderligere betaling til praktiserende læge for vaccination i forbindelse med børneundersøgelse
175,30 kr.	42,86 kr.

7.3 Samlede udgifter

I følgende afsnit estimeres de samlede udgifter ved indførelse af meningokokvaccination i Danmark. Indledningsvis præsenteres udgifterne ved indførelse af den monovalente meningokok C vaccination. Derefter beskrives udgifterne ved indførelse af den monovalente til børn i alderen 15 mdr.-3 år og den tetravalente til børn og unge i alderen 13-18 år.

7.3.1 Samlede udgifter ved indførelse af den monovalente vaccine

Analysen i dette afsnittet er udført med udgangspunkt i den angivne listepriis for den monovalente NeisVac-C vaccine.

Ydelsen til praktiserende læge varierer som tidligere beskrevet afhængigt af om vaccinen gives i forbindelse med et i forvejen planlagt lægebesøg. Taksten for vaccination er derfor sat til 42,86 kr. ved vaccination af børn i alderen 15 mdr. til 3 år, idet vaccinationen hos disse årgange kan gives i forbindelse med MFR vaccination eller den årlige børneundersøgelse. Hos de 12 årige vil taksten være 42,86 kr. for pigerne, hvis de får vaccinationen sammen med HPV. For drengene vil taksten være 175,30 kr. Det antages at der er lige mange piger og drenge som vaccineres, og taksten er derfor sat til 108,87 kr., hvilket er et gennemsnit af taksten for drenge og piger. De forventede udgifter for hver årgang er beregnet ved at lægge prisen for vaccinen sammen med taksten for vaccination hos lægen. Derefter er dette beløb ganget med det forventede antal vaccinationer pr. årgang.

I tabel 20 ses at udgifterne ved monovalent meningokokvaccination vil være omkring 20 millioner kroner pr. årgang for børn i alderen 15 måneder – 3 år. For de 13-18 årige vil udgifterne forventes at være ca. 31 millioner kr. pr. årgang.

Table 20. Expenses per cohort with monovalent meningococcal vaccination

Fødselsår (alder i 2015)	Forventet antal vaccinationer ved dækningsgrad på 90 %	Vaccine pris	Ydelser til praktiserende læge	Forventet pris pr. årgang
2014 (15 mdr.)	52.421	342 kr.	42,86 kr.	20.174.746 kr.
2013 (2 år)	52.421	342 kr.	42,86 kr.	20.174.746 kr.
2012 (3 år)	52.421	342 kr.	42,86 kr.	20.174.746 kr.
2003 (12 år)	59.189	342 kr.	108,87 kr.	26.686.544 kr.
2002 (13 år)	58.650	342 kr.	175,3 kr.	30.339.645 kr.
2001 (14 år)	59.646	342 kr.	175,3 kr.	30.854.876 kr.
2000 (15 år)	61.405	342 kr.	175,3 kr.	31.764.807 kr.
1999 (16 år)	60.794	342 kr.	175,3 kr.	31.448.736 kr.
1998 (17 år)	61.113	342 kr.	175,3 kr.	31.613.755 kr.
1997 (18 år)	62.634	342 kr.	175,3 kr.	32.400.568 kr.
Total				275.633.169 kr..

Table 21 shows the estimated total annual expenses with implementation of monovalent meningococcal vaccination in Denmark. With implementation of program C, the expenses in the first year will be ca. 275 million kr. Hereafter the expenses will correspond to program B, also ca. 47 million kr. annually.

Table 21. Expenses with monovalent meningococcal vaccination for program A, B and C

Vaccinationsprogram	Samlede udgifter første år	Samlede udgifter andet år
A	20.174.746 kr.	
B	46.861.290 kr.	
C	275.633.169 kr.	46.861.290 kr.

7.3.2 Samlede udgifter ved indførelse af monovalent vaccine i barneårene og tetra-valente vaccine i ungdomsårene

I dette afsnit estimeres de samlede udgifter ved monovalent meningokokvaccination til børn i alderen 15 mdr.- 3 år og tetra-valent meningokokvaccination til børn og unge i alderen 12-18 år. Prisen på den tetra-valente vaccine er baseret på listeprisen for Menveo, da denne vaccine er dokumenteret at kunne administreres sikkert sammen med HPV vaccinen.

I tabel 22 ses at udgifterne til vaccination af børn i alderen 13-18 år vil være omkring 34 millioner kroner pr. årgang som vaccineres.

Tabel 22: Udgifter pr. årgang ved monovalent + tetra-valent

Fødselsår (alder i 2015)	Forventet antal vaccinationer ved dækningsgrad på 90 %	Vaccine pris	Ydelser til praktiserende læge	Forventet pris pr. årgang
2014 (15 mdr.)	52.421	342 kr.	42,86 kr.	20.174.746 kr.
2013 (2 år)	52.421	342 kr.	42,86 kr.	20.174.746 kr.
2012 (3 år)	52.421	342 kr.	42,86 kr.	20.174.746 kr.
2003 (12 år)	59.189	380 kr.	108,87 kr.	28.935.726 kr.
2002 (13 år)	58.650	380 kr.	175,3 kr.	32.568.345 kr.
2001 (14 år)	59.646	380 kr.	175,3 kr.	33.121.424 kr.
2000 (15 år)	61.405	380 kr.	175,3 kr.	34.098.197 kr.
1999 (16 år)	60.794	380 kr.	175,3 kr.	33.758.908 kr.
1998 (17 år)	61.113	380 kr.	175,3 kr.	33.936.050 kr.
1997 (18 år)	62.634	380 kr.	175,3 kr.	34.780.660 kr.
Total				291.723.547 kr.

I tabel 23 ses de forventede udgifter ved indførelse af den tetra-valente vaccine til børn og unge i alderen 12-18 år.

Tabel 13: Udgifter ved monovalent + tetra-valent for program A, B og C

Vaccinations-program	Samlede udgifter første år	Samlede udgifter andet år
A	20.174.746 kr.	

B	49.110.472 kr.	
C	291.723.547 kr.	49.110.472 kr.

På baggrund af de anførte forventede udgifter i tabel 21 og tabel 23 vil indførelse af den tetravalente meningokokvaccine i ungdomsårene være forbundet med en merudgift på ca. 2 millioner kr. årligt ved program B og en merudgift på ca. 16 millioner kr. det første år ved valg af program C (catch-up).

7.4 Effekt af vaccination mod meningokosygdom

I dette afsnit estimeres den forventede reduktion i antallet af sygdoms- og dødstilfælde ved indførelse af Meningokokvaccination i Danmark. Effekten estimeres både ved indførelse af den monovalente vaccine og ved indførelse af monovalent + tetravalent.

I denne mini-MTV antages det, at vaccinen er 90 % effektiv, dvs. at 90 % af de, som vaccineres vil være beskyttet mod meningokok C. Ligeledes antages som tidligere nævnt, at dækningsgraden vil være 90 %.

Såfremt meningokokvaccinen indføres i Danmark, vil man udover den direkte beskyttende effekt hos den vaccinerede befolkning kunne forvente en reduktion i antallet af sygdomstilfælde grundet lavere smitterisiko (indirekte effekt). I denne mini-MTV tages der kun højde for den direkte effekt. Det ligger ligeledes udenfor rammerne i denne rapport, at beskrive de samfundsøkonomiske gevinster ved en potentielt reduktion i antallet af sygdomstilfælde.

7.4.1 Effekt ved indførelse af den monovalente vaccine

I perioden 2008 til 2012 blev der registreret i alt 362 nye tilfælde af MS generelt i Danmark (jf. tabel 1). 156 af disse sygdomstilfælde var af typen Meningokok C (jf. tabel 6).

For at kunne estimere den forventede reduktion i antallet af sygdoms- og dødstilfælde ved implementering af meningokokvaccine estimeres først sygdoms- og dødstilfælde pr. år for de relevante aldersgrupper. Sygdoms- og dødstilfælde er beregnet som et gennemsnit af antallet af sygdoms- og dødstilfælde over en femårig periode. Til beregning af reduktionen af sygdoms- og dødstilfælde for børn i 15 måneders alderen er antallet beregnet pr. måned og derefter ganget med ni. Dette er gjort idet børn i 12-15 måneders alderen ikke er direkte beskyttet mod MS, såfremt vaccinen først gives i 15 måneders alderen. Antallet af sygdoms- og dødstilfælde ganges herefter med den forventede dækningsgrad og effekt på 90 %.

Det antages at børn, som bliver vaccineret i 15 måneders alderen er beskyttet indtil til omkring 12 års alderen. Børn som vaccineres i 12 års alderen antages at være beskyttet til og med 20 års alderen.

Ovenstående indebærer, at effekten af vaccinationsprogrammet vil stige i takt med at flere og flere årgange bliver vaccineret. Når vaccinationsprogrammet B har kørt i 11 år vil man forvente den største effekt idet alle børn i alderen 15 mdr. – 12 år vil være blevet tilbudt vaccinen.

I tabel 24 ses en oversigt over den forventede reduktion i antallet af sygdomstilfælde pr. år opdelt på alder.

Tabel 24. Oversigt over forventede reduktion i antallet af sygdomstilfælde pr. år fordelt på alder ved monovalent vaccination

Alder	Sygdomstilfælde pr. år	Forventet reduktion i antal sygdomstilfælde pr. år.	Sygdomstilfælde pr. år v. implementering af vaccination mod meningokok C.
15 mdr.	2,4	1,944	0,456
2 år	2	1,62	0,38
3 år	1,4	1,134	0,266
4 år	0,4	0,324	0,076
5 år	0	0	0
6 år	0	0	0
7 år	0	0	0
8 år	0	0	0
9 år	0,6	0,486	0,114
10 år	0,2	0,162	0,038
11 år	0,6	0,486	0,114
12 år	0,2	0,162	0,038
13 år	0,6	0,486	0,114
14 år	0	0	0
15 år	1,4	1,134	0,266
16 år	0,8	0,648	0,152
17 år	1,6	1,296	0,304
18 år	0,8	0,648	0,152
19 år	1,0	0,81	0,19
20 år	0,4	0,324	0,076
Total	14,4	11,67	2,74

Tabel 25. Reduktion i antal dødstilfælde ved monovalent vaccination

Alder	Dødstilfælde pr. år.	Forventet reduktion i antal dødstilfælde pr. år.	Dødstilfælde pr. år v. implementering af MenC.
15 mdr.	0,15	0,1215	0,0285
2 år	0,4	0,324	0,076
3 år	0	0	0
4 år	0	0	0
5 år	0	0	0
6 år	0	0	0
7 år	0	0	0
8 år	0	0	0
9 år	0	0	0
10 år	0	0	0
11 år	0	0	0

12 år	0	0	0
13 år	0	0	0
14 år	0	0	0
15 år	0	0	0
16 år	0	0	0
17 år	0	0	0
18 år	0	0	0
19 år	0	0	0
20 år	0	0	0
Total	0,55	0,45	0,10

Den forventede effekt af meningokokvaccination afhænger af, hvilket vaccinationsprogram der tilbydes. Nedenfor ses den forventede reduktion i antal sygdomstilfælde pr. år på kort sigt for hver af de tre vaccinationsprogrammer ved monovalent meningokokvaccination.

Tabel 26. Forventede reduktion i antallet af sygdomstilfælde per år på kort sigt (1 år) ved monovalent vaccination

Vaccinationsprogram	Forventet reduktion i antal sygdomstilfælde på kort sigt
A (15 mdr.)	1,94
B (15 mdr.+ 12 år)	2,10
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	9,07

Tabel 27 er en oversigt over den forventede reduktion i antallet af dødstilfælde pr. år på kort sigt.

Tabel 27. Forventede reduktion i antallet af dødstilfælde per år på kort sigt (1 år) ved monovalent vaccination

Vaccinationsprogram	Forventet reduktion i antal dødstilfælde på kort sigt
A (15 mdr.)	0,12
B (15 mdr.+ 12 år)	0,12
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	0,45

I tabel 28 ses den forventede reduktion i antallet af sygdomstilfælde pr. år på lang sigt. Effekten af program B og C forventes at være ens efter 11 år, idet begge programmer indebærer vaccination af de 12 årige, hvilket antages at skabe immunitet indtil 20 års alderen. Ved program C vil den fundne effekt dog indtræde tidligere, idet alle årgangene vil være vaccineret efter otte år i stedet for 11 år.

Tabel 28. Forventede reduktion i antallet af sygdomstilfælde per år på lang sigt (11 år) ved monovalent vaccination

Vaccinationsprogram	Forventet reduktion i antal sygdomstilfælde
---------------------	---

	på lang sigt
A (15 mdr.)	6,30
B (15 mdr.+ 12 år)	11,67
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	11,67

Tabel 29 illustrerer den forventede reduktion i antallet af dødstilfælde pr. år på lang sigt.

Tabel 29. Forventede reduktion i antallet af dødstilfælde per år på lang sigt (11 år) ved monovalent vaccination

Vaccinationsprogram	Forventet reduktion i antal dødstilfælde på lang sigt
A (15 mdr.)	0,45
B (15 mdr.+ 12 år)	0,45
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	0,45

Det skønnes at ca. 18 % af sygdomstilfælde vil medføre sequelae. Antallet af sequelae antages at falde tilsvarende med reduktionen i antallet af sygdomstilfælde.

7.4.2 Effekt ved indførelse af monvalent og tetravalent vaccine

I dette afsnit beskrives den forventede reduktion i antallet af sygdoms- og dødstilfælde blandt den vaccinerede population ved valg af den tetravalente vaccine i ungdomsårene.

Den tetravalente vaccine dækker, som tidligere beskrevet meningokokgrupperne A, C, W135 og Y. I perioden 2008 – 2012 vare forekomsten af meningokksygdom fordelt på de fire serogrupper følgende: 156 tilfælde af serogruppe C, 3 tilfælde af af serogruppe W135 og 19 tilfælde af serogruppe Y. Der var ingen registrerede tilfælde af serogruppe A i Danmark i den pågældende periode. For at kunne beregne effekten af denne vaccine er det samlede antal sygdoms- og dødstilfælde pr. årgang pr. år beregnet. Dette antal er herefter ganget med dækningsgrad og effekt på 90 %.

Tabel 30 er en oversigt over den forventede reduktion af antallet af sygdoms- og dødstilfælde ved indførelse af den monovalente i barneårene og den tetravalente i ungdomsårene. Beregningerne er baseret på at den tetravalente vaccine gives til de 12-18 årige. Derfor vil de 15 mdr. til 11 årige fortsat alene være direkte beskyttet mod meningokokgruppe C.

Tabel 30. Reduktion i antal sygdomstilfælde ved monovalent + tetravalent vaccination

Alder	Tilfælde pr. år.	Forventet reduktion i antal sygdomstilfælde pr. år.	Sygdomstilfælde pr. år
15 mdr.	2,4	1,944	0,456
2 år	2	1,62	0,38
3 år	1,4	1,134	0,266
4 år	0,4	0,324	0,076
5 år	0	0	0
6 år	0	0	0
7 år	0	0	0
8 år	0	0	0
9 år	0,6	0,486	0,114
10 år	0,2	0,162	0,038
11 år	0,6	0,486	0,114
12 år	0,2	0,162	0,038
13 år	0,6	0,486	0,114
14 år	0	0	0
15 år	1,4	1,134	0,266
16 år	1,2	0,972	0,228
17 år	2,2	1,782	0,418
18 år	0,8	0,648	0,152
19 år	1,0	0,81	0,19
20 år	0,4	0,32	0,076
Total	14,4	12,47	2,93

Tabel 31 viser den forventede reduktion i antallet af dødstilfælde pr. år.

Tabel 31. Reduktion i antal dødstilfælde ved monovalent + tetravalent vaccination

Alder	Dødstilfælde pr. år.	Forventet reduktion i antal dødstilfælde pr. år.	Dødstilfælde pr. år.
15 mdr.	0,15	0,1215	0,0285
2 år	0,4	0,324	0,076
3 år	0	0	0
4 år	0	0	0
5 år	0	0	0
6 år	0	0	0
7 år	0	0	0
8 år	0	0	0
9 år	0	0	0
10 år	0	0	0
11 år	0	0	0
12 år	0	0	0
13 år	0	0	0
14 år	0	0	0

15 år	0	0	0
16 år	1	0,81	0,19
17 år	0	0	0
18 år	0	0	0
19 år	0	0	0
20 år	0	0	0
Total	1,55	1,26	0,30

I tabel 32 ses antallet af reducerede sygdomstilfælde på kort sigt ved monovalent + tetravalent vaccination. Det reducerede antal sygdomstilfælde er ens ved vaccination med monovant og monovalent + tetravalent ved valg af program A eller B. Ved program C er antallet af reducerede sygdomstilfælde på kort sigt 9,07 ved monovalent vaccination mod 9,9 ved monovalent+ tetravalent.

Tabel 32. Reduktion i antal sygdomstilfælde på kort sigt (1 år) ved monovalent + tetravalent vaccination

Vaccinationsprogram	Forventet reduktion i antal sygdomstilfælde på kort sigt
A (15 mdr.)	1,94
B (15 mdr.+ 12 år)	2,10
C (15 mdr. + 12 år + Catch-up)	9,90

Tabel 33 illustrerer den forventede reduktion i antallet af dødstilfælde på kort sigt ved indførelse af monovalent + tetravalent vaccination. Reduktionen i antallet af dødstilfælde er tilsvarende effekten ved den monovalente vaccination for program A og B. Ved program C er den estimerede reduktion i dødstilfælde 0,45 for den monovalente vaccine mod 1,26 ved monovalent + tetravalent.

Tabel 33. Reduktion i antal dødstilfælde på kort sigt (1 år) ved monovalent + tetravalent vaccination

Vaccinationsprogram	Forventet reduktion i antal dødstilfælde på kort sigt
A (15 mdr.)	0,12
B (15 mdr.+ 12 år)	0,12
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	1,26

Tabel 34 viser den forventede reduktion i antallet af sygdomstilfælde på lang sigt ved monovalent + tetravalent vaccination. Ved vaccination med den monovalente vaccine forventes en reduktion på 11,67 pr. år på lang sigt ved program B og C mod en forventet reduktion på 12,47 sygdomstilfælde pr. år ved den monovalente + den tetravalente.

Tabel 34. Reduktion i antal sygdomstilfælde på lang sigt (11 år) ved monovalent + tetravalent vaccination

Vaccinationsprogram	Forventet reduktion i antal sygdomstilfælde på lang sigt
A (15 mdr.)	6,30
B (15 mdr.+ 12 år)	12,47
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	12,47

Tabel 35 illustrerer den forventede reduktion i antallet af dødstilfælde pr. år på lang sigt (efter 11 år) ved monovalent + tetravalent vaccination. Ved den monovalente vaccination blev der estimeret en årlig reduktion i antallet af dødstilfælde på 0,45 ved program B og C. Ved vaccination med monovalent + tetravalent vil den forventede årlige reduktion på lang sigt være 1,26.

Tabel 35. Reduktion i antallet af dødstilfælde på lang sigt (11 år) ved monovalent + tetravalent vaccination

Vaccinationsprogram	Forventet reduktion i antal dødstilfælde på lang sigt
A (15 mdr.)	0,45
B (15 mdr.+ 12 år)	1,26
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	1,26

7.5 Forbehold

Der må tages en række forbehold for beregningerne i denne analyse. I det følgende beskrives forhold, som kan have betydning for vurderingen af effekt og omkostninger ved eventuel indførelse af meningokokvaccination.

- Prisen på vaccinen afhænger af, hvilken type vaccine, der vælges og om der opnås en reduktion i pris ved et udbud. En prisreduktion ved et udbud på omkring en tredjedel vurderes at være realistisk, men ikke garanteret.
- Udgifterne til læge eller andet sundhedsfagligt personale i forbindelse med vaccinationen er afhængig af, hvilken afregningsaftale, der laves mellem PLO og Danske Regioner
- Det er ikke sikkert at der ved vaccination af børn og unge, måske særligt for drenge og unge mænd, i alderen 12-18 år vil kunne opnås en dækningsgrad på 90 %. En lavere dækningsgrad vil både have indflydelse på udgifterne til vaccination og på effekten
- Fødselstallet har været faldende de seneste år, men befolkningsfremskrivninger fra Danmarks Statistik frem mod år 2050 forudsiger en langsom stigning i antallet af fødsler. Det er dog uvist, hvornår denne stigning vil forekomme. Ændringer i fødselsantallet vil ligeledes have indflydelse på omkostningerne til meningokokvaccination
- Den forventede effekt af meningokokvaccination er beregnet ud fra et gennemsnit at sygdoms- og dødstilfælde gennem en femårig periode. Sygdomstilfældene kan ændre sig en del fra år til år, og der vil derfor være en rela-

tiv stor usikkerhed ved disse estimater. Antallet af sygdomstilfælde pr. årgang kan ligeledes tænkes, at variere alt efter, hvor stor årgangen er. Det har ikke været muligt, at tage højde for dette i nærværende analyse

- Effekten af meningokokvaccination er baseret på et gennemsnit af sygdomstilfælde gennem en femårig periode. Der kan forekomme uforudsigelige udsving i forekomsten af alle serogrupper af MS og da forekomsten af særligt serogruppe A, Y og W135 er lav vil den estimerede effekt være forbundet med en del usikkerhed.
- Den estimerede reduktion i forekomsten af meningokokvaccination er kun beregnet for den vaccinerede population. Såfremt meningokokvaccinen indføres vil der ligeledes kunne forventes en reduktion i antallet af sygdomstilfælde blandt ikke-vaccinerede idet smitterisikoen vil være reduceret (flokimmunitet). De angivne effektestimater i analysen skal derfor betragtes som minimumestimater.

7.5.1 Følsomhedsanalyse

Følsomhedsanalysen er udført som en 'best case' – 'worst case' analyse. I best-case analysen er de estimerede udgifter ved vaccination baseret på at der opnås en prisreduktion på en tredjedel og at dækningsgraden ved vaccinationen af de 12 – 18 årige er 75 % i stedet for 90 %. I worst-case analysen er udgifterne såfremt udgifterne til vaccine og læge er højere end antaget. I analysen antages at prisen på vaccinen er 10 % højere end listepriisen samt at lægehonoraret er 25 % højere end forventet.

I følsomhedsanalysen er der ikke taget højde for potentielle ændringer i befolkningsantallet. Ligeledes foretages der ikke følsomhedsanalyse på de forventede effekter ved indførelse af meningokokvaccination.

I tabel 36 ses udgifterne ved best case og worst case ved vaccination med monovalent vaccine.

Tabel 36: Udgifter ved monovalent vaccination (følsomhedsanalyse)

Vaccinationsprogram	Estimerede udgifter – best case	Estimerede udgifter – worst case
A (15 mdr.)	14.258.512 kr.	22.529.497 kr.
B (15 mdr.+ 12 år)	30.930.855 kr.	52.867.411 kr.
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	182.408.155 kr.	314.770.596 kr.

I tabel 37 ses udgifterne ved best case og worst case ved vaccination med monovalent vaccine til børn i alderen 15. mdr.-3 år og tetravalent vaccine til børn og unge i alderen 12-18 år.

Tabel 37. Udgifter ved monovalent + tetravalent vaccination (følsomhedsanalyse)

Vaccinationsprogram	Estimerede udgifter – best case	Estimerede udgifter – worst case
A (15 mdr.)	14.258.512 kr.	22.529.497 kr.
B (15 mdr.+ 12 år)	32.186.670 kr.	55.116.593 kr.
C (15 mdr. + 12 år+ Catch-up)	191.193.390 kr.	330.860.974 kr.

8 Referenceliste

Kapitel 2:

Sundhedsstyrelsen, 2012, ”Vaccination mod rotavirus – en medicinsk teknologivurdering”, 14 (1) København: Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen, 2007, ”Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomvirus (HPV) - en medicinsk teknologivurdering” København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (2007)

Kapitel 3:

Bekendtgørelse om lægers anmeldelse af smitsomme sygdomme m.v. nr. 277 af 14. april 2000.

Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe, Årsrapport 2010,
<http://www.dskm.dk/pdf/rapporter/2010%20DBMG%20meningitis%20rapport.pdf>

Murray et al, Second hand smoke exposure and the risk of invasive meningococcal disease in children: systematic review and meta-analysis, BMC Public Health, 12:1062 (2012)

Howitz et al, Declining incidence of meningococcal disease in Denmark, confirmed by a capture–recapture analysis for 1994 and 2002, Epidemiology and Infection, 136, 1088-1095, (2008)

Howitz et al, Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974-2007, Epidemiology and Infection (2009)

Kapitel 4:

Borrow R, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. Vaccines (2013)

Khatami A, et al. Persistence of the immune response at 5 years of age following infant immunization with investigational quadrivalent MenACWY conjugate vaccine formulations. Vaccines (2012)

Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), 2013
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224896/JCVI_interim_statement_on_meningococcal_B_vaccination_for_web.pdf

De Voer RM, et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* Serogroup C in the Dutch Population before and after Introduction of the Meningococcal C Conjugate Vaccine. PLoS ONE (2010).

Klein NP, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered concomitantly with measles, mumps, rubella, varicella vaccine in healthy toddlers. Vaccine (2012)

Christensen H, et al. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modeling study of potential impact. *Vaccine* (2013)

Poellabauer EM, et al. Single priming dose of meningococcal group C conjugate vaccine (NeisVac-C) in infants. *Vaccine* (2013)

Poellabauer EM, et al. Group C Meningococcal Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine. A Meta-Analysis of Immunogenicity, Safety and Posology. *Human Vaccines* (2005)

Taylor B, et al. No increased risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephritic syndrome. *Arch Dis Child* (2007)

Abeyagunawardena AS et al. Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Lancet* (2003)

The National Immunisation Programme in the Netherlands. RIVM Report 201001002/2012, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/201001002.pdf>

Ramsay ME, et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* (2003)

Maiden MC, et al. Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *Journal Infect Dis.* (2008)

Maiden MCJ, Stuart JM.on behalf of the UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci one year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination *Lancet* (2002).

NeisVac-C. Summary of Products,

Meningitec. Summary of Products.

Menjugate Kit. Summary of Products.

Nimenrix. Summary of Products.

Bexsero. Summary of Products.

Menveo. Summary of Products.

Nimenrix - EPAR -

http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002226/WC500127663.pdf

Bexsero – EPAR

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf

Menveo – EPAR:

http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001095/WC500090147.pdf

WHO, 2011. WHO's anbefalinger vedr. meningokokkvaccination.

<http://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf>

CDC, 2011. CDC's anbefalinger vedr. meningokokkvaccination.

<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening/who-vaccinate.htm>

Kapitel 5:

Borrow R, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccines* (2013)

Cohn AC et al. Prevention and Control of Meningococcal disease. Recommendations of ACIP. *MMWR* (2013) www.vaccine-schedule.ecdc.europa.eu

De Voer RM, et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* Serogroup C in the Dutch Population before and after Introduction of the Meningococcal C Conjugate Vaccine. *PLoS ONE* (2010).

Hellenbrand W, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002-2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine. *Journal of Infection* Jan;66(1):48-56 (2013)

Trotter CL et al. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev* (2007)

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.

Kapitel 6:

Bakhache, Rodrigo, Davie, Ahuja, Sudovar, Crudup & Rose (2013) "Health care providers' and parents' attitudes toward administration of new infant vaccines – a multinational survey", *European Journal of Pediatrics*, 172: 485-492

Bettinger, Deeks, Halperin, Tsang, Scheifele (2013) "Controlling Serogroup B Invasive Meningococcal Disease. The Canadian Perspective" *Expert Review of Vaccines* 12(5), ss. 505-17

Stefanoffa, Mamelundb, Robinsonc, Netterlidd, Tuellse, Riise Bergsakerb, Heijbeld, Yarwoodc (2010) "Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: The Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication Project (VACSATC)" *Vaccine*, 28 ss. 5731–5737

Sundhedsstyrelsen (2007) "Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomvirus (HPV)" *Medicinsk Teknologivurdering*, 9 (1) København: Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen (2012) "Vaccination mod rotavirus – en medicinsk teknologivurdering", 14 (1) København: Sundhedsstyrelsen

Timmermans, Henneman, Hirasing & van der Wal (2008) "Parent's perceived vulnerability and perceived control in preventing Meningococcal C infection: a large-scale interview study about vaccination", *BMC Public Health*, 8: 45

Wojcik, Simonsen, Mølbak & Valentiner-Branth (2013) "Validation of the 5-year tetanus, diphtheria, pertussis and polio booster vaccination in the Danish childhood vaccination database", *Vaccine*, 31: 955-9

Kapitel 7:

Danmarks Statistik, Statistikbanken, <http://www.danmarksstatistik.dk/da/>

Statens Serum Institut: <http://www.ssi.dk/Bestil/Vacciner/Vacciner.aspx>

9 Bilag og appendix

9.1 Serogruppe C-specifikke opgørelser for antal tilfælde, antal døde mv. fordelt på aldersgrupper

Tabel 7a – 7f viser serogruppe C specifik opgørelse for antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år separat for et år (fra 2008 til 2013 til og med 14. august 2013).

Tabel 7a. Serogruppe C specifik opgørelse for antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år separat for 2008

Meningokok C 2008	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	0	0,00	0	0
1 år	1	1,52	0	0
2 år	1	1,54	1	100
3 år	0	0,00	0	0
4 år	0	0,00	0	0
5 år	0	0,00	0	0
6 år	0	0,00	0	0
7 år	0	0,00	0	0
8 år	0	0,00	0	0
9 år	2	2,97	0	0
10 år	0	0,00	0	0
11 år	1	1,44	0	0
12 år	0	0,00	0	0
13 år	0	0,00	0	0
14 år	0	0,00	0	0

15 år	1	1,42	0	0
16 år	1	1,48	0	0
17 år	3	4,45	0	0
18 år	1	1,53	0	0
19 år	1	1,58	0	0
20-64	2	0,06	1	50
65+	6	0,70	3	50
Total	20	0,37	5	25

Tabel 7b. Antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio i 2009 opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år og samlet for serogruppe C.

Meningokok C 2009	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	2	3,06	0	0
1 år	4	6,16	0	0
2 år	2	3,03	0	0
3 år	2	3,07	0	0
4 år	1	1,53	0	0
5 år	0	0,00	0	0
6 år	0	0,00	0	0
7 år	0	0,00	0	0
8 år	0	0,00	0	0
9 år	0	0,00	0	0
10 år	0	0,00	0	0
11 år	0	0,00	0	0
12 år	0	0,00	0	0
13 år	0	0,00	0	0
14 år	0	0,00	0	0
15 år	0	0,00	0	0
16 år	0	0,00	0	0
17 år	1	1,47	0	0
18 år	1	1,48	0	0
19 år	0	0,00	0	0
20-64	6	0,18	0	0
65+	3	0,34	1	33
Total	22	0,40	1	5

Tabel 7c. Antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio i 2010 opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år og samlet for serogruppe C.

Meningokok C 2010	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	2	3,17	0	0
1 år	4	6,06	1	25
2 år	3	4,60	0	0
3 år	1	1,51	0	0
4 år	0	0,00	0	0
5 år	0	0,00	0	0
6 år	0	0,00	0	0
7 år	0	0,00	0	0
8 år	0	0,00	0	0
9 år	0	0,00	0	0
10 år	0	0,00	0	0
11 år	1	1,48	0	0
12 år	0	0,00	0	0
13 år	0	0,00	0	0
14 år	0	0,00	0	0
15 år	4	5,51	0	0
16 år	0	0,00	0	0
17 år	3	4,22	0	0
18 år	0	0,00	0	0
19 år	0	0,00	0	0
20-64	5	0,15	0	0
65+	3	0,33	1	33
Total	26	0,47	2	8

Tabel 7d. Antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio i 2011 opdelt på 1 års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år og samlet for serogruppe C.

Meningokok C 2011	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	5	7,84	0	0
1 år	5	7,85	0	0
2 år	1	1,51	1	100
3 år	3	4,59	0	0
4 år	1	1,50	0	0
5 år	0	0,00	0	0
6 år	0	0,00	0	0
7 år	0	0,00	0	0
8 år	0	0,00	0	0

9 år	1	1,51	0	0
10 år	1	1,47	0	0
11 år	1	1,49	0	0
12 år	1	1,48	0	0
13 år	1	1,45	0	0
14 år	0	0,00	0	0
15 år	1	1,38	0	0
16 år	2	2,74	1	50
17 år	1	1,42	0	0
18 år	1	1,40	0	0
19 år	4	5,78	0	0
20-64	11	0,34	1	9
65+	6	0,64	3	50
Total	46	0,83	5	11

Tabel 7e. Antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio i 2012 opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år og samlet for serogruppe C.

Meningokok C 2012	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	døde	CFR
0 år	4	6,74	0	0
1 år	2	3,12	0	0
2 år	3	4,70	0	0
3 år	1	1,51	0	0
4 år	0	0,00	0	0
5 år	0	0,00	0	0
6 år	0	0,00	0	0
7 år	0	0,00	0	0
8 år	0	0,00	0	0
9 år	0	0,00	0	0
10 år	0	0,00	0	0
11 år	0	0,00	0	0
12 år	0	0,00	0	0
13 år	2	2,95	0	0
14 år	0	0,00	0	0
15 år	1	1,43	0	0
16 år	1	1,37	0	0
17 år	0	0,00	0	0
18 år	1	1,41	0	0
19 år	0	0,00	0	0
20-64	10	0,31	2	20

65+	4	0,41	0	0
Total	29	0,52	2	7

Tabel 7f. Antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio i 2013 opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år og samlet for sero-gruppe C.

Meningokok C 2013 per 14.08.13	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	1	1,72	0	0
1 år	0	0,00	0	0
2 år	0	0,00	0	0
3 år	0	0,00	0	0
4 år	0	0,00	0	0
5 år	0	0,00	0	0
6 år	0	0,00	0	0
7 år	0	0,00	0	0
8 år	0	0,00	0	0
9 år	0	0,00	0	0
10 år	0	0,00	0	0
11 år	0	0,00	0	0
12 år	0	0,00	0	0
13 år	1	1,48	0	0
14 år	0	0,00	0	0
15 år	0	0,00	0	0
16 år	2	2,85	0	0
17 år	1	1,37	0	0
18 år	0	0,00	0	0
19 år	0	0,00	0	0
20-64	5	0,15	0	0
65+	3	0,30	0	0
Total	13	0,23	0	0

9.2 Tybebestemmelse for meningokok C-isolater

Tabel 8. Genotype af indsendte invasive blod/spinal/led/petekkeri gruppe C meningokok isolater i 2007-august 2013.

Fintypning	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Hovedtotal
C ; 17 ; 16-4 ; F3-4					1			1
C ; 18-1 ; 14-6 ; F1-15						1		1

C ; 18-1 ; 3 ; F3-9					1			1
C ; 21 ; 16 ; F5-8	4							4
C ; 22 ; 14 ; F3-3		1						1
C ; 22 ; 14 ; F3-6			1					1
C ; 22 ; 14-6 ; F1-5	1							1
C ; 22 ; 14-6 ; F3-9	1	2						3
C ; 5 ; 2 ;					1			1
C ; 5 ; 2 ; F1-2				1				1
C ; 5 ; 2 ; F3-3	5	10	15	19	27	21	7	104
C ; 5 ; 2 ; F3-6	1							1
C ; 5 ; 2 ; F5-7							1	1
C ; 5 ; 2-7 ; F3-3				1		1		2
C ; 5-1 ; 10-4 ; F3-6	2	1	2					5
C ; 5-1 ; 10-8 ; F3-6			1			1		2
C ; 5-5 ; 2 ; F3-3					1			1
C ; 7 ; 16 ; F1-5				1				1
C ; 7 ; 16 ; F3-3	1	1						2
C ; 7 ; 16 ; F3-9	1							1
C ; 7 ; 16-29 ; F3-3		2				1		3
C ; 7-1 ; 1 ; F5-7							1	1
C ; 7-2 ; 16 ; F3-3							2	2
C ; 7-2 ; 16-29 ; F3-3	3	2	2	1	8	2	1	19
C ; 7-2 ; 16-29 ; F3-9				1				1
Hovedtotal	19	19	21	24	39	27	12	161

9.3 Serogruppespecifikke (B og Y) opgørelser for antal tilfælde, antal døde mv. fordelt på aldersgrupper

Serogruppe specifikke opgørelser for antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og + 65 år samlet i perioden 2008-12.

Tabel 9. Antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio i perioden 2008-2012 opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år og samlet for serogruppe B.

Meningokok B	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	30	9,50	2	7
1 år	18	5,55	1	6
2 år	7	2,15	0	0
3 år	11	3,35	0	0
4 år	6	1,83	0	0
5 år	1	0,31	0	0
6 år	5	1,53	0	0
7 år	1	0,30	0	0
8 år	1	0,30	0	0
9 år	2	0,60	0	0
10 år	1	0,30	0	0
11 år	1	0,29	0	0
12 år	0	0,00	0	0
13 år	4	1,14	0	0
14 år	6	1,70	0	0
15 år	5	1,41	1	20
16 år	7	1,97	1	14
17 år	7	2,00	0	0
18 år	5	1,46	0	0
19 år	3	0,88	0	0
20-64	31	0,19	2	6
65+	13	0,29	6	46
Total	165	0,60	13	8

Tabel 10. Antal tilfælde af MS, antal døde, incidens og case fatality ratio i perioden 2008-12 opdelt i ét års aldersgrupper fra 0-19 år, 20-64 og +65 år og samlet for serogruppe Y.

Meningokok Y	Antal syge	Incidens per 100,000 per år	Døde	CFR
0 år	1	0,32	0	0
1 år	1	0,31	0	0
2 år	0	0,00	0	0
3 år	0	0,00	0	0
4 år	0	0,00	0	0
5 år	0	0,00	0	0
6 år	0	0,00	0	0
7 år	0	0,00	0	0
8 år	0	0,00	0	0
9 år	0	0,00	0	0
10 år	0	0,00	0	0
11 år	0	0,00	0	0
12 år	0	0,00	0	0
13 år	0	0,00	0	0
14 år	0	0,00	0	0
15 år	0	0,00	0	0
16 år	2	0,56	1	50
17 år	3	0,86	0	0
18 år	0	0,00	0	0
19 år	1	0,29	0	0
20-64	4	0,02	1	25
65+	7	0,15	2	29
Total	19	0,07	4	21