

METODEVURDERING

2023

Meningokokkvaksine til ungdom i nasjonalt vaksinasjonsprogram

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for smittevern
Tittel	Meningokokkvaksine til ungdom i nasjonalt vaksinasjonsprogram
English title	<i>Meningococcal vaccine to teenagers in the national immunization program</i>
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør <i>Sara Viksmoen Watle, overlege, Folkehelsinstituttet</i> <i>Lisbeth Meyer Næss, seniorforsker, Folkehelsinstituttet</i> <i>Lene Kristine Juvet, fagdirektør, Folkehelseinstituttet.</i> <i>Torbjørn Wisløff, seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> <i>Ingun Heiene Tveteraas, overlege, Folkehelseinstituttet</i> <i>Gro Evensen, seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i> <i>Rebecca Nybru Gleditsch, forsker, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8406-383-6
Prosjektnummer	NV_06_2019 (Nye Vaksiner)
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	103
Oppdragsgiver	Folkehelseinstituttet Nye Vaksiner
Emneord(MeSH)	Meningococcal vaccine, meningococcal disease, <i>Neisseria meningitidis</i> , national immunization program
Sitering	Watle SV, Næss LM, Juvet LK, Wisløff T, Tveteraas IH, Evensen G, Gleditsch RN. Meningokokkvaksine til ungdom i nasjonalt vaksinasjonsprogram. [Meningococcal vaccine to teenagers in a national immunization program] Folkehelseinstituttet, 2023

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
ORDLISTE	15
HELSEPROBLEMET, DAGENS PRAKSIS OG VAKSINENE	17
Meningokokker, bærerskap og meningokokksykdom	17
Epidemiologi, alvorlighet og sykdomsbyrde	18
Meningokokkvaksiner	24
Meningokokkvaksinens effekt	25
Meningokokkvaksinens sikkerhet	30
Effekt og sikkerhet ved samvaksinasjon med andre vaksiner	32
Dagens praksis for bruk av meningokokkvaksiner	34
METODE	38
Inklusjonskriterier	38
Litteratursøk	38
Artikkelutvelging og kritisk vurdering	39
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	40
KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET	41
Resultater - litteratursøk	41
Systematiske oversikter	42
Inkluderte primærstudier	50
HELSEØKONOMISK EVALUERING	55
Generelt om helseøkonomisk analyse	55
Helseøkonomisk evaluering av bruk av meningokokkvaksine til ungdom	57
KUNNSKAP OM MENINGOKOKKSYKDOM OG HOLDNINGER TIL VAKSINE I MÅLGRUPPEN	60
JURIDISKE VURDERINGER	65

ORGANISATORISKE ASPEKTER	67
Organiseringen av vaksinasjon i et program	67
ETISKE VURDERINGER	71
BUDSJETTIVIRKNINGER	73
DISKUSJON	78
Hovedfunn fra vurdering av vaksinenes effekt og sikkerhet	78
Hovedfunn fra den helseøkonomiske evalueringen	79
Hovedfunn fra vurdering av behov og muligheter for et vaksinasjonsprogram	81
KONKLUSJON	83
REFERANSER	84
VEDLEGG	93
Vedlegg 1. Søkestrategi	93
Vedlegg 2. Ekskluderte studier	95
Vedlegg 3. GRADE vurderinger	99
Vedlegg 4. Variabler til helseøkonomisk analyse basert på Watle et al., 2021 (81)	101

Hovedbudskap

Innføring av én dose meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet gir individuell og samfunnsmessig nytte. Tiltaket er kostnadseffektivt og kostnadsbesparende for helsetjenesten, og vil redusere sosiale ulikheter i helse.

- Meningokokk ACWY-vaksine gir høye nivåer av beskyttende antistoffer (serum baktericide antistoffer, SBA) som er effektmålet som benyttes av regulatoriske myndigheter for å vurdere effekt av meningokokkvaksiner. Funnene støttes av studier i land som har innført vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet til ungdom som viser at vaksinasjon reduserer forekomst av meningokokksykdom blant vaksinerte.
- Meningokokk ACWY-vaksine reduserer bærerskap av meningokokker blant vaksinerte og bidrar til indirekte beskyttelse av ikke-vaksinerte (flokkbeskyttelse).
- Meningokokk ACWY-vaksine har en god sikkerhetsprofil.
- Tilbud om én dose meningokokk ACWY vaksine til ungdom ved 15- eller 18-års alder i barnevaksinasjonsprogrammet er kostnadseffektivt sammenliknet med hvis vaksine gis ved 18 års alder og betales av ungdommen selv.
- Både vaksinasjon av 15-åringer og 18-åringer i program var kostnadsbesparende (dominante) ved 50 % rabatt på vaksine og 90 % vaksinasjonsdekning. Pris og dekningsgrad på vaksine vil kunne påvirke kostnadseffektiviteten.
- Vaksinasjon av 15-åringer i program var mer kostnadseffektivt og kostnadsbesparende enn vaksinasjon av 18-åringer i program.
- Forekomsten av meningokokksykdom har gått ned i Norge de senere årene blant unge. Likevel dør det en ungdom av meningokokksykdom hvert til hvertannet år og mange overlevende får livsvarige skader. Nedgangen i antall tilfeller skyldes delvis at mange følger anbefalingen om å vaksinere seg.
- Det er store geografiske forskjeller i oppslutning om meningokokk ACWY-vaksine blant 18-åringer som delvis skyldes at tilbudet varierer avhengig av hvor i landet du bor og ikke er gratis for alle. Ungdom og helseyepleiere opplever dagens ordning som urettferdig og at det bidrar til at ikke alle unge får muligheten til å beskytte seg mot en svært alvorlig sykdom grunnet sosioøkonomiske forhold.

Tittel

Meningokokkvaksine til ungdom i nasjonalt vaksinasjonsprogram

-

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å innhente og sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsinnstilte og eksplisitte metoder. I tillegg inngår en helseøkonomisk evaluering, budsjettkonsekvensvurdering, og forslag til organisering.

-

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter en prioritering i Området for smittevern

-

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Januar 2023

-

Eksterne tilbakemeldinger

Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram

Sammendrag

Innledning

Invasiv meningokokksykdom er en sjelden, men svært alvorlig sykdom. Én av ti dør av sykdommen, og blant de overlevende er forekomsten av alvorlige, livsvarige følgetilstander høy. Ungdom har høyere risiko for invasiv meningokokksykdom enn den generelle befolkningen. I Norge har ungdom i alderen 16-19 år vært anbefalt å vurdere å vaksinere seg mot meningokokksykdom siden 2011. Meningokokkvaksine er ikke en del av et nasjonalt vaksinasjonsprogram og er dermed ikke tilknyttet noen statlig finansieringsordning. Oppslutningen om meningokokk ACWY-vaksine blant 18-åringene er høy, men med store geografiske forskjeller som til dels kan forklares av ulike finansieringsløsninger og at vaksinasjonstilbud organiseres forskjellig i kommunene/fylkene. I Norge har det vært få tilfeller av meningokokksykdom blant ungdom de siste 20 årene, særlig etter at anbefaling om vaksinasjon kom i 2011. Nedgangen i antall tilfeller skyldes delvis at mange følger anbefalingen om å vaksinere seg. Likevel er det i gjennomsnitt én ungdom som dør av sykdommen hvert til hvert annet år og mange overlevende får livsvarige skader. Hvis ungdommen selv, deres foresatte, eller kommuner/fylker ikke hadde prioritert å betale for vaksinasjonen hadde forekomsten av invasiv meningokokksykdom, dødsfall og livsvarige følgetilstander blant friske ungdommer i Norge sannsynligvis vært enda høyere, i tillegg til at det ville vært høyere risiko for utbrudd med flere tilfeller samtidig.

Problemstilling

Formålet med denne metodevurderingen er å vurdere vaksineeffekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser ved innføring av tilbud om én dose meningokokk ACWY-vaksine til ungdommer i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge.

Metode

Vurderingen dekker publikasjoner om vaksineeffekt og sikkerhet for meningokokk ACWY-vaksine fra randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier publisert fra januar 2020 til januar 2023. Resultatene inkluderer utfallsmålene beskyttelse mot invasiv meningokokksykdom eller bærerskap av meningokokker, og sikkerhet ved vaksinene. Tilliten til dokumentasjonen ble vurdert ved bruk av GRADE-systemet (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) der det var mulig. For å evaluere kostnadseffektiviteten av tilbud om meningokokk ACWY-vaksine til ungdom, brukte vi en helseøkonomisk analyse utført av Folkehelseinstituttet (FHI) i 2018. Kostnadseffektivitetsanalysen ble gjort i et helsetjenesteperspektiv og sammenligner forventede kostnader uttrykt i norske kroner (NOK) og helseeffekter målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) ved tilbudet. Resultatene ble uttrykt som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER), dvs. forventede kostnader (NOK) per enhet av helsegevinst (QALY).

Resultat

Totalt 11 publikasjoner ble inkludert fra søk etter studier som har undersøkt effekt eller sikkerhet ved meningokokk ACWY-vaksiner.

Effekt ble vurdert ut fra tre systematiske oversikter og seks observasjonsstudier som ikke var omtalt i de systematiske oversiktene. Resultatet av gjennomgangen viser at meningokokk ACWY-vaksiner gir høye nivåer av beskyttende antistoffer som tilsier at de er svært effektive i å forebygge invasiv meningokokksykdom forårsaket av serogruppe A, C, W og Y. Studiene fra land som tilbyr meningokokk ACWY-vaksiner til ungdom i program viser at forekomsten av invasiv meningokokksykdom går ned hos vaksinerte og ikke-vaksinerte. Studier fra disse landene viser også at meningokokk ACWY-vaksinene reduserer bærerskap av meningokokker. Redusert bærerskap fører til redusert smitte i samfunnet og innebærer dermed at vaksinen også vil kunne beskytte uvaksinerte i alle aldersgrupper og gi såkalt flokkbeskyttelse.

Vurderingen av sikkerhet bygger på informasjon fra tre systematiske oversikter og én primærstudie som er oppfølgingsstudier etter godkjenning av vaksinene. Resultatene fra metodevurderingen viser at bivirkningsprofilen for meningokokk ACWY-vaksinene tilsvarer det som er kjent for andre ikke-levende vaksiner med kortvarige lokale- og systemiske symptomer som smerter, hevelse og rødhet rundt stikkstedet, muskelsmerter, feber, hodepine, kvalme og tretthet. Det er ikke tegn til at vaksinene gir alvorlige eller langvarige bivirkninger.

Den helseøkonomiske analysen viser at tilbud om én dose meningokokk ACWY-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet til 15- eller 18-åringer er kostnadseffektivt sammenliknet med dagens ordning der vaksine i hovedsak tilbys ved 18 års alder og til egenbetaling (ICER 30 000 NOK/QALY ved tilbud til 15-åringer og 23 000 NOK/QALY ved tilbud til 18-åringer). Begge strategiene var i tillegg kostnadsbesparende. Tilbud om vaksine til 15-åringene i program er mer kostnadseffektivt og kostnadsbesparende enn tilbud til 18-åringer i program. Innføring i barnevaksinasjonsprogrammet er estimert til å hindre tre tilfeller av meningokokksykdom årlig, ett dødsfall hvert annet år og varige følgetilstander hos en person hvert femte år. Resultatene er robuste i sensitivitetsanalyser og variablene som påvirker kostnaden per QALY mest er vaksinepris og vaksinasjonsdekning.

Diskusjon

Litteraturgjennomgangen viser at meningokokk ACWY-vaksinene er effektive i å forebygge invasiv meningokokksykdom forårsaket av serogruppene som inngår i vaksinene. Nyere data viser at vaksinene også har effekt mot bærerskap av meningokokkbakterien, som innebærer at de også vil gi flokkbeskyttelse. Meningokokk ACWY-vaksinene gir dermed både individuell og samfunnsmessig nytte. Meningokokk ACWY-vaksiner har vært brukt til ungdomsvaksinasjon i mer enn 10 år og har vært distribuert i mange millioner doser globalt. Vaksinene har en god sikkerhetsprofil. Det er ikke avdekket tidligere ukjente bivirkninger eller alvorlige vaksine-relaterte reaksjoner i de kliniske studiene forutfor godkjenning, i oppfølgingsstudier fra land som har tatt i bruk vaksinene eller gjennom bivirkningsovervåking hos regulatoriske myndigheter i ulike land. Den helseøkonomiske analysen viser at innføring av én dose meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet vil være kostnadseffektivt og kostnadsbesparende for samfunnet sammenliknet med dagens ordning. Ungdom og helsesykepleiere som jobber med vaksinasjon av ungdom mener at dagens ordning, der tilbudet om meningokokkvaksinasjon varierer avhengig av hvor i landet du bor, er urettferdig og bidrar til sosiale ulikheter i helse. De mener det er et behov for at

meningokokkvaksine inkluderes i barnevaksinasjonsprogrammet for å sikre lik tilgang til informasjon om risiko for meningokokksykdom, fordeler ved vaksinasjon i å forebygge sykdom samt at forutsetningen for å kunne takke ja til tilbud om vaksine er uavhengig av forhold slik som betalingsevne, bosted og sosioøkonomiske forhold.

Konklusjon

Meningokokksykdom er en sjelden, men svært alvorlig og uforutsigbar sykdom som affiserer tidligere friske ungdommer. Sykdommen kan forebygges gjennom vaksinasjon. Metodevurderingen viser at nytten av meningokokk ACWY-vaksine oppveier risikoen. Vaksinasjon av ungdom gir både individuell og samfunnsmessig nytte, og vil redusere forekomst av meningokokksykdom i befolkningen. Et universelt vaksinasjonsprogram for ungdom mot meningokokksykdom vil være kostnadseffektivt og kostnadsbesparende i en norsk setting. I tillegg vil inkludering av meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet bidra til å redusere ulikhet i helse og sikre et likeverdig tilbud i hele landet.

Key messages

Introducing one dose of meningococcal ACWY vaccine to adolescents in the national immunization program provides individual and societal benefit. The measure is cost-effective and cost-saving for the health service and will reduce social inequalities in health.

- Meningococcal ACWY vaccine induces high levels of protective antibodies (serum bactericidal antibodies, SBA) which is the measure used by regulatory authorities to assess the efficacy of meningococcal vaccines. The findings are supported by real-world data from countries that have included the vaccine in the national immunization program which show that vaccination reduces the incidence of meningococcal disease among vaccinated individuals.
- Meningococcal ACWY vaccine reduces meningococcal carriage among those vaccinated and contributes to indirect protection of unvaccinated individuals (herd protection).
- Meningococcal ACWY vaccines have a good safety profile.
- Providing one dose of meningococcal ACWY vaccine to 15- or 18-year-olds in a program is cost-effective compared to vaccination of 18-year-olds outside the program and at self-cost.
- Both vaccination of 15-year-olds and 18-year-olds in a program was cost-saving (dominant), given 50% discount on vaccine price and 90% vaccination coverage. The price and vaccination coverage can affect the cost-effectiveness.
- Vaccination of 15-year-olds in the program was more cost-effective and cost-saving than vaccination of 18-year-olds.
- The incidence of meningococcal disease has decreased in Norway in recent years among adolescents. Nevertheless, deaths occur every 1-2 years in this group and many survivors suffer life-long sequelae. The decrease in the number of cases is partly due to many adolescents following the vaccine recommendation.
- There are large geographical differences in vaccination coverage for meningococcal ACWY vaccine among adolescents, partly due to geographical differences in organization of vaccination and whether the vaccine is reimbursed or not. Adolescents and school health nurses perceive the current system as unfair and that it contributes to differences in the possibility to be protected against a severe disease due to socio-economic conditions.

Title
Meningococcal vaccine for adolescents in the national immunization program

Publication type
Health technology assessment.
A health technology assessment is the result of gathering and summarizing relevant research results using preset and explicit methods. In addition, a health economic evaluation, budget impact assessment and proposals for organization are included.

Who is behind this publication?
The Norwegian Institute of Public Health has carried out the assessment following a prioritization in the Department for Infection Control

When was the literature search carried out?
Search for studies ended January 2023

External feedback
The national immunization technical advisory group

Executive summary (English)

Introduction

Invasive meningococcal disease is a rare but very serious disease. One in ten dies from the disease, and among those who survive, the incidence of serious, life-long sequelae is high. Adolescents are at higher risk of invasive meningococcal disease than the general population. In Norway, 16-19-year-olds have been recommended to consider getting vaccinated against meningococcal disease since 2011. Meningococcal vaccines are not included in the national immunization program and is therefore not funded by the government. Uptake of the meningococcal ACWY vaccine among 18-year-olds is high, but with large geographical differences which can partly be explained by different reimbursement agreements and that vaccination is organized differently in the municipalities/counties. In Norway, there have been few cases of meningococcal disease among adolescents in the last 20 years, especially after the recommendation for vaccination came in 2011. The decrease in the number of cases is partly due to many adolescents following the recommendation to get vaccinated. Nevertheless, deaths occur every 1-2 years among the unvaccinated in this age group and many survivors suffer life-long sequelae. If the adolescents, their guardians, or municipalities/counties had not prioritized paying for the vaccination, the incidence of invasive meningococcal disease, deaths and life-long sequelae among healthy adolescents in Norway would probably have been even higher, in addition to the fact that there would have been a higher risk of meningococcal outbreaks.

Aim

The purpose of this health technology assessment is to assess effect and safety of vaccination, cost-effectiveness and budget consequences when implementing one dose of meningococcal ACWY vaccine to adolescents in the childhood immunization program in Norway.

Method

The assessment covers publications on efficacy and safety of meningococcal ACWY vaccine from randomized controlled trials and observational studies published from January 2020 to January 2023. Results include the outcomes protection against invasive meningococcal disease or meningococcal carriage, and safety of the vaccines. Confidence in the documentation was assessed using the GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) where possible. To evaluate the cost-effectiveness of offering the meningococcal ACWY vaccine to adolescents, we used a health economic analysis carried out by the Norwegian Institute of Public Health in 2018. The cost-effectiveness analysis was done from a healthcare perspective and evaluated expected costs expressed in Norwegian kroner (NOK) and health effects measured in quality-adjusted life years (QALYs) with the program. The results were expressed as incremental cost-effectiveness ratio (ICER), i.e. expected costs (NOK) per unit of health gain (QALY).

Result

A total of 11 publications were included from searches for studies that have investigated the efficacy or safety of meningococcal ACWY vaccines.

Effect was assessed based on three systematic reviews and six observational studies that were not mentioned in the systematic reviews. The results of the assessment show that meningococcal ACWY vaccines produce high levels of protective antibodies suggesting that they are highly effective in preventing invasive meningococcal disease caused by serogroups A, C, W and Y. The studies from countries offering meningococcal ACWY vaccines to adolescents in the national immunization program show that the incidence of invasive meningococcal disease is decreasing in vaccinated and non-vaccinated individuals. Studies from these countries also show that the meningococcal ACWY vaccines reduce carriage of meningococci. Reduced carriage leads to reduced infection in society and thus means that the vaccine will also be able to protect unvaccinated people in all age groups and provide so-called herd protection.

The assessment of safety is based on information from three systematic reviews and one primary study, which are follow-up studies after approval of the vaccines. The results from the assessment show that the side effect profile for the meningococcal ACWY vaccines corresponds to what is known for other non-live vaccines with short-term local and systemic symptoms such as pain, swelling and redness around the injection site, muscle pain, fever, headache, nausea and fatigue. There are no indications that the vaccines cause serious or long-term side effects.

The health economic analysis shows that offering one dose of meningococcal ACWY vaccine in the national immunization program to 15- or 18-year-olds is cost-effective compared to the current recommendation where vaccine is given at 18 years age and without reimbursement (ICER NOK 30,000/QALY when offered to 15-year-olds and NOK 23,000/QALY when offered to 18-year-olds). Both strategies are also cost-saving. Vaccination of 15-year-olds in the program is more cost-effective and cost-saving than vaccination of 18-year-olds in the program. Introduction into the national immunization program is estimated to prevent three cases of meningococcal disease annually, one death every two years and permanent sequelae in one person every five years. The results are robust in sensitivity analyses and the variables that most affect the cost per QALY were vaccine price and vaccination coverage.

Discussion

The literature review shows that the meningococcal ACWY vaccines are effective in preventing invasive meningococcal disease caused by the serogroups included in the vaccines. Newer data show that the vaccines also have an effect against carriage of meningococci, which means that they will also provide herd protection. The meningococcal ACWY vaccines thus provide both individual and societal benefit. Meningococcal ACWY vaccines have been used for adolescent vaccination for more than 10 years and have been distributed in several millions of doses globally. The vaccines have a good safety profile. No previously unknown side effects or serious vaccine-related reactions have been uncovered in the clinical studies prior to approval, in follow-up studies from countries that have adopted the vaccines or through adverse events monitoring by regulatory authorities in various countries. The health economic analysis shows that introducing one dose of meningococcal ACWY vaccine to adolescents in the national immunization program will be cost-effective and cost-saving compared to the current recommendation. Adolescents and school health nurses believe that the current system,

where the organization of meningococcal vaccination varies geographically, is unfair and contributes to social inequalities in health. They believe that there is a need for meningococcal vaccine to be included in the national immunization program to ensure equal access to information about the risk of meningococcal disease, the benefits of vaccination in preventing disease and that the prerequisite for being able to accept the offer of a vaccine is independent of conditions such as ability to pay, place of residence and socio-economic conditions.

Conclusion

Meningococcal disease is a rare but very serious and unpredictable disease that affects previously healthy adolescents. The disease can be prevented through vaccination. The health technology assessment shows that the benefit of the meningococcal ACWY vaccine clearly outweighs the risk. Vaccination of adolescents provides both individual and societal benefit and will reduce the incidence of meningococcal disease in the population. A universal immunization program for adolescents against meningococcal disease will be cost-effective and cost-saving in a Norwegian setting. In addition, the inclusion of the meningococcal ACWY vaccine for adolescents in the national immunization program will help to reduce inequality in health and ensure equal provision throughout the country.

Forord

Meningokokksykdom er en sjelden, men svært alvorlig sykdom med høy sykkelighet og dødelighet. I 2020 introduserte WHO en strategi for å bekjempe meningitt forårsaket av fire bakterier, inkludert meningokokker. Av disse er det kun meningokokker som kan gi utbrudd og epidemier. Et av hovedmålene i strategien er at alle land i verden skal tilby meningokokkvaksine (1). I WHO's globale og europeiske vaksinasjonsstrategier frem mot 2030 er det i tillegg fokus på å redusere forekomst av utbrudd av vaksineforebyggbare sykdommer, å sikre tilbud om vaksiner gjennom hele livsløpet og å redusere sosiale forskjeller i tilgang til vaksinasjon som et forebyggende helsetiltak (2;3).

Meningokokkvaksine mot serogruppene A, C, W og Y har vært anbefalt til ungdom i Norge siden 2011. Vaksinen har ikke vært tilbudt som del av et nasjonalt vaksinasjonsprogram, men vært finansiert av enkelte kommuner/fylker. Tilbudet har derfor vært organisert forskjellig rundt om i landet og ordningen har bidratt til sosial ulikhet innad i kommuner uten finansiering, og mellom kommuner med ulike finansieringsløsninger.

Folkehelseinstituttet (FHI) har gjennom [NUSS-studien](#) (Norsk Ungdoms Sårbarhet for Smittsom hjernehinnebetennelse) siden 2018 arbeidet med å kartlegge risiko for meningokokksykdom blant ungdom og undersøkt om innføring av vaksine i program til ungdom vil være kostnadseffektivt. FHI har i tillegg kartlagt holdninger til vaksinasjon blant ungdom og helsesykepleiere.

To forslag om utredning av meningokokkvaksine i program er kommet inn til Systemet for innføring av nye vaksiner i offentlig regi; fra [Østfold Fylkeskommune](#) (nå Viken fylkeskommune) i 2019 og [Trøndelag fylkeskommune](#) i 2020.

På bakgrunn av forslagene mottatt fra Østfold og Trøndelag fylkeskommuner, arbeidet i NUSS-studien og holdningsundersøkelsene har FHI foretatt en metodevurdering og utredet kunnskapsgrunnlaget for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av meningokokkvaksine (ACWY-vaksine) til ungdom. Forslaget om metodevurdering for meningokokkvaksinering av ungdom ble først tatt opp og drøftet med Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram ('referansegruppen') 12. november 2019. Pga. covid-19 pandemien ble metodevurderingen ikke utført før i 2023. Resultatene av metodevurderingen ble presentert og drøftet med referansegruppen 16. juni 2023. Metodevurderingen ble behandlet og godkjent internt i FHI av områdeledelsen i område for smittevern 19. juni 2023 og av toppledelsen 26. juni 2023.

Metodevurderingen av meningokokkvaksine til ungdom inkluderer ikke en vurdering av bruk av meningokokk B vaksiner. Grunnen til dette er at ingen av tilfellene blant ungdom siden 2014 har vært forårsaket av serogruppe B. Med dagens epidemiologi vil ACWY-vaksinen gi bredest dekning i denne aldersgruppen. Den epidemiologiske situasjonen kan endres, og

endringene i forekomsten av de ulike serogruppene kan være vanskelig å forutsi. Folkehelseinstituttet følger nøye med på utviklingen og ved store endringer vil vaksinasjonsanbefalingene revurderes, og det vil kunne være behov for revidering av metodevurderingen.

Ansvarlig epidemiologi og sykdomsbyrde, organisatoriske, etiske og juridiske vurderinger:

Sara V. Watle (SVW)

Ansvarlig meningokokkvaksiner og vaksineeffekt: Lisbeth M. Næss (LMN)

Ansvarlig litteratursøk og vurdering av kvalitet: Lene K. Juvet (LKJ)

Ansvarlig vaksinesikkerhet: Ingun H. Tvetraas (IHT)

Ansvarlig helseøkonomi og budsjettvirkninger: Torbjørn Wisløff (TW)

Ansvarlig holdninger til meningokokkvaksinasjon: Rebecca N. Gleditsch (RNG)

Are S. Berg
avdelingsdirektør

Sara V. Watle
prosjektleder

Ordliste

ACWY-vaksine	Meningokokk konjugatvaksine mot serogruppene A, C, W og Y
AIP	Maksimal innkjøpspris i apotek
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality. Statlig etat under Helsedepartementet i USA som har som mål å sikre og bedre kvaliteten på helsetjenester i USA bla ved systematiske kunnskapsoversikter.
AMSTAR	Quality assessment checklist for systematic reviews (sjekklister for å vurdere kvalitet på systematiske oversikter)
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Maksimal utsalgspris fra apotek
BVP	Barnevaksinasjonsprogrammet
CRM	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM-197 protein (difteri toksoid mutant). Brukes bla som bærerprotein i konjugatvaksiner.
DT	Difteri toksoid: Protein som benyttes i vaksiner mot difteri og som bærerprotein i konjugatvaksiner
dTp/Tdap	kombinasjonsvaksine (booster) mot stivkrampe, difteri og kikhoste
dTp-polio	kombinasjonsvaksine mot stivkrampe, difteri, kikhoste og polio
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control. Det europeiske smitteverninstituttet.
EMA	European Medicines Agency. Det europeiske legemiddelbyrået som er ansvarlig for godkjenning av vaksiner og andre legemidler i Europa/EU.
EPAR	European public assessment report. En europeisk offentlig vurderingsrapport publiseres ved godkjenning av en vaksine.
GMT	Geometrisk gjennomsnittstiter
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Metode for å evaluere tilliten til vitenskapelig dokumentasjon.
HFU	Helsestasjon for ungdom
HPV	Humant papillomavirus
ICER	Incremental cost effectiveness ratio (inkrementell kostnadseffektivitetsratio)
IU	International unit (internasjonal enhet)
KI	Konfidensintervall
MSIS	Meldesystem for smittsomme sykdommer
OR	Odds ratio
PHE	Public Health England
QALY	Quality-adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RCT	Randomisert klinisk studie
RR	Relativ risiko

SAE	Serious adverse event (alvorlig, uønsket hendelse)
SoE	Strength of evidence
SPC/SmPC	Summary of Product Characteristics. Alle legemidler med markedsføringstillatelse i Norge har en godkjent preparatomtale som er et sammendrag av all dokumentasjon som ligger til grunn for myndighetenes godkjenning av preparatet. Den gir en beskrivelse av preparatets egenskaper, blant annet innholdsstoffer, effekt og bivirkninger.
SYSVAK	Nasjonalt vaksinasjonsregister
Tdap/dTp	Kombinasjonsvaksine (booster) mot stivkrampe, difteri og kikhoste
TT	Tetanus toksoid: Protein som benyttes i vaksiner mot tetanus og som bærerprotein i konjugatvaksiner
VGS	Videregående skole
WHO	World health organization (Verdens helseorganisasjon)

Helseproblemet, dagens praksis og vaksinerne

Meningokokker, bærerskap og meningokokksykdom

Neisseria meningitidis (meningokokker) er Gram-negative diplokokkbakterier. Bakterien deles inn i 12 serogrupper basert på strukturen for polysakkaridkapselen på bakteriens overflate (4). Polysakkaridkapselen er en av bakteriens viktigste virulensfaktorer (5). Hos immunfriske individer, forårsakes nesten alle invasive (alvorlige) sykdomstilfeller av serogruppene A, B, C, W, X og Y. Kapselløse meningokokker gir vanligvis ikke alvorlig sykdom, men kan forekomme særlig hos personer med spesielle immunsviktsykdommer.

Meningokokker finnes kun hos mennesker og er en vanlig del av normalfloraen på slimhinnene i øvre luftveier. I løpet av livet har de fleste hatt meningokokkbakterien i halsen (kalles for bærerskap) flere ganger uten å bli syke. Røyking, kyssing og tett kontakt mellom mange personer over tid er vist å øke risikoen for bærerskap av meningokokker (6;7). Bærerskap er særlig vanlig hos ungdom, og ungdom anses derfor som en vesentlig smittekilde for alle aldersgrupper (8).

Bærerskap er en forutsetning for invasiv sykdom som vanligvis opptrer raskt etter etablert bærerskap, fra få dager opp til et par uker (6;7). Hvorfor bakterien kun gir invasiv sykdom og død hos noen få individer er ikke fullstendig kartlagt, men vertens mottakelighet og bakteriens evne til å gi sykdom (virulens) er viktige faktorer. Asymptomatisk bærerskap av meningokokker eller eksponering for liknende bakterier i nese, svelg og tarm bidrar til utvikling av naturlig immunitet med økende alder (9). Ikke alle individer utvikler naturlig immunitet, og immunitet overfor ulike serogrupper varierer.

Invasiv meningokokksykdom er en sjelden, men alvorlig sykdom som skyldes systemisk infeksjon med meningokokkbakterien. Meningokokksykdom kalles også for smittsom hjernehinnebetennelse på folkemunne. Invasiv meningokokksykdom arter seg i hovedsak som hjernehinnebetennelse (meningitt) eller blodforgiftning (sepsis), eller en kombinasjon av disse to, og kan forløpe svært raskt med få timer mellom symptomdebut og død (10;11). De siste årene har det i tillegg vært rapportert flere atypiske tilfeller med gastrointestinale debutsymptomer (12;13). Antibiotika er effektiv behandling mot sykdommen. Antibiotika resistens forekommer og rapporteres å øke i flere land, men er ikke sett i like stor utstrekning som for andre bakterier som for eksempel pneumokokker.

På tross av antibiotikabehandling ligger dødeligheten på ca. 10 % (14) og omtrent 30 % av pasientene får varige følgetilstander. Følgetilstander kan være amputasjon av lemmer og

arrdannelser i huden, nevrologiske skader som hørselsskader, epilepsi, synstap og hodepine eller mer diffuse skader som tretthet, konsentrasjons- og lærevansker, eller psykiske plager (15;16). Dødelighetsraten og andel av pasienter med følgetilstander avhenger av bl.a. klinisk presentasjon, alder og serogruppe. Dødeligheten har i de senere årene vært høyere ved sykdom med serogruppe C og W enn serogruppe B (14). Dette henger delvis sammen med atypiske symptomer hos pasienter med hypervirulente serogruppe C- og W-stammer som kan bidra til forsinkelser i diagnostikk og tidlig behandling av sykdommen (12;13). I tillegg til de aller eldste, har ungdom og unge voksne relativt høy dødelighet som delvis skyldes infeksjon med mer virulente varianter assosiert med diffuse symptomer ved sykdomsdebut. Alle tilfeller av invasiv meningokokksykdom innlegges på sykehus og en høy andel av pasientene har behov for intensivbehandling. Meningokokker kan også forårsake mildere former for sykdom som artritt og osteomyelitt, og også ikke-invasive infeksjoner i for eksempel luftveier eller urinveier.

Forekomsten av invasiv meningokokksykdom er høyest blant barn under 5 år, og særlig de under 1 år, etterfulgt av tenåringer/unge voksne og eldre (8). Personer som mangler miltfunksjon og enkelte personer med spesielle medfødte eller medikament-induserte immunsviktsykdommer (defekter i faktor C3-C9, properdin, faktor D og faktor H) har ekstra høy risiko for invasiv meningokokksykdom.

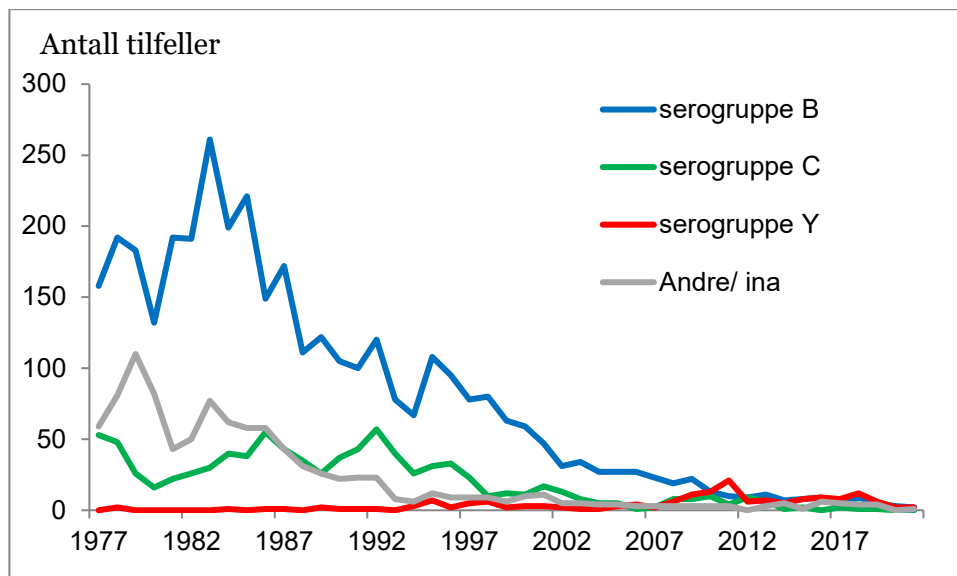
I den vestlige verden forekommer sykdommen stort sett som enkelttilfeller, men det har vært rapportert om utbrudd med assosierte tilfeller ved universiteter i USA (17) og Storbritannia (18) de siste årene, og under verdensspeiderleiren i Japan i 2015 (19). Under utbruddet i Japan var det fire skotske og to svenske ungdommer som ble syke, ingen av dem var vaksinert mot meningokokksykdom. Det ble ikke oppdaget tilfeller blant de norske speiderne som hadde hatt nær kontakt med de svenske, men de norske speiderne var vaksinert mot meningokokksykdom før avreise etter råd fra FHI.

Epidemiologi, alvorlighet og sykdomsbyrde

Meningokokksykdom i Norge

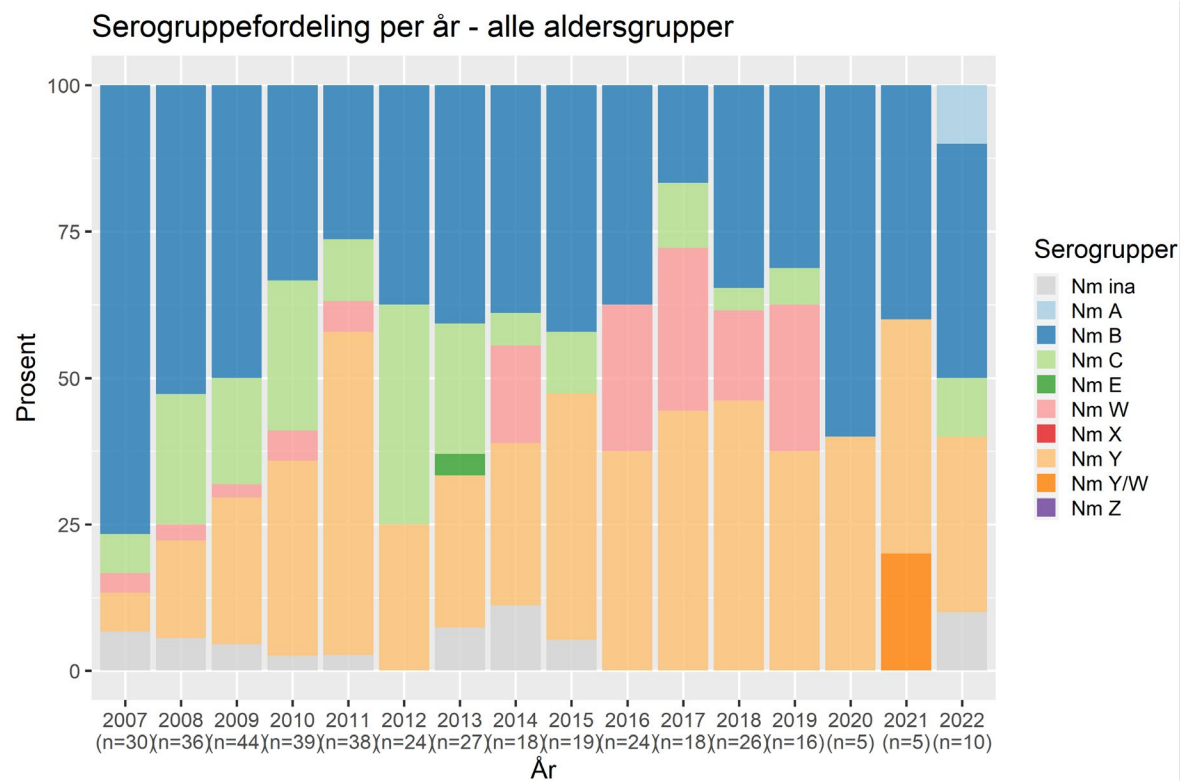
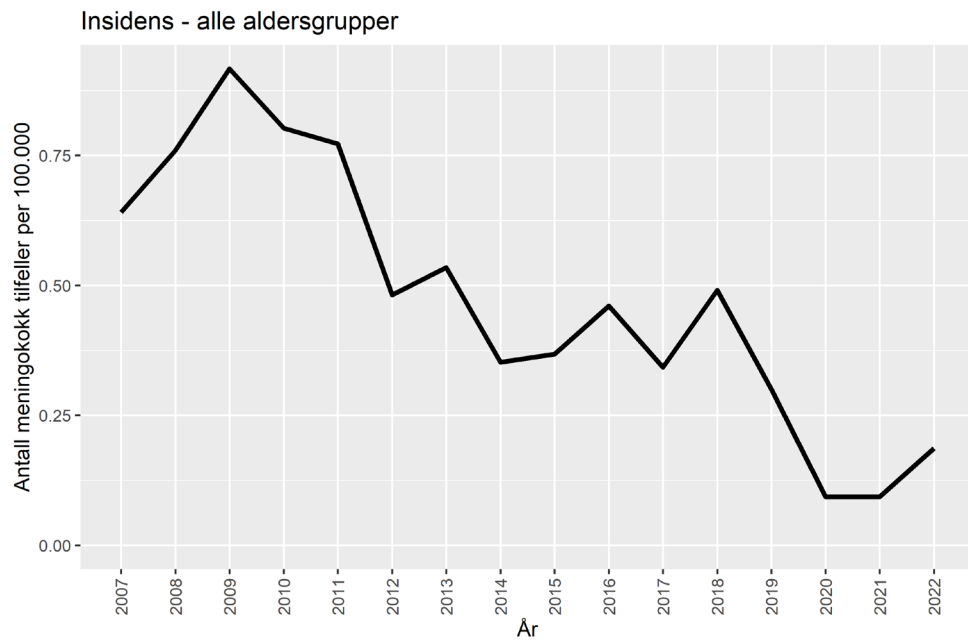
Forekomst av invasiv meningokokksykdom

Invasiv meningokokksykdom har vært meldingspliktig til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) siden 1975. Norge hadde en langvarig epidemi med flere hundre tilfeller årlig som begynte på 1970-tallet og gradvis avtok utover 1990-tallet (Figur 1). De fleste tilfeller ble forårsaket av serogruppe B. Blant de syke var det flest barn under fem år, tenåringer og militære rekrutter (20). Siden den tid har forekomsten av meningokokksykdom i Norge gått gradvis ned.



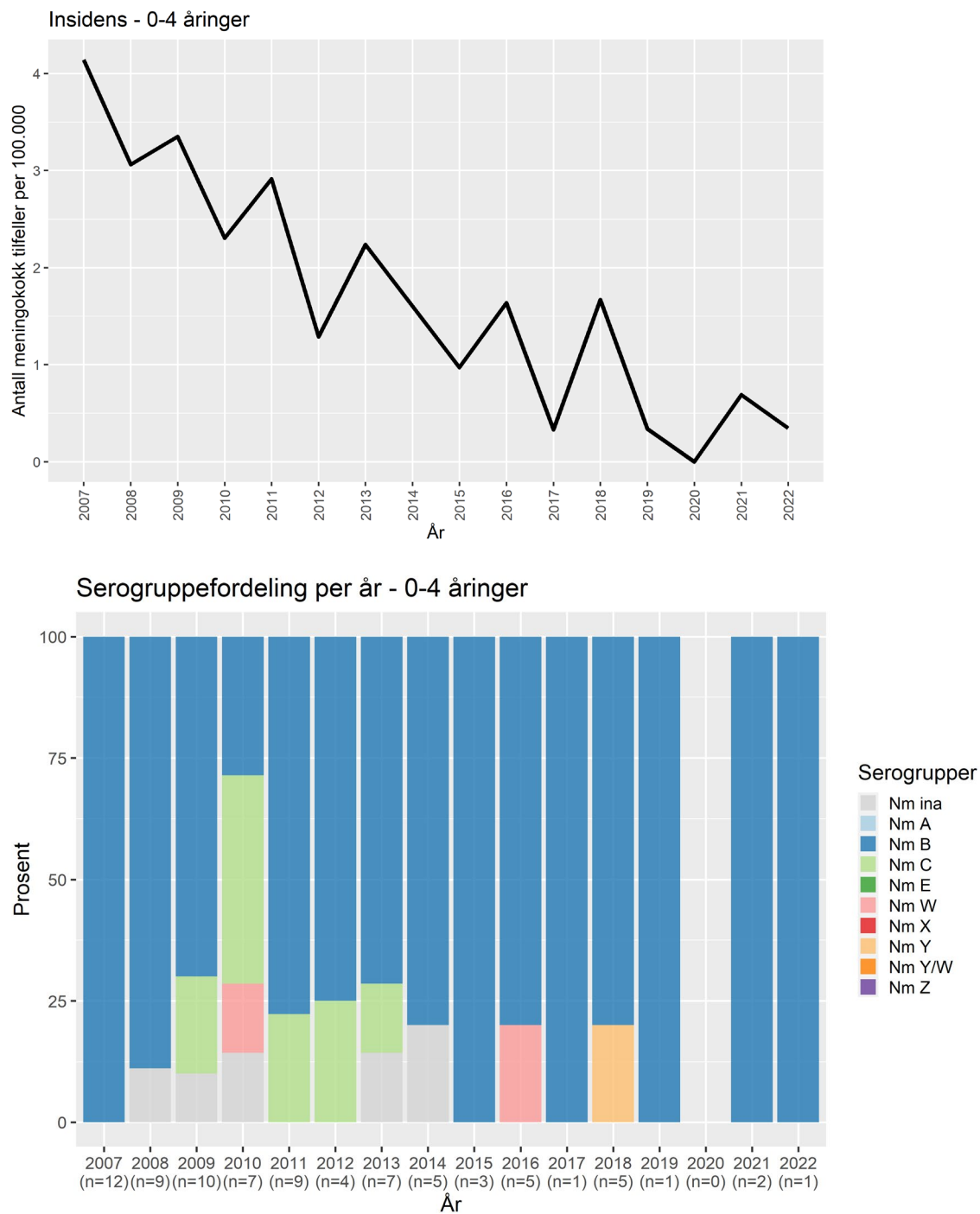
Figur 1 Meningokokksykdom meldt MSIS 1977-2021 etter diagnoseår og serogruppe.

I tidsperioden 2007-2019 ble det meldt 16-44 tilfeller årlig (insidens 0,3-0,9 per 100 000 innbyggere). Serogruppe B og Y har vært vanligst forekommende (Figur 2). Blant de rapporterte tilfellene, hadde 5-10 % dødelig utfall. I 2020 og 2021 var det kun 5 tilfeller årlig, og i 2022 ble det meldt 9 tilfeller. Den lavere forekomsten i 2020-2022 skyldes sannsynligvis smittereduserende tiltak i forbindelse med covid-19-pandemien som også reduserte spredning av meningokokkbakteriene.



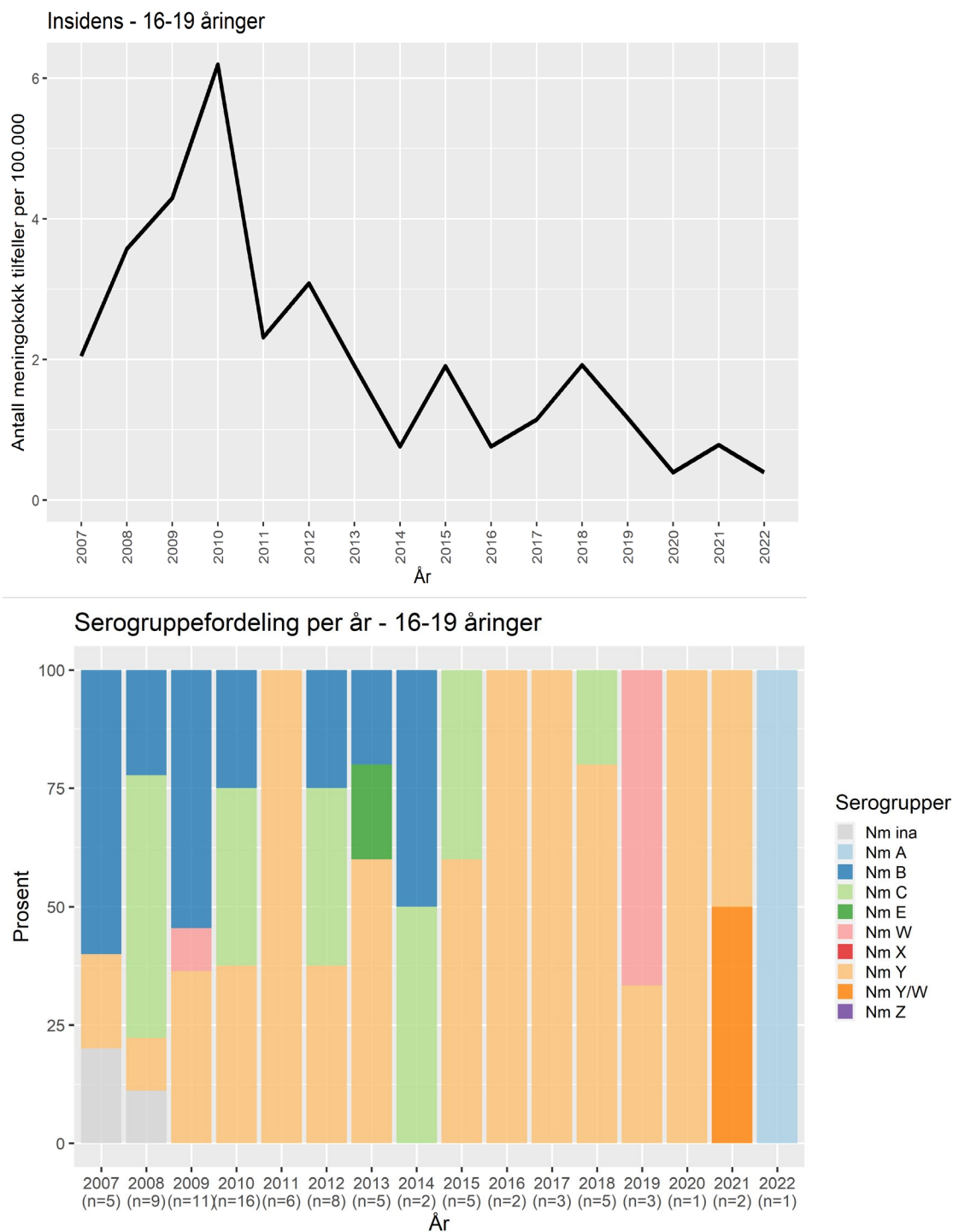
Figur 2 Meningokokksykdom meldt MSIS 2007-2022 etter diagnoseår og serogruppe, alle aldersgrupper.

Globalt er forekomsten av invasiv meningokokksykdom høyest blant barn under 5 år. I Norge er det få tilfeller blant barn under 5 år, men forekomsten per innbygger er høyere enn i resten av befolkningen (Figur 3). I motsetning til andre aldersgrupper, er tilfellene nesten utelukkende forårsaket av serogruppe B.



Figur 3 Meningokokksykdom meldt MSIS 2007-2022 etter diagnoseår og serogruppe, 0-4-åringer.

En tenåringstopp i forekomst av invasiv meningokokksykdom forekommer i mange land, inkludert Norge hvor det særlig har vært knyttet til russefeiring. I tidsperioden 2007-2019 ble det rapportert 2-16 tilfeller årlig (insidens 0,8-6,2 per 100 000) i aldersgruppen 16-19 år (Figur 4). Forekomsten av serogruppe B sykdom har vært fallende, og det har ikke vært tilfeller av serogruppe B sykdom i denne aldersgruppen siden 2014. De fleste tilfellene hos tenåringer forårsakes nå av serogruppe Y, i tillegg til noen tilfeller av C og W. Serogruppe A sykdom ble påvist hos en ungdom i 2022. Serogruppe A og X sykdom er ellers sjeldent i vestlige land. Redusert forekomst av meningokokksykdom blant ungdom de siste 10 årene bør ses i sammenheng med økt opptak av meningokokk ACWY-vaksiner i denne aldersgruppen siden 2011 (se kapittel om *Dagens praksis for bruk av meningokokkvaksiner*).

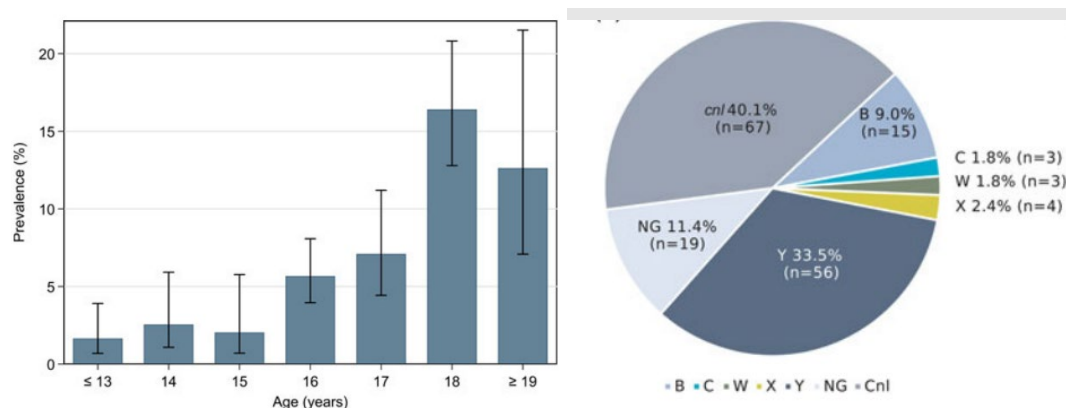


Figur 4 Meningokokksykdom meldt MSIS 2007-2022 etter diagnoseår og serogruppe, 16-19-åringer.

Bærerskap av meningokokker

Flere bærerstudier er gjennomført i Norge siden 1990-tallet. En studie i Lørenskog i 1991 rekrutterte 946 individer i alderen 0-94 år. Bærerskapsfrekvensen varierte med alder og var høyest blant 20-24-åringer (32,7 %) (21). Det var svært få bærere under 15 år. Under en klinisk utprøving av meningokokkvaksine i 1994, ble det funnet en bærerskapsfrekvens på 5,5 % blant 13-14-åringer (N=794 deltakere) (22). En studie blant elever i ungdomsskoler og videregående skoler (13-21-åringer) i Nordhordaland viste en bærerskapsfrekvens på 20,8 % i 1996 (N=1120 deltakere) og 19,2 % i 1998 (N=680 deltakere) (23). I NUSS-studien som ble gjennomført

blant elever i ungdomsskoler og videregående skoler i 2018-2019 (12-24-åringer), var 7,3 % bærere av meningokokker (N=2296 deltakere) (24). Over 90 % av bærerne var elever i videregående skoler, og bærerskapsfrekvensen var høyest blant 18-åringer (16,4 %). Om lag halvparten av stammene manglet kapsel og anses ikke å kunne gi alvorlig sykdom hos immunfriske personer. Av de kapselkleddede stammene var serogruppe Y vanligst (33,5 %), etterfulgt av serogruppe B (9,0 %) (Figur 5).



Figur 5 Aldersfordeling (a) og distribusjon av serogrupper (b) blant bærere av meningokokker blant ungdom i ungdomsskole og videregående skole, 2018-2019.

Studien undersøkte også risikofaktorer for bærerskap og fant at snusing, kyssing, festing og deltakelse i russefeiring var assosiert med å være bærer av meningokokkbakterien.

Meningokokksykdom i land utenfor Norge

På verdensbasis rapporteres det om ca. 1,6 millioner tilfeller av invasiv meningokokksykdom årlig (25). Det er stor geografisk variasjon i forekomst av meningokokksykdom. Dette skyldes demografiske forskjeller i tillegg til at rapporterings- og overvåkingssystemer er svært ulike. I Europa, Nord-Amerika og Australia har forekomsten ligget på under 2 (ofte under 1) per 100 000 innbyggere, mens det i meningittbeltet i Afrika er rapportert om 10-1000 per 100 000 under pågående epidemier (26).

I Europa har forekomsten av meningokokksykdom ligget på 0,6 per 100 000 de senere årene (27), med stor variasjon mellom de ulike landene. I 2018 ble 59 % av tilfellene rapportert fra fire land (Frankrike, Tyskland, Spania og Storbritannia). Sykdomsbyrden var høyest blant barn under 1 år (8,3 per 100 000 innbyggere), og forekomsten blant 15-24-åringer var 2,4 per 100 000. Over halvparten av alle invasive meningokokktilfeller i Europa skyldes serogruppe B, etterfulgt av serogruppe W (18 %), C (15 %) og Y (12 %). I de nordiske landene er forekomsten av meningokokksykdom liknende som ellers i Europa, men serogruppe B sykdom dominerer ikke i alle nordiske land eller aldersgrupper.

Meningokokkvaksiner

Vaksiner mot serogruppe ACWY meningokokksykdom

Det er tre vaksiner mot meningokokksykdom A, C, W og Y (ACWY) som har markedsføringstillatelse i Norge og dermed er aktuelle for bruk: Menveo (ACWY-CRM), Nimenrix (ACWY-TT) og MenQuadfi (ACWY-TT). Se Tabell 1. De tre vaksinene er såkalte konjugatvaksiner, dvs. at rensset polysakkarid fra bakteriekapselen til serogruppe A, C, W og Y meningokokker hver for seg er kjemisk koblet (konjugert) til et bærerprotein og deretter satt sammen til en kombinasjonsvaksine som dekker alle de 4 serogruppene (tetravalent vaksine). For konjugatvaksiner gjelder generelt at typen bærerprotein samt lengden på kapselpolysakkaridet og metoden for kopling av polysakkaridet til bærerproteinene kan ha betydning for vaksineeffekt (28).

Vaksinene gir beskyttelse mot alle undergrupper av A, C, W og Y bakteriene fordi kapselpolysakkaridet for en bestemt serogruppe (A, C, W eller Y) er det samme for alle typer meningokokkbakterier med denne serogruppen. En konjugatvaksine mot serogruppe C alene er innført i vaksinasjonsprogram i flere europeiske land, men denne vaksinen erstattes nå i økende grad med tetravalente vaksiner etter som forekomsten av andre serogruyper som W har økt. Konjugatvaksiner anses som svært sikre og effektive vaksiner som også gir gode immunresponser i spedbarn og god immunologisk hukommelse. Ingen av vaksinene inneholder adjuvans (substans som tilsettes vaksiner for å øke immunresponsen).

Tabell 1 Aktuelle konjugatvaksiner mot ACWY meningokokksykdom.

Vaksine	Produsent	Bærerprotein	EMA godkjenning	Alders-indikasjon
Menveo™ (ACWY-CRM)	GSK, Belgia (Utviklet av Novartis)	CRM ¹	2010	Fra 2 års alder
Nimenrix™ (ACWY-TT)	Pfizer, USA (Utviklet av GSK)	TT ²	2012	Fra 6 ukers alder
MenQuadfi™ (ACWY-TT)	Sanofi Pasteur, Frankrike	TT ²	2020	Fra 12 md alder

¹CRM – *Corynebacterium diptheriae* CRM-197 protein (difteritoksoid mutant), ²TT - tetanustoksoid

Vaksiner mot serogruppe B meningokokksykdom

Det er to vaksiner mot meningokokksykdom gruppe B som er tilgjengelig i Norge: Bexsero ble tilgjengelig i Norge i 2014 (produsert av GSK, Belgia) og Trumenba (29) i 2017 (produsert av Pfizer, USA). Begge vaksinene er basert på rekombinant fremstilte yttermembranproteiner fra meningokokkbakterien. I tillegg inneholder Bexsero rensede yttermembranvesikler fra bakterien. Aluminiumsalter er tilsatt som adjuvans i begge vaksiner. Yttermembranproteinene forekommer i ulike varianter hos ulike B meningokokkbakterier. Vaksineeffekten vil derfor kunne variere ut fra hvilke typer B stammer som sirkulerer. Alle serogruyper av meningokokkbakterier har yttermembranproteiner slik at disse vaksinene også vil kunne ha en viss effekt mot andre meningokokker enn gruppe B. Det er blant annet vist at Bexsero har effekt mot serogruppe W i tillegg til effekt mot gonokokker som er nært beslektet med meningokokkbakterien (30).

Norge hadde en stor meningokokk B epidemi på 1970- og 1980-tallet som særlig rammet små barn (< 4 år) og tenåringer. Det fantes ingen meningokokk B vaksine på det tidspunktet, og en gruppe B meningokokkvaksine ble utviklet av Folkehelseinstituttet for å bekjempe epidemien.

Vaksinen (MenBvac) var basert på yttermembranvesikler fra en bestemt B meningokokkstamme og virker ikke mot alle B stammer. En tilsvarende komponent inngår i Bexsero vaksinen, men det er ikke den samme som ble benyttet i den norske vaksinen. MenBvac vaksinen ble testet ut i 180 000 ungdomsskoleelever og vist å gi beskyttelse mot meningokokksykdom (31;32). Senere ble også vaksinen benyttet for å stoppe et meningokokk B utbrudd i Frankrike (33). MenBvac er ikke lenger tilgjengelig etter at Bexsero vaksinen (som dekker langt flere varianter av meningokokk B stammer) kom på markedet og vaksineproduksjonen ved Folkehelseinstituttet ble nedlagt. En liknende vaksine, MeNZB, ble utviklet ved Folkehelseinstituttet på begynnelsen av 2000-tallet for å bekjempe en meningokokk B epidemi på New Zealand og inngår nå som yttermembrankomponenten i Bexsero.

Meningokokkvaksiner under utvikling

Pfizer har utviklet en kombinert meningokokkvaksine som dekker både meningokokk B og ACWY ved å kombinere Nimenrix og Trumenba. Denne kombinasjonsvaksinen har vist gode resultater i en fase III studie i USA og Europa og kan være tilgjengelig i Norge om få år (34). Pfizer har søkt om godkjenning for denne vaksinen i USA for aldersgruppen 10-25 år og en eventuell godkjenning antas foreligge i løpet av 2023. Pfizer planlegger å søke om godkjenning i Europa slik at vaksinen vil kunne være tilgjengelig i Norge om få år.

GSK har også en ABCWY-kombinasjonsvaksine under utvikling som er i klinisk utprøving i Europa og som har vist lovende resultater (35). Vaksinen er basert på en kombinasjon av Menveo og Bexsero. GSK planlegger å søke markedsføringstillatelse i Europa slik at vaksinen vil kunne være tilgjengelig i Norge om få år.

En pentavalent konjugatvaksine mot gruppe ACWYX meningokokker er en lavkost vaksine utviklet av Serum Institute of India og er først og fremst beregnet på afrikanske land. Siden serogruppe X er svært sjelden i Norge og Europa, er det usikkert om det vil søkes markedsføringstillatelse i Europa, men i Norge kan bruk som reisevaksine være aktuelt hvis vaksinen får godkjenning i Europa.

Meningokokkvaksinens effekt

Dataene er basert på kliniske studier beskrevet i preparatomtalene (SPC) og vurderingsrapporter fra EMA (EPAR) som ligger til grunn for godkjenning av vaksinene i Europa.

Serum baktericid aktivitet (SBA)

Kort om SBA

Serum baktericid assay er en metodikk som måler hvor godt meningokokk-spesifikke antistoffer i humane sera er til å drepe meningokokkbakterien ved hjelp av komplement forsvaret i blodet (36). Fordi invasiv meningokokksykdom er en alvorlig, men relativt sjelden sykdom, er det vanskelig å gjøre tradisjonelle kliniske beskyttelsesstudier der man tester vaksinenes effekt mot reduksjon av meningokokksykdom ('effectiveness'). SBA brukes derfor som et surrogat for vaksineeffekt ved evaluering og godkjenning av meningokokkvaksiner. SBA testen kan utføres enten med komplement fra humant serum (hSBA) eller kanin serum (rSBA). SBA titeret defineres som den høyeste serumfortynningen der minst 50 % av tilsatte meningokokkbakterier drepes. Jo høyere serumfortynning, desto større baktericid aktivitet. SBA er gullstandarden for å måle beskyttelse mot invasiv

meningokokksykdom og er et veletablert korrelat til beskyttelse. Beskyttende nivå ved bruk av rSBA defineres vanligvis som ≥ 8 eller ≥ 128 , og for hSBA ≥ 4 (ev. ≥ 8).

Bakgrunn for SBA som korrelat til beskyttelse

Bakgrunnen for at SBA kan brukes som korrelat til beskyttelse er studier som ble utført av Goldschneider og medarbeidere i USA på 1960-tallet i militære forlegninger der forekomsten av meningokokksykdom var høy. Goldschneider viste at et hSBA titer ≥ 4 i serumet hos rekrutter korrelerte med beskyttelse mot invasiv meningokokksykdom (9). Senere er dette også bekreftet for serogruppe B meningokokker i det store ungdomsskoleforsøket med den norskutviklede MenBvac vaksinen som ble testet ut under den norske meningokokkepidemien på 1980-tallet (32). En beskyttelsesstudie med en serogruppe C konjugatvaksine ble testet ut i England på 1990-tallet som bekreftet SBA som korrelat for beskyttelse (37).

Standardisering av SBA metoden mellom laboratorier

Serum baktericidi metoden er krevende og vanskelig å standardisere på tvers av laboratorier. Metoden innebærer bruk av levende meningokokkbakterier. Resultatene avhenger blant annet av hvilken meningokokkstamme som benyttes i testen og komplementkilden (f.eks. kanin eller humant serum). Det er vanskelig å få tak i store nok mengder av humant serum som kan brukes som komplementkilde slik at kaninkomplement ofte benyttes. Det er også lettere å standardisere testen med kaninkomplement. Kaninkomplement gir generelt høyere SBA titre enn humant komplement og ser ut til å være en mer sensitiv metode for å måle beskyttelse (38). Kliniske studier av Menveo vaksinen der SBA ble utført både med humant og kanin komplement i samme lab viste f.eks langt høyere SBA titre ved rSBA enn ved hSBA (39). Hvor god korrelasjon det er mellom rSBA og hSBA avhenger av serogruppen til bakterien (38). Det er vanskelig å foreta en direkte sammenlikning mellom studier med ulike vaksiner der SBA metoden er utført ved ulike laboratorier. En sammenlikning mellom SBA analyse av de samme seraene fra Nimenrix vaksinerte utført ved produsentens (GSK) laboratorium og SBA laboratoriet ved PHE i England der begge benyttet kaninkomplement (rSBA) viste f.eks. konsekvent høyere SBA titre ved GSK laboratoriet enn ved PHE laboratoriet (40).

Krav til godkjenning av ACWY- meningokokkvaksiner

Godkjenning av ACWY-konjugatvaksiner er basert på SBA testen utført med kanin komplement, humant komplement eller begge. Kravene regulatoriske myndigheter setter til utførelse av SBA testen for å godkjenne en vaksine har variert over tid og kan være ulikt hos regulatoriske myndigheter i Europa og USA.

Et rSBA titer ≥ 8 er formelt kun vist å korrelere med vaksineeffekt for serogruppe C, men brukes også som korrelat til beskyttelse for serogruppene A, W og Y (38). For godkjenning av nye ACWY-konjugatvaksiner krever derfor regulatoriske myndigheter at den nye vaksinen sammenliknes med en allerede godkjent meningokokkvaksine. Basert på SBA må det dokumenteres at den nye vaksinen ikke er dårligere enn (non-inferior) den godkjente vaksinen. For at den nye vaksinen skal ansees som non-inferior må nedre grense i 95 %-konfidensintervall for differansen mellom prosent deltakere som oppnår serokonversjon etter vaksinasjon med ny og gammel vaksine være $>-10\%$. Kravene regulatoriske myndigheter setter til utførelse av SBA testen for å godkjenne en vaksine har variert over tid og kan være ulikt hos regulatoriske myndigheter i Europa og USA.

Effekt av Menveo (ACWY-CRM) (39;41)

Godkjenningen av Menveo til bruk i individer 11 år og eldre ble basert på kliniske studier i USA, Italia, Argentina, Colombia og Costa-Rica og omfattet over 5000 individer i alderen 11-55 år.

Vaksineeffekten ble målt som SBA titer målt én måned etter vaksinasjon der humant komplement ble benyttet i testen (hSBA). Immunresponsen hos ungdom (11-18 år) etter Menveo vaksinerings ble sammenliknet med immunresponsen etter vaksinerings med en godkjent ACWY-konjugatvaksine (Menactra, ACWY-DT.) Menactra vaksinen er nå erstattet av MenQuadfi vaksinen og har aldri hatt godkjenning i Europa. Immunresponsen til Menveo ble funnet å være 'non-inferior' til Menactra for alle fire serogrupper både for ungdom 11-18 år (tabell 2) og voksne (19-55 år).

Tabell 2 Beskyttende SBA responser (hSBA ≥ 4) hos ungdom 11-18 år 1 måned etter Menveo vaksinerings (MenACWY) sammenliknet med Menactra.

		11-18 years		
		MenACWY	Menactra	Vaccine Group Difference (95% CI)
A	Baseline titre <1:4	75%	66%	9%
		780/1039	230/347	(3%, 15%)
	$\geq 1:4$	58%	67%	-8%
		21/36	8/12	(-35%, 24%)
	Overall	75%	66%	8%
	801/1075	238/359	(3%, 14%)	
C	Baseline titre <1:4	79%	79%	0%
		771/977	260/331	(-5%, 6%)
	$\geq 1:4$	68%	62%	6%
		345/506	105/170	(-2%, 15%)
	Overall	75%	73%	2%
	1116/1483	365/501	(-2%, 7%)	
W	Baseline titre <1:4	94%	83%	10%
		570/609	150/180	(5%, 17%)
	$\geq 1:4$	47%	28%	19%
		193/415	30/108	(9%, 28%)
	Overall	75%	63%	12%
	763/1024	180/288	(6%, 18%)	
Y	Baseline titre <1:4	81%	54%	27%
		510/630	95/176	(19%, 35%)
	$\geq 1:4$	47%	22%	25%
		192/406	26/118	(16%, 34%)
	Overall	68%	41%	27%
	702/1036	121/294	(20%, 33%)	

Varigheten av beskyttende immunitet etter 1 dose Menveo ble målt ved 21 måneder, 3 år og 5 år etter vaksinasjon i 100 individer i alderen 11-18 år (V59P13E1 studien). Resultatene viste som forventet en nedgang etter 21 måneder sammenliknet med 1 måned etter vaksinasjon. Dette var særlig uttalt for serogruppe A der under halvparten (45 %) fortsatt hadde beskyttende antistoffnivåer nesten 2 år etter vaksinasjon. Det var ingen ytterligere nedgang i andelen med beskyttende antistoffer etter 3 og 5 år for serogruppe C, W og Y, mens det for serogruppe A var en svak nedgang over tid.

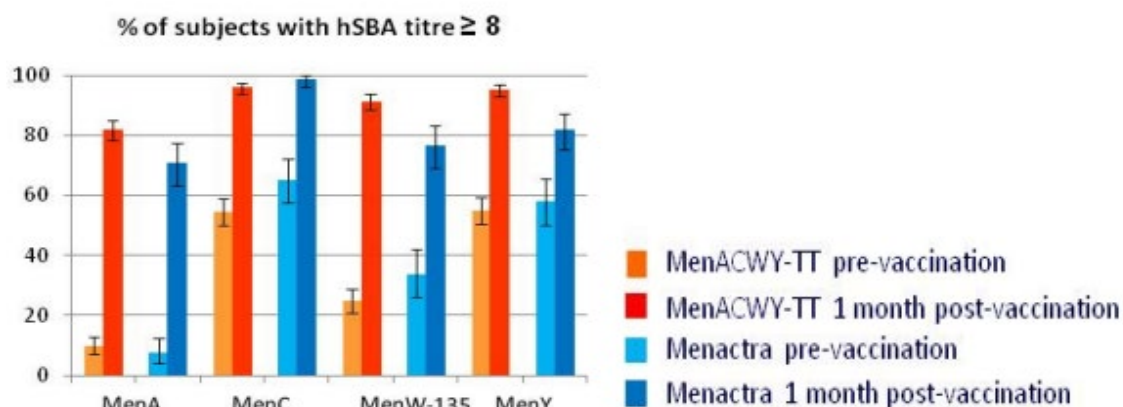
Grunnet den observerte dårligere varigheten av beskyttelsen mot serogruppe A, anbefaler produsenten av Menveo revaksinerings etter ett år dersom et individ har spesielt høy risiko for å bli utsatt for serogruppe A meningokokker.

Effekt av Nimenrix (ACWY-TT) (40;41)

Kliniske data som inngikk i EMAs godkjenning av vaksinen inkluderte mer enn 7000 individer (≥ 1 år) som ble vaksinert med én dose Nimenrix. Effekten av Nimenrix i aldersgruppen 11-55 år er testet ut i kliniske studier i Filipinene, Saudi-Arabia, India, Taiwan og Libanon og sammenliknet med en ren ACWY polysakkaridvaksine (Mencevax, ACWY-DT) som ikke er tilgjengelig i Norge.

Immunresponsen av Nimenrix i tenåringer er vist i en klinisk studie i 11-17 åringer (MenACWY-TT-036) og i en studie i individer 18-55 år (MenACWY-TT-035) der Nimenrix ble funnet å være non-inferior til Mencevax for alle fire serogrupper og gi høyere baktericide antistoffnivåer (målt som rSBA titer). Beskyttelse ble målt som andel med rSBA ≥ 32 én måned etter vaksinering med én dose Nimenrix. I gruppen 11-17-år resulterte én dose Nimenrix i beskyttende antistoffnivå hos 85 % mot serogruppe A, 97 % mot gruppe C, 96 % mot gruppe W og 94 % mot gruppe Y som var litt høyere enn for aldersgruppen 18-55 år.

En sammenlikning mellom Nimenrix og en godkjent ACWY-vaksine (Menactra, ACWY-DT) ble testet ut i en klinisk studie i USA i aldersgruppen 11-25 år (MenACWY-TT-052) der nær 600 individer ble vaksinert med Nimenrix. Andelen med SBA titer ≥ 8 (målt som hSBA titer 1 md. etter vaksinasjon) var over 90 % for serogruppe C, W og Y og over 80 % for serogruppe A. For aldersgruppen 16-25 år var andelen høyere for Nimenrix for serogruppe W og Y sammenliknet med Menactra, mens det var ingen signifikant forskjell for serogruppe A og C. Se Figur 6.



Figur 6 Andelen individer i aldersgruppen 11-25 år med hSBA titer ≥ 8 mot serogruppe A, C, W og Y før og etter vaksinering med Nimenrix (rød) og Menactra (blå).

Varigheten av beskyttende antistoffer (målt som rSBA) hos ungdom etter 3, 5 og 10 år er undersøkt i tre studier (MenACWY-TT-036/043/101) og viser svært god varighet etter 5 år og fortsatt svært god beskyttelse mot serogruppe A (85 %), C (90 %) og Y (91 %) etter 10 år, noe mindre mot gruppe W (72 %).

Tilsvarende resultater 5 år etter vaksinasjon med én dose Nimenrix ble funnet i en studie med 11-25 åringer der humant komplement (hSBA) ble benyttet i stedet for kanin komplement (rSBA), med unntak for serogruppe A der kun 29 % hadde beskyttende antistoffer 1 år etter vaksinasjon og 49 % etter 5 år.

Den kliniske relevansen for nedgangen i responsen mot serogruppe A (ved bruk av humant komplement, hSBA) er ikke kjent, men produsenten anbefaler å vurdere boosterdose til

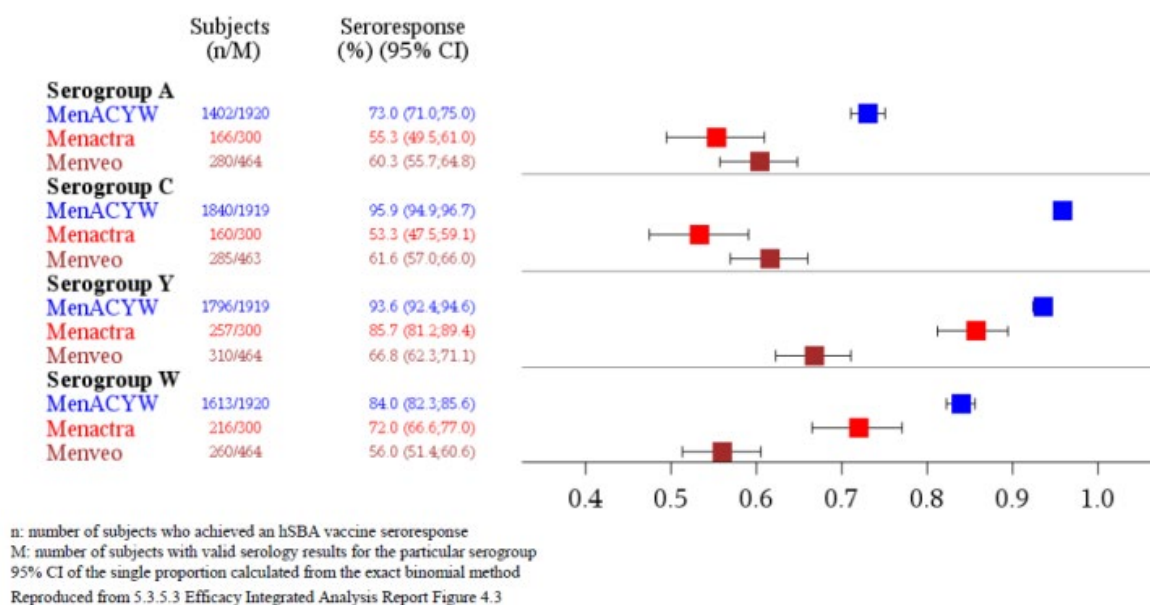
individer som har særlig høy risiko for å bli utsatt for gruppe A meningokokker hvis det er gått mer enn 1 år siden vaksinasjon.

Effekt av MenQuadfi (ACWY-TT) (41;42)

Godkjenningen av MenQuadfi i Europa til bruk i individer 1 år og eldre ble basert på kliniske studier i USA, Puerto Rico, Spania, Ungarn, Finland, Tyskland, Sør-Korea, Mexico, Russland, Thailand, Canada og Australia og omfattet over 6000 individer i alderen 11-55 år.

Immunresponsen i tenåringer 10-17 år har vært evaluert i to studier i USA: MET50 (NCT02199691) og MET43 (NCT02842853) der serobeskyttelse ble målt som hSBA titer ≥ 8 målt 30 dager etter 1. vaksinedose. I MET50 studien ble MenQuadfi (N=463) sammenliknet med Menveo (ACWY-CRM) (N=464) og i MET43 ble MenQuadfi (N=1097) sammenliknet med Menactra (ACWY-DT) (N=300).

I begge studier ble non-inferiority vist for alle serogrupper. Andelen med beskyttende SBA titer etter vaksinerings med MenQuadfi var svært høy, mellom 97 og 99 % for serogruppe C, W, Y og litt lavere for serogruppe A, hhv 94 % og 96 % i de to studiene. Andelen serorespondere (SBA titer ≥ 8) var klart høyere etter vaksinerings med MenQuadfi enn for Menactra og Menveo. Se Figur 7.



Figur 7 Forest plot av SBA serorespondere (hSBA ≥ 8) i 10-17-åringene etter vaksinerings med MenQuadfi (blå) sammenliknet med Menactra (rød) og Menveo (mørkerød). Sammenstilte data fra MET43 og MET50 studiene (42).

Varigheten av beskyttende immunitet etter 1 dose MenQuadfi og effekten av boosterdose 3-6 år senere ble undersøkt i MET59 studien (NCT04084769) i aldersgruppen 13 til 26 år (N=380). Resultatene viste gode beskyttende immunresponser for de aller fleste også 3-6 år etter én vaksinedose, men som forventet en viss nedgang i antistoffnivåer. For serogruppe A var andelen med beskyttende antistoffer 72,8 %, for gruppe C, W og Y hhv 86,3 %, 88,9 % og

81,8 %. For alle fire serogrupper var hSBA GMT verdier høyere 3-6 år etter første vaksinedose enn de var før vaksinerings med første dose.

ACWY-vaksiner og effekt på bæring (flokkbeskyttelse)

For tetravalente meningokokk ACWY-vaksiner er evnen til å redusere bæring av meningokokker i halsen som igjen fører til redusert smittespredning i befolkningen og dermed flokkbeskyttelse (beskyttelse også i den ikke-vaksinerte befolkningen) ikke like godt dokumentert som for monovalente konjugatvaksiner mot serogruppe C og A (18). En ny, stor populasjonsstudie fra Storbritannia viser imidlertid at ACWY-vaksiner også kan gi flokkbeskyttelse grunnet redusert bærerskap hos vaksinerte (43). Det foreligger ikke noe korrelat til beskyttelse mot bæring, og vaksineeffekt mot bæring må derfor undersøkes ved bærerstudier utført før og etter vaksinerings.

Meningokokkvaksinens sikkerhet

Det er tatt utgangspunkt i preparatomtaler (SPC) og vurderingsrapporter fra EMA (European Public Assessment Report - EPAR). EPAR publiseres når vaksiner får markedsføringstillatelse, og oppsummerer hvilke data som er grunnlaget for godkjenningen, og hvilke vurderinger som er gjort av EMA. Alle legemidler med markedsføringstillatelse i Norge har en godkjent SPC som gir en beskrivelse av preparatets egenskaper, blant annet innholdsstoffer, effekt og bivirkninger. SPC oppdateres dersom det tilkommer nye sikkerhetsdata etter markedsføring som fører til endringer i bruk eller forsiktighetsregler.

Sikkerhet av Menveo (ACWY-CRM)

Fra Public Assessment Report for første godkjenning (publisert 04.05.2010): Sikkerhetsprofilen til Menveo hos ungdom og voksne er undersøkt i fem kliniske studier (V59P6, V59P11, V59P13, V59P17, V59P18) som inkluderte 6724 deltakere 11-65 år. Det ble utført en samlet analyse av sikkerhetsdata for totalt 6185 studiedeltakere i alderen 11-55 år som fikk Menveo alene eller samtidig med annen vaksine (samvaksinasjon omtales nedenfor). Av 5286 studiedeltakere som fikk Menveo alene, var 2680 i alderen 11-18 år.

Sikkerhetsdata er oppgitt for alle studiedeltakere samlet, og ikke fordelt per alder. Den samlede sikkerhetsanalysen viste at forekomsten og alvorlighetsgraden av lokale, systemiske, og andre reaksjoner i hovedsak var lik på tvers av studiene og i de ulike aldersgruppene, og konkluderte med at Menveo har en sammenlignbar sikkerhetsprofil med Menactra (ACWY-DT, den første lisensierte ACWY konjugatvaksinen). Det ble rapportert færre reaksjoner i aldersgruppen 35-55 år enn hos yngre aldersgrupper, som tyder på at reaktogeniteten er noe lavere med økende alder. Dette er et kjent fenomen med alle vaksiner. Det ble også rapportert flere reaksjoner hos kvinnelige enn hos mannlige studiedeltakere. De vanligste lokale og systemiske bivirkningene etter Menveo observert i de kliniske studiene innen de første 7 dagene av oppfølgingstiden var smerter (41 %), rødhet (15 %) og hardhet (13 %) på injeksjonsstedet og hodepine (30 %), myalgi (18 %) og generell sykdomsfølelse (16 %). Reaksjonene oppsto som oftest innen 3 dager etter vaksinasjon, og var kortvarige og forbigående. 17 % av studiedeltagerne oppga at de tok smertestillende/febernedsettende medikamenter mot plagene. Av øvrige bivirkninger som ble rapportert i oppfølgingstiden fra dag 7 til 6 md. etter vaksinasjon, var bivirkningsprofilen sammenlignbar mellom Menveo og Menactra.

Av de 6185 deltagerne som fikk Menveo i de kliniske studiene, opplevde 40 personer minst én alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event, SAE) i løpet av

oppfølgingstiden på 6 måneder. Av disse, ble én hendelse vurdert å kunne være forårsaket av vaksinasjon grunnet tidssammenheng: spontanabort hos kvinne i alder 19-34 år. De resterende hendelsene ble vurdert til ikke å ha sammenheng med vaksinasjon.

Sikkerhet av Nimenrix (ACWY-TT)

Fra Public Assessment Report for første godkjenning (publisert 24.05.2012): Sikkerhetsprofilen til Nimenrix baserer seg på blant annet en samlet analyse av data fra 7327 studiedeltakere som fikk administrert en enkeltdose av Nimenrix, hvorav 2010 var ungdommer i aldersgruppen 11 til 17 år. Forekomst av reaksjoner etter Nimenrix ble sammenlignet med forekomst av reaksjoner etter ACWY-polysakkaridvaksine Mencevax og/eller meningokokk C-konjugatvaksiner (Meningitec/Menjugate).

Den samlede sikkerhetsanalysen viste at Nimenrix ga noe høyere forekomst av enkelte lokale og systemiske reaksjoner sammenlignet med de andre meningokokkvaksinene som ble brukt i kontrollarmene, uten at dette ble oppfattet som en sikkerhetsrisiko.

For aldersgruppen 11-17 år, var de vanligste lokale og systemiske bivirkningene som ble observert i kliniske studier smerter (39,9 %), rødhet (14,3 %) og hevelse (11,5 %) på injeksjonsstedet og tretthet (20,9 %) hodepine (20,8 %), gastrointestinale symptomer (8,9 %) og feber (5,3 %).

Av de 7327 deltagerne som fikk Nimenrix, opplevde 28 personer minst én alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event, SAE) i løpet av oppfølgingstiden på 6 måneder. Av disse var det to hendelser i aldersgruppen 11-17 år som ble vurdert som relatert til vaksine: besvimelse og hjernerytelse hos en og samme person.

Det ble observert noe høyere forekomst av kortvarige lokalreaksjoner (særlig hevelse) og feber hos personer over 11 år med antistoffer mot TT $\geq 0,3$ IU/mL før vaksinasjon.

Sikkerhet av MenQuadfi (ACWY-TT)

Fra Public Assessment Report for første godkjenning (publisert 27.11.2020): Sikkerhetsprofilen til MenQuadfi baserer seg på en samlet analyse av data fra 6398 studiedeltakere som fikk administrert en enkeltdose av MenQuadfi enten alene (5417 personer) eller samtidig med en annen vaksine (981 personer). 1897 studiedeltakere var i aldersgruppen 10-17 år. Bivirkningsprofilen ble sammenlignet med bivirkninger sett etter andre meningokokkvaksiner i bruk hos ungdom 10-17 år, henholdsvis Menveo og Menactra. Det ble ikke sett noen forskjell i sikkerhetsprofilene mellom MenQuadfi og vaksinene som ble brukt i kontrollarmene for denne aldersgruppen.

For aldersgruppen 10-17 år, var de hyppigst rapporterte reaksjonene i kliniske studier lokalreaksjoner (40,2 %), hvorav smerter (38,3 %), rødhet (4,8 %) og hevelse (4,4 %) på injeksjonsstedet var vanligst. De vanligste systemiske reaksjonene observert blant deltakere i alderen 10-17 år var muskelsmerter (30,5 %), hodepine (28,8 %) og generell sykdomsfølelse (21,7 %). Bivirkningene var stort sett forbigående og av mild eller moderat karakter med både oppstart og bedring innen 3 dager etter vaksinasjon.

Blant de 1897 studiedeltagerne i aldersgruppen 10-17 år, ble det rapportert 9 (oppgitt insidens 0,5 %) alvorlige uønskede hendelser (Serious Adverse Event, SAE) i oppfølgingsperioden på 6 måneder etter vaksinasjon. Ingen av hendelsene ble vurdert som relatert til vaksinasjon.

Hva er rapportert i Norge:

I følge data fra SYSVAK er det siden 2011 gitt over 360 000 doser meningokokk ACWY konjugatvaksiner til personer under 20 år i Norge. I årene 2011 til 2022 var over 90 % av de distribuerte dosene fra vaksineforsyningen ved FHI ACWY-TT (Nimenrix) og resten ACWY-CRM (Menveo). MenACWY-TT (MenQuadfi) har ikke vært i bruk i Norge.

Frem til 07.03.2023 er det mottatt totalt 35 meldinger om mistenkt bivirkning hos personer under 20 år etter vaksinasjon med meningokokk ACWY konjugatvaksine siden den ble tatt i bruk i Norge (utlevert fra Bivirkningsregisteret, Statens legemiddelverk). De vanligste symptomene som ble meldt er: svimmelhet/besvimelse, hodepine, feber, allergisk reaksjon, tretthet, søvnforstyrrelser, nedstemthet og utslett. Rundt 30 % av meldingene er klassifisert som alvorlige. Helsepersonells meldeplikt er begrenset til alvorlige og/eller ukjente bivirkninger, slik at milde, kjente bivirkninger vanligvis ikke blir rapportert. De vanligste grunnene til at meldinger klassifiseres som alvorlige er at symptomene faller inn under listen over important medical event (IME), slik som for eksempel besvimelse, at hendelsen har ført til sykehusinnleggelse eller ved langvarige symptomer (varighet over seks måneder).

Effekt og sikkerhet ved samvaksinasjon med andre vaksiner

Dataene er basert på kliniske studier omtalt i preparatomtaler (SPC) og vurderingsrapporter fra EMA (EPAR).

Alle de tre meningokokk ACWY-vaksinene som er godkjent i Europa er ikke-levende vaksiner. I teorien vil de derfor kunne gis samtidig med andre vaksiner, både ikke-levende vaksiner og levende, svekkede vaksiner (44). Hvis meningokokkvaksine skal inkluderes i barnevaksinasjonsprogrammet, vil det kunne være aktuelt å tilby vaksine enten på ungdomsskolen eller videregående skole. Det vil derfor være aktuelt å tilby meningokokkvaksine samtidig med kombinasjonsvaksine mot stivkrampe, difteri, kikhoste og polio (dTp-polio) som allerede tilbys i 10. klasse.

Hos ungdom 11-18 år, har **samvaksinasjon med Menveo** blitt evaluert i to studier med samtidig administrering av enten boostervaksine mot stivkrampe, difteri og kikhoste (dTp) alene eller dTp og firevalent HPV-vaksine (V59P11 – Menveo + Boostrix 11-25 år; V59P18 – Menveo + Boostrix + Gardasil 11-18 år). Antistoffrespons mot Menveo og mot difteri-, stivkrampe- eller HPV-vaksinekomponenter ble ikke negativt påvirket av samtidig administrasjon. Samvaksinasjon med dTp-vaksine eller dTp-vaksine og HPV-vaksine viste noe økt forekomst av systemiske bivirkninger (for eksempel myalgi, artralgi, sykdomsfølelse), men dette er ikke vurdert å utgjøre en økt sikkerhetsrisiko.

Samvaksinasjon med Nimenrix og kombinasjonsvaksiner mot stivkrampe, difteri og kikhoste (dTp) og bivalent HPV-vaksine er evaluert for aldersgruppen 9-25 år (41). Etter samtidig administrering av Nimenrix og dTp ble det observert lavere antistoffnivåer mot de ulike kikhostekomponentene. Tilsvarende ble ikke observert for stivkrampe og difteri. Den kliniske betydningen av funnene er usikker. Sikkerhet etter samvaksinerings er ikke spesifikt omtalt i SPC.

Samvaksinasjon med MenQuadfi og kombinasjonsvaksiner mot stivkrampe, difteri og kikhoste (dTp) eller firevalent HPV vaksine er undersøkt for aldersgruppen 10-17 år (41).

Samtidig administrering av MenQuadfi svekket ikke responsen mot tetanustoksoid. Samvaksinasjon resulterte i lavere antistoffnivåer mot noen av kikhosteantigenene som ikke ble sett når MenQuadfi ble gitt samtidig med HPV-vaksine alene. Den kliniske relevansen er usikker.

Når MenQuadfi ble gitt samtidig med dTp eller HPV-vaksine ble det rapportert høyere forekomst av både lokale og systemiske reaksjoner sammenlignet med når MenQuadfi ble gitt alene. Det ble ikke oppfattet å utgjøre en sikkerhetsrisiko.

Hos ungdom 11-18 år, har **samvaksinasjon med Menveo** blitt evaluert i to studier med samtidig administrering av enten boostervaksine mot stivkrampe, difteri og kikhoste (dTp) alene eller trippelvaksine og firevalent HPV-vaksine (V59P11 – Menveo + Boostrix 11-25 år; V59P18 – Menveo + Boostrix + Gardasil 11-18 år) (41). Antistoffrespons mot Menveo og mot difteri-, stivkrampe- eller HPV-vaksinekomponenter ble ikke negativt påvirket av samtidig administrasjon. Når Menveo ble gitt en måned etter kombinasjonsvaksine, var immunresponsen mot meningokokk serogruppe W lavere enn ved vaksinasjon med Menveo alene, men graden av serologisk beskyttelse ble ikke redusert. Det var tegn til noe lavere antistoffrespons mot noen av kikhosteantigenene. Den kliniske betydningen av disse funnene er usikker.

Dagens praksis for bruk av meningokokkvaksiner

Norge

I land der forekomsten av meningokokksykdom er lav (under to tilfeller per 100 000 innbyggere per år), anbefaler Verdens helseorganisasjon meningokokkvaksinasjon kun for risikogrupper (45). Meningokokkvaksiner er ikke en del av barnevaksinasjonsprogrammet i Norge, men anbefales for utvalgte risikogrupper (46) (Tabell 3).

Tabell 3 Folkehelseinstituttets anbefalinger for bruk av meningokokkvaksiner i Norge. Merk at for de yngste barna kan det være et annet doseringsregime.

	ACWY-konjugatvaksiner Menveo® / Nimenrix®	B- proteinvaksine Bexsero® / Trumenba®
Gruppe A: Personer med immunsvikt		
Miltmangel	2 doser (0 + 2 md)	Bexsero; 2 doser (0 + 1 md)
Komplementdefekt*		Trumenba; 3 doser (0 + 1 + 5 md)
Hivpositive		
Gruppe B – Utsatte personer ved sporadisk invasiv meningokokksykdom eller utbrudd		
Nærkontakter ved sporadisk invasiv meningokokksykdom	1 dose	Vurderes av smittevernlege i samråd med FHI
Utsatte personer ved utbrudd av invasiv meningokokksykdom	Vurderes av smittevernlege i samråd med FHI; 1 dose	
Gruppe C – Andre grupper med mulig en økt risiko for invasiv meningokokksykdom		
Ungdom 16–19 år	Individuell vurdering; 1 dose	Individuell vurdering;
Menn som har sex med menn (MSM)		Bexsero; 2 doser (0 + 1 md) Trumenba; 2 doser (0 + 6 md)
Gruppe D – Reisende til risikoområder		
Reisende til meningittbeltet i Afrika	1 dose	Anbefales ikke
Pilegrimer til Saudi-Arabia (Hajj, Umrah)		
Gruppe E - Opphold i land med påbudt/anbefalt vaksineprogram		
Studenter og emigranter	Individuell vurdering basert på vertslandets vaksineråd; 1 dose	Individuell vurdering basert på vertslandets vaksineråd; Bexsero; 2 doser (0 + 1 md) Trumenba; 2 doser (0 + 6 md)
Gruppe F - Yrkesgrupper med en mulig økt risiko for invasiv meningokokksykdom		
Laboratoriepersonell i kontakt med meningokokkbakterier	Individuell vurdering basert på smitterisiko; 1 dose	Individuell vurdering basert på smitterisiko. Bexsero; 2 doser (0 + 1 md) Trumenba; 2 doser (0 + 6 md)

*Defekter i TCC (C5, C6, C7, C8, C9), properdin, faktor D, faktor H og C3. Individuell vurdering gjelder for personer med andre typer immunsvikt.

Siden høsten 2011 har Folkehelseinstituttet kommet med årlig anbefaling om meningokokkvaksinasjon av ungdom. Bakgrunnen for denne anbefalingen var en observert økning av invasiv meningokokksykdom blant ungdommer de foregående årene. Inicialt anbefalte Folkehelseinstituttet kun vaksinasjon før russefeiring, da de fleste av tilfellene var assosiert til deltakelse i russefeiring. Anbefalingen gjelder nå all ungdom i alderen 16 – 19 år, men etter en individuell vurdering. En slik individuell vurdering baserer seg på grad av

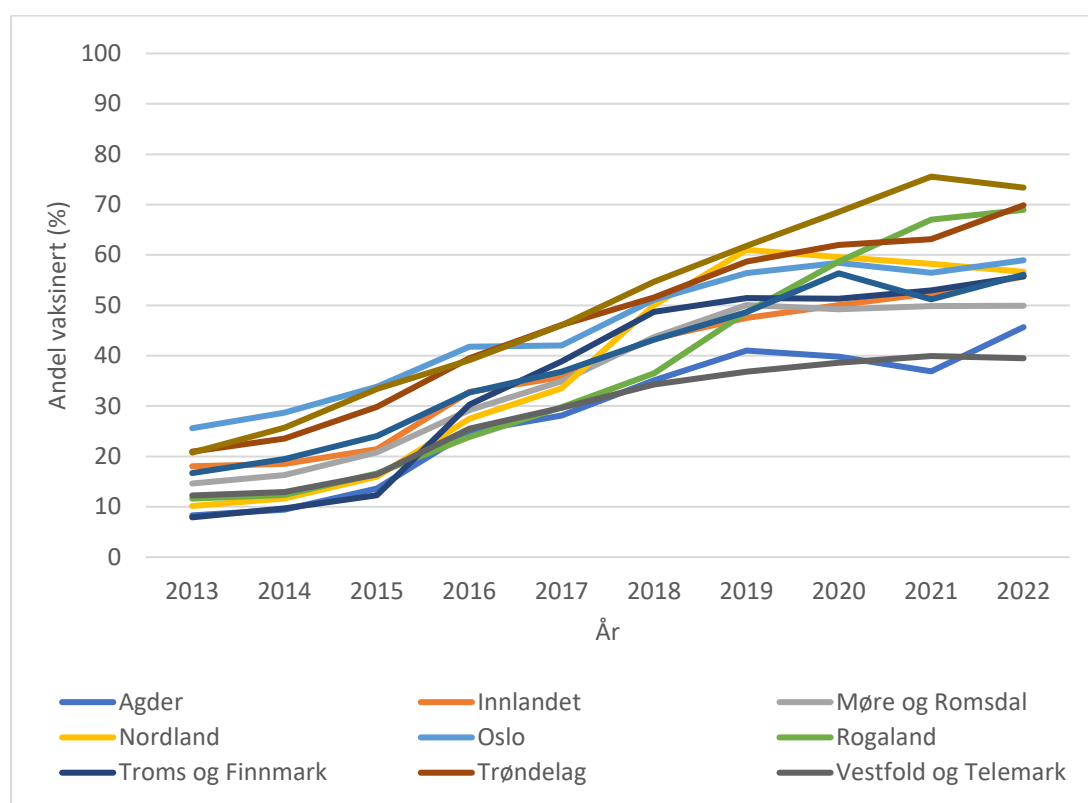
deltakelse i aktiviteter som øker faren for smitte og for å utvikle sykdom. Oftest skjer smitteoverføring med meningokokker via spytt, slik at kyssing og deling av flasker og sigaretter vil kunne øke risikoen for smitte. Deltagelse i aktiviteter med tett samvær med andre ungdommer over flere dager, festing, høyt alkoholinntak, aktiv eller passiv røyking og lite søvn kan øke risikoen for smitte og for at sykdommen får et alvorlig forløp. I Norge gjelder dette særlig ved russefeiring, men festivaler, idrettssamlinger, ungdomsleir og liknende kan innebære tilsvarende risiko. Anbefalingen gjelder også yngre og eldre ungdommer som deltar i tilsvarende aktiviteter.

Det er kommunehelsetjenesten som beslutter hvordan tilbudet om vaksinasjon skal administreres lokalt. Siden meningokokkvaksine ikke inngår i barnevaksinasjonsprogrammet, er den ikke tilknyttet noen statlig finansieringsordning. Noen kommuner og fylker i Norge har valgt å tilby meningokokk ACWY-vaksine gratis eller til redusert pris til elever i videregående skoler (47-50). Tilbudene har ofte vært tidsbegrenset ved at det har vært finansiert over budsjettet for kommunen/fylket i en viss tidsperiode. Ved hvilken alder tilbudet gis varierer også mellom kommuner/fylker, men tilbudet gis nesten utelukkende til ungdom på ett av trinnene i videregående skoler. Siden disse finansieringsordningene ikke er knyttet opp mot et nasjonalt program, har ikke Folkehelseinstituttet fullstendig oversikt over hvor og til hvem meningokokkvaksine tilbys gratis eller til redusert pris.

LHL (tidligere Landsforeningen for hjerte- og lungesyke) har i regi av interessegruppen for mennesker berørt av sepsis eller meningitt (LHL Sepsis og Meningitt) gjennomført en spørreundersøkelse i 2022/2023 blant alle norske kommuner for å kartlegge hvilke kommuner som gir informasjon om meningokokksykdom og tilbud om meningokokkvaksine til ungdom, og i hvilken grad tilbudet er gratis (50). Blant de 315 (88,5 %) kommunene som har besvart undersøkelsen per 2. juni 2023, er det 71,6 % som oppgir at de gir informasjon om meningokokksykdom og tilbud om meningokokkvaksinasjon. Kun 29,1 % av kommunene som har svart oppgir at de tilbyr meningokokkvaksine gratis. Informasjon om meningokokksykdom og tilbud om vaksine gis i hovedsak til elever i videregående skoler, med unntak av noen få som tilbyr det i 10. klasse på ungdomsskolen (51). Mange av kommunene som ikke har videregående skoler oppgir derfor at de ikke gir informasjon eller tilbud om meningokokkvaksine i kommunen selv om noen henviser videre til informasjon på de videregående skolene og/eller i vertskommunen. Noen av disse kommunene bidrar òg med refusjon til ungdom fra deres kommuner som vaksineres i vertskommuner for videregående skoler. I kommuner som tilbyr vaksine på videregående varierer det om det gis i VG1, VG2, VG3 eller til flere kull samtidig (VG1+VG3, VG2+VG3 osv.). Noen kommuner har opphengingsvaksinasjon av eldre kull eller etternølere. Vaksinasjon administreres av kommunehelsetjenesten, hovedsakelig ved helsestasjons- og skolehelsetjenesten, og i et fåtall av tilfeller gjennom fastlegen. For de fleste kommuner innebærer dette dermed vaksinasjon på skolen i skoletid, men vaksinasjon kan også foregå på vaksinasjonskontor, helsestasjon for ungdom e.l. For kommuner som oppgir at de tilbyr finansiering av vaksinasjon, er det noen som tilbyr gratis vaksine og konsultasjon, mens andre kun gir økonomisk støtte til en av delene. Hvilke ungdommer som tilbys hel- eller delfinansiert vaksinasjon varierer også fra kommune til kommune. Noen steder får kun de som er bosatt i kommunen støtte; andre steder er tilbudet tilknyttet elever ved videregående skoler som ligger i kommunen. Sammenfattet viser undersøkelsen fra LHL at tilbudet om meningokokkvaksine til ungdom er svært varierende rundt omkring i Norge når det gjelder hvilken aldersgruppe som får tilbudet, hvor og hvordan tilbudet gis, samt om tilbudet betales av den enkelte, kommunen/fylkeskommunen og/eller i kombinasjon med bidrag fra andre organisasjoner.

Det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK, er et landsdekkende elektronisk vaksinasjonsregister etablert i 1995, og er et av de sentrale helseregistrene (52). Tidligere omfattet meldeplikten til SYSVAK bare vaksiner gitt i barnevaksinasjonsprogrammet, men fra januar 2011 ble meldeplikten utvidet til å gjelde alle vaksinasjoner for alle aldersgrupper i befolkningen. Fra 1. januar 2020 ble samtykke til registrering fjernet for alle vaksiner. Det er helsepersonell som vaksinerer som har ansvar for registrering i SYSVAK. Helsepsykepleiere har lang erfaring med registrering i SYSVAK siden de er ansvarlige for tilbud om vaksiner gitt i barnevaksinasjonsprogrammet. Erfaringen er derfor at meningokokkvaksine gitt til ungdom i høy grad er registrert i SYSVAK.

Dekningsgrad for meningokokkvaksinasjon er betydelig lavere på landsbasis enn for vaksinerne i Barnevaksinasjonsprogrammet. Bruken av meningokokkvaksine har generelt økt i Norge de siste årene ifølge distribusjonstall fra Vaksineforsyningen ved Folkehelseinstituttet. Tall fra SYSVAK viser at andelen vaksinerte 18-åringer også har økt siden 2011, men det er stor variasjon i dekningsgraden mellom fylkene (Figur 8). I 2022 hadde i overkant av 50 prosent av 18-åringene i Norge blitt vaksinert med én dose meningokokk ACWY-vaksine i løpet av de siste 5 årene.



Figur 8 Andel 18-åringer vaksinert med én dose meningokokk ACWY-vaksine, per fylke i Norge 2013-2022 (Kilde: Nasjonalt vaksinasjonsregister, SYSVAK).

Land utenfor Norge

Mange land utenfor Norge har tilbud om meningokokkvaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet, enten til spedbarn, ungdom eller begge grupper. Blant annet tilbyr Nederland, Storbritannia, Irland, Canada, USA og Australia, samt deler av Spania og Italia, meningokokk ACWY-vaksine til ungdommer i vaksinasjonsprogrammet. Alder for vaksinasjon i disse landene varierer, men gis i fra 11-16 års alder (53-56). I Norden er det kun

Island som tilbyr meningokokkvaksine som en del av vaksinasjonsprogrammet, og da kun til spedbarn.

Forskjeller i forekomst av meningokokksykdom i ulike aldersgrupper, og ulikheter i utformingen av vaksinasjonsprogrammene i de ulike landene kan forklare hvorfor anbefalingene rundt meningokokkvaksinasjon skiller seg mellom landene. Utenfor Skandinavia har det historisk vært høy forekomst og dødelighet av meningokokk C sykdom blant småbarn som resulterte i at mange land innførte meningokokk C vaksine til spedbarn i barnevaksinasjonsprogrammet da den ble tilgjengelig rundt år 2000. Siden sykdomsbyrden i tillegg har vært høy blant ungdom, som også anses som de viktigste smittesprederne, har mange land kombinert spedbarnsvaksinasjon med vaksine til ungdom. Initialt ble meningokokk C vaksine benyttet til ungdom, men etter hvert som meningokokk ACWY-vaksine ble tilgjengelig og noen land observerte økning av serogruppe W- og Y-sykdom i denne aldersgruppen, gikk flere land over til å tilby meningokokk ACWY-vaksine til både spedbarn og ungdom.

Metode

I FHIs arbeid med å oppsummere effekt og sikkerhet av tiltak baserer vi oss på eksisterende systematiske oversikter, så langt det er mulig. For en detaljert beskrivelse av FHIs arbeidsform henviser vi til vår håndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (57). Vi søkte systematisk etter nyere systematiske oversikter av høy eller moderate kvalitet som kunne besvare delspørsmålene knyttet til vaksinenes effekt og sikkerhet.

Inklusjonskriterier

Tabell 4 PICOS Population, Intervention, Control, Outcome, Study design (populasjon, intervensjon, kontroll, utfallsmål, studiedesign).

Populasjon	Ungdom (11-20 år)
Intervensjon	ACWY-vaksine
Kontroll	Ingen vaksine, placebo, andre vaksiner
Utfallsmål	Invasiv meningokokk sykdom, Bærerskap (bæring av meningokokker i hals) Serum baktericid aktivitet (SBA) (Immunologisk korrelat til beskyttelse, brukes som effektmål) Sikkerhet
Studiedesign	Systematiske oversikter Randomiserte, kontrollerte studier (RTCer), Observasjonsstudier (kohorte studier, kasus-kontroll studier og test negative design studier)

Litteratursøk

Vi utførte systematiske søk etter systematiske oversikter i følgende databaser, med tidsavgrensning fra januar 2020 til januar 2023:

- Epistemonikos
- Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- PubMed

I tillegg ble det supplert med søk i de samme databasene etter primærstudier av nyere dato som ikke var inkludert i de systematiske oversiktene.

Samtlige søk ble planlagt og utført av LKJ. Søketermene var basert på emneord og tekstord for meningokokkvaksine og serogruppe ACWY-vaksiner. Søket ble utført for å finne nyere studier på vaksineeffekt etter godkjenning av vaksinene. Fullstendig søkestrategi finnes i vedlegg 1.

Artikkelutvelging og kritisk vurdering

To medarbeidere (SVW og LKJ) vurderte uavhengig av hverandre titler og sammendrag på identifiserte referanser opp mot inklusjonskriteriene. Antatt relevante publikasjoner ble bestilt i fulltekst og gjennomgått av de samme to medarbeiderne. Uenighet om inklusjon ble løst ved diskusjon, eller ved å trekke inn en tredje prosjektmedarbeider (LMN).

Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter ble utført av tre medarbeidere (LKJ, LMN, SVW) uavhengig av hverandre. Kvalitetsvurderingen ble utført ved hjelp av AMSTAR-2 som er et verktøy for å vurdere tilliten til systematiske oversikter basert på avdekking av metodiske svakheter (58), sjekklister for systematiske oversikter (59). AMSTAR-2 inneholder totalt 16 punkter for å vurdere metodisk kvalitet. Basert på de 16 punktene kunne man vurdere hvilken tillit en kan ha til en systematisk oversikt; tilliten deles inn i fire nivåer: høy, moderat, lav eller kritisk lav. Se tabell 5. LKJ, LMN og SVW vurderte kvaliteten på oversiktene i henhold til fire nivåer: høy, moderat, lav eller kritisk lav.

Tabell 5 De fire tillitsnivåene til systematiske oversikter i AMSTAR-2.

Tillit til	Beskrivelse av den generelle tilliten til de oppsummerte resultatene
Høy	Ingen eller én ikke-kritisk svakhet: Den systematiske oversikten gir en nøyaktig og omfattende oppsummering av resultatene fra de tilgjengelige studiene som tar for seg interessedspørsmålet.
Moderat	Mer enn én ikke-kritisk svakhet*: Den systematiske oversikten har mer enn én svakhet, men ingen kritiske feil. Det kan gi et nøyaktig sammendrag av resultatene av de tilgjengelige studiene som ble inkludert i gjennomgangen.
Lav	Én kritisk feil med eller uten ikke-kritiske svakheter: Den systematiske oversikten har en kritisk feil og gir kanskje ikke et nøyaktig og omfattende sammendrag av tilgjengelige studier som tar for seg interessedspørsmålet.
Kritisk lav	Mer enn én kritisk feil med eller uten ikke-kritiske svakheter: Den systematiske oversikten har mer enn én kritisk feil og en kan ikke stole på at den gir et nøyaktig og omfattende sammendrag av de tilgjengelige studiene.

*Merk: Flere ikke-kritiske svakheter kan redusere tilliten til den systematiske oversikten, og det kan være hensiktsmessig å flytte vurderingen fra kategorien 'moderat' til 'lav'

Dataekstraksjon

LKJ hentet ut alle relevante data. En prosjektmedarbeider (SVW) gikk gjennom beskrivelsene av dataene for å sikre at relevant informasjon som førsteforfatter, publikasjonssår, studiedesign, deltakere, tiltak, sammenlignende tiltak, utfall og resultater i primærstudiene var korrekt beskrevet.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

For å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimater har vi brukt Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) som er den mest brukte metoden til å vurdere tilliten til vitenskapelig dokumentasjon (60). Til dette har vi brukt dataverktøyet GRADEpro, <https://grade.pro.org/>; (Tabell 6). Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimater er, og om det er risiko for publiseringsskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor doseresponseeffekt, eller om konfunderende variabler kan ha redusert effekten.

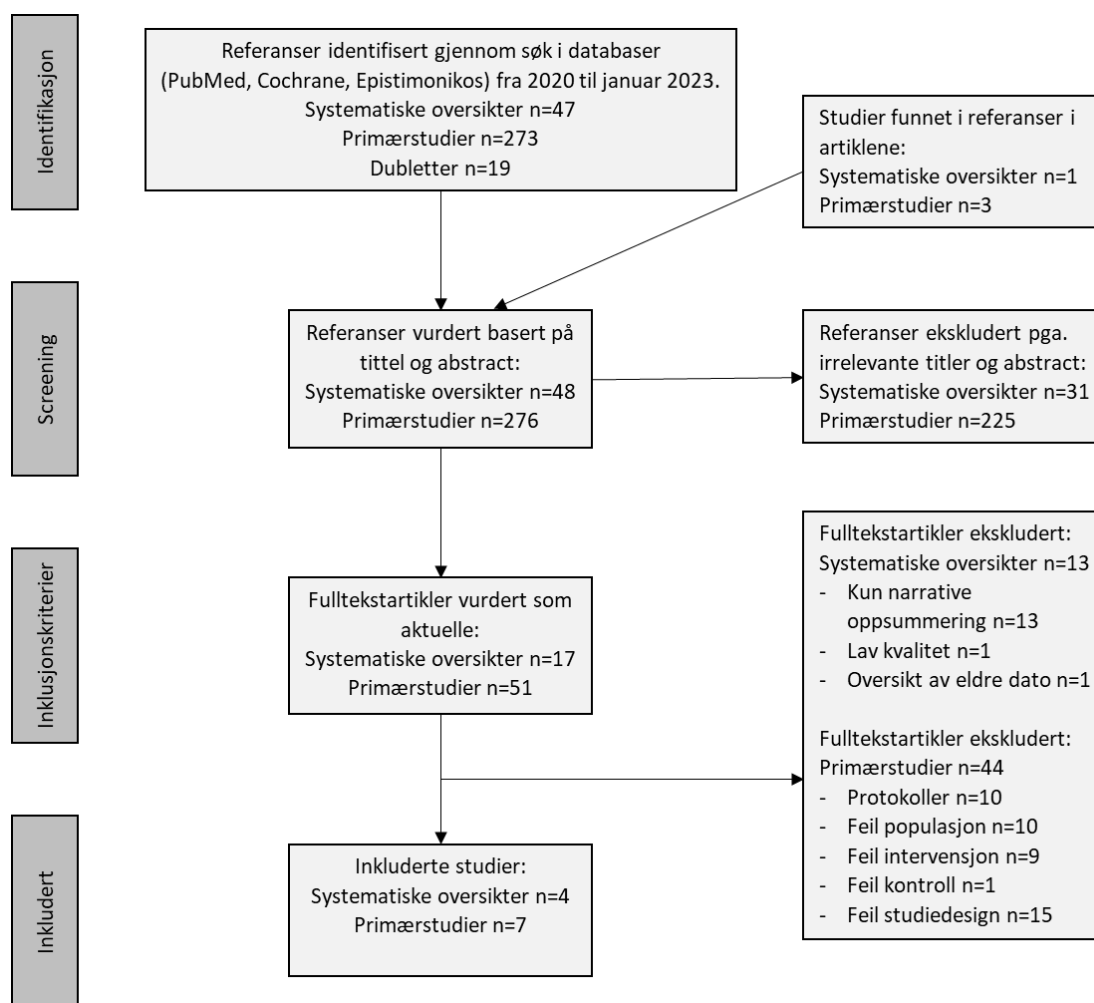
Tabell 6 GRADE-kategorier etter pålitelighet av effektestetatet.

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestetatet ligger nær den sanne effekten
Middels ⊕⊕⊕	Vi har middels tillit til effektestetatet: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet
Lav ⊕⊕	Vi har begrenset tillit til effektestetatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestetatet. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav ⊕	Vi har svært lav tillit til at effektestetatet ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Resultater - litteratursøk

Utvelgelse av studier inkludert i vurderingen er vist i Figur 9. Litteratursøket identifiserte 47 systematiske oversikter, i tillegg til at en systematisk oversikt ble funnet i referanselisten i en av artiklene. Totalt 31 av dem ble ekskludert etter gjennomgang av tittel og abstrakt, og ytterligere 13 etter gjennomgang av fulltekstartiklene. Fire systematiske oversikter ble inkludert i vurderingen. Søket etter primærstudier publisert etter 2020 resulterte i 273 treff i tillegg til funn av tre artikler fra referanselistene. Totalt 225 studier ble ekskludert etter å ha lest og vurdert relevans på bakgrunn av tittel og/eller sammendrag. Etter gjennomlesning av de gjenværende 51 artiklene ble syv studier inkludert.



Figur 9 Studieseleksjon, PRISMA flytdiagram.

Systematiske oversikter

Beskrivelse av de systematiske oversiktene

I litteratursøket etter systematiske oversikter valgte vi å inkludere tre systematiske oversikter og en metodevurdering (Health Technology Assessment (HTA)-rapport) som oppfylte våre inklusjonskriterier (Tabell 7).

Tabell 7 Oversikt over inkluderte systematiske oversikter.

Referanse	Tittel	Databaser benyttet i søk (Oppdatert til)	Antall inkluderte studier (Antall studier som omfattet ACWY-vaksiner)	Studieland	Meta-analyse	GRADE vurdering	Rapporterte utfall
McMillan et al., 2021 (61)	Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal Neisseria meningitidis carriage: A Systematic Review and Meta-analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed • Embase • Scopus (Februar 2020)	27 (8)	USA Storbritannia Polen	Ja	Nei	<ul style="list-style-type: none"> • Effekt mot invasiv meningokokksykdom (IMD) ('effectiveness') • Effekt (Bærerskap)
Huston et al., 2022 (62)	MenQuadfi (ACWY-TT): A New Vaccine for Meningococcal Serogroups ACWY	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed • Medline (Juli 2021)	10 (10)	USA Puerto Rico	Nei	Nei	<ul style="list-style-type: none"> • Effekt (SBA) • Sikkerhet
Conti et al., 2023 (63)	Efficacy and Safety of Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed (Oktober 2022)	16 (16)	USA Puerto Rico Italia ++	Ja (kun effekt)	Nei	<ul style="list-style-type: none"> • Effekt (SBA) • Sikkerhet
Gidengil et al., 2021 (64)	Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States: An Update	<ul style="list-style-type: none"> • Medline • Embase • Cinahl • Cochrane Central • Web of Science • Scopus (November 2020)	338 (17)	USA, Sør-Amerika, EU, Italia og Taiwan <i>Multi-senterstudier</i>	Ja	Ja	<ul style="list-style-type: none"> • Sikkerhet

Metodologisk kvalitet på de inkluderte systematiske oversiktene

Oversiktene metodologiske kvalitet ble vurdert ved hjelp av AMSTAR-2 sjekklister (59). Se tabell 8. To av de inkluderte oversiktene oppfylte alle kriteriene fra sjekklister, og ble dermed vurdert å ha høy metodisk kvalitet (Tabell 8).

Tabell 8 AMSTAR 2 vurderinger av de inkluderte systematiske oversiktene.

Systematisk oversikt	AMSTAR2 vurdering																Tillit til funnene
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	
McMillan 2021	J	J	N	DJ	J	J	J	J	J	N	J	N	J	J	J	J	Høy
Huston 2022	J	N	N	N	N	N	N	J	N	N	IA	IA	N	IA	IA	J	Lav/middels
Conti 2023	J	N	N	N	N	J	N	DJ	J	N	J	J	J	J	N	J	Middels
AHRQ 2021	J	J	J	J	J	J	J	J	J	N	J	N	J	J	N	J	Høy

N, nei

IA, ikke aktuelt, ingen meta-analyse ble gjennomført

DJ, delvis ja

J, ja

S1: Tydelig søkestrategi (PICO), S2: Protokoll for systematisk oversikt laget på forhånd, S3: Tydelige inklusjonskriterier for studiedesign, S4: Tilfredsstillende litteratursøk utført, S5: Seleksjon av studier gjort av flere personer, S6: Ekstraksjon av data utført av flere personer, S7: Liste over ekskluderte studier oppgitt, S8: Detaljert beskrivelse av de inkluderte studiene, S9: Nøyte vurdering av risiko for skjevheter i de inkluderte studiene, S10: Finansieringskilder for studien oppgitt, S11: For meta-analyse: benyttet relevante statistiske metoder S12: For metaanalyse: vurdering av ev. skjevheters påvirkning av utfallet, S13: Diskuterer ev. skjevheter i vurdering/diskusjon, S14: Diskusjon av heterogenitet, S15: Publikasjons skjevheter vurdert, S16: Interessekonflikter beskrevet

Beskrivelse av effekt i de systematiske oversiktene

Effekt ble målt som tre ulike utfallsmål i de systematiske oversiktene: 1) Direkte vaksineeffekt mot invasiv meningokokksykdom ('effectiveness'), 2) Vaksineeffekt målt som beskyttende antistoffer i blodet (serum baktericid aktivitet – SBA) og 3) Vaksineeffekt mot å bli bærer av meningokokker i halsen ('bærerskap').

Effekt mot invasiv meningokokksykdom målt som 'effectiveness'

Det er kun den systematiske oversikten til **McMillan et al, 2021** som har sett på direkte vaksineeffekt ('effectiveness') etter vaksinerings med meningokokkvaksiner.

Det var 5 studier som vurderte vaksineeffekt mot invasiv meningokokksykdom etter vaksinasjon med C-konjugatvaksine, men bare én studie etter vaksinasjon med ACWY-vaksine. Dette var en kasus-kontroll studie fra USA som omhandlet vaksinasjon med ACWY-DT vaksinen Menactra i litt under 400 deltakere i alderen 11-19 år (65). Cohn et al. demonstrerte vaksineeffekt mot invasiv meningokokksykdom OR 0,31 (95 % KI, 0,20–0,49) som tilsvarer en vaksineeffekt på 69 % (95 % KI 51 til 80 %). Studien ble vurdert i MacMillan oversikten til å ha stor risiko for skjevheter. Vi har liten tiltro til effektestimaten (GRADE, Tabell 9). Vi vurderte tilliten til resultatet som 'liten' fordi resultatet kun er basert på én relativt liten kasus-kontrollstudie som vurderte en ACWY-vaksine som ikke er godkjent i Europa. Vi

valgte likevel å ta med dette resultatet på 'effectiveness' da det er det eneste som foreligger for ACWY-vaksinens direkte effekt på meningokokksykdom.

Tabell 9 GRADE profil for Meningokokkvaksiner – effekt (basert på McMillan et al., 2021).

Intervensjon: ACWY-vaksine Sammenligning: Kontroll (placebo, ingen vaksine eller annen vaksine) Populasjon: Friske ungdommer 15-19 år						
Utfall	Forventet absolutt effekt Antatt risiko		Relativ risiko (RR)/ Odds ratio (OR) effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effekt estimatet (GRADE)	Studier Kommentarer
	Risiko hos kontroll	Risiko med ACWY				
ACWY-DT 1 dose Invasiv meningokokksykdom (IMD) Oppfølging 0-8 år	Studiepopulasjon		OR 0,31 (0,20 til 0,49) VE 69 % (51 til 80 %)	380 (1 kasus kontroll studie)	⊕⊕○○ ^{1,2} Lav	Cohn 2017 <i>Alvorlig risiko for skjevheter</i>
	NA	NA				
ACWY-vaksiner 1 dose Bærerskap Oppfølging 0-8 år	Studiepopulasjon		RR 0,88 (0,66 til 1,18), VE 12 % (-18 til 34 %)	10 882 (1 RCT+ 7 observasjonsstudier)	⊕⊕⊕○ ³ Middels	Breakwell 2018 Harrison 2015 Korzeniewski 2015 Korzeniewski 2017 McNamara 2017 Oldfield 2017 Read 2017 Soeters 2017 <i>Alvorlig risiko for skjevheter</i>
	NA	NA				
KI: Konfidens intervall; RR: Relativ risiko; OR: Odds ratio; NA – Ikke aktuelt 1. Høy risiko for skjevheter i studien 2. Effekt estimat foreligger kun for Menactra. Overførbarheten fra denne vaksinen til Menveo, Nimenrix og MenQuadfi er sannsynligvis stor, men effekt estimatet baserer seg på en liten kasus kontroll studie. 3. Høy risiko for skjevheter i de fleste studiene						
GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), som definerer tilliten til den samlede dokumentasjonen slik Høy kvalitet: Vi har stor tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten Middels kvalitet: Vi har middels tillit til effektestimaten: effektestimaten ligger sannsynlig nær den sanne effekten, men effektestimaten kan også være vesentlig ulik den sanne effekten Lav kvalitet: Vi har begrenset tillit til effektestimaten. Effektestimaten kan være vesentlig ulik den sanne effekten Svært lav kvalitet: Vi har svært liten tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten						

Effekt mot invasiv meningokokksykdom målt som SBA

Vaksineeffekt målt som beskyttende antistoffer i blodet (serum baktericid aktivitet – SBA) ble undersøkt i de to systematiske oversiktene Huston et al., 2022 og Conti et al., 2023. Begge oversiktene inkluderte kun randomiserte, kontrollerte studier (RCT'er).

Huston et al., 2022 (62) omhandlet vaksinerings med MenQuadfi (ACWY-TT) hos friske i alderen 2 til 97 år. Vi vurderer oversikten til å ha lav/middels metodologisk kvalitet (Tabell 10). Effekten av MenQuadfi (målt som SBA) ble vurdert ut fra én fase II og 4 fase III non-inferiority studier som omfattet om lag 7700 deltakere i alderen 2 til 97 år. En av studiene var basert på bruk av vaksinen som oppfriskningsdose. SBA responser etter MenQuadfi vaksinerings ble sammenliknet med tilsvarende responser etter vaksinerings med Menveo (ACWY-CRM), Menactra (ACWY-DT) og Nimenrix (ACWY-TT).

Huston et al., 2022 konkluderte med at MenQuadfi var like god som de allerede godkjente kvadrivalente meningokokkvaksinene (non-inferior) basert på SBA immunresponser både ved primær- og booster vaksinasjon.

Conti et al., 2022 (63) utført et systematisk litteratursøk (kun PubMed) etter studier som sammenliknet ACWY-vaksiner i alle aldersgrupper. Vi vurderer oversikten til å ha moderat (middels) metodologisk kvalitet (Tabell 10). Conti et al. inkluderte 16 fase II/fase III studier der vaksineeffekt ble målt som SBA. De delte inn oversikten i fire basert på parvis sammenlikning av ulike ACWY- vaksiner. Sammenlikningen av vaksineeffekt for ACWY-vaksinene er basert på 10 publikasjoner der over 17 000 friske individer i alderen 0-65 år inngår. Kun to av publikasjonene er rettet spesifikt mot aktuell aldersgruppe, dvs aldersgruppen 10-17 år (66) og 11-18 år (66) og 11-18 år (67), men for en sammenlikning av vaksinene vil alle aldersgrupper være relevante. Den mest aktuelle meta-analysen er sammenlikningene mellom MenQuadfi/Nimenrix (ACWY-TT) og Menveo (ACWY-CRM) som omfattet 3 studier utført i USA, Puerto Rico og Italia. To av studiene sammenlikner MenQuadfi med Menveo (66;68) og én Nimenrix med Menveo (69). Effekten av vaksinene (målt som SBA) mot hver av serogruppene ble sammenliknet.

Metaanalysen viste høyere vaksineeffekt for ACWY-TT enn for ACWY-CRM når alle serogrupeer ble sett på samlet (RR: 1,12; 95 % KI 1,05-1.19). Vaksineeffekt for serogruppe A, W og Y var større for ACWY-TT enn ACWY-CRM, mens for serogruppe C var det ingen signifikant forskjell.

Heterogeniteten til estimatene for serogruppe C var spesielt høy i de tre studiene (I^2 er 96 %). Conti et al. konkluderer med at alle de tre RCT'er hadde liten risiko for skjevheter. Vi vurderte tilliten til sammenlikning av effekten målt som SBA i RCTer for de to typene ACWY-vaksinene som høy for alle utfallsmål unntatt mot serogruppe C (Tabell 10). Resultatene av studiene var konsistente seg imellom. Conti et al. konkluderer med at ACWY-TT ser ut til å ha noe bedre vaksineeffekt enn vaksiner med CRM eller DT som bærerprotein.

Tabell 10 Sammenlikning av effekt målt som serum baktericide antistoffer (SBA) mot serogruppe A, C, W og Y for ACWY-vaksiner. GRADE profil for sammenlikning av ACWY-TT og ACWY-CRM vaksiner (basert på Conti et al. 2023).

Setting : generell populasjon						
Intervention: ACWY-TT vaksiner						
Sammenligning: ACWY-CRM vaksiner						
Patient or population: Friske ungdom 15-19 år						
Ufall	Forventet absolutt effekt Antatt risiko		Relative risk effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effektestimater (GRADE)	Studier Kommentarer
	Risiko med ACWY- TT	Risiko med ACWY-CRM				
ACWY-TT vs ACWY-CRM 1 dose Serogruppe A,C,W og Y Oppfølging median 30 dager	Studie populasjon		RR 1.12 (1.05 til 1.19)	8 445 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Høy	Baccarini 2020 Bona 2016 Chang 2020 <i>Liten risiko for skjevheter</i>
	NA	100 flere per 1000 (42 til 158 flere per 1000)				
ACWY-TT vs ACWY-CRM 1 dose Serogruppe A Oppfølging median 30 dager	Study population		RR 1.09 (1.04 til 1.15)	2 109 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Høy	Baccarini 2020 Bona 2016 Chang 2020 <i>Liten risiko for skjevheter</i>
	NA	74 more per 1000 (33 til 123 flere per 1000)				
ACWY-TT vs ACWY-CRM 1 dose Serogruppe C Oppfølging median 30 dager	Studie populasjon		RR 1.23 (0.99 til 1.54)	2 112 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ₁ Middels	Baccarini 2020 Bona 2016 Chang 2020 <i>Liten risiko for skjevheter</i>
	NA	169 flere per 1000 (7 til 398 flere per 1000)				
ACWY-TT vs ACWY-CRM 1 dose Serogruppe W Oppfølging median 30 dager	Studie populasjon		RR 1.09 (1.07 til 1.12)	2 112 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Høy	Baccarini 2020 Bona 2016 Chang 2020 <i>Liten risiko for skjevheter</i>
	N	79 flere per 1000 (61 til 105 flere per 1000)				
ACWY-TT vs ACWY-CRM 1 dose Serogruppe Y Oppfølging median 30 dager	Studie populasjon		RR 1.09 (1.06 til 1.11)	2 112 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Høy	Baccarini 2020 Bona 2016 Chang 2020 <i>Liten risiko for skjevheter</i>
	NA	81 per 1000 (54 til 99 flere per 1000)				

KI: Konfidensinterval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio; NA – Ikke aktuelt

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), som definerer tilliten til den samlede dokumentasjonen slik

Høy kvalitet: Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten

Middels kvalitet: Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynlig nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten

Lav kvalitet: Vi har begrenset tillit til effektestimater: effektestimater kan være vesentlig ulikt den sanne effekten

Svært lav kvalitet: Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten

Effekt mot bærerskap

Det er kun den systematiske oversikten til McMillan et al., 2021 som har sett på vaksineeffekt mot bæring av meningokokker i halsen etter meningokokkvaksinasjon. Av de 27 inkluderte studiene var det 8 studier (1 RCT og 7 observasjonsstudier) som omhandlet bærerskap etter vaksiner med ACWY-vaksine. Studiene ble utført i barn og unge. McMillan sammenstilte disse studiene i en meta-analyse og fant en relativ risiko (RR) på 0,88 (95 % KI 0,20–0,49) som tilsvarer en ikke-signifikant vaksineeffekt på 12 % (-8 til 34 %). Studiene ble vurdert i McMillan oversikten å ha store risikoer for skjevheter. Vi har derfor liten tiltro til effektestimater (GRADE) (Tabell 9). Vi vurderte tilliten til ACWY-vaksinenes effekt på bærerskap av meningokokker som middels da effektestimater hovedsakelig var basert på observasjonsstudier som fikk høy risiko for skjevheter med ROBINS-I vurderingen. Resultatene av studiene var konsistente seg imellom.

McMillan konkluderte med at det ikke foreligger data på at ACWY-vaksiner er effektive i å hindre bærerskap av meningokokker i motsetning til monovalente MenC konjugatvaksiner som viser en klar effekt på bæring.

Beskrivelse av sikkerhet i de systematiske oversiktene

Erfaringer rundt sikkerhet ved vaksinasjon med meningokokk-ACWY-vaksine er publisert i tre systematiske oversikter (Huston et al., 2022, Conti et al., 2023 og Gildengil et al., 2021).

Huston et al., 2022 (62)

Oversikten omhandler vaksiner med MenQuadfi (ACWY-TT) hos friske i alderen 2 til 97 år. Fem dobbelt-blindede RCTer (MET35, MET43, MET49, MET50 og MET56) med nesten 7700 deltakere ble gjennomført i USA og Puerto Rico over 3 år. I tillegg inngår ytterligere fem studier i diskusjonen (MET44, MET51, MET54, MET57 og MET62). Det var tre fase 2 studier og syv fase tre studier. Kun en av fase 2 studiene inkluderte deltakere i aktuell aldersgruppe (MET50; barn/unge 10-17 år). I denne studien ble 1715 friske barn randomisert til å motta enten ACWY-TT (MenQuadfi), ACWY-CRM (Menveo), ACWY-TT + Tdap/HPV4 eller Tdap/HPV4. Sikkerheten ble vurdert å være sammenlignbar mellom ACWY-TT og ACWY-CRM. Den var også sammenlignbar for hver av gruppene som mottok Tdap/HPV4. Høyere insidens av lokale og systemiske bivirkninger i de to gruppene som mottok Tdap/HPV4 ble vurdert å ha sammenheng med reaktogenisitet av disse vaksinene.

Conti et al., 2023 (63)

Den systematiske oversikten av Conti og medarbeidere sammenlignet sikkerheten av ulike meningokokkvaksiner. Av 16 inkluderte randomiserte, kontrollerte studier omtaler 15 sikkerhet. Fem studier sammenlignet ACWY med MenC. Ti av studiene sammenlignet sikkerhet mellom ulike kvadrivalente vaksiner. De ti studiene rapporterte på ulike utfall og hadde ulik observasjonstid. Det var derfor ikke mulig å utføre en meta-analyse av sikkerhetsdata, og resultatene er oppsummert deskriptivt.

Av de ti studiene var det tre som sammenlignet sikkerhetsprofilene til ACWY-TT (Nimenrix eller MenQuadfi) med ACWY-CRM (Menveo). Én studie vurderte lokale og systemiske reaksjoner samt alvorlige bivirkninger som oppsto innen henholdsvis 30 minutter, 7 dager og 30 dager. Den andre studien overvåket umiddelbare reaksjoner (innen 30 minutter etter vaksinasjon) og forsinkede reaksjoner (innen 180 dager etter vaksinasjon). Den tredje studien overvåket etterspurte symptomer i 7 dager og alle bivirkningshendelser og symptomer som krevde medisinsk oppfølging gjennom hele studieperioden (180 dager). Alle studiene fant en




sammenlignbar sikkerhetsprofil for ACWY-TT (Nimenrix eller MenQuadfi) og ACWY-CRM (Menveo).

Gidengil et al., 2021 (64)

The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) er en organisasjon som jobber kunnskapsbasert for å øke kvaliteten på helsetjenester i USA. Denne store oversikten har sett på sikkerheten til alle vaksinene som blir anbefalt til barn og voksne i USA. Det er gjennomført systematiske litteratursøk (oppdatert november 2020) og inklusjonskriteriene er tydelige. Rapporten blir oppdatert jevnlig. Totalt er 338 studier med kontrollgruppe inkludert. Studiene er gjennomgått kun med tanke på sikkerhetsdata. Data fra inkluderte studier er sammenstilt i meta-analyser der det er mulig, og forfatterne har gjort GRADE vurderinger av resultatene. Vi vurderer oversikten til å ha høy metodologisk kvalitet.

Vi har sett på sikkerhetsvurderingene som er gjort på ACWY-vaksinene. I USA er det tre ACWY-vaksiner som benyttes: ACWY-TT (MenQuadfi), ACWY-CRM (Menveo) og ACWY-DT (Menactra). ACWY-TT (Nimenrix) er ikke godkjent for bruk i USA, og er derfor ikke omtalt i denne oversikten. Sikkerhetsvurderingen for ACWY-vaksinene baserer seg på totalt 17 studier. Ni av studiene inkluderte barn og ungdom, åtte av studiene inkluderte både barn/ungdom og voksne. I den tidligere utgaven av oversikten (fra 2014), ble det funnet økt risiko for anafylaksi hos barn med allergier. I den oppdaterte versjonen er det tilføyet at det ikke ser ut til å være økt risiko for anafylaksi hos barn generelt. Ut over dette ble det ikke funnet økt risiko for noen hendelser basert på studiene som er gjennomgått. Se Tabell 11 for oppsummering. Tabellen viser resultatene fra 2014-gjennomgangen, resultatene i oppdatert gjennomgang i 2021 og samlet konklusjon etter begge gjennomgangene.

Tabell 11 Sikkerhet ved bruk av meningokokkvaksine blant barn.

Vaccine (Abbreviation; Brand Name(s))	2014 Report SoE and Findings	SoE and Findings in Update	Synthesis of SoE and Findings
Meningococcal, A, C, W, and Y (MenACWY; MenACWY-D [Menactra], MenACWY-CRM [Menveo], MenACWY-TT [MenQuadfi])	<p>Moderate: Causal relationship between meningococcal vaccines and anaphylaxis in children with allergies based on mechanistic evidence</p> <p>Insufficient: Encephalitis, encephalopathy, acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis, multiple sclerosis, Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, chronic headache</p> <p>Included MenACWY-D, MenACWY-CRM and meningococcal polysaccharide vaccine; did not include MenACWY-TT which was not in use</p>	<p>Moderate: No evidence of increased risk of cardiovascular events, diabetes, febrile seizures, intussusception, idiopathic thrombocytopenic purpura, Kawasaki disease, seizures</p> <p>Low: No evidence of increased risk of acute disseminated encephalomyelitis, anaphylaxis or systemic allergic reaction, asthma, autoimmune disease, death, encephalitis/encephalopathy, meningitis, multiple sclerosis, reproductive system events, transverse myelitis</p> <p>Insufficient: Guillain-Barré syndrome</p> <p>No studies: Angioedema, stroke</p>	<p> Moderate: Anaphylaxis in children with allergies (no change from prior 2014 report; update shows low SoE of no evidence of increased risk among all children)</p> <p> Moderate: No evidence of increased risk of cardiovascular events, diabetes, febrile seizures, intussusception, idiopathic thrombocytopenic purpura, Kawasaki disease, seizures</p> <p> Low: No evidence of increased risk of acute disseminated encephalomyelitis, anaphylaxis or systemic allergic reaction, asthma, autoimmune disease, death, encephalitis/encephalopathy, meningitis, multiple sclerosis, reproductive system events, transverse myelitis</p>

Hentet fra Gidengil et al., 2021 (64).

SoE – Strength of evidence (styrke ved dokumentasjonen)

Inkluderte primærstudier

Beskrivelse av de inkluderte primærstudiene

I litteratursøket etter nyere artikler publisert etter 2020 fant vi 7 studier som samsvarte med våre inklusjonskriterier (for utvelgelse se figur 9) og som ikke var inkludert i de systematiske oversiktene (Tabell 12). To studier ble inkludert fordi de hadde data på varighet av beskyttelse for Nimenrix (ACWY-TT) (målt som andel med beskyttende SBA titer) (70;71). En studie så på effekt mot bærerskap (72). En studie viste til sikkerhet for Men ACWY-TT (Nimenrix) (73). Tre studier vurderte vaksineeffekten etter introduksjon i vaksinasjonsprogram (43;74;75). Studiene ga nyere informasjon som ikke var tilgjengelig i de systematiske oversiktene og er beskrevet nedenfor i detalj. Studiene ble ikke kvalitetsvurdert med sjekklister, men ble inkludert da de er relevante for vurdering av meningokokkvaksine i vaksinasjonsprogram.

Tabell 12 Oversikt over de syv inkluderte primærstudiene.

Referanse	Tittel	Populasjon/ Antall deltakere i studien	Studieland	Rapporterte utfall
Borja-Tabora et al., 2020 (70)	A phase 2b/3b MenACWY-TT study of long-term antibody persistence after primary vaccination and immunogenicity and safety of a booster dose in individuals aged 11 through 55 years	11-55 åringer N=235	Filipinene Saudi-Arabia	Varighet av effekt (SBA) etter primærvaksinasjon
Im et al., 2020 (74)	Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces	Mannlige rekrutter i millitæret (18-31 år)	Korea	Effekt ('effectiveness') mot invasiv meningokokk-sykdom
Quiambao et al., 2020 (71)	Efficacy and safety of a booster dose of the meningococcal A, C, W, Y-tetanus toxoid conjugate vaccine administered 10 years after primary vaccination and long-term persistence of tetanus toxoid conjugate or polysaccharide vaccine	Unge voksne (21-27 år) N= 169	Filipinene	Varighet av effekt (SBA) etter primærvaksinasjon
Kemmeren et al., 2021 (73)	"Tolerability of MenACWY-TT vaccination in adolescents in the Netherlands; a cross-sectional study." <i>BMC Public Health</i> 21(1): 1752.	Ungdom 14-18 år nasjonalt vaksinasjon-program N=139	Nederland	Sikkerhet
Campbell et al., 2022 (43)	Impact of an adolescent meningococcal ACWY immunisation programme to control a national outbreak of group W meningococcal disease in England: a national surveillance and modelling study	Ungdom 13-18 år nasjonalt vaksinasjon-program fra 2015	England	Effekt ('effectiveness') mot invasiv meningokokk-sykdom
Carr et al., 2022 (72)	Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme	Ungdom 15-19 år N=24 062	Storbritannia	Effekt ('effectiveness') mot bærerskap
Ohm et al., 2022 (75)	Vaccine Impact and Effectiveness of Meningococcal Serogroup ACWY Conjugate Vaccine Implementation in the Netherlands: A Nationwide Surveillance Study	Ungdom 14-18 år nasjonalt vaksinasjon-program	Nederland	Effekt ('effectiveness') mot invasiv meningokokk-sykdom

Beskrivelse av effekt i primærstudiene

Effekt mot invasiv meningokokksykdom ('effectiveness')

Tre studier har undersøkt effekt av meningokokksykdom etter innføring i program (Tabell 13).

I august 2015 implementerte Storbritannia et vaksinasjonsprogram for ungdom med meningokokk ACWY-vaksinen (hovedsakelig Nimenrix til ungdom, men noe Menveo første året) for å bekjempe et nasjonalt utbrudd av meningokokk gruppe W (MenW) sykdom på grunn av en hypervirulent stamme (43). Dette vaksinasjonsprogrammet var rettet spesifikt mot ungdom i alderen 13–18 år. Programmet tok sikte på smittereduksjon samt å gi flokkbeskyttelse til hele befolkningen. De rapporterer resultater etter de første 4 årene av programmet. Public Health England (PHE) utfører overvåking av meningokokksykdommer i England. Laboratoriebekreftede tilfeller av invasiv meningokokksykdom i årene 2010–11 til 2014–15 ble brukt til å forutsi trender etter vaksinasjonsprogrammet ble iverksatt. I 2019 var vaksinasjonsdekningen 37–41 % hos 18-åringer (vaksinert på eget initiativ) og 71–86 % hos yngre tenåringer (vaksinert på skolen i program). Etter innføring av vaksine i program sank forekomsten av serogruppe C, W og Y meningokokksykdom i aldersgruppen 14–18 år (incidens rate ratio [IRR] MenW 0.35 [95 % KI 0.17-0.76]), MenY (0.21 [0.07-0.59]) og MenC (0.11 [0.01-1.01]). Det ble anslått at 205–1193 MenW-tilfeller ble forhindret gjennom den indirekte effekten av programmet (flokkbeskyttelse) og 25 tilfeller gjennom direkte beskyttelse. For MenY ble 19 tilfeller forhindret gjennom indirekte effekter av programmet og 60–106 tilfeller gjennom direkte beskyttelse. Vaksineeffektivitet mot MenY sykdom var 82 % (95 % KI 16–98), og samlet effekt mot MenC-, MenW- og MenY sykdom var 94 % (95 % KI 80–99).

Også Nederland satte i gang et vaksinasjonsprogram på grunn av økt forekomst av serogruppe W meningokokksykdom (75). De erstattet meningokokk serogruppe C konjugatvaksine for barn i alderen 14 måneder med en ACWY-vaksine (Nimenrix) i program i mai 2018. En massevaksinasjonskampanje ble samtidig rettet mot ungdommene i 2018-2019. I 2020 ble ACWY-vaksine innført til ungdom i program. De undersøkte resultatet av implementering av ACWY-vaksinasjon i 2018–2020 på forekomsten av meningokokksykdom. Totalt sett falt forekomsten av serogruppe W meningokokksykdom med 61 % (95 % KI 40 til 74 %) totalt, 82 % (95 % KI, 18 til 96 %) i gruppene som fikk vaksine (individer i alderen 15–36 måneder og 14–18 år) og 57 % (95 % KI, 34 til 72 %) i aldersgruppene som ikke fikk vaksine. Dette kan tyde på at vaksinen også gir flokkbeskyttelse. Vaksineeffekt mot serogruppe W meningokokksykdom ble beregnet til 92 % (95 % KI, –20 til 99,5 %) hos småbarn (i alderen 15–36 måneder). Det ble ikke rapportert tilfeller av serogruppe W meningokokksykdom hos tenåringer som ble tilbudt vaksine og vaksineeffekten i ungdomspopulasjonen kunne derfor ikke beregnes.

Siden 2013 har den koreanske republikk vaksinert sine militære rekrutter med Men ACWY-CRM (Menveo). De hadde 95 % vaksinasjonsdekning. Deres overvåkingstudie viser til insidensen av invasiv meningokokksykdom i perioden etter vaksinasjonsprogrammet (2013-2017) sammenliknet med insidensen før vaksinasjonsprogrammet startet (2008-2012), med en total oppfølging på mellom 2 100 000 og 1 624 000 personår. En insidensrate ratio (IRR) ble estimert ved å dele antall syke i løpet av postvaksinasjonsperioden med antallet syke i løpet av førvaksinasjonsperioden. Vaksinens effektivitet ble definert som $(1-IRR) \times 100$. Etter implementering av vaksinasjonsprogrammet falt antall tilfeller av meningokokksykdom fra 0,52/100 000 til 0,06/100 000 og antall dødsfall gikk ned fra fire til null. To meningokokktilfeller ble observert etter implementering og de ble identifisert som serogruppe B og serogruppe X (serogrupper som ikke er i vaksinen). Vaksineeffekt hos rekrutter, uttrykt som

insidensraten, var 0,88 i løpet av en observasjonsperiode på 19–23 måneder og tilsvarer en vaksineeffekt på 88 % (KI 9-98 %).

Tabell 13 Effekten av vaksinasjonsprogram i land som har innført ACWY vaksinasjon til ungdom/ unge voksne.

Land	Vaksine	Vaksine dekning	Antall tilfeller av meningokokksykdom før og etter vaksinasjonsprogram	Vaksineeffekt (VE) (95 % KI)
Storbritannia (43) Ungdom 13-18 år (2015)	Nimenrix (Menveo)	71-86 % (13-17-åringer vaksinert på skolen)	52 færre tilfeller etter vaksinasjon	MenCWY 94 % (KI 80-99 %)
Nederland (75) 14-åringer (2020) Catch-up 14-18 åringer (2018/19) Spedbarn 14 md (2018)	Nimenrix	86 % (14-18 åringer) 93 % (spedbarn)	8 tilfeller blant 14-18 åringer før vaksinasjon (Q3-2017 til Q1-2018) 0 tilfeller blant 14-18 åringer etter vaksinasjon (Q3-2018 til Q1-2020)	VE kunne ikke beregnes for 14-18 åringene VE for småbarn: 92 % (KI -20 til 99,5 %)
Koreanske republikk (74) Militære rekrutter 18-31 år (2013)	Menveo	95 %	0,52/100 000 4 dødsfall før vaksinasjon 0,06/100 000 0 dødsfall etter vaksinasjon	88 % (KI 9 til 98 %)

Varighet av beskyttelse etter primærvaksinasjon (målt som SBA)

Borja-Tabora et al., 2015 (76) har studert varigheten av beskyttelse etter vaksinerings med Nimenrix (ACWY-TT) i et begrenset antall individer. Varigheten ble studert i 235 individer i alderen 18-55 år på Filipinene. Ti år etter primærvaksinasjon hadde 70-90 % fortsatt god beskyttelse mot serogruppe A, C, W og Y (målt som $rSBA \geq 8$).

Quiambao et al., 2020 (71) har utført en tilsvarende studie som Borja-Tabora på varighet av beskyttelse etter Nimenrix booster, men her var det bare unge voksne på Filipinene (21-27 år, median = 24 år) som ble inkludert (N=169). Resultatene er svært like det som ble funnet i Borja-Tabora studien. Ti år etter primærvaksinasjon hadde 72-91 % fortsatt god beskyttelse mot serogruppe A, C, W og Y målt som $rSBA \geq 8$.

Effekt mot bærerskap

Carr et al., 2022 (72) har utført en omfattende bærerundersøkelse blant tenåringer tre år etter innføringen av ACWY-vaksine til 13-14 åringer i Storbritannia i 2015. Både Nimenrix (ACWY-TT) og Menveo (ACWY-CRM) ble benyttet og vaksinedekningen var 84 %. Bærerfrekvensen av C, W og Y meningokokker ble sammenliknet før (N= 10 624 tenåringer) og etter (N=13 438) introduksjon av vaksine. Studien demonstrerte en klar effekt på bæring og viste en nedgang på 73 % for gruppe W og 69 % for gruppe Y. Det var svært lav forekomst av gruppe C og ingen endring etter vaksinasjon kunne påvises, noe som kan forklares ved at de i flere år har hatt meningokokk C vaksine i vaksinasjonsprogram til spedbarn. Det var ingen endring i bæring av gruppe B.

Beskrivelse av sikkerhet i primærstudiene

Kemmeren et al., 2021 (73)

Dette er en observasjonsstudie fra Nederland. Studien viser til oppfølging av det nasjonale vaksinasjonsprogrammet til ungdom, og det ble sendt ut 5000 spørreskjema til barn/ungdom og deres foreldre. Frekvenser av lokale og systemiske bivirkninger i uken etter vaksinasjon ble undersøkt før og etter vaksinasjon. Kun 139 ungdom returnerte begge spørreskjemaene. Smerter (50 %) og redusert bruk av armen hvor vaksinen ble injisert (21,3 %) ble hyppigst rapportert. Myalgi ble rapportert som den hyppigste systemiske bivirkningen (37,0 %). De fleste bivirkningene var milde og forbigående, og de fleste bivirkninger gikk over i løpet av en uke.

Helseøkonomisk evaluering

Generelt om helseøkonomisk analyse

En helseøkonomisk evaluering er en sammenliknende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Det overordnede målet med helseøkonomisk evaluering er i de fleste land å få mest mulig helse ut av de ressursene man har tilgjengelig. Dette gjøres som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell. En modellbasert helseøkonomisk analyse er spesielt relevant når et helsetiltak er mer effektivt og samtidig mer kostbart sammenliknet med andre relevante intervensjoner, eller dagens praksis. Økonomiske evalueringer av helsetjenester undersøker helsetiltak og undersøker forholdet mellom gevinster for pasienter og samfunn med hensyn på ressursbruken. Hensikten med analysene er å finne ut hva som er den rimeligste måten å oppnå resultater på for et gitt tiltak, samt gi et grunnlag for offentlig debatt og politiske beslutninger på tvers av pasientgrupper og mellom ulike helsetiltak.

Det er besluttet at nye tiltak i helsetjenesten i Norge skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier (77;78):

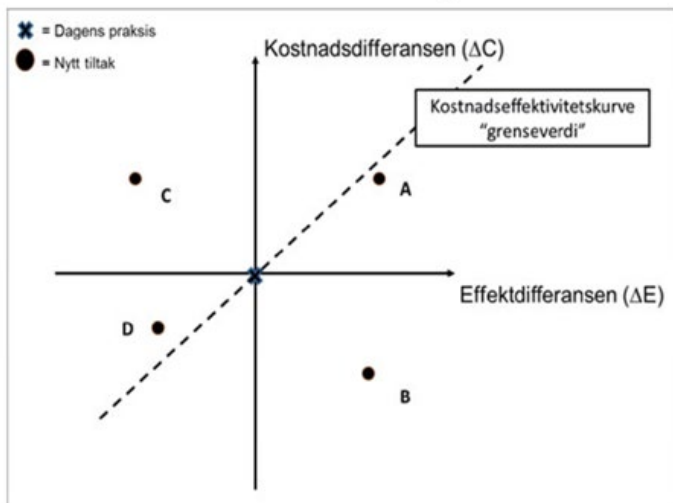
- nyttekriteriet
- ressurskriteriet
- alvorlighetskriteriet

Det er besluttet at de samme tre prioriteringskriteriene skal brukes i helse og omsorgstjenesten (79). I tråd med dagens praksis beregnes en kostnad-effektbrøk som vurderer tiltaket opp mot en alvorlighetsvekting av antatt alternativkostnad. I helsetjenesten er det ønskelig at et tiltaks nytte er beskrevet gjennom dets bidrag til å gi mottakerne av tjenestene flere gode leveår. Nyten bør basere seg på systematisert kunnskap om tiltakets effekt og tilhørende nytte bør ligge til grunn for beslutninger.

Begrepet gode leveår er igjen tett knyttet til helserelatert livskvalitet, noe som også gjenspeiles i at det operasjonaliseres som såkalte kvalitetsjusterte leveår (Quality-adjusted life years (QALY)) per ekstra helseeffekter av det foreslåtte tiltaket, sammenliknet med dagens praksis. Resultatene uttrykkes i form av inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker («incremental cost-effectiveness ratios» (ICERs)). Inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker (ICER), betyr ekstrakostnader per ekstra helseeffekter av det foreslåtte tiltaket, sammenliknet med dagens praksis.

ICER er derfor en måleenhet for kostnader:

$$ICER = \frac{\text{Kostnad nytt tiltak} - \text{Kostnad dagens praksis}}{\text{Effekt nytt tiltak} - \text{Effekt dagens praksis}}$$



Figur 10 Kostnadseffektivitetsplan. Dagens praksis er plassert i origo (kryss). Det er 4 områder i dette planet, illustrert ved fire punkter A til D. Hvis det nye tiltaket koster mer og er mer effektivt, vil det plassere seg i A og en vil utarbeide en kostnadseffektivitetsratio (ICER). For B området er det nye tiltaket en dominerende strategi (koster mindre og er mer effektivt), i C området blir det nye tiltaket dominert av dagens praksis (koster mer og er mindre effektivt), mens en situasjon som i D området, vil det nye tiltaket være mindre kostbart og mindre effektivt.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighet skal kvantifiseres gjennom å måle absolutt prognosetap (APT), altså hvor mange gode leveår som tapes ved fravær av tiltaket som vurderes (det vil si med dagens praksis). Absolutt prognosetap angis således ved tapte QALYs. Ved høy alvorlighet har Magnussen-utvalget antydnet at det skal aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (80). Nyttekriteriet og alvorlighetskriteriet er gitt en beskrivelse til bruk på klinisk nivå og en kvantitativ form til bruk i metodevurderinger på gruppenivå. Legemiddelverket og FHI benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgrad på gruppenivå for relevant målgruppe.

Meld. St. 34 (2015 – 2016) (78) legger, i tråd med Norheim-utvalgets forslag, gode leveår til grunn som en slik måleenhet for nytte på gruppenivå. På samme måte som for nyttekriteriet legges det til grunn at alvorlighet operasjonaliseres gjennom begrepet tap av gode leveår (APT). Et godt leveår tilsvarer et leveår med god helse. Begrepet fanger dermed opp både endringer i levetid og endringer i helserelevanter livskvalitet. Gode leveår målt ved kvalitetsjusterte leveår (QALY) brukes i dag for å beskrive nytte i vurderinger om innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Det er også tenkt at «Systemet for vurderinger av vaksiner i offentlig regi» skal bruke QALY.

Resultatet fra en kostnadseffektivitetsanalyse, uttrykt ved kostnad per ekstra effekt, kan gi informasjon til beslutningstakere om intervensjonen bør tas i bruk eller ikke. Helseeffekt av tiltaket kan måles på ulike måter: vunnet levetid, unngåtte komplikasjoner, unngåtte tilfeller av sykdom eller andre sykdomsspesifikke mål. En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenliknende analyse av intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Den vurderte intervensjonen sammenlikner man som regel med dagens praksis. Analysen som beregner kostnaden per inkrementelle helseeffekt kaller vi for en kostnadseffektivitetsanalyse.

Når effektdokumentasjonen tyder på at den nye intervensjonen har en bedre effekt og samtidig er mer kostbar enn dagens praksis, bør man vurdere om de eventuelle inkrementelle kostnader ved å innføre tiltaket står i et rimelig forhold til helsegevinsten.

Helseøkonomisk evaluering av bruk av meningokokkvaksine til ungdom

Metode

I 2021 publiserte Folkehelseinstituttet en helseøkonomisk evaluering av tilbud om en dose meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet (81). Fremgangsmåte og metode er beskrevet i detalj i artikkelen. Analysen undersøkte tre strategier:

1. “Dagens ordning” der ungdom får tilbud om vaksine ved 18 års alder og kostnadene dekkes av ungdommen selv
2. “Program 15 år” der ungdom får tilbud om vaksine gratis i barnevaksinasjonsprogrammet ved 15 års alder
3. “Program 18 år” der ungdom får tilbud om vaksine gratis i barnevaksinasjonsprogrammet ved 18 års alder

En probabilistisk Markov-modell ble brukt for å simulere innvirkningen av vaksinasjon på overlevelse, helserelatert livskvalitet, og ressursbruk fra alder 15 år til 105 år med en tidssyklus på ett år for de tre strategiene. Kohortstørrelsen ble i modellen satt til 65 000 personer. Modellen antok at alle individer hadde risiko for invasiv meningokokk sykdom og at alle sykdomstilfeller ble innlagt i sykehus. Sykehusinnlagte kunne ha tre utfall; frisk, død eller overlevelse med følgetilstander. Vaksine ble antatt å gi beskyttelse i 5 år. Forekomst av invasiv meningokokksykdom ble simulert fra 15 til 23 års alder for alle tre kohorter. Kostnadene ble vurdert basert på et helsetjenesteperspektiv, og kostnader og helsegevinster ble målt i QALYs. Tabell 14 viser antagelsene som ble lagt til grunn i modellen for vaksinasjonsopptak, finansieringsordning og vaksinerabatt. Antagelser for øvrige variabler er oppgitt i Vedlegg 4. Ressursbruk forbundet med smittesporing og tilbud om forebyggende antibiotika og vaksinasjon av nærkontakter ved et enkelttilfelle av meningokokksykdom er inkludert i analysen.

Tabell 14 Oversikt over antagelser i de ulike strategiene som ble brukt for å modellere kostnadseffektivitet ved bruk av en dose meningokokk ACWY-vaksine til ungdom.

Strategi	Alder ved vaksinasjon (år)	Vaksinasjonsopptak (%)	Type finansiering	Vaksinerabatt (%)
Dagens ordning	18	48*	Egenbetaling	0
Program 15 år	15	90	Gratis	50
Program 18 år	18	90	Gratis	50

* Basert på dekningsstall nasjonalt for meningokokk ACWY-vaksine blant 18-åringer i 2018

Modellen baserte seg i hovedsak på norske data. Der norske data ikke var tilgjengelig, ble data fra sammenliknbare høyinntekstland med liknende epidemiologi eller økonomi som Norge brukt. Prisen på vaksinen ble i hovedanalysen antatt å være listepriisen per dose, som oppgitt på Legemiddelverkets nettsider (Oktober 2019). Dagens pris er rimelig å anta i situasjoner hvor de som skal vaksineres må betale selv. Hvis vaksinen gjøres tilgjengelig gjennom et vaksinasjonsprogram vil det vært rimelig å anta en rabatt ved et nasjonalt anbud for vaksine, men nivået på denne rabatten vil være usikkert. Sensitivitetsanalyser ble utført for å undersøke varierende risiko og usikkerhet i modellen.

Kostnader og effekter ble diskontert i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (82). En separat analyse ble også

gjort uten å diskontere helseeffektene, i henhold til rapport om prioriteringer i helsetjenesten fra 2014 (77).

Resultatene ble uttrykt i ICER. I Norge er det ikke bestemt et eksakt terskelnivå for når en intervensjon anses å være kostnadseffektiv, men basert på indikasjoner fra to norske rapporter ble det antatt en terskel for ICER på rundt NOK 825 000/QALY for meningokokksykdom, siden tilstanden anses som en høyt prioritert sykdom pga. alvorlighetsgraden (77;80).

Resultater standardanalyse — inkrementelle kostnad–effekt-estimer

Resultatene viser at tilbud om en dose meningokokk ACWY-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, enten ved 15 eller 18 års alder, vil være kostnadseffektivt (ICER 30 000 NOK/QALY for 15-åringer og 23 000 NOK/QALY for 18-åringer) sammenliknet med dagens ordning med tilbud om vaksine ved 18 års alder og der kostnadene ved vaksinasjonen betales av den enkelte (Tabell 15). Begge tiltakene er dominante, dvs. at tiltakene både bedrer helse og er kostnadsbesparende for helsetjenesten sammenliknet med dagens ordning. Vaksinasjon av 15-åringer er mest effektivt og mest kostnadsbesparende.

Tabell 15 Forventede totale kostnader og effekter ved tilbud om meningokokk ACWY-vaksine i program til ett alderskull (n= 65 000) av 15- eller 18-åringer sammenliknet med dagens ordning.

	Effekt (QALY)	Kostnader (NOK)	ICER (NOK/QALY)
Program 15 år	9,67	– 300 000	Dominant
Program 18 år	8,32	– 200 000	Dominant

QALY = quality-adjusted life years; ICER = incremental cost-effectiveness ratio

Implementering av vaksine i program vil for hele kohorten av 15- eller 18-åringer redusere forekomst av meningokokksykdom med 43 %, følgetilstander med 30-43 % og totaldødelighet med 0,3-0,4 %.

Resultater sensitivitetsanalyser

Simuleringer av variasjon i ulike variabler i modellen viste at sannsynligheten for at vaksinasjon av 15-åringer i program var kostnadseffektivt sammenliknet med dagens ordning var 99 %, hvorav sannsynligheten var 100 % for at det ga mer helse og 54 % for at det var kostnadsbesparende. Det er her lagt til grunn at terskelverdien for ICER er NOK 825 000/QALY. Dersom man legger til grunn at tiltaket vil medføre reduksjon av andre helsetiltak, var det fortsatt 85 % sannsynlig at det vil gi mer helse enn det som forringes fra andre helsetiltak som nedprioriteres.

Sensitivitetsanalyser ble foretatt for 15-års kohorten for å vurdere om endringer i forutsetningene for vaksinerabatt, vaksinasjonsopptak, forekomst av invasiv meningokokksykdom og diskonteringsrate påvirket sannsynligheten for at tiltakene var kostnadseffektive. Lavere rabatt på vaksine (25 %) var fortsatt kostnadseffektivt, men ikke dominant med en ICER på NOK 560 000/QALY (Tabell 16).

Tabell 16 Sensitivitetsanalyse med resultat for endring i vaksinerabatt på kostnadseffektivitetsrater for 15-åringer.

	Vaksinerabatt (%)	Effekt (QALY)	ICER (NOK/QALY)
Program 15 år	50 (hovedanalyse)	9,67	Dominant
	25	9,67	560 000

QALY = quality-adjusted life years; ICER = incremental cost-effectiveness ratio

Endring av vaksinasjonsopptak fra 90 % til 80 % eller 95 % ga noe variasjon i effekt på helsegevinst, men det var fortsatt kostnadseffektivt (Tabell 17). Vaksinasjonsdekning på 95 % var ikke kostnadsbesparende.

Tabell 17 Sensitivitetsanalyse med resultat for endring i vaksinasjonsopptak på kostnadseffektivitetsrater for 15-åringer.

	Vaksinasjonsopptak (%)	Effekt (QALY)	ICER (NOK/QALY)
Program 15 år	90 (hovedanalyse)	9,67	Dominant
	80	8,54	Dominant
	95	10,2	470 000

QALY = quality-adjusted life years; ICER = incremental cost-effectiveness ratio

Endring av forekomst av invasiv meningokokksykdom fra medium til lav eller høy forekomst påvirket ikke hvorvidt tiltakene var kostnadseffektive (Tabell 18).

Tabell 18 Sensitivitetsanalyse med resultat for endring i forekomst av invasiv meningokokksykdom på kostnadseffektivitetsrater for 15-åringer.

	Insidens av sykdom* (%)	Effekt (QALY)	ICER (NOK/QALY)
Program 15 år	Medium (hovedanalyse)	9,67	Dominant
	Lav	6,32	600
	Høy	12,5	Dominant

*= invasiv meningokokksykdom; QALY = quality-adjusted life years; ICER = incremental cost-effectiveness ratio

Ved å ikke diskontere for helseeffekter økte effekten per kohort til 26,6 QALYs, mens kostnadene var uendret. Tiltaket var dermed fortsatt kostnadseffektivt og kostnadsbesparende.

Tilsvarende resultater som for 15-åringene ble observert for strategien med vaksinasjon av 18-åringene i program, men vaksinasjon av 18-åringer i program var både mer kostbart og mindre effektivt sammenliknet med vaksinasjon av 15-åringer i program.

Kunnskap om meningokokksykdom og holdninger til vaksine i målgruppen

For at et tilbud om meningokokkvaksine til ungdom skal være vellykket er det nødvendig å ha informasjon om målgruppenes kunnskap om sykdommen og holdninger til vaksinasjon. I denne sammenhengen er målgruppen ungdom (og eventuelt deres foresatte) som skal motta tilbud om vaksinasjon samt helsesykepleier som skal gi tilbudet og gjennomføre vaksinasjonen.

To undersøkelser er gjort, med formål om å undersøke kunnskap og syn på meningokokksykdom og meningokokkvaksine blant ungdom og helsesykepleiere. Høsten 2022 ble ungdom i målgruppen intervjuet via fokusgrupper (83), samt et anonymt spørreskjema. Totalt 126 ungdom deltok, fordelt på 18 fokusgrupper. Ungdommen ble rekruttert fra 5 ulike skoler i Oslo og Viken (Tabell 19).

Tabell 19 Ungdom ved VG3 i Oslo og Viken, etter sosiodemografiske kjennetegn (n=126).

		n (%)
Kjønn	Gutter	38 (30)
	Jenter	84 (69)
	Ønsker ikke svare	1 (1)
Skolefylke	Oslo	4
	Viken	1
Bostedsfylke	Oslo, sentrum	6 (5)
	Oslo, vest	23 (18)
	Oslo, øst	32 (25)
	Viken, Asker	27 (21)
	Viken, Bærum	37 (29)
Antall dager med festing per måned	0	20 (16)
	1	10 (8)
	2	8 (6)
	3	16 (13)
	4	32 (25)
	5+	40 (32)
Russedeltakelse	Ja, på russebuss	69 (55)
	Ja, ikke på russebuss	31 (25)
	Nei	16 (13)
	Har ikke bestemt meg	10 (8)

I januar 2023 ble en spørreundersøkelse distribuert via Landsgruppen av helsesykepleiere, samt sendt direkte til helsesykepleierne ved de 5 videregående skolene hvor ungdommen ble intervjuet høsten 2022. Spørreundersøkelsen bestod av 18 spørsmål og ble besvart av totalt 283 helsesykepleiere fra fylker i hele landet (Tabell 20).

Tabell 20 Helsesykepleiere som arbeider med ungdom, etter arbeidsrelaterte kjennetegn (n=283).

		n (%)
Arbeider du med ungdom i ungdomsskole/VGS	Ja	263 (93)
	Nei	20 (7)
År som helsesykepleier	0 – 2 år	41 (14)
	3 – 5 år	61 (22)
	6 – 9 år	66 (23)
	10 år +	115 (41)
Arbeidssted (flere mulig)	Ungdomsskole	128 (45)
	Videregående	159 (56)
	Helsestasjon for ungdom	148 (52)
	Annet	37 (13)
Kommunestørrelse (der de arbeider)	Under 2 000	7 (2)
	Mellom 2 000-20 000	89 (31)
	Mellom 20 000–100 000	99 (35)
	100 000 eller flere	84 (30)
Fylke (der de arbeider)	Agder	17 (6)
	Innlandet	13 (5)
	Møre og Romsdal	29 (10)
	Nordland	7 (2)
	Oslo	26 (9)
	Rogaland	17 (6)
	Troms og Finnmark	23 (8)
	Trøndelag	33 (12)
	Vestfold og Telemark	14 (5)
	Vestland	45 (16)
	Viken	59 (21)
Vaksinen gratis i kommunen der de arbeider	Ja	127 (45)
	Nei	156 (55)

Hvor mye kunnskap har ungdom og helsesykepleiere om meningokokksykdom og meningokokkvaksine?

En klar tilbakemelding fra ungdommene er at de ønsker mer informasjon om meningokokkvaksine og -sykdom. På skolene vi har vært på gis vaksinasjonstilbudet på VG3 og informasjon om vaksine gis trolig i forbindelse med dette. Ungdommen sa de får for lite/ingen informasjon fra skole/helsesykepleier og de ønsker at informasjonen gis når de begynner på videregående. Intervjuene bar preg av at ungdommen vil ha mer informasjon, de stilte spørsmål og ville vite mer om vaksine og sykdom, samt at mange

utrykte at de hadde lært mye av intervjuet. Mange fortalte at informasjon om vaksine er viktig for at de skal kunne ta en avgjørelse om vaksinen er relevant for dem. Mange av ungdommen som ikke skal være russ opplevde vaksinen som relevant etter å ha fått mer informasjon om vaksine, sykdom og smitte. Ungdommen var tydelige på at de ønsker at helsesykepleier/helsepersonell kommer klassevis og informerer ettersom dette vil gi muligheter for å kunne stille spørsmål. «Ads», innlegg og reklame i sosiale medier (TikTok, Snapchat, Instagram) ble ofte nevnt som et sted de «er» og får med seg informasjon.

Helsesykepleierne var tydelige på at når meningokokkvaksine ikke er en del av et vaksinasjonsprogram, er det vanskelig å sikre at alle får samme informasjon om vaksine og sykdom. Det var bred enighet at en innføring i barnevaksinasjonsprogrammet vil sikre og øke befolkningens kjennskap til både meningokokkvaksine og -sykdom, samt fjerne vaksinsens «russestempel». Kun 22 % av helsesykepleierne mener at ungdom er godt informert om smittsom hjernehinnebetennelse, mens kun 24 % mener at ungdom er godt informert om meningokokkvaksine. Flere understrekte viktigheten av å lage en standard prosedyre i forkant av vaksinerings med opplysninger om sykdommen og vaksinen, supplementært med informasjon fra helsesykepleier ved skolen.

Hvor bør vaksine tilbys?

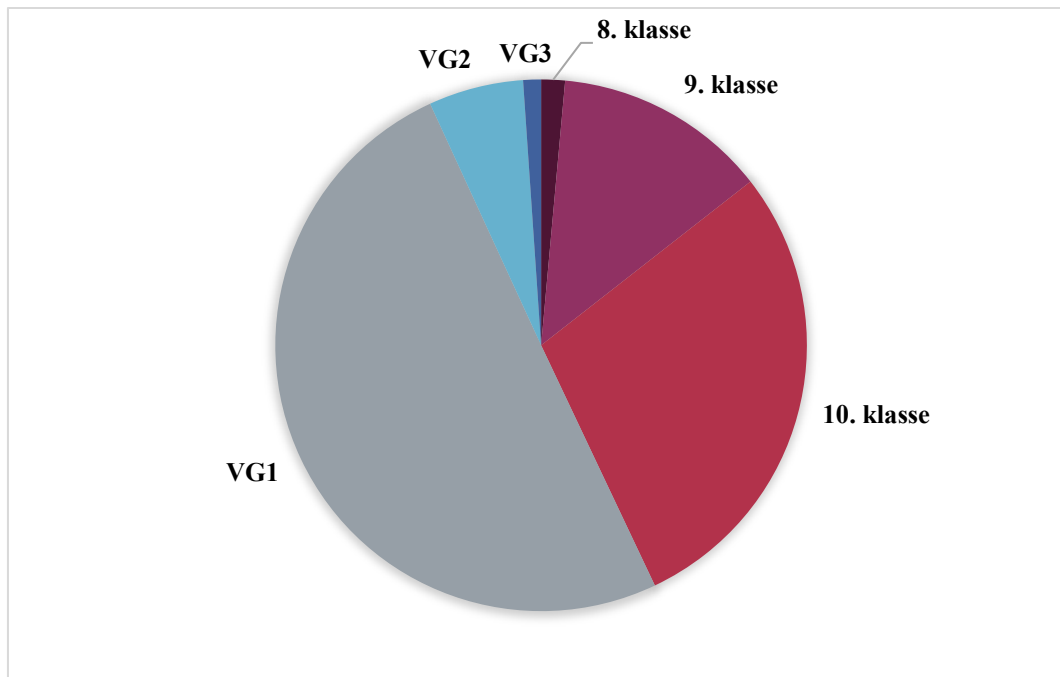
Det var bred enighet blant all ungdom, uavhengig av kommune, at de foretrekker at meningokokkvaksinasjon foregår på skolen. De påpekte at det var enklere, følte tryggere og gjør at flere vaksinerer seg. Å oppsøke helsestasjon for ungdom (HFU) eller fastlege for vaksinerings var vanskeligere å prioritere og lettere å glemme. En del påpekte at HFUs åpningstider kolliderer med jobb og fritidsaktiviteter, samt ofte innebærer lang reisevei. For noen var dette en klar barriere for vaksinerings, mens andre sa de ville dratt uavhengig av reisevei/åpningstider.

Majoriteten av helsesykepleierne (90 %) er enige med ungdommen i at meningokokkvaksine bør gis på skolen, innenfor ungdommens skoletid. Flere sa at ikke alle ungdom bruker HFU og at vaksinen derfor bør gis i regi av skolehelsetjenesten for å sikre at man når alle, samt at det bidrar til å senke terskelen for vaksinerings når ungdommen ikke selv har ansvaret for å oppsøke vaksinetilbudet på egenhånd.

Når bør vaksine tilbys?

Ungdommen vi har snakket med bor og går på skole i kommuner hvor tilbud om vaksine gis i VG3. Majoriteten av dem er tydelige på at de ønsker å få tilbud om vaksine tidligere, helst allerede når de begynner på videregående. Vaksinsens varighet var også viktig for valg av tidspunkt og de fleste ønsker én dose som varer hele videregående (og gjerne årene etter i forbindelse med førstegangstjeneste, reising, fadderuke og studier). Et fåtall ønsket vaksinetilbud på ungdomsskolen, felles for disse var at de hadde kjennskap til alvorlige tilfeller av meningokokksykdom på ungdomsskolen.

Blant helsesykepleierne var det litt større forskjeller i når de ønsker at vaksinen tilbys (Figur 11) og det framkom tydelig at det viktigste argumentet (uavhengig av foretrukket tidspunkt for vaksinerings) er å sikre beskyttelse ut ungdomstiden/videregående. Mange var opptatt av at vaksinerings tidspunkt må komme i forkant av de mest aktive årene med festing. Flere nevnte også at vaksinsens varighet er viktig og dersom vaksinen har varighet i 10 år virker det som om majoriteten er positive til å sette den tidligere (for eksempel ungdomsskole i stedet for videregående). Mange er opptatt av at vaksinen bør vare i førstegangstjeneste, reising, studieliv, fadderuke osv.



Figur 11 Tidspunkt for vaksinerings etter tilbakemelding fra helsesykepleiere

Hvordan bør vaksine tilbys?

Det fremkommer svært tydelig at ungdommen ønsker at vaksinen skal inn i BVP slik at alle i Norge får samme tilbud (om gratis meningokokkvaksine). Dette var tydelig på tvers av skoler og uavhengig av om de hadde hørt om meningokokkvaksine tidligere. Ungdommen er ikke opptatt av antall vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet, dette er verken viktig eller noe de reflekterer over. Flere av ungdommene sammenlignet organiseringen av meningokokkvaksinasjon med organiseringen av HPV-vaksinen og er tydelige på at de ønsker at den gis på skolen og er gratis. Det kan tyde på at organisering av HPV-vaksinen som del av BVP er noe de har erfart fungerer godt og at de foretrekker et lignende opplegg rundt meningokokkvaksinasjon.

Totalt mener 92 % av helsesykepleierne at meningokokk ACWY-vaksine bør innføres i barnevaksinasjonsprogrammet. Flertallet mente at en innføring ikke ville påvirke oppslutning i BVP negativt. Blant de som mente det ville påvirke oppslutning om BVP, mente majoriteten at det utelukkende ville ha positive konsekvenser (større oppslutning rundt meningokokkvaksine, fjerne økonomiske barrierer). Det ble påpekt at BVP har høy tillit i befolkningen og er godt innarbeidet hos ungdom og foresatte. Mange nevnte at en innføring vil sikre at all ungdom i Norge får samme tilbud om vaksine, hvilket vil bidra til å utjevne sosial ulikhet i helse. En stor andel av helsesykepleierne var opptatt av administrasjonen av vaksinen. Mange mente det ville være lettere dersom den var del av BVP (mer ressurser til meningokokkvaksinasjon, helsesykepleier kan bestille vaksinen selv) og at kommunenes økonomi dermed ikke vil påvirke vaksinekostnad. Gratisprinsippet var sentralt, og flere nevnte at det viktigste er at vaksinen blir gratis for all ungdom i Norge. Mange mente at per i dag er ikke dette en vaksine som er tilgjengelig for alle.

Bidrar dagens ordning rundt meningokokkvaksinasjon til sosial ulikhet?

Majoriteten av ungdommene opplever ulikhet i kostnad som urettferdige. De er tydelige på at finansiering er en viktig barriere og at kostnad påvirker hvor viktig vaksinen oppleves. De fleste er enige i at vaksinen oppfattes som mer viktig når den er gratis og jo dyrere den er. Samtidig er det også bred

enighet at den kan bli for billig (for eksempel 20 kr). Da vil den oppfattes som mindre viktig. Ved skolene som har elever fra mer enn en kommune var ungdommene svært opptatt at hvorfor noen av dem får vaksinen gratis og andre ikke, når de likevel går i samme klasse, er på de samme festene og skal være på russebuss sammen. Noen av ungdommene er tydelige på at foreldrene deres ville betalt vaksinen for dem, mens andre er tydelige på at foreldrene deres ikke ville prioritert det. Dersom ungdommen selv skulle betalt for den, var svært få villige til å bruke egne penger på vaksine. Flere nevnte at det kanskje ikke er alle som har råd til å betale for vaksinen og noen lurte på om det ikke er sånn at det skal være likhet innenfor helse i Norge. Både blant ungdommene og helsesykepleierne var det flere som sa at vaksinen vil oppfattes som mer viktig dersom den er del av barnevaksinasjonsprogrammet.

Nesten alle helsesykepleierne (98 %) er enige i at når ikke alle får meningokokk ACWY-vaksine gratis, bidrar dette til sosial ulikhet i vaksinerings blant ungdom. Det fremstår som svært viktig for dem å gi all ungdom samme mulighet og sikre et likt vaksinetilbud for alle. Det er stor variasjon i både kostnader assosiert med vaksinen og tidspunktet vaksinen gis, og når vaksinen koster penger for noen så er ikke meningokokkvaksine et reelt tilbud/mulighet for alle. Helsesykepleierne beskriver at ungdommens ressurser og økonomi påvirker deres vaksinemuligheter. Blant kommuner som tilbyr vaksinen gratis i VG3 møter helsesykepleiere ressurssterke foreldre som kjøper vaksinen til barna sine allerede i VG1. De møter også ungdom som ønsker vaksinen tidligere, men hvor foreldre ikke vil/kan betale for vaksinen når ungdommen får vaksinen gratis i for eksempel VG3. Det er bred enighet i at når vaksinen er gratis øker oppslutning rundt vaksinen og dekningsgrad blant ungdom. Noen av helsesykepleierne beskrev det som svært krevende å skulle be om penger for en vaksine mot en så alvorlig sykdom og mange nevnte at de har arbeidet for/etterspurt gratis meningokokk ACWY-vaksine for all ungdom i flere år.

Juridiske vurderinger

Ved praktisk gjennomføring av vaksinasjon

Ved en innføring av meningokokkvaksinasjon i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet har kommunene ansvar for å sørge for et vaksinasjonstilbud til befolkningen, og tilbudet skal organiseres slik at man oppnår høyest mulig vaksinasjonsdekning (84). Kommunen har også ansvar for å informere sine innbyggere om hvor de kan få de anbefalte vaksinene. Kommunen står fritt til å bestemme hvordan tilbudet skal organiseres, herunder hvem som skal være vaksinetilbydere, unntatt for vaksiner som er inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet der det er egne regler som gjelder.

Det anbefalte barnevaksinasjonsprogrammet fastsettes av Helse- og omsorgsdepartementet. Folkehelseinstituttet kjøper inn og distribuerer vaksinene til programmet.

Innføring av en vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet medfører at det knyttes flere plikter og rettigheter til administrasjon av vaksinen og vaksinasjonsprogrammet:

- Alle barn som bor eller midlertidig oppholder seg i Norge har rett til å bli vaksinert og få den beskyttelsen vaksinene i programmet kan gi
- Kommunehelsetjenesten har plikt til å tilby vaksinene i programmet, og det skal gjennomføres av helsestasjons- og skolehelsetjenesten
- Kommunen har ikke anledning til å ta betalt for vaksine eller vaksinasjon
- Helsestasjonen og skolehelsetjenesten skal informere om og tilby barnevaksinasjonsprogrammet til alle barn til og med grunnskolealder, samt tilby vaksineprogrammet til ungdom mellom 16 og 20 år som tidligere har takket nei til, eller ikke har mottatt tilbud om vaksiner i programmet
- Helsepsykepleier kan rekvirere vaksiner til barnevaksinasjonsprogrammet direkte fra Folkehelseinstituttet
- Helsepsykepleier har ordineringsrett innenfor barnevaksinasjonsprogrammets rammer, og kan i enkelttilfeller vaksinere barn ved annen alder enn det som er oppsatt i programmet
- Helsepersonell som gir vaksinasjoner skal uten hensyn til taushetsplikt registrere og melde opplysninger til SYSVAK. Helsepersonell skal ved vaksinasjon opplyse den vaksinerte om at vaksinen registreres i SYSVAK.

Et tilbud om meningokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet vil kreve en endring av *Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram §4 Barnevaksinasjonsprogrammet* da meningokokkvaksine ikke er inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet per i dag. Dette kan Helse- og omsorgsdepartementet gjøre, men budsjettdekningen må behandles i Stortinget.

Utover dette, vil det ikke være behov for endring av lovverket dersom vaksine tilbys i 10. klasse. Dagens lovverk presiserer at barnevaksinasjonsprogrammet skal tilbys alle barn i førskole- og grunnskolealder via helsestasjons- og skolehelsetjenesten. Dersom et tilbud skal gis i videregående skoler og kommunene ønsker å kunne gi tilbudet utenom helsestasjons- og skolehelsetjenesten, vil det kunne være behov for forskriftsendring for å åpne opp for at deler av barnevaksinasjonsprogrammet skal kunne tilbys for eksempel på helsestasjon for ungdom eller vaksinasjonskontor.

All vaksinasjon er frivillig. Den som vaksinerer har plikt til å sikre at den som skal samtykke til vaksinasjon har fått nødvendig informasjon om vaksinene, har fått anledning til å stille spørsmål og har fått oppklarende svar på spørsmålene. Ved vaksinasjon av barn under 16 år kreves samtykke fra foresatte/foreldre. For vaksiner som inngår i barnevaksinasjonsprogrammet er det tilstrekkelig at én forelder/foresatt samtykker, da vaksinasjon anses som ledd i den daglige og ordinære omsorgen for barnet (85). For vaksiner som ikke er en del av et vaksinasjonsprogram er hovedregelen at begge foreldrene eller andre med foreldreansvar skal samtykke. I Norge regnes du som helserettslig samtykkekompetent fra fylte 16 år, og kan da selv samtykke til vaksinasjon (86).

Ved eventuelle skader

Alvorlige vaksineresaksjoner eller varige skader etter vaksinasjon forekommer svært sjelden. I Norge kan man søke erstatning dersom man lider økonomisk tap som følge av bivirkning etter legemiddelbruk eller vaksinasjon. Det er Norsk pasientskadeerstatning (NPE) som behandler erstatningskrav som gjelder skader etter vaksinasjon.

Ulike land har ulike ordninger for erstatning etter skade fra vaksinasjon. I Norge er det slik at for vaksiner som gis i vaksinasjonsprogram og anses som anbefalt av helsemyndighetene gjelder egne regler for årsaker og bevis som gjør det lettere å få erstatning ved skader av de anbefalte vaksinene, enn ved andre vaksiner som tas frivillig, for eksempel ved forretnings- eller feriereiser. For «programvaksiner» gjelder såkalt omvendt bevisbyrde: den vaksinerte har krav på erstatning for en skade så lenge det ikke finnes én eller flere andre mer sannsynlige årsaker, jf. pasientskadeloven § 3 andre ledd (87). Dette er viktig for å opprettholde høy tillit og oppslutning om vaksinasjonsprogrammene.

Organisatoriske aspekter

Organiseringen av vaksinasjon i et program

Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge inkluderer i dag vaksiner mot 13 sykdommer, og tilbys fra 6 ukers alder og opp til 10. klasse på ungdomsskolen (Tabell 21).

Tabell 21 Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge.

Alder	Vaksinasjon mot
6 uker*	Rotavirus sykdom
3 måneder	Rotavirus sykdom Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt, <i>Haemophilus influenzae</i> -type B- og hepatitt B-infeksjon (DTP-IPV-Hib-Hep B) Pneumokokk sykdom (PKV)
5 måneder	DTP-IPV-Hib-Hep B og PKV
12 måneder	DTP-IPV-Hib-Hep B og PKV
15 måneder	Meslinger, kuma, røde hunder (MMR)
2. trinn (ca. 7 år)	DTP-IPV
6. trinn (ca. 11 år)	MMR
7. trinn (ca. 12 år)	Humant papillomavirus (HPV), 2 doser
10. trinn (ca. 15 år)	dTP-IPV
Barn med foreldre fra høyendemiske land	Tuberkulose (BCG)**

*Premature barn født før svangerskapsuke 32, skal tilbys en ekstra dose (dose 0) DTP-IPV-Hib-Hep B ved alder 6-8 uker.

**Vanligvis vaksinasjon i spedbarnsalder.

Vaksiner som tilbys alle barn og unge på generelt grunnlag, tilbys i dag via barnevaksinasjonsprogrammet. Det er for å sikre et mest mulig likt tilbud til alle uavhengig av geografi og sosioøkonomiske forhold. Et gratis tilbud er også sentralt for å oppnå høy vaksinasjonsdekning som vil bidra til høyere effekt av vaksinasjon fra et samfunnsperspektiv. Et tilbud gjennom et vaksinasjonsprogram sikrer at det avsettes tid og ressurser til gjennomføring av programmet.

De siste 10 årene har kohortene med 18-åringer i gjennomsnitt bestått av 65 106 (62 347 – 66 869) personer (88). I samme periode har antall 18-åringer registrert som vaksinert med meningokokk ACWY-vaksine i SYSVAK økt fra 14 723 personer (ca. 20 %) i 2014 til 37 705 personer (ca. 60 %) i 2022. Det er store fylkesvise variasjoner i dekningsgrad, som delvis kan forklares av om vaksinasjonskostnadene

bekostes av det offentlige eller av ungdommen selv. Vaksinasjonsdekningen for vaksiner gitt i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge er høy og varierer mindre geografisk. I 2022 var den nasjonale vaksinasjonsdekningen for HPV-vaksinen blant 16-åringene 93 % for jenter og 89 % for gutter, og 93-97 % for øvrige vaksiner blant 2-åringene, 9-åringene og 16-åringene (89). Det er rimelig å anta at dekningsgraden for meningokokk ACWY-vaksine vil øke dersom tilbudet gis gjennom barnevaksinasjonsprogrammet, særlig i fylker der vaksinen i dag ikke tilbys gratis, fordi flere ungdommer vil ønske å benytte seg av tilbudet enn tidligere.

Et universelt tilbud om meningokokk ACWY-vaksine til ungdom bør tilbys tidlig i ungdomsårene ettersom ungdom har økt risiko for meningokokksykdom og bæring av meningokokker øker særlig etter 15-års alder. Meningokokkvaksine kan tilbys i 10. klasse på ungdomsskolen eller i løpet av videregående opplæring. Fordelen med tilbud i 10. klasse er at det vil gi beskyttelse tidlig i ungdomsårene og det vil sikre tilbud til alle ungdommer siden det er skoleplikt frem til 10. klasse. Det er allerede etablert en konsultasjon i skolehelsetjenesten med vaksinasjon på dette skoletrinnet (oppfriskingsvaksine mot difteri, tetanus, kikhoste og polio (dTp-IPV)), og meningokokkvaksine vil kunne gis samtidig med dTp-IPV. Kostnader til vaksinasjon vil derfor ikke innebære kostnader til en ekstra konsultasjon, selv om det må påregnes noe mer tid til informasjon og administrasjon av en ekstra vaksine. En ytterligere fordel med vaksinasjon i 10. klasse er at det er enklere å beregne dekningsstatistikk siden befolkningsgrunnlaget per kommune er mer stabilt enn blant eldre aldersgrupper. Ulempen med et tilbud i 10. klasse er at noen personer vil kunne oppleve det som ubehagelig med tilbud om to vaksiner samtidig, men erfaringen fra reisevaksinasjon tilsier at det går fint å gi flere vaksiner samtidig til denne aldersgruppen. Samvaksinasjon vil kunne medføre noe hyppigere forekomst av de vanlige kortvarige bivirkningene etter vaksinasjon (som vondt i armen, myalgi, feber og sykdomsfølelse) enn når meningokokkvaksine gis alene. Dette vil kunne være noe mer ressurskrevende for kommunehelsetjenesten.

Avhengig av valg av vaksine, kan et tidlig tilbud også bety behov for revaksinasjon i årene etter videregående opplæring, for eksempel i forbindelse med studier. Hvis tilbudet skal gis på videregående, bør det gis ved oppstart (VG1) for å sikre beskyttelse gjennom alle årene på videregående skole. En fordel med et tilbud i VG1 vil være at elevene kan samtykke selv og beskyttelsen etter vaksinasjon vil vedvare lenger ut i studietiden. En annen fordel er at det blir etablert en rutinemessig oppfølging fra skolehelsetjenesten også i videregående skoler. Dette vil sikre en mulighet for å tilby vaksineprogrammet til ungdom som tidligere har takket nei til, eller ikke har mottatt tilbud om vaksiner i programmet. Videre vil en rutinemessig oppfølging av helsesykepleier for alle elever i videregående utdanning kunne fange opp andre spørsmål eller utfordringer rundt psykisk og fysisk helse blant ungdom i videregående skoler. Sistnevnte er også et innspill fra helsesykepleiere som jobber med ungdom. Ulempen med tilbud i VG1 er at det må tilføres ytterligere ressurser til skolehelsetjenesten for å administrere tilbudet og sikre at det blir et likt tilbud på tvers av kommuner/fylker og at det må opprettes et eget tilbud til ungdom som ikke søker seg til videregående opplæring, og det kan også være behov for mer oppfølging av tilbudet til elever på yrkesfaglige linjer da deler av studieløpet foregår utenfor skolen. Flere kommuner har tilbud om vaksinasjon utenfor skolehelsetjenesten via helsestasjon for ungdom eller kommunalt vaksinasjonskontor. Ofte driftes disse tilbudene av helsepersonell som er tilknyttet skolehelsetjenesten, og som derfor har erfaring med vaksinasjon av barn og unge. Disse tilbudene vil da midlertidig måtte styrkes. Muligheten for beskyttelse mot meningokokksykdom vil komme senere i ungdomsårene dersom tilbudet gis i VG1 sammenliknet med i 10. klasse, og det vil kunne videreføre de sosiale ulikhetene som er beskrevet for dagens ordning rundt

meningokokkvaksinasjon ved at ungdom fra ressurssterke hjem kjøper vaksine selv på et tidligere tidspunkt.

Avhengig av tidspunktet for tilbud om vaksine, må det vurderes tilbud om opphentingsvaksinasjon av eldre årskull. Risikoen for meningokokksykdom blant ungdom og unge voksne øker med alder og er relatert til at typiske ungdomsaktiviteter øker risikoen for smitte med meningokokkbakterien. De eldste ungdommene anses å ha høyere risiko enn yngre ungdommer. Både Storbritannia og Nederland tilbød opphentingsvaksinasjon til eldre ungdommer da meningokokk ACWY-vaksine ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet for å sikre mest mulig effekt av tiltaket. Opphentingsvaksinasjon kan gjøres ved å tilby all ungdom i VG1-3 opphentingsvaksinasjon, eller ved å starte med tilbud til elever i VG3 (i tillegg til 10. klasse). Mange elever i videregående skoler er allerede vaksinert med ACWY-vaksine. Anslag for antall ikke-vaksinerte personer i videregående skoler som er aktuelle for opphentingsvaksinasjon er beregnet ut fra nasjonale dekningstall fra SYVAK for de ulike årskullene på videregående skoler. Per april 2022 var det 26 752 elever i 2003-kullet, 39 642 i 2004-kullet og 49 316 i 2005-kullet som ikke var registrert som vaksinert mot meningokokk ACWY-vaksine i SYSVAK, dvs. totalt 115 710 elever i alder tilsvarende elever i videregående skoler. Tilbud om opphentingsvaksinasjon må også organiseres slik at det sikrer et tilbud både på og utenfor skolene, tilsvarende som beskrevet for vaksinasjon i VG1 ovenfor.

Inklusjon av meningokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet innebærer i hovedsak at ansvaret følger grunnlaget i smittevernloven og forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram. FHI er ansvarlig for anskaffelse av vaksiner, anbefaling om vaksinasjon, vaksinasjonsprogrammets overordnede drift og oppfølging av vaksinasjonsdekning, sikkerhet og effekt av vaksinasjon. Kommunehelsetjenesten er ansvarlig for å organisere tilbud om vaksinasjon via skolehelsetjenesten, informere ungdom og foresatte, og for å følge opp vaksinasjonstilbudet lokalt. Kommunen vil også ha ansvar for bestilling av vaksiner til program fra FHI og forskriftsmessig lagring av vaksiner.

Alle endringer i vaksinasjonsanbefalinger krever informasjonsarbeid og opplæring. Uansett hvordan en slik vaksinasjonsanbefaling besluttes organisert, vil det være behov for undervisning og informasjon rettet mot helsepersonell om vaksinens effekt og sikkerhet, samt om praktisk gjennomføring av vaksinasjon. Det vil i tillegg være behov for informasjon til ungdommen som skal vaksineres og deres foresatte. Siden meningokokkvaksinasjon allerede har vært tilbudt utenom barnevaksinasjonsprogrammet i flere år, er det en del erfaring med vaksinen blant helsepersonell, og det foreligger noe informasjonsmateriell. I henhold til tilbakemelding fra både helsesykepleiere og ungdom i målgruppen er det behov for å oppdatere og utvide dagens informasjonsmateriell, og informasjonen må tilpasses målgruppen som skal tilbys vaksine. Meningokokksykdom har i flere år vært assosiert med russefeiring. Meningokokkvaksine har derfor fått et stempel som «russevaksine», og mange ungdommer og sannsynligvis deres foresatte oppfatter at indikasjon for vaksinasjon fremfor alt er deltagelse i russefeiring. Risikoen for meningokokksykdom blant ungdom er knyttet til økt bærerskapsfrekvens i denne aldersgruppen, men også adferd som øker risiko for smitte gjennom utveksling av spytt og nær kontakt over lang tid. I tillegg til deltagelse i russefeiring vil det også være økt risiko for meningokokksykdom ved deltagelse på festivaler, idrettssamlinger eller ungdomsleir. Kyssing og deling av flasker og glass kan være viktige smittekilder. Kommunikasjon om risikoen for meningokokksykdom blant ungdom utenom russefeiring vil være nødvendig for å øke kunnskap om meningokokksykdom og vaksinasjon. Et tilbud om meningokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet vil bidra til å formidle at meningokokkvaksine ikke bare er aktuelt for russefeiring, men for ungdom generelt.

Innføring av meningokokkvaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet vil medføre noe økt ressursbruk ved FHI. Tiltaket vil kreve systematisk oppfølging av vaksinasjonsdekning, sikkerhet og effekt av vaksinasjon. Tilsvarende oppfølging har de siste 15 årene blitt gjort ved alle endringer i barnevaksinasjonsprogrammet for å sikre god dokumentasjon på nytte og ulempe. Det er nødvendig med norske data for å følge dette opp. Slik oppfølging inkluderer registerstudier for å overvåke vaksinasjonsdekning, effekt mot invasiv sykdom og for å følge opp sikkerhet etter vaksinasjon. Effekt vil også følges opp ved hjelp av bærerstudier i vaksinerte og uvaksinerte kohorter for å følge med på endringer i forekomst av sykdomsfremkallende meningokokker som sirkulerer blant ungdommer. Ved innføring av nye vaksiner eller vaksiner til nye grupper, blir det i mange tilfeller gjennomført såkalt utvidet overvåking av bivirkninger som innebærer at alle mistenkte bivirkninger skal meldes, hyppigere rapportering og publisering av oppdatert bivirkningsinformasjon. Dette kan være aktuelt for meningokokkvaksine og medfører større ressursbehov. Hvis vaksine tilbys på videregående skole vil det måtte opprettes et nytt tidspunkt for vaksinasjonsdekningsstatistikk i SYSVAK da denne per i dag kun er opp til 16 år. Innføring i program vil i tillegg innebære innkjøp av et større volum meningokokkvaksiner til vaksineforsyningen ved FHI enn i dag. I likhet med andre vaksiner som tilbys via barnevaksinasjonsprogrammet må det gjennomføres en egen anbudskonkurranse for innkjøp av vaksiner og det må bygges opp et beredskapslager tilsvarende 6 måneders forbruk av vaksine. Distribusjon av vaksiner vil kunne skje sammen med øvrige vaksiner til barnevaksinasjonsprogrammet ved vaksinasjon via skolehelsetjenesten.

Økt oppslutning om meningokokkvaksine vil medføre behov for flere ressurser til kommunene. Siden de fleste kommuner/fylker allerede har en etablert praksis for meningokokk-vaksinasjon av ungdom, vil en implementering av meningokokk ACWY-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet kunne bygge videre på allerede fungerende rutiner for informasjon og kommunikasjon om vaksinasjon, samt bestilling, oppbevaring og administrasjon av vaksiner. Økt informasjons- og administrasjonsbehov som beskrevet ovenfor, et eventuelt behov for en ny konsultasjon i skolehelsetjenesten, et tilbud til de som ikke deltar i videregående opplæring i tillegg til en sannsynlig økt forespørsel om vaksinasjon, innebærer likevel mest sannsynlig et økt ressursbehov i kommunene, også dersom meningokokk ACWY-vaksine tilbys i 10. klasse. Siden ikke alle kommuner har videregående skoler, vil tilbud på videregående kunne påvirke kommunenes ressurser i ulik grad. I hvilken grad det blir nødvendig med økt kapasitet for lagring og oppbevaring av vaksiner vil avhenge av omfanget av vaksinasjonsprogrammet, hvor høy oppslutning det har vært rundt meningokokkvaksinasjon i kommunen tidligere og hvor høy oppslutning man forventer ved innføring av et vaksinasjonsprogram. Ressursbehov vil også avhenge av om tilbudet ved oppstart skal omfatte ett årskull av ungdom (for eksempel 10.klassinger), eller om det skal tilbys opphentingsvaksinasjon til ett eller flere årskull av eldre ungdom. Opphentingsvaksinasjon vil kreve flere tilgjengelige vaksinedoser og ressurser til å administrere vaksinasjon ved oppstart.

Ved et tilfelle av meningokokksykdom, gjøres det smittesporing for å identifisere nærkontakter med behov for forebyggende behandling med antibiotika. En del av nærkontaktene vil også tilbys meningokokkvaksine. Det er sannsynlig at innføring av meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i program vil øke opptaket av denne vaksinen blant ungdommer. Ved enkelttilfeller eller utbrudd av meningokokksykdom blant ungdom vil de vaksinerte nærkontakter fortsatt ha behov for forebyggende antibiotikabehandling, men færre vil trenge vaksinasjon. Dette kan bidra til å redusere kommunens ressursbehov i forbindelse med smittesporing.

Etiske vurderinger

Dagens praksis bidrar til sosial ulikhet i helse. Oppslutningen om meningokokkvaksinasjon er lavere i områder uten finansieringsordninger enn de med. Både helsesykepleiere som jobber med ungdom og ungdommen selv oppgir at ungdom unngår å vaksinere seg av økonomiske årsaker, enten fordi de ikke har mulighet til å prioritere kostnaden, eller fordi de ikke oppfatter tilbudet som viktig nok hvis staten ikke tilbyr det gratis. I tillegg er det ungdommer som ikke vaccinerer seg av uvitenhet fordi de ikke har mottatt tilstrekkelig informasjon om risiko for smitte og sykdom, eller om muligheten for forebygging gjennom vaksinasjon.

Et viktig argument for et vaksinasjonsprogram er muligheten for å gi all ungdom beskyttelse mot alvorlig sykdom som kan føre til død eller varige skader hos ellers friske ungdommer. Inkludering i barnevaksinasjonsprogrammet vil gjøre det mulig å sikre lik tilgang til informasjon om risiko for sykdom, fordeler ved vaksinasjon i å forebygge sykdom samt at alle i relevante aldersgrupper har mulighet til å takke ja til vaksinasjonstilbudet uavhengig av forhold slik som betalingsevne, foreldrenes utdanningsnivå og bosted.

Hvem som rammes av invasiv meningokokksykdom er uforutsigbart, og ofte er det personer uten tidligere kjente underliggende sykdommer som blir syke. Risikoen for meningokokksykdom er høyere hos ungdom og små barn enn i resten av befolkningen. Kun et fåtall av de som er bærere av meningokokkbakterier blir syke, men de kan smitte andre. Ungdom anses som den største smitekilden for meningokokkbakterien. Sykdommen kan effektivt forebygges gjennom vaksinasjon, og vaksinene har i tillegg vist å gi indirekte effekter (flokkimmunitet). Det betyr at man maksimerer den individuelle og den samfunnsmessige nytten av vaksineringsen ved å tilby den til ungdom. Selv om sykdommen er sjelden, gjør uforutsigbarheten og alvorlighetsgraden av sykdommen at den individuelle nytten er stor ved at vaksinasjon reduserer risikoen for alvorlig sykdom og varige skader hos den vaksinerte. Redusert sykdomsbyrde med lavere infeksjonsrisiko og redusert behandlingsbehov utgjør en samfunnsmessig nytte. I tillegg til å redusere risiko for sykdom hos den enkelte, vil flokkbeskyttelsen redusere forekomst av meningokokksykdom hos ikke-vaksinerte personer i samme aldersgruppe eller andre grupper i befolkningen. Slike effekter vil kunne beskytte andre som av ulike årsaker ikke kan vaksineres eller som pga. underliggende sykdommer ikke har like god effekt av vaksinasjon og er avhengig av redusert smittepress i omgivelsene. Denne samfunnsmessige nytten forutsetter at vaksinasjonsdekningen i gruppen som tilbys vaksine er høy.

Individuelle og samfunnsmessige fordeler må veies mot potensielle ulemper og risikoer knyttet til vaksinasjon. Eventuelle ulemper og risikoer kan skape potensielle etiske utfordringer. I de tilfeller der den individuelle nytten av vaksineringsen er svært begrenset, vil dette kunne gi noen etiske utfordringer fordi man da vil utsette personer for en risiko for bivirkninger, som ikke står i forhold til nytteverdien for den enkelte. Dette gjelder imidlertid ikke for meningokokkvaksinasjon av ungdom. Det er lang erfaring med bruk av vaksinene og erfaringen viser at de er effektive og har en god sikkerhetsprofil.

Fordi den individuelle nytten av vaksinasjon er stor i tillegg til at vaksine er tenkt gitt til aldersgrupper som er utsatt for økt smittefare, er det den individuelle beskyttelsen som er hovedargumentet for vaksiner. Dette er også tilfelle for de andre vaksinene i barnevaksinasjonsprogrammet.

Tiltak som berører et individs helse skal respektere personens autonomi, vekte nytte mot risiko og ikke påføre noen skade. I henhold til Pasientrettighetsloven har personer som mottar helsehjelp medbestemmelsesrett og krav på informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand, og også informeres om mulige risikoer og bivirkninger ved helsehjelpen. Dette er viktig å ta hensyn til i vurderinger av når tilbudet om vaksinasjon skal gis. Tilbud i 10. klasse vil kreve samtykke fra foresatte, mens ungdommen selv i hovedsak vil samtykke ved vaksinasjon i VG1 pga. at helserettslig myndighetsalder gjelder fra fylte 16 år. Innføring av meningokokkvaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet fordrer uansett målrettet informasjon til ungdom og foresatte for å sikre at de berørte parter har forutsetninger for å foreta et informert valg.

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. Budsjettvirkninger for helsetjenesten i et nasjonalt perspektiv ønskes belyst. I henhold til Legemiddelverkets retningslinje for helseøkonomisk evalueringer er anbefalt tidshorison 5 år for de budsjettmessige konsekvensene av vaksinasjon (82). Anslagene som vises nedenfor, er grove anslag og dersom det besluttes å inkludere meningokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet bør det gjøres mer nøyaktige beregninger.

Totale budsjettimplikasjoner vil være et betydelig mer komplekst prosjekt, da dette vil involvere mer detaljert innhenting av data over en lang periode for å kunne ta høyde for blant annet kostnader ved lagring og utsending av vaksiner. I tillegg har vi i analysen lagt inn ekstra tidsbruk for sykepleiere ved vaksinasjon. I de fleste tilfeller vil dette ikke være representativt, da det er ulik størrelse og organisering i kommunene.

Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for estimering av budsjettkonsekvenser i hurtig metodevurdering av vaksiner (90) henviser til Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (82). Det anbefales at det gjøres analyser med legemidlenes maksimalpris (91). Maksimal utsalgspris fra apotek (AUP) tar utgangspunkt i fastsatt maksimal innkjøpspris (AIP), tillagt maksimal apotekavanse og merverdiavgift (mva). Vi forutsetter imidlertid den situasjon som gjør seg gjeldende per nå, at Folkehelseinstituttet er innkjøper og står for forsendelse av vaksiner når de blir tilbudt i vaksinasjonsprogram. Dermed bortfaller apotekavanse. Vi har derfor i kostnad-effekt analysen tatt utgangspunkt i AIP (som oppgis eksklusiv mva). Folkehelseinstituttet har fradrag for inngående merverdiavgift ved innkjøp av programvaksine, men må betale uttaksmerverdiavgift (uttaksmva) for vaksiner som sendes ut. Kostnaden for uttaksmva påløper i det øyeblikket vaksinen tas ut av lager og sendes til sluttbruker.

Ved bruk av vaksine i nasjonale vaksinasjonsprogram kan det oppnås rabattert vaksinepris gjennom nasjonale anbuds konkurranser. Innkjøp av vaksiner er basert på en sjablonmessig antagelse om at prisen myndighetene vil oppnå i en konkurranse mellom tilbydere vil være om lag 20-50 % av utgangspris. I eksemplene nedenfor antas det at vaksine vil tilbys i 10. klasse. Antatt kostnad for vaksinen (ink. uttaksmva) vil være 11,2 millioner NOK (ink.mva) per årskull ved 50 % rabatt på vaksine, og 22,3 millioner NOK uten rabatt (ink.mva) (Tabell 22). Denne kostnaden vil påløpe årlig. Kohortstørrelsen på 65 000 personer vil sannsynligvis være et for høyt estimat for 10.klasse kullene etter hvert ettersom de årlige fødselskohortene i henhold til Statistisk sentralbyrå har vært lavere de senere årene.

Tabell 22 Estimerte kostnader til innkjøp av vaksine til 10. klasse ved 0 og 50 % rabatt på vaksine. Estimatenes forutsetter 100 % vaksinasjonsdekning i en kohort på 65 000 personer.

Pris per dose (NOK) (AIP)	275	275
Antatt rabatt ved nasjonal anskaffelse til program (%)	0	50
Antall personer aktuelle for vaksinasjon	65 000	65 000
Innkjøpskostnader (NOK)	17 875 000	8 937 500
Uttaksmva	4 468 750	2 234 375
Sum innkjøpskostnad inkludert uttaksmva (NOK)	22 343 750	11 171 875

Distribusjon vil kunne skje sammen med øvrige vaksiner til barnevaksinasjonsprogrammet ved vaksinasjon via skolehelsetjenesten. Det må bygges opp et beredskapslager for meningokokk ACWY-vaksine det første året tilsvarende 6 måneders forbruk av vaksine, dvs. 32 500 doser. Beredskapslageret oppbevares ved FHI og kostnaden tillegges ikke uttaksmva. Kostnad for beredskapslager tilsvarer 4,5 millioner NOK (eks. mva) ved 50 % rabatt på vaksine og 8,9 NOK (eks. mva) uten rabatt. Denne kostnaden er en engangskostnad ved oppstart av programmet.

Kostnader knyttet til selve vaksineringen tilligger kommunehelsetjenesten og er beregnet ut fra dagens ordning der meningokokkvaksinasjon stort sett administreres via skolehelsetjenesten. Kostnadsberegningen baserer seg på datagrunnlag som ble innhentet i 2018 ved vaksinasjon på videregående skoler og som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen som ble utført samme år. Forventede administrative kostnader for å sette vaksinene vil være 4,3 millioner NOK (Tabell 23). Denne kostnaden vil påløpe årlig. Dersom meningokokkvaksine inkluderes i vaksinasjonsprogrammet, bør mer nøyaktige beregninger innhentes fra kommunehelsetjenesten direkte.

Tabell 23 Estimerte administrative kostnader for å vaksinere 10. klasse. Estimatenes er ekskludert mva og forutsetter 100 % vaksinasjonsdekning i en kohort på 65 000 personer.

Tid brukt per vaksinasjon (timer)	0,16
Timelønn helsesykepleier (NOK)*	360
Øvrige administrasjonskostnader per vaksinasjon (NOK)†	8,19
Antall aktuelle personer for vaksinasjon i 10. klasse	65 000
Sum administrative kostnader vaksinasjon (NOK)	4 276 350

*Tall fra statistisk sentralbyrå i 2018, ikke inkludert sosiale kostnader; † Tall fra den helseøkonomiske analysen i 2018 og inkluderer blant annet forberedelse til vaksinasjon og registrering i SYSVAK.

I tillegg til kostnadene for tilbud i 10. klasse, vil det tilkomme kostnader ved tilbud om opphentingsvaksinasjon for eldre årskull. I eksempelet nedenfor (Tabell 24 og 25) antas det at det tilbys opphentingsvaksinasjon til alle elever som hittil ikke er vaksinert i de tre kullene på videregående skoler. Per april 2022 var antall uvaksinerte i alder tilsvarende elever i videregående skoler 115 710 personer. Innkjøp av vaksine til opphentingsvaksinasjon vil koste 39,8 millioner NOK uten rabatt og 19,9 millioner NOK med 50 % rabatt på vaksine. Kostnadene for opphentingsvaksinasjon vil i hovedsak kun forløpe det første året.

Tabell 24 Estimerte kostnader til innkjøp av vaksine til opphentingsprogram ved 0 og 50 % rabatt på vaksine. Estimaten er beregnet ut fra antall ikke-vaksinerte elever i videregående skoler basert på nasjonale dekningstall fra SYVAK fra april 2022 for de ulike årskullene på videregående skoler.

Pris (NOK) (AIP)	275	275
Antatt rabatt ved nasjonal anskaffelse til program (%)	0	50
Antall personer aktuelle for vaksinasjon	115 710	115 710
Innkjøpskostnader (NOK)	31 820 250	15 910 125
Uttaksmva	7 955 063	3 977 531
Sum innkjøpskostnader inkludert uttaksmva (NOK)	39 775 313	19 887 656

Kostnader knyttet til selve vaksineringen ved opphentingsvaksinasjon tilligger også kommunehelsetjenesten og vil påløpe 7,6 millioner NOK. Kostnadene vil i hovedsak kun forløpe det første året.

Tabell 25 Estimerte administrative kostnader for å vaksinere i opphentingsprogrammet. Estimaten er beregnet ut fra antall ikke-vaksinerte elever i videregående skoler basert på nasjonale dekningstall fra SYVAK for de ulike årskullene på videregående skoler.

Tid brukt per vaksinasjon (timer)	0,16
Timelønn helsesykepleier (NOK)*	360
Øvrige administrasjonskostnader per vaksinasjon (NOK)†	8,19
Antall aktuelle personer for vaksinasjon i 10. klasse	115 710
Sum administrative kostnader vaksinasjon (NOK)	7 612 561

*Tall fra statistisk sentralbyrå i 2018, ikke inkludert sosiale kostnader; † Tall fra den helseøkonomiske analysen i 2018.

Innføring av meningokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet vil innebære økt ressursbruk til informasjonsarbeid og oppfølging av vaksinasjonsprogrammet. Informasjonsarbeid anslås til å koste om lag 1 million norske kroner for å dekke informasjonsmateriell, informasjonskampanjer og dedikert lege/rådgiver og kommunikasjonsrådgiver hver i 20 % stillinger (Tabell 26). Denne kostnaden vil forløpe de to første årene, men antas så å kunne reduseres til ca. 100 000 norske kroner årlig de neste årene da det i det videre vil være først og fremst oppdatering av informasjon som skal fortsette årlig.

Tabell 26 Estimerte kostander til informasjonsarbeid. Lønnskostnader inkluderer sosiale avgifter og administrasjonstillegg.

Lønn lege/seniorrådgiver 20 % stilling (NOK)	300 000
Lønn kommunikasjonsrådgiver 20 % stilling (NOK)	300 000
Kostnad undervisning, informasjonsmateriell, informasjonskampanjer osv.	400 000
Sum kostnader til informasjonsarbeid (NOK)	1 000 000

Innføring av meningokokkvaksine til ungdom vil kreve oppfølging av vaksinasjonsdekning, effekt mot sykdom og bærerskap, og oppfølging av sikkerhet. Dette har de siste 15 årene blitt gjort ved alle endringer i barnevaksinasjonsprogrammet. Det er nødvendig med norske data for å følge dette opp. Arbeidet består blant annet av registerstudier der informasjon fra ulike helseregistre kobles sammen. Kostander forbundet med oppfølging av vaksinasjonsprogrammet anslås til 2,5 millioner NOK (Tabell 27) og inkluderer analytiker i 100 % stilling for å sette opp og gjøre analyser på effekt og sikkerhet ut fra data fra helseregistrene, 20 % stilling av medarbeider med kompetanse i oppfølging av mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon meldt av helsepersonell, og kostander til oppfølging av effekt via bærerskapstudier. Kostnadene for registeranalyser vil forløpe årlig de første fem årene, mens ekstra ressurser til oppfølging av sikkerhet vil påløpe det første året. Bærerskapsstudier bør gjennomføres ved oppstart og 2-3 år senere.

Tabell 27 Estimerte kostander i NOK til oppfølging og evaluering av vaksinasjonsprogrammet. Lønnskostnader inkluderer sosiale avgifter og administrasjonstillegg.

Lønn analytiker registerdata 100 % stilling (NOK)	1 500 000
Lønn lege/seniorrådgiver bivirkningsovervåking 20 % stilling (NOK)	300 000
Overvåking av bærerskap* (NOK)	650 000
Sum kostnader oppfølging av program (NOK)	2 450 000

* Kostnad kun første år og etter 2-3 år

Kostnader totalt for et program for meningokokkvaksinasjon av ungdom er kun estimer, og er oppsummert i Tabell 28. Den totale prisen avhenger blant annet av rabatt på vaksine ved anskaffelse i program. Vaksinekostnadene vil sannsynligvis være mindre dersom tilbudet organiseres som en del av barnevaksinasjonsprogrammet med rabatterte innkjøpspris på vaksine enn hvis tilbudet gis utenom program.

Tabell 28 Estimerte kostnader i millioner NOK den første 5-års perioden ved innføring av en dose meningokokk ACWY-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet. Estimatenes er inkludert uttaksmva for vaksine og forutsetter at vaksine tilbys i 10. klasse i en kohort på 65 000 personer og med 100 % vaksinasjonsdekning, samt at det tilbys opphentingsvaksinasjon i løpet av det første året av vaksinasjonsprogrammet til hittil ikke-vaksinerte elever i videregående skoler.

Kostnader	1.år	2.år	3.år	4.år	5.år
Innkjøp av vaksine					
Program, uten rabatt	22,3 M	22,3 M	22,3 M	22,3 M	22,3 M
Program, 50 % rabatt	11,2 M	11,2 M	11,2 M	11,2 M	11,2 M
Beredskapslager, uten rabatt	8,9 M	-	-	-	-
Beredskapslager, 50 % rabatt	4,5 M	-	-	-	-
Opphentingsvaksinasjon, uten rabatt	39,8 M	-	-	-	-
Opphentingsvaksinasjon, 50 % rabatt	19,9 M	-	-	-	-
Administrasjon av vaksine*					
Program	4,3 M	4,3 M	4,3 M	4,3 M	4,3 M
Opphentingsvaksinasjon	7,6 M	-	-	-	-
Opplæring og oppfølging					
Opplæring og informasjonsmateriell	1 M	1 M	0,1 M	0,1 M	0,1 M
Oppfølging av vaksinasjonsprogrammet	2,5 M	1,5 M	2,2 M	1,5 M	1,5M
Totalt, utan rabatt	86,4 M	26,4 M	26,2 M	25,5 M	25,5 M
Totalt, 50 % rabatt	51,0 M	15,3 M	15,1 M	14,4 M	14,4 M

* Kostnadsberegningene er hentet fra datagrunnlag i kommunene innhentet i 2018 og som var grunnlaget for beregninger i den helseøkonomiske analysen utført samme år. Sosiale kostnader er ikke lagt til lønnskostnader i denne beregningen.

Diskusjon

Hovedfunn fra vurdering av vaksinenes effekt og sikkerhet

Vi har gjennomført en metodevurdering basert på søk etter nyere systematiske oversikter, nyere RCT og nyere observasjonsstudier. RCT'er har lavere risiko for systematiske feil enn observasjonsstudier, og er derfor det foretrukne designet for å undersøke effekten av en intervensjon. Observasjonsstudier og registerstudier kan imidlertid være mer hensiktsmessig for å undersøke sjeldne sykdomsutfall, sjeldne bivirkninger og langtidseffekter av vaksiner.

Tre systematiske oversikter som omhandler effekt av meningokokk ACWY-vaksiner ble inkludert i metodevurderingen. I tillegg ble seks observasjonsstudier inkludert som ikke var omtalt i de systematiske oversiktene. Effekt er vurdert med utfallsmålene beskyttelse mot invasiv meningokokksykdom og beskyttelse mot bærerskap av meningokokkbakterien. Klassiske, kliniske beskyttelsesstudier (randomiserte, kontrollerte studier) som måler «efficacy» på klinisk utfallsmål som invasiv sykdom foreligger ikke for meningokokk ACWY-vaksiner fordi meningokokksykdom er så sjelden og store nok beskyttelsesstudier lar seg ikke gjennomføre i praksis. I stedet måles effekt som nivået av beskyttende antistoffer (serum baktericide antistoffer, SBA) som er et allment akseptert korrelat til beskyttelse (37). I studiene som er vurdert i metodevurderingen, er derfor effekt hovedsakelig målt som SBA. I tillegg er effekt målt som redusert forekomst av invasiv meningokokksykdom blant vaksinerte og uvaksinerte i befolkningen (såkalt «effectiveness»).

Resultatet av gjennomgangen viser at meningokokk ACWY-vaksiner gir høye SBA-nivåer som tilsier at de er svært effektive i å forebygge invasiv meningokokksykdom forårsaket av serogruppe A, C, W og Y (63). Vi har høy tillit til disse studiene (høy eller moderat kvalitet på dokumentasjonen). SBA mot serogruppe A faller relativt kort tid etter vaksinasjon (41), men det er svært liten risiko for serogruppe A sykdom i Norge med den nåværende epidemiologiske situasjonen (92). For serogruppene C, W og Y er høye nivåer av SBA vist å vedvare minst 5-10 år avhengig av vaksineprodukt. Oppfølgingsstudier fra Storbritannia (43) og Nederland (75) støtter oppunder SBA-funnene og viser redusert forekomst av invasiv meningokokksykdom blant vaksinerte. Oppfølgingsstudiene viser også redusert sykdomsforekomst blant ikke-vaksinerte etter innføring av meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet, og viser at meningokokk ACWY-vaksinene har effekt mot bærerskap av meningokokker (72), som tilsier at vaksinasjon vil redusere sirkulasjon av meningokokkbakterien i befolkningen. Funnene tyder dermed på at meningokokk ACWY-vaksiner vil bidra til både direkte beskyttelse av den vaksinerte og til indirekte beskyttelse av ikke-vaksinerte ved å redusere smitte i samfunnet (flokkbeskyttelse).

Vurderingen av sikkerhet ved bruk av meningokokk ACWY-vaksiner bygger på informasjon fra tre systematiske oversikter (62-64) og én primærstudie (73) som er oppfølgingsstudier etter godkjenning av vaksinene. Meningokokk ACWY-vaksiner har vært distribuert i mange millioner doser på verdensbasis. Resultatene fra metodevurderingen viser at bivirkningsprofilen for meningokokk ACWY-vaksinene tilsvarer den som er kjent for andre ikke-levende vaksiner ved at vaksinene kan gi kortvarige lokale- og systemiske symptomer som smerter, hevelse og rødhet rundt stikkstedet, muskelsmerter, feber, hodepine, kvalme og tretthet. Det er ikke avdekket tidligere ukjente bivirkninger eller alvorlige vaksine-relaterte reaksjoner i de kliniske studiene forutfor godkjenning, i oppfølgingsstudier fra land som har tatt i bruk vaksinene eller gjennom bivirkningsovervåking hos regulatoriske myndigheter i ulike land (93).

I henhold til produktomtalen kan samvaksinasjon med meningokokk ACWY-vaksine og vaksine mot humant papillomavirus (HPV) eller kombinasjonsvaksine mot difteri, stivkrampe, kikhoste og polio medføre noe reduserte nivåer av antistoffer mot de ulike agensene. Den kliniske relevansen av dette anses som liten. Samvaksinasjon vil kunne medføre noe hyppigere forekomst av de vanlige kortvarige bivirkningene etter vaksinasjon (som vondt i armen, myalgi, feber og sykdomsfølelse) enn når meningokokkvaksine gis alene. Dette vil kunne være noe mer ressurskrevende for kommunehelsetjenesten. Meningokokk ACWY-vaksinene vurderes fra både et effekt- og sikkerhetsperspektiv å kunne gis samtidig med de ovenfor nevnte vaksinene.

Vi vil ikke forvente at noen av produsentene vil gjøre ytterligere randomiserte studier på de nåværende vaksinene, da det foreligger god evidens for at vaksinene forebygger IMD. For nye vaksiner med flere serogrupper (for eksempel MenABCWY) må randomiserte studier vise til sikker bruk og beskyttende antistoffer på samme nivå som for dagens vaksiner.

Hovedfunn fra den helseøkonomiske evalueringen

FHI har gjennomført en helseøkonomisk evaluering av innføring av en dose meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet ved enten 15 eller 18 års alder. Evalueringen sammenliknet innføring av vaksine i program med dagens ordning der ungdom får tilbud om vaksine ved 18 års alder og hvor kostnadene dekkes av ungdommen selv. Resultatene fra standard analysen viste at tilbud om vaksine i program var kostnadseffektivt sammenliknet med dagens ordning med en ICER på 30 000 NOK/QALY ved tilbud til 15-åringer og 23 000 NOK/QALY ved tilbud til 18-åringer. Begge strategiene var dominante, dvs at de i tillegg var kostnadsbesparende. Innføring i program ble estimert til å hindre tre tilfeller av meningokokksykdom årlig, ett dødsfall hvert annet år og varige følgetilstander hos en person hvert femte år. Resultatene var robuste i sensitivitetsanalyser og variablene som påvirker kostnaden per QALY mest var pris på vaksinen – jo lavere pris på vaksiner, desto lavere kostnad per QALY. Ved lavere vaksinedekning ble kostanden per QALY høyere.

Det er ingen offisiell kostnadseffektivitetsterskel i Norge, men en ICER på mellom NOK 275 000 og NOK 825 000 avhengig av alvorlighet anses for å være kostnadseffektivt. I henhold til prioriteringsmeldingen (77;90) forutsetter den høyeste betalingsvilligheten at sykdommen er alvorlig. Meningokokksykdom er alvorlig, og dette taler for bruk av den høyeste betalingsvilligheten. Resultatene av sensitivitetsanalyse illustrerte at prisen på vaksinene vil ha noe innvirkning på resultatenes kostnadseffektivitet dersom betalingsvilligheten ligger på NOK 275 000. Det er rimelig å anta at rabatt på vaksine vil kunne være 20-60 % ved nasjonal anskaffelse. Hyppigheten av meningokokksykdom blant ungdom vil kunne påvirke resultatene. Forekomsten av invasiv meningokokksykdom blant

ungdom er for øyeblikket lav (92), delvis grunnet at mange ungdommer følger anbefalingen om å vurdere å vaksinere seg mot meningokokksykdom. Uansett om forekomsten er lav, viste analysene at tiltaket er kostnadseffektivt selv ved få tilfeller, selv om det da er mindre kostnadsbesparende.

Tiltakene med innføring av vaksine i program ved enten 15 eller 18 års alder hadde i analysene svært høy sannsynlighet for å være kostnadseffektive uavhengig av variasjoner i variablene gitt at betalingsvilligheten ligger på NOK 825 000. Flere av scenariene var også kostnadsbesparende (dominante).

Den helseøkonomiske analysen som ligger til grunn for kost/nytte vurderingen, underestimerer gevinstene ved å inkludere en dose meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i vaksinasjonsprogrammet. Ved dagens praksis vil rundt 60 % av ungdommene ta en vaccine, Hvis vi hadde gjort våre helseøkonomiske beregninger uten dette som sammenlignede tiltak ville vi fått en høyere kostnadseffektivitet. Modellen tok heller ikke hensyn til flokkbeskyttelse av vaksinasjon og medfølgende reduksjon av meningokokksykdom forårsaket av serogruppene A, C, W og Y blant ikke-vaksinert ungdom og andre aldersgrupper i befolkningen da slik flokkbeskyttelse ikke var tilstrekkelig dokumentert da den helseøkonomiske analysen ble utført. Nye studier har imidlertid påvist at vaksinene reduserer bærerskap og gir flokkbeskyttelse (43;72;75). Tillegg av flokkbeskyttelse i modellen ville gjort tiltaket enda mer kostnadseffektivt. Videre var estimatet som ble lagt inn for vaksineeffekt mot meningokokksykdom i den helseøkonomiske analysen basert på SBA-data (67). Disse estimatene er lavere enn det som senere er rapportert i populasjonsstudiene fra land som nylig har implementert meningokokk ACWY-vaksine i vaksinasjonsprogram til ungdom (75). Varigheten av beskyttelse etter vaksinasjon er i modellen satt til 5 år, mens det senere har kommet dokumentasjon for at varigheten sannsynligvis kan være minst 10 år (76;94), avhengig av vaksineprodukt. Økt direkte effekt av vaksinasjon blant de vaksinerte i modellen og lenger varighet av beskyttelsen ville også ha gjort tiltaket med kostnadseffektivt. Helseøkonomiske analyser fra et helseperspektiv er generelt sett vurdert å underestimere effektene av vaksinasjon for sjeldne og alvorlige sykdommer som meningokokksykdom (95;96). Effekter av mer subtile livsvarige følgetilstander av meningokokksykdom som for eksempel lærevansker og psykiske lidelser og den indirekte byrden sykdommen har blant nærstående til pasienten er vanskelige å måle og er ofte ikke inkludert i analysene. I tillegg vil man ved et helsetjenesteperspektiv ikke ta hensyn til viktige indirekte effekter av meningokokksykdom som økonomisk produktivitetstap, tapt arbeidskapasitet og behov for sosial støtte og tilrettelagt opplæring og arbeid, slik at sykdomsbyrden egentlig er høyere enn det som oppgis i slike studier. Det er ikke gjort samfunnsøkonomiske vurderinger av tiltaket, men slike beregninger kan sannsynligvis også øke nytten ved vaksinasjon fra et samfunnsøkonomisk perspektiv.

Den helseøkonomiske analysen har analysert nytte og kostnad ved bruk av en dose meningokokk ACWY-vaksine. Vaksinen gir kun beskyttelse mot serogruppene A, C, W og Y, og ikke mot serogruppe B som er den dominerende årsaken til invasiv meningokokksykdom i land utenfor Norge. Serogruppe B meningokokker sirkulerer i Norge og gir sykdom i yngre og eldre aldersgrupper, men har ikke vært påvist som årsak til invasiv meningokokksykdom hos ungdom i alderen 16-19 år siden 2014. Denne situasjonen kan endre seg slik at det vil være behov for bruk av meningokokkvaksiner mot serogruppe B, eller en kombinasjonsvaksine mot serogruppene A, B, C, W og Y når en slik vaccine blir tilgjengelig i Norge. I et slikt scenario vil det være behov for nye beregninger og vurderinger.

Hovedfunn fra vurdering av behov og muligheter for et vaksinasjonsprogram

Norge hadde en alvorlig meningokokkepidemi forårsaket av gruppe B meningokokker på 1970- og 1980-tallet, og hadde den høyeste forekomsten av meningokokksykdom i Europa (20). Forekomsten av invasiv meningokokksykdom har gått ned i mange europeiske land de siste 20 årene (97). Mye av nedgangen skyldes at mange land utenfor Norden inkluderte meningokokk C-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet (53). Forekomsten av invasiv meningokokksykdom har gått ned i mange europeiske land de siste 20 årene (97). Mye av nedgangen skyldes at mange land utenfor Norden inkluderte meningokokk C-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet (53) som har resultert i lavere forekomst av sykdom blant vaksinerte, men også blant ikke-vaksinerte på grunn av vaksinenes effekt mot redusert bærerskap av meningokokker og påfølgende flokkbeskyttelse (98). Selv om den totale forekomsten av meningokokksykdom går ned i Europa har det de siste 10-15 årene vært rapportert en økning i forekomsten av tilfeller forårsaket av serogruppe W og Y, også blant 15-24-åringer (97). Særlig har forekomsten av en variant av serogruppe W med høy dødelighet gitt stor bekymring i Storbritannia og Nederland som har fordret akutte massevaksinasjonskampanjer og innføring av meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i vaksinasjonsprogram med god effekt (43;75).

Eksemplene ovenfor viser at utbrudd av meningokokksykdom er tilbakevendende, og fremtidige utbrudd vil også kunne oppstå i Norge. Det er ikke lenge siden meningokokksykdom var et stort helseproblem i Norge. Det er vanskelig å forutsi når utbruddene kommer og hvilke serogrupper som vil forårsake utbrudd/epidemier. Vaksinasjon i utvalgte aldersgrupper har vist seg å være et effektivt tiltak for å forebygge enkelttilfeller av meningokokksykdom og for å stoppe akutte og uforutsette utbrudd. I tillegg vil vaksinasjon også kunne gi flokkbeskyttelse som vil gagne ikke-vaksinerte grupper i befolkningen.

I Norge har det vært en jevn nedgang av tilfeller av meningokokksykdom i befolkningen etter meningokokk B epidemien på 1970- og 1980-tallet. Det gjelder også delvis for ungdom, med unntak av en opphopning av tilfeller assosiert med russefeiring i aldersgruppen 16-19 år fra 2008-2012. Etter at ungdom i denne aldersgruppen ble anbefalt å vurdere å vaksinere seg med meningokokk ACWY-vaksine fra 2011, har antall rapporterte tilfeller i denne aldersgruppen også gått ned. Noe av reduksjonen i antall tilfeller blant ungdom det siste tiåret kan sannsynligvis tilskrives økende vaksinasjonsdekning for meningokokk ACWY-vaksine i denne gruppen. Uten vaksinasjon ville sannsynligvis forekomsten av meningokokk ACWY-sykdom blant norske ungdommer vært høyere og vi ville hatt flere dødsfall og livsvarige følgetilstander blant friske ungdommer, i tillegg til at det ville vært høyere risiko for utbrudd.

Effekt mot bærerskap og flokkbeskyttelse krever høy oppslutning om vaksinasjon. Oppslutningen om vaksiner gitt i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge er høy (89), og det er sannsynlig at vaksinasjonsdekningen for meningokokkvaksine ville økt dersom den ble tilbudt gratis via barnevaksinasjonsprogrammet. Høyere oppslutning om meningokokkvaksinasjon av ungdom vil sannsynligvis kunne redusere den totale forekomsten av meningokokksykdom i befolkningen.

Meningokokk ACWY-vaksine er per i dag ikke inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge og er dermed ikke statlig finansiert. Dagens anbefaling om meningokokkvaksine til ungdom er basert på at det foretas en individuell vurdering om behovet for vaksinasjon. En risikobasert anbefaling medfører betydelig subjektiv tolkning for helsepersonellet som skal anbefale, og for den som skal vaksineres. Dette kan være vanskelig å vurdere, og i tillegg rammer meningokokksykdom i hovedsak ungdom uten kjente risikofaktorer.

Undersøkelser fra Norge viser at det er store geografiske forskjeller for hvordan informasjon om meningokokksykdom og meningokokkvaksine gis og om/hvordan vaksinasjonen finansieres (50;51), samt hvor stor oppslutningen om meningokokkvaksinasjon er (99). Erfaringer fra vaksinasjonsprogrammene mot covid-19 og influensa viser at informasjonskampanjer og ulike betalingsløsninger påvirker dekningen ulikt i ulike sosiale grupper. Lav inntekt og utdanning var assosiert med lavere vaksinasjonsdekning mot covid-19 (100) og vaksinasjonsdekningen var lavere blant innvandrere enn resten av befolkningen (101). Informasjonskampanjer påvirker vaksinasjonsdekningen blant grupper med høyt utdanningsnivå sterkere enn de med lavt utdanningsnivå. Etter at influensavaksine ble gratis for risikogrupper i 2020/2021-sesongen økte oppslutningen markant blant risikogruppene og reduserte forskjeller i opptak relatert til sosioøkonomiske forhold (102). I fokusgruppeintervjuer FHI gjorde høsten 2022 med ungdommer i videregående skoler på Østlandet, sier ungdommen selv at de mener meningokokkvaksine bør tilbys gratis til alle. De uttrykker at dagens anbefaling uten tilhørende finansiering virker som at myndighetene ikke mener at meningokokkvaksine er viktig, at det er urettferdig at finansieringsløsningene er avhengig av hvor i landet du bor, og at tilbudet per i dag bidrar til sosiale forskjeller. Dette støttes også av helsesykepleiere som jobber med vaksinasjon av ungdom i en spørreundersøkelse FHI utførte i desember 2022. Helsesykepleierne mener i tillegg at tilbudet som gis i dag ville vært betydelig bedre og mer likeverdig hvis det ble gitt innenfor rammene av et vaksinasjonsprogram. Et program vil sikre økt kjennskap til vaksine og sykdom blant ungdom og deres foresatte, og kommunene ville hatt et bedre insentiv for å sikre at det blir avsatt tid og ressurser til informasjonsarbeid og organisering av vaksinasjonstilbudet.

Konklusjon

Meningokokksykdom er en sjelden, men svært alvorlig sykdom. Sykdommen er uforutsigbar i at den affiserer tidligere friske personer og kan forårsake uforutsette utbrudd. Ungdom har en høyere risiko for sykdommen. Det meldes årlig om tilfeller av meningokokksykdom blant ungdom, og dødsfall forekommer med jevne mellomrom. I tillegg får mange som rammes livsvarige skader. Meningokokk ACWY-vaksiner gir høy grad av beskyttelse mot invasiv meningokokksykdom hos ungdommer. Vaksinene ser ut til å gi flokkbeskyttelse ved å redusere bærerskap hos vaksinerte og forekomst av meningokokksykdom hos ikke-vaksinerte. Vaksinene har en god sikkerhetsprofil. Nyttan av meningokokk ACWY-vaksine oppveier klart risikoen, og vaksinasjon har både individuell og samfunnsmessig nytte. Den helseøkonomiske analysen viser at et universelt tilbud om én dose meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i en norsk setting vil gi ytterligere helsegevinster i form av færre dødsfall, sykehusinnleggelses og alvorlige følgetilstander etter meningokokksykdom sammenliknet med dagens tilbud der vaksine tilbys utenom program og må bekostes av ungdommen selv. Et universelt vaksinasjonsprogram for ungdom mot meningokokksykdom vil være kostnadseffektivt og kostnadsbesparende i en norsk setting. I tillegg vil inkludering av meningokokk ACWY-vaksine til ungdom i barnevaksinasjonsprogrammet bidra til å redusere ulikhet i helse og sikre et likeverdig tilbud i hele landet.

Referanser

1. World Health Organization. Defeating meningitis by 2030: a global road map. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021.
2. World Health Organization. Immunization Agenda 2030. København: WHO Regional Office for Europe; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289056052>
3. Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind. World Health Organization; 2020. Publication. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>
4. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis* 2013;19(4):566-73. DOI: 10.3201/eid1904.111799
5. Agarwal S, Vasudhev S, DeOliveira RB, Ram S. Inhibition of the classical pathway of complement by meningococcal capsular polysaccharides. *J Immunol* 2014;193(4):1855-63. DOI: 10.4049/jimmunol.1303177
6. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, Ward HW. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 1977;9(2):105-10. DOI: 10.3109/inf.1977.9.issue-2.09
7. Marks MI, Frasci CE, Shaper RM. Meningococcal colonization and infection in children and their household contacts. *Am J Epidemiol* 1979;109(5):563-71. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112714
8. Vetter V, Baxter R, Denizer G, Safadi MA, Silfverdal SA, Vyse A, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines* 2016;15(5):641-58. DOI: 10.1586/14760584.2016.1130628
9. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;129(6):1307-26. DOI: 10.1084/jem.129.6.1307
10. Brandtzaeg P, van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. *Methods Mol Biol* 2012;799:21-35. DOI: 10.1007/978-1-61779-346-2_2
11. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, Byington CL, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006;118(4):e979-84. DOI: 10.1542/peds.2006-0281
12. Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July

- 2015 to January 2016. *Euro Surveill* 2016;21(12). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30175
13. Houweling BM, van Meurs SJ, Versluis J, Grewal S, Verkaik NJ, van den Akker JPC. Massive diarrhoea and sepsis due to an infection with *Neisseria meningitidis* serogroup W. *Netherlands Journal of Medicine* 2019;77(3):116-8.
 14. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019;37(21):2768-82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.020
 15. Olbrich KJ, Muller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infectious Diseases and Therapy* 2018;7(4):421-38. DOI: 10.1007/s40121-018-0213-2
 16. Stoof SP, Rodenburg GD, Knol MJ, Rumke LW, Bovenkerk S, Berbers GAM, et al. Disease Burden of Invasive Meningococcal Disease in the Netherlands Between June 1999 and June 2011: A Subjective Role for Serogroup and Clonal Complex. *Clin Infect Dis* 2015;61(8):1281-92. DOI: 10.1093/cid/civ506
 17. Soeters HM, McNamara LA, Blain AE, Whaley M, MacNeil JR, Hariri S, et al. University-Based Outbreaks of Meningococcal Disease Caused by Serogroup B, United States, 2013-2018. *Emerg Infect Dis* 2019;25(3):434-40. DOI: 10.3201/eid2503.181574
 18. Clark SA, Lucidarme J, Angel G, Lekshmi A, Morales-Aza B, Willerton L, et al. Outbreak strain characterisation and pharyngeal carriage detection following a protracted group B meningococcal outbreak in adolescents in South-West England. *Sci Rep* 2019;9(1):9990. DOI: 10.1038/s41598-019-46483-3
 19. Smith-Palmer A, Oates K, Webster D, Taylor S, Scott KJ, Smith G, et al. Outbreak of *Neisseria meningitidis* capsular group W among scouts returning from the World Scout Jamboree, Japan, 2015. *Eurosurveillance* 2016;21(45):8-14. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.45.30392
 20. Storsæther J, red. Blystad H, Caugant DA, Flem E, Haugen IL, Næss LM, Nøkleby H, et al. Meningokokksykdom i Norge og anbefalinger for bruk av meningokokkvaksiner. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2014. Rapport 2014:5. 5. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/meningokokksykdom-i-norge-pdf.pdf>
 21. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune G, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994;32(2):323-30. DOI: 10.1128/jcm.32.2.323-330.1994
 22. Rosenqvist E, Bjune B, Feiring B, Eng J, Frøholm L, Høiby E. Changes in carrier status of *Neisseria meningitidis* in teenagers during a group B outer membrane vaccination trial in Norway. I: Conde-Glez C, red. *Pathobiology and Immunobiology of Neisseriaceae*. Morelos: Instituto Nacional de Salud Publica; 1994. s. 894-901.
 23. Smith I, Lehmann AK, Lie L, Digranes A, Caugant DA, Høiby EA, et al. Outbreak of meningococcal disease in western Norway due to a new serogroup C variant of the ET-5 clone: effect of vaccination and selective

- carriage eradication. *Epidemiol Infect* 1999;123(3):373-82. DOI: 10.1017/s0950268899003143
24. Watle SV, Caugant DA, Tunheim G, Bekkevold T, Laake I, Brynildsrud OB, et al. Meningococcal carriage in Norwegian teenagers: strain characterisation and assessment of risk factors. *Epidemiol Infect* 2020;148:e80. DOI: 10.1017/S0950268820000734
 25. GBD 2016 Meningitis Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17(12):1061-82. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30387-9
 26. Meningococcal Meningitis [nettside]. World Health Organization [lest 23.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/meningococcal-meningitis>
 27. Invasive meningococcal disease. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-Invasive-meningococcal-disease-2018.pdf>
 28. Anish C, Beurret M, Poolman J. Combined effects of glycan chain length and linkage type on the immunogenicity of glycoconjugate vaccines. *Npj Vaccines* 2021;6(1):150. DOI: 10.1038/s41541-021-00409-1
 29. Shirley M, Taha MK. MenB-FHbp Meningococcal Group B Vaccine (Trumenba((R))): A Review in Active Immunization in Individuals Aged \geq 10 Years. *Drugs* 2018;78(2):257-68. DOI: 10.1007/s40265-018-0869-7
 30. Ruiz García Y, Sohn W-Y, Seib KL, Taha M-K, Vázquez JA, de Lemos APS, et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the Neisseria effect. *npj Vaccines* 2021;6(1):130. DOI: 10.1038/s41541-021-00388-3
 31. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, Arnesen O, Fredriksen JH, Halstensen A, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991;338(8775):1093-6. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91961-s
 32. Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, Hoiby EA, Nokleby H, Aaberge IS, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against Neisseria meningitidis serogroup B disease. *Vaccine* 2003;21(7-8):734-7. DOI: 10.1016/s0264-410x(02)00591-1
 33. Caron F, du Chatelet IP, Leroy JP, Ruckly C, Blanchard M, Bohic N, et al. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infect Dis* 2011;11(6):455-63. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70027-5
 34. Pfizer Announces Positive Top-Line Results from Phase 3 Trial of Pentavalent Meningococcal Vaccine Candidate (MenABCWY) in Adolescents [nettside]. New York: Pfizer [oppdatert 15.09.2022; lest 24.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-3-trial-0>
 35. GSK announces positive pivotal phase III data for 5-in-1 Meningococcal ABCWY vaccine candidate [nettside]. Brentford, Middlesex: Glaxo SmithKline (GSK) [oppdatert 14.03.23; lest 24.03.23]. Tilgjengelig fra: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-positive-pivotal-phase-iii-data-for-5-in-1-meningococcal-abcwy-vaccine-candidate/>

36. McIntosh ED, Broker M, Wassil J, Welsch JA, Borrow R. Serum bactericidal antibody assays - The role of complement in infection and immunity. *Vaccine* 2015;33(36):4414-21. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.019
37. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity. *Vaccine* 2005;23(17-18):2222-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.01.051
38. Findlow J, Balmer P, Borrow R. A review of complement sources used in serum bactericidal assays for evaluating immune responses to meningococcal ACWY conjugate vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(10):2491-500. DOI: 10.1080/21645515.2019.1593082
39. Assesment Report for Menveo. London: European Medicines Agency; 2012. Procedure No. EMEA/H/C/001095. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/menveo-epar-public-assessment-report_en.pdf
40. Assesment report: Nimenrix. London: European Medicines Agency; 2012. EMEA/H/C/002226. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nimenrix-epar-public-assessment-report_en.pdf
41. Vedlegg 1: preparatomtale. European Medicines Agency Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menveo-epar-product-information_no.pdf
42. Assessment report: MenQuadfi. Agency EM; 2020. Procedure No. EMEA/H/C/005084/0000. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/menquadfi-epar-public-assessment-report_en.pdf
43. Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, Bai X, et al. Impact of an adolescent meningococcal ACWY immunisation programme to control a national outbreak of group W meningococcal disease in England: a national surveillance and modelling study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(2):96-105. DOI: 10.1016/s2352-4642(21)00335-7
44. Vaksinasjonsveilederen. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/intervaller-mellom-vaksinedoser/?term=&h=1#intervaller-mellom-forskjellige-vaksiner>
45. Immunization, Vaccines and Biologicals - Meningococcal meningitis [nettside]. World Health organization [lest 24.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/meningitis>
46. Smittevernveilederen [nettdokument]. Folkehelseinstituttet [oppdatert 13.02.2023; lest 24.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/>
47. Norsk telegrambyrå. Hjernehinnebetennelse: Gratis vaksine til noen fåOslo: Aftenposten [oppdatert 23.03.2016; lest 24.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.aftenposten.no/foreldreliv/i/qLOR31/hjernehinnebetennelse-gratis-vaksine-til-noen-faa>
48. Dommerud T, Braathen F. Russen i Oslo og Buskerud får gratis vaksine mot smittsom hjernehinnebetennelse. Det får ikke russen i Akershus.Oslo: Aftenposten [oppdatert 04.02.2018; lest 24.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.aftenposten.no/norge/i/4dz6w9/russen-i-oslo-og-buskerud-faar-gratis-vaksine-mot-smittsom-hjernehinnebetennelse-det-faar-ikke-russen-i-akershus>

49. Five ML. Sykdommen kan være dødelig – likevel får ikke alle vaksinen gratisOslo: tv2.no [oppdatert 17.11.2022; lest 24.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.tv2.no/nyheter/innenriks/sykdommen-kan-vaere-dodelig-likevel-far-ikke-alle-vaksinen-gratis/15272031/>
50. 225 kommuner tilbyr ikke gratis vaksiner av ungdom mot hjernehinnebetennelse [Nettside]. Oslo: Landsforeningen for hjerte- og lungesyke [lest 22.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.lhl.no/kampanje/vaksinering-av-ungdom-mot-smittsom-hjernehinnebetennelse/>
51. Lam V, LHL. Personlig meddelelse. 9.6.2023.
52. Trogstad L, Ung G, Hagerup-Jenssen M, Cappelen I, Haugen IL, Feiring B. The Norwegian immunisation register--SYSVAK. *Euro Surveill* 2012;17(16).
53. Martínón-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karahagopian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, et al. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health* 2022;116(2):85-98. DOI: 10.1080/20477724.2021.1972663
54. Recommended immunization schedules: Canadian Immunization Guide [nettside]. Government of Canada [oppdatert 28.02.2023; lest 28.04.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-13-recommended-immunization-schedules.html#p1c12a2>
55. Child and Adolescent Immunization Schedule by Age [nettside]. Centers for Disease Control and Prevention [oppdatert 27.04.2023; lest 28.04.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>
56. National Immunisation Program schedule [nettside]. Australian Government [oppdatert 01.03.2023; lest 28.04.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.health.gov.au/resources/publications/national-immunisation-program-schedule?language=en>
57. Slik oppsummerer vi forskning [nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet [lest 24.03.23]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/metodeboka/>
58. AMSTAR 2 – The new and improved AMSTAR. Ottawa: amstar.ca; 2023.
59. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008
60. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
61. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM, et al. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021;73(3):e609-e19. DOI: 10.1093/cid/ciaa1733
62. Huston J, Galicia K, Egelund EF. MenQuadfi (MenACWY-TT): A New Vaccine for Meningococcal Serogroups ACWY. *Ann Pharmacother* 2022;56(6):727-35. DOI: 10.1177/10600280211039873

63. Conti A, Broglia G, Sacchi C, Risi F, Barone-Adesi F, Panella M. Efficacy and Safety of Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2023;11(1). DOI: 10.3390/vaccines11010178
64. Gidengil C, Goetz MB, Maglione M, Newberry SJ, Chen P, O'Hollaren K, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. I: Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021.
65. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W, et al. Effectiveness and Duration of Protection of One Dose of a Meningococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics* 2017;139(2). DOI: 10.1542/peds.2016-2193
66. Chang LJ, Hedrick J, Christensen S, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS. A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. *Vaccine* 2020;38(19):3560-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.03.017
67. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):e1-10. DOI: 10.1086/599117
68. Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, Christensen S, Jordanov E, Dhingra MS. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2-9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(10):955-60. DOI: 10.1097/inf.0000000000002832
69. Bona G, Castiglia P, Zoppi G, de Martino M, Tasciotti A, D'Agostino D, et al. Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers. *Vaccine* 2016;34(29):3363-70. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.05.009
70. Borja-Tabora CFC, Peyrani P, Webber C, Van der Wielen M, Cheuvart B, De Schrevel N, et al. A phase 2b/3b MenACWY-TT study of long-term antibody persistence after primary vaccination and immunogenicity and safety of a booster dose in individuals aged 11 through 55 years. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):426. DOI: 10.1186/s12879-020-05104-5
71. Quiambao B, Peyrani P, Li P, Cutler MW, Van Der Wielen M, Perez JL, et al. Efficacy and safety of a booster dose of the meningococcal A, C, W, Y-tetanus toxoid conjugate vaccine administered 10 years after primary vaccination and long-term persistence of tetanus toxoid conjugate or polysaccharide vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2020;16(6):1272-9. DOI: 10.1080/21645515.2020.1744363
72. Carr JP, MacLennan JM, Plested E, Bratcher HB, Harrison OB, Aley PK, et al. Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(12):1649.e1-e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.07.004
73. Kemmeren JM, van Balveren L, Kant A, de Melker H. Tolerability of MenACWY-TT vaccination in adolescents in the Netherlands; a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2021;21(1):1752. DOI: 10.1186/s12889-021-11767-9
74. Im JH, Woo H, Ha BM, Lee J-S, Chung M-H, Jung J. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-

- CRM, in the Korean Armed Forces. *Vaccine* 2020;38(4):730-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.015>
75. Ohm M, Hahné SJM, van der Ende A, Sanders EAM, Berbers GAM, Ruijs WLM, et al. Vaccine Impact and Effectiveness of Meningococcal Serogroup ACWY Conjugate Vaccine Implementation in the Netherlands: A Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2022;74(12):2173-80. DOI: 10.1093/cid/ciab791
 76. Borja-Tabora CF, Montalban C, Memish ZA, Boutriau D, Kolhe D, Miller JM, et al. Long-term immunogenicity and safety after a single dose of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: 5-year follow-up of an open, randomized trial. *BMC Infect Dis* 2015;15:409. DOI: 10.1186/s12879-015-1138-y
 77. Åpent og rettferdig - prioriteringer i helsetjenesten. Oslo: Statens forvaltningstjeneste; 2014. NOU 2014:12.
 78. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste. 2016. Meld. St. 34 (2015-2016). Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/no/pdfs/stm201520160034000dddpdfs.pdf>
 79. Det viktigste først. Prinsipper for prioritering i den kommunale helse-og omsorgstjenesten og for offentlig finansierte tannhelsetjenester Oslo: Statens forvaltningstjeneste; 2018. NOU 2018:16. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/013aba8272d3412794ff7c78deb83e77/no/pdfs/nou201820180016000dddpdfs.pdf>
 80. Helse- og omsorgsdepartementet. På ramme alvor. Alvorlighet og prioritering. Oslo: 2015. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/d5da48ca5d1a4b128c72fc5daa3b4fd8/paa_ramme_alvor.pdf
 81. Watle SV, Naess LM, Tunheim G, Caugant DA, Wisloff T. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of Norwegian teenagers with a quadrivalent ACWY conjugate vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(8):2777-87. DOI: 10.1080/21645515.2021.1880209
 82. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%202018.10.2021.pdf>
 83. Krueger RA, Casey MA. Focus Groups: A Practical Guide for Applied Research: SAGE Publications; 2014.
 84. Forskrift om kommunens helsefremmende og forebyggende arbeid i helsestasjons- og skolehelsetjenesten. FOR-2018-10-19-1584. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2018-10-19-1584>
 85. Pasient- og brukerrettighetsloven § 4-4. Samtykke på vegne av barn. Lovtekst med kommentar [Nettside]. Helsedirektoratet [oppdatert 02.01.2023; lest 21.04.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/pasient-og-brukerrettighetsloven-med-kommentarer/samtykke-til-helsehjelp/samtykke-pa-vegne-av-barn>
 86. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63. Sist endret i: LOV-2022-12-16-92. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63?q=pasient-%20og%20brukerrettighetsloven>

87. Lov om erstatning ved pasientskader mv. (pasientskadeloven). LOV-2001-06-15-53. Sist endret i: LOV-2020-12-04-134. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2001-06-15-53?q=pasientskadeloven>
88. Statistisk sentralbyrå [nettside]. Oslo: ssb.no [lest 22.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/>
89. Høg oppslutning om barnevaksinasjonsprogrammet [nettside]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 24.04.2023; lest 05.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2023/hog-oppslutning-om--barnevaksinasjonsprogrammet/>
90. Statens legemiddelverk. Retningsgivende notat om dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av vaksiner. 2019. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningsgivende%20notat%201062019.pdf>
91. Håndtering av enhetspriser for legemidler og prinsipper for rutiner for prisinformasjon. HELSE NORD RHF HM-NR, HELSE VEST RHF og HELSE SØR-ØST RHF; 2018. Rapport. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/8b97e07e9e6b4b4eac4313fec873e830/rapport-handtering-av-enhetspriser.pdf>
92. MSIS-statistikk [nettside]. msis.no [lest 23.06.23]. Tilgjengelig fra: <https://msis.no/>
93. Serra L, Webber C, Burman C, Buetti P, Gorruso M, Mather S. Clinical trial and postmarketing safety experience with MenACWY-TT, a meningococcal group A, C, W, and Y tetanus conjugate vaccine. *Vaccine* 2022;40(49):7014-21. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.09.077
94. Quiambao BP, Bavdekar A, Dubey AP, Jain H, Kolhe D, Bianco V, et al. Antibody persistence up to 5 y after vaccination with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(3):636-44. DOI: 10.1080/21645515.2016.1248009
95. Christensen H, Al-Janabi H, Levy P, Postma MJ, Bloom DE, Landa P, et al. Economic evaluation of meningococcal vaccines: considerations for the future. *The European Journal of Health Economics* 2020;21(2):297-309. DOI: 10.1007/s10198-019-01129-z
96. Stawasz A, Huang L, Kirby P, Bloom D. Health Technology Assessment for Vaccines Against Rare, Severe Infections: Properly Accounting for Serogroup B Meningococcal Vaccination's Full Social and Economic Benefits. *Front Public Health* 2020;8:261. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00261
97. Surveillance Atlas of Infectious Diseases: European Centre for Disease Prevention and Control [oppdatert 28.04.2023; lest 11.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
98. Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis* 2008;197(5):737-43. DOI: 10.1086/527401
99. Om SYSVAK [Nettside]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 06.01.2023; lest 13.04.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/sysvak/om-sysvak/>
100. Hansen BT, Labberton AS, Kour P, Kraft KB. Coverage of primary and booster vaccination against COVID-19 by socioeconomic level: A nationwide cross-sectional registry study. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(1):2188857. DOI: 10.1080/21645515.2023.2188857

101. Kraft KB, Godoy AA, Vinjerui KH, Kour P, Kjollesdal MKR, Indseth T. COVID-19 vaccination coverage by immigrant background. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2022;141(2). DOI: 10.4045/tidsskr.21.0799
102. Kluwer B, Margrethe Rydland K, Nybru Gleditsch R, Mamelund SE, Laake I. Social and demographic patterns of influenza vaccination coverage in Norway, influenza seasons 2014/15 to 2020/21. *Vaccine* 2023;41(6):1239-46. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.01.013
103. Baxter R, Baine Y, Kolhe D, Baccharini CI, Miller JM, Van der Wielen M. Five-year Antibody Persistence and Booster Response to a Single Dose of Meningococcal A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Adolescents and Young Adults: An Open, Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(11):1236-43. DOI: 10.1097/INF.0000000000000866
104. Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, Izu A, Odrlic T, Dull PM. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(4):e170-7. DOI: 10.1097/INF.0b013e318279ac38
105. Statistikk for barnevaksinasjonOslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 24.04.2023; lest 28.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/va/sysvak/barnevaksinasjon---statistikk/>
106. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 2001;10(7):621-35. DOI: 10.1023/a:1013171831202
107. Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. *J Pediatr* 2009;155(1):21-5, 5 e1-5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.01.040
108. Innsatsstyrt finansiering (ISF) og DRG-systemetOslo: Helsedirektoratet [lest 22.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering>
109. De Wals P, Zhou Z. Cost-effectiveness Comparison of Monovalent C Versus Quadrivalent ACWY Meningococcal Conjugate Vaccination in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(7):e203-e7. DOI: 10.1097/INF.0000000000001512
110. Statens legemiddelverkOslo: legemiddelverket.no [lest 23.06.23]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/>
111. Principles for priority setting in health care. Norwegian Ministry of Health and Care Services; 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/en-gb/pdfs/stm201520160034000engpdfs.pdf>

Vedlegg

Vedlegg 1. Søkestrategi

Database: Pubmed – systematic reviews or meta-analysis

Dato: 13.01.2023

Antall treff: 11

```
((("meningitis"[MeSH Major Topic] OR ("menacwy"[Supplementary Concept] OR "menacwy"[All Fields] OR "menacwy"[All Fields]) OR ("meningococcal"[All Fields] OR "meningococcic"[All Fields]) AND ("conjugable"[All Fields] OR "conjugal"[All Fields] OR "conjugally"[All Fields] OR "conjugant"[All Fields] OR "conjugants"[All Fields] OR "conjugate"[All Fields] OR "conjugate s"[All Fields] OR "conjugated"[All Fields] OR "conjugates"[All Fields] OR "conjugating"[All Fields] OR "conjugation"[All Fields] OR "conjugational"[All Fields] OR "conjugations"[All Fields] OR "conjugative"[All Fields] OR "conjugatively"[All Fields]) AND "ACWY"[All Fields])) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccin*"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2020:3000/12/12[pdat]))
```

Database: Epistimonikos – systematic reviews

(title:(Meningococcal Conjugate ACWY Vaccin*) OR abstract:(Meningococcal Conjugate ACWY Vaccin*))

Dato: 13.01.2023

Antall treff: 36 hits

Database: Cochrane Library

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/mesh>

Dato: 13.01.2023

Antall treff: 0

Database: Pubmed – clinical trials

(MenACWY*) AND (Therapy/Broad[filter])

Dato: 13.01.2023

Antall treff: 60

Database: Epistimonikos – clinical trials

Meningococcal ACWY Vaccin*

Dato: 13.01.2023

Antall treff: 217 hits

Vedlegg 2. Ekskluderte studier

Studie	Eksklusjonsgrunn
Áñez, G., et al. (2020). "Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: a Phase III randomized study." <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> 16(6): 1292-1298.	Feil intervensjon – booster vaksine
Afolabi MO, Ishola D, Manno D, Keshinro B, Bockstal V, Rogers B, et al. Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2022;22(1):110-22.	Feil vaksine
Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, Christensen S, Jordanov E, Dhingra MS. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2-9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2020;39(10):955-60.	Feil populasjon
Badahdah AM, Bakarman MA, Khatami A, Tashani M, Barasheed O, Alfelali M, et al. Meningococcal and pneumococcal carriage in Hajj pilgrims: findings of a randomized controlled trial. <i>J Travel Med</i> 2020;27(4).	Feil populasjon
Becerra-Culqui TA, Sy LS, Ackerson BK, Slezak JM, Luo Y, Fischetti CA, et al. Safety of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in infants and toddlers 2 to 23-months old. <i>Vaccine</i> 2020;38(2):228-34	Feil populasjon (alder)
Beck E, Klint J, Garcia S, Abbing V, Abitbol V, Akerborg O, et al. Modelling the impact of 4CMenB and MenACWY meningococcal combined vaccination strategies including potential 4CMenB cross-protection: An application to England. <i>Vaccine</i> 2020;38(47):7558-68.	Feil studiedesign, modellingsstudie
Beran, J., et al. (2021). "Immunogenicity and Safety of Investigational MenABCWY Vaccine and of 4CMenB and MenACWY Vaccines Administered Concomitantly or Alone: a Phase 2 Randomized Study of Adolescents and Young Adults." <i>mSphere</i> 6(6): e0055321.	Fase II studie av MenaABCWY
Chang, L. J., et al. (2020). "A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States." <i>Vaccine</i> 38(19): 3560-3569.	Included in Conti 2023
Christensen H, Al-Janabi H, Levy P, Postma MJ, Bloom DE, Landa P, et al. Economic evaluation of meningococcal vaccines: considerations for the future. <i>The European Journal of Health Economics</i> 2020;21(2):297-309	Feil studiedesign, helseøkonomisk modellering
Deghmane AE, Taha MK. Changes in Invasive <i>Neisseria meningitidis</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> Infections in France during the COVID-19 Pandemic. <i>Microorganisms</i> 2022;10(5).	Feil studiedesign, bakgrunnsartikkel
Dhingra, M. S., et al. (2020). "Immunogenicity, safety and inter-lot consistency of a meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: A Phase III randomized study." <i>Vaccine</i> 38(33): 5194-5201.	Feil comparator
Dhingra MS, Namazova-Baranova L, Arredondo-Garcia JL, Kim KH, Limkittikul K, Jantarabenjakul W, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine administered concomitantly with other paediatric vaccines in toddlers: a phase III randomised study. <i>Epidemiology and infection</i> 2021;149:e90	Feil populasjon (alder)
Díez-Domingo J, Tinoco JC, Poder A, Dinleyici EC, Nell H, Salamanca de la Cueva I, et al. Immunological non-inferiority of a new fully liquid presentation of the MenACWY-CRM vaccine to the licensed vaccine: results from a randomized, controlled, observer-blind study in adolescents and young adults. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> 2022;18(1):1-9	Feil studiedesign, bakgrunnsartikkel
Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Sterrett N, Markowitz LE, Williams CL, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2019. <i>MMWR Morbidity and mortality weekly report</i> 2020;69(33):1109-16	Feil intervensjon. Vaksinedekning.

Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2021;397(10282):1351-62.	Feil vaksine
GlaxoSmithKline B. A Phase I/II, randomised, controlled study to assess the safety, effectiveness and immune response of meningococcal combined ABCWY vaccine when administered to healthy adults (Phase I) and to healthy adolescents and adults (Phase II). <i>EU Clinical Trials Register</i> 2020	Protokoll - ingen resultater publisert enda
GlaxoSmithKline B. A phase III, randomized, controlled, observer-blind study to demonstrate effectiveness, immunogenicity and safety of GSK's meningococcal Group B and combined ABCWY vaccines when administered to healthy adolescents and young adults.. <i>EU Clinical Trials Register</i> 2020.	Protokoll - ingen resultater publisert enda
GlaxoSmithKline Biologicals SA. A Phase IIIB, randomized, observer-blind, multicenter study to assess the safety and immunogenicity of GSK's meningococcal group B vaccine when administered concomitantly with GSK's meningococcal MenACWY conjugate vaccine to healthy subjects of 16-18 years of age. <i>EU Clinical Trials Register</i> 2020	Protokoll - ingen resultater publisert enda
GlaxoSmithKline Biologics SA. A phase IIIB, randomized, controlled, observer-blind study to evaluate safety and immunogenicity of GSK's meningococcal ABCWY vaccine when administered in healthy adolescents and adults, previously primed with meningococcal ACWY vaccine. <i>EU Clinical Trials Register</i> 2021	Protokoll - ingen resultater publisert enda
GlaxoSmithKline SA. A Phase II, randomized, partially blinded study to assess the safety, tolerability and immunogenicity of meningococcal combined ABCWY vaccine when administered to healthy infants. <i>EU Clinical Trials Register</i> 2021	Protokoll - ingen resultater publisert enda
Huang L, Snedecor SJ, Balmer P, Srivastava A. Potential public health impact of a <i>Neisseria meningitidis</i> A, B, C, W, and Y pentavalent vaccine in the United States. <i>Postgrad Med</i> 2022;134(4):341-8	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Ishola D, Manno D, Afolabi MO, Keshinro B, Bockstal V, Rogers B, et al. Safety and long-term immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Sierra Leone: a combined open-label, non-randomised stage 1, and a randomised, double-blind, controlled stage 2 trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2022;22(1):97-109	Feil vaksine
Knuf M, Rämert M, Breinholt Stærke N, Bertrand-Gerentes I, Thollot Y, B'Chir S, et al. Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACYW-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate meningococcal vaccine in healthy meningococcal vaccine-naïve toddlers: A randomised, controlled trial. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2022;18(5):2052657	Feil populasjon (alder)
Martinón-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karahagopian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, et al. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. <i>Pathog Glob Health</i> 2022;116(2):85-98	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
McMillan M, Bednarz J, Leong LEX, Lawrence A, Marshall HS. Impact of COVID-19 Containment Strategies and Meningococcal Conjugate ACWY Vaccination on Meningococcal Carriage in Adolescents. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> 2022	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Miellet WR, Mariman R, Pluister G, de Jong LJ, Grift I, Wijkstra S, et al. Detection of <i>Neisseria meningitidis</i> in saliva and oropharyngeal samples from college students. <i>Sci Rep</i> 2021;11(1):23138	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Mo Y, Li Y, Liu G, Chen J, Wei D, Wu J, et al. A phase II, single-center, randomized, double-blind, parallel control clinical study evaluating the immunogenicity and safety of a two-dose schedule of serogroups ACYW meningococcal polysaccharide conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> 2022;40(47):6785-94.	Feil populasjon (alder)
Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-	Feil vaksine

BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 2021;398(10318):2258-76	
National Institute for Public H, the E. 'Primary and booster meningococcal vaccination in Dutch elderly: study to investigate the immune response and determine functional antibodies after the tetravalent MenACWY-TT conjugate vaccine in the elderly population'. EU Clinical Trials Register 2020	Feil populasjon (alder)
Peterson J, Drahan D, Czajka H, Maguire J, Pregaldien JL, O'Neill R, et al. Pentavalent meningococcal (MENABCWY) vaccine is safe and well tolerated with immunogenicity noninferior to coadministered menb-FHBP and menacwy-CRM in a phase 2 study of healthy adolescents and young adults. Open Forum Infect Dis 2020;7(SUPPL 1):S25-None	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Pingali C, Yankey D, Elam-Evans LD, Markowitz LE, Williams CL, Fredua B, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2020. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2021;70(35):1183-90	Feil intervesjon. Vaksinedekning.
Sanofi P. Immunogenicity and Safety Study of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Versus Nimenrix®, and When Administered Alone or Concomitantly with 9vHPV and Tdap-IPV Vaccines in Healthy Adolescents. EU Clinical Trials Register 2021.	Protokoll - ingen resultater publisert enda
Sanofi Pasteur I. Immunogenicity and Safety Study of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Administered Concomitantly with Routine Pediatric Vaccines in Healthy Infants and Toddlers. EU Clinical Trials Register 2020	Protokoll - ingen resultater publisert enda
Sanofi Pasteur I. Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Adolescents and Adults. EU Clinical Trials Register 2020	Protokoll - ingen resultater publisert enda
Sanofi Pasteur I. Safety and Immunogenicity of a 3-Dose Schedule of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine when Administered Concomitantly with Routine Pediatric Vaccines in Healthy Infants and Toddlers. EU Clinical Trials Register 2020	Protokoll - ingen resultater publisert enda
Sanofi Pasteur I. Immunogenicity and Safety of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Adults, Adolescents, and Children in India and Healthy Adolescents and Children in the Republic of South Africa. EU Clinical Trials Register 2020.	Protokoll - ingen resultater publisert enda
Serra LC, York LJ, Balmer P, Webber C. Meningococcal Group A, C, W, and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine: A Review of Clinical Data in Adolescents. J Adolesc Health 2018;63(3):269-79	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Si S, Zomer E, Fletcher S, Lee J, Liew D. Cost-effectiveness of meningococcal polysaccharide serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in Australian adolescents. Vaccine 2019;37(35):5009-15	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Subbarao S, Campbell H, Ribeiro S, Clark SA, Lucidarme J, Ramsay M, et al. Invasive Meningococcal Disease, 2011-2020, and Impact of the COVID-19 Pandemic, England. Emerging infectious diseases 2021;27(9).	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Taha MK, Weil-Olivier C, Bouée S, Emery C, Nachbaur G, Pribil C, et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. Human vaccines & immunotherapeutics 2021;17(6):1-9	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Tapia MD, Sow SO, Mbaye KD, Thiongane A, Ndiaye BP, Ndour CT, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in children in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2020;20(6):719-30	Feil vaksine
Tapia MD, Sow SO, Naficy A, Diallo F, Haidara FC, Chaudhari A, et al. Meningococcal Serogroup ACWYX Conjugate Vaccine in Malian Toddlers. N Engl J Med 2021;384(22):2115-23	Feil populasjon (alder)
van der Vliet D, Vesikari T, Sandner B, Martínón-Torres F, Muzsay G, Forsten A, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-	Feil populasjon (alder)

naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. <i>Epidemiology and infection</i> 2021;149:e50	
Vandermeulen C, Leroux-Roels I, Vandeleur J, Staniscia T, Girard G, Ferguson M, et al. A new fully liquid presentation of MenACWY-CRM conjugate vaccine: Results from a multicentre, randomised, controlled, observer-blind study. <i>Vaccine</i> 2021;39(45):6628-36	Feil populasjon (alder)
Vesikari T, Brzostek J, Ahonen A, Paassilta M, Majda-Stanislawski E, Szenborn L, et al. Immunogenicity and safety of different schedules of the meningococcal ABCWY vaccine, with assessment of long-term antibody persistence and booster responses - results from two phase 2b randomized trials in adolescents. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> 2021;17(11):1-12	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel
Widdershoven V, Reijs RP, Verhaegh-Haasnoot A, Ruiters RAC, Hoebe C. Psychosocial and organizational barriers and facilitators of meningococcal vaccination (MenACWY) acceptance among adolescents and parents during the Covid-19 pandemic: a cross-sectional survey. <i>BMC infectious diseases</i> 2022;22(1):507	Feil studiedesign - bakgrunnsartikkel

Vedlegg 3. GRADE vurderinger

Author(s): Conti 2023

Question: Meningococcal conjugate ACWY vaccine (MenACWY-TT) compared to Meningococcal conjugate ACWY vaccine (MenACWY-CRM) for Serum bactericidal activity (SBA)

Bibliography: Conti, A., et al. (2023). "Efficacy and Safety of Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis." Vaccines (Basel) 11(1).

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Meningococcal conjugate ACWY vaccine (MenACWY-TT)	Meningococcal conjugate ACWY vaccine (MenACWY-CRM)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
SBA – all serogroups (follow-up: median 30 days)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	400 7/42 14 (95.1%)	3519/4 231 (83.2%)	RR 1.12 (1.05 to 1.19)	100 more per 1000 (from 42 more to 158 more)	⊕⊕ ⊕⊕ High	CRITICAL
SBA serogroup A (follow-up: median 30 days)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	950/ 105 2 (90.3%)	866/10 57 (81.9%)	RR 1.09 (1.04 to 1.15)	74 more per 1000 (from 33 more to 123 more)	⊕⊕ ⊕⊕ High	CRITICAL
SBA serogroup C												
3	randomised trials	not serious	serious	not serious	not serious	none	102 7/10 54 (97.4%)	779/10 58 (73.6%)	RR 1.23 (0.99 to 1.54)	169 more per 1000 (from 7 fewer to 398 more)	⊕⊕ ⊕ ○ Moderate	CRITICAL
SBA serogroup W (follow-up: median 30 days)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	100 2/10 54 (95.1%)	923/10 58 (87.2%)	RR 1.09 (1.07 to 1.12)	79 more per 1000 (from 61 more to 105 more)	⊕⊕ ⊕⊕ High	CRITICAL
SBA serogroup Y (follow-up: median 30 days)												

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	102/1054 (97.5%)	951/1058 (89.9%)	RR 1.09 (1.06 to 1.11)	81 more per 1000 (from 54 more to 99 more)	⊕⊕ ⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	--	------------------	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Author(s): McMillan 2021

Question: Meningococcal conjugate ACWY vaccine compared to Placebo for Meningococcal carriage

Bibliography: McMillan, M., et al. (2021). "Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Infect Dis 73(3): e609-e619.

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Meningococcal conjugate ACWY vaccine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
New outcome												
									not estimable		-	
Carriage												
8	observational studies	serious	not serious	not serious	not serious	none			RR 0.88 (0.66 to 1.18)	1 fewer per 1000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderate	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Author(s): McMillan

Question: Meningococcal conjugate ACWY vaccine compared to Placebo for Invasive meningococcal disease

Bibliography: McMillan, M., et al. (2021). "Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Infect Dis 73(3): e609-e619.

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Meningococcal conjugate ACWY vaccine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Invasive meningococcal disease												
1	observational studies	serious	not serious	serious	not serious	none	36 cases 145 controls	-	OR 0.31 (0.20 to 0.49)	-	⊕⊕ ○ ○ Low	CRITICAL

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Vedlegg 4. Variabler til helseøkonomisk analyse basert på Watle et al., 2021 (81)

Variabel	Basis scenario	Intervall 95 % KI	Referanse
Epidemiologi – meningokokksykdom og følgetilstander			
Årlige tilfeller per 100,000 (15-17-åringer)	0,98	0,65 – 1,37 ^a	(92;99)
Årlige tilfeller per 100,000 (18-19-åringer) ^b	2,79	1,81 – 3,43 ^a	(92;99)
Årlige tilfeller per 100,000 (20-23 -åringer) ^b	0,46	0,28 – 0,59 ^a	(92;99)
Mortalitet (%)	8,3	7,5 – 9,1	(14)
Amputasjon (%)	3,0	1,5 – 6,1 ^c	(15)
Hudarr (%)	4,7	1,3 – 16,9 ^c	(15)
Hørselshemming (%)	6,5	3,2 – 13,4 ^c	(15)
Kramper (%)	2,0	0,3 – 15,3 ^c	(15)
Vaksine – beskyttelse og dekning			
Vaksineeffekt (%)	73	71 - 76	(67)
Varighet av beskyttelse (år)	5		(92;103;104)
Dekning «Dagens ordning» (%)	48		Tilpasset fra (99)
Dekning «Program» strategier (%)	90	80 – 95 ^d	(105)
QALY – vekting og varighet			
Generell befolkning (QALY)			(106)
Sykehusopphold (QALY)	0,95	0,94 – 0,96	(107)
Følgetilstander (QALY)	0,84	0,73 – 0,90	(107)
Varighet av sykehusopphold (dager)	10	2,7 – 17,3 ^e	(107)
Kostnader			
Sykehusopphold meningitt (NOK)	107 789	8 982 – 13 473 ^f	(108)

Sykehusopphold sepsis > 18 år (NOK)	99 878	8 323 – 12 485 ^f	(108)
Sykehusopphold sepsis < 18 år (NOK)	144 499	12 042 – 18 062 ^f	(108)
Sykehusopphold respirator og annen ventilasjonsstøtte (NOK)	327 840	27 320 – 40 980 ^f	(108)
Amputasjon, per livstid (NOK)	1 009 056	84 088 – 126 132 ^f	(109)
Hudarr, per livstid (NOK)	46 906	3 909 – 5 863 ^f	(109)
Hørselshemming, per livstid (NOK)	579 341	48 279 – 72 418 ^f	(109)
Kramper, per livstid (NOK)	10 738 550	838 949 – 1 398 249 ^f	(109)
Vaksinepris (NOK)	392		(110)
Vaksinerabatt ved tilbud om vaksine i program (%)	50	25 – 75 ^g	Antagelse basert på tidligere anskaffelser til program i Norge
Tid brukt per vaksinasjon (timer)	0,16	0,08 – 0,24 ^h	Estimat fra tre ulike kommuner i Norge
Andre administrative kostnader ved vaksinasjon (NOK)	8,6	0,4 – 1,7 ⁱ	Estimat fra to ulike kommuner i Norge
Timelønn, lege (NOK)	385,9		(88)
Timelønn, helsesykepleier (NOK)	258,2		(88)
Antall nærkontakter ved ett tilfelle av meningokokksykdom	17,04	3,20 – 42,23	Estimat basert på 146 rapporterte tilfeller i Norge
Tid brukt til smittesporing (timer)	116,2	67,5 – 200 ^j	Basert på antagelse fra kommuneleger i Norge
En dose antibiotika til nærkontakt ved ett tilfelle av meningokokksykdom (NOK)	5,8		(110)
Andre antagelser			
Diskonteringsrate (%)	4, 3 og 2 avhengig av tid (0 for helseeffekter i scenario-analyser)		(82)
Sykehusinnleggelses, meningitt (%)^k	65	63 - 67	(16)
Sykehusinnleggelses, sepsis (%)	35	33 - 37	(16)

Andel av sykehusinnleggelser for meningitt med behov for respiratorbehandling (%)	1,0	0,5 – 2,0	Antagelser fra spesialist i infeksjonsmedisin
Andel av sykehusinnleggelser for sepsis med behov for respiratorbehandling (%)	25	20 - 30	Antagelser fra spesialist i infeksjonsmedisin
Maksimal terskel for kostnadseffektivitet (NOK per QALY)	825 000		(77;111)

KI – konfidensintervall; QALY – quality-adjusted life year

^a Det lave estimatet er beregnet fra gjennomsnitt i årene 2013-2017, det høye estimatet er beregnet fra gjennomsnitt i årene 2008-2012.

^b Årlig insidens justert i henhold til vaksinasjonsdekning for meningokokk ACWY-vaksine

^c De laveste og høyeste estimatene er basert på henholdsvis den laveste og høyeste rapporterte insidensen i artikkelen til Olbrich et al

^d Antagelser basert på erfaringer fra vaksinasjonsdekning for andre vaksiner gitt i barnevaksinasjonsprogrammet

^e 95 % konfidensintervall er basert på beregninger av variasjonsbredden i kvartiler som oppgitt i artikkelen til Carroll et al.

^f Antatt +/- 20 % for kostnader som kun er rapportert som gjennomsnitt

^g Antagelser basert på tidligere vaksineanbud i Norge

^h Estimerer fra tre ulike kommuner i Norge, der den laveste verdien er den laveste som ble rapportert, gjennomsnittsverdien er medianen som ble rapportert og maksimum er den høyeste rapportert verdien

ⁱ Estimat fra to ulike kommuner i Norway, variasjon satt til +/- 50 %

^j Øvre og nedre estimat er basert på antagelser fra to kommuneleger i Norge. Midtpunktet er kalkulert basert på endepunktene, med antagelse om log-normal distribusjon

^k Innlemmet i modellen som 100 % minus andelen med sepsis for å unngå at summen av to sannsynligheter blir over 100 %

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2023
Postboks 222 Skøyen
0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
www.fhi.no