

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Robert Koch-Institut
Förderkennzeichen:	01VSF18017
Akronym:	AMSeC
Projekttitel:	Auffrischimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe C: Abschätzung der Effekte auf Krankheitslast und Kosten im deutschen Gesundheitssystem
Autoren:	Matas Griskaitis, Viktoria Schönfeld, Felix Günther, Ulrich Reinacher, Thomas Harder, Ole Wichmann
Förderzeitraum:	1. Februar 2019 – 31. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	2
II.	Abbildungsverzeichnis.....	3
III.	Tabellenverzeichnis.....	4
1.	Zusammenfassung	5
2.	Beteiligte Projektpartner	6
3.	Projektziele.....	6
4.	Projektdurchführung.....	9
5.	Methodik.....	10
6.	Projektergebnisse.....	23
7.	Diskussion der Projektergebnisse	34
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	36
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	36
10.	Literaturverzeichnis.....	37
11.	Anhang	40
12.	Anlagen.....	40

I. Abkürzungsverzeichnis

AMSeC	Auffrischimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe C
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CCR	Case-carrier ratio (Fall-Trägerschaft-Anteil)
CFR	Case-fatality ratio (Fall-Verstorbenen-Anteil)
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DTM	Dynamisches Transmissionsmodell
EQ-5D	EuroQol - 5 Dimensionen
FOI	Force of infection (Infektionsrate)
GAM	Generalized additive model (Generalisierte additive Modell)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLM	Generalized linear model (Generalisiertes lineares Modell)
Hib	Haemophilus b Konjugat-Impfstoffe
HPV	Humanes Papillomavirus
hSBA	Human complement serum bactericidal antibody assay
HUI3	Health Utilities Index Mark 3
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IMD	Invasive meningococcal disease (invasive Meningokokken-Erkrankung)
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
L-BFGS-B	Variante der Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno Optimierung
LSHTM	London School of Hygiene and Tropical Medicine
Men	Meningokokken
MenC	Meningokokken der Serogruppe C
MenACWY	Meningokokken der Serogruppen ACWY
mmCc	Monovalente Meningokokken C Konjugat-Impfstoffe
Mw	Mittelwert
NNV	Number needed to vaccinate (Anzahl der notwendigen Impfungen)
OMV-Impfstoffe	Outer membrane vesicles (auf Vesikeln der äußeren Membran basierende Impfstoffe)
PedSQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PICO-Schema	Population, Intervention, Comparator, Outcome Schema
pmACWYc	Polyvalente Meningokokken ACWY Konjugat-Impfstoffe
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
QALY	Quality-adjusted life year (qualitäts-adjustiertes Lebensjahr)

QUIPS	Quality In Prognosis Studies-Tool
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted maximum likelihood (eingeschränkte maximale Wahrscheinlichkeit Methode)
RKI	Robert Koch-Institut
rSBA	Rabbit complement serum bactericidal antibody assay
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SI-RL	Schutzimpfungsrichtlinie
SIS	Susceptible-infected-susceptible (suszeptibel-infektiös-suszeptibel)
SOS	Survive without sequelae (Überleben ohne Langzeitfolgen)
STIKO	Ständige Impfkommission
SurvNet	Surveillance-Datenbank am RKI mit offiziellen Meldedaten
SWS	Survive with sequelae (Überleben mit Langzeitfolgen)
Tdap	Tetanus-, Diphtherie- und Pertussis- (azelluläre Komponente) Impfstoff
VAS	visual analog scale (Visuelle Analogskala)
VE	Vaccine effectiveness (Impfeffektivität)

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Kompartimenten-Struktur des DTMs in einer einzelnen Altersgruppe i.	13
Abbildung 2: Geschätzte Trägerprävalenz der Serogruppen AWY, C, und Andere/B (Panel A) sowie aus Trägerprävalenz und IMD Inzidenz der Jahre 2002-2005 abgeleitete Fall-Trägerschaft-Anteil bzw. Case-carrier ratio (CCR) nach Alter und Serogruppe (Panel B).	18
Abbildung 3: Fall-Verstorbenen-Anteil bzw. case fatality ratio (CFR) unter IMD Fällen nach Alter und Serogruppe (AWY, C, und Andere/B).....	22
Abbildung 4: Flowchart der systematischen Literatursuche.	23
Abbildung 5: Geschätzte Parameter des DTM aus der Modellkalibrierung.	25
Abbildung 6: Illustration der Ergebnisse der Modellkalibrierung.....	26
Abbildung 7: Illustration der Simulationsergebnisse für drei Impfszenarien auf Ebene der Trägerschaft.....	28
Abbildung 8: Erwartete jährliche Anzahl an IMD Fällen pro Serogruppe unter verschiedenen Impfszenarien.....	29
Abbildung 9: Flow-Chart der rekrutierten Fälle für die EQ-5D Erhebung.....	30

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Impfeffektivität (VE) nach MenC-Grundimmunisierung nach Abstand zur Impfung	24
Tabelle 2: Modellbasierte Anzahl erwarteter IMD Fälle pro Serogruppe und Simulationsszenario im gesamten Simulationszeitraum von 2020-2049.....	29
Tabelle 3: Tabellarische Beschreibung der EQ-5D Stichprobe getrennt nach Fällen und Kontrollen.....	31
Tabelle 4: Lebensqualität anhand der 5 Dimensionen des EQ-5D nach Altersgruppe und Fällen/Kontrollen (N=313).....	32
Tabelle 5: Vergleich verschiedener Endpunkte pro Szenario an Auffrischungsimpfungen im Jugendalter mit dem Ausgangsszenario 1 (Primärimmunisierung ohne Auffrischungsimpfung im Jugendalter).....	34

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Meningokokken sind gramnegative Bakterien der Art *Neisseria meningitidis*. In Deutschland kommen nach der Serogruppe B am häufigsten Erkrankungen mit Serogruppe C (MenC) vor. Die Erkrankung äußert sich klinisch als Meningitis oder Sepsis und kann in kurzer Zeit zum Tod führen. Bis zu 20% der Erkrankten haben Komplikationen und z.T. lebenslange Einschränkungen. Seit 2006 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) eine Impfung mit einem konjugierten MenC-Impfstoff im Alter von 12-23 Monaten. In einigen Ländern wird eine Auffrischimpfung gegen MenC im Jugendalter empfohlen. Bei Projektbeginn existierte kein mathematisches oder gesundheitsökonomisches Modell, welches die Frage untersucht hätte, ob eine solche Auffrischimpfung auch in Deutschland eine epidemiologisch sinnvolle und ggf. kosteneffektive Maßnahme der Primärprävention darstellen könnte. Ziel des Projektes war es, ein solches Modell zu entwickeln.

Methodik: Das Projekt war in 4 Abschnitte gegliedert. Im Abschnitt 1 wurde ein systematischer Review zur Effektivität der Impfung durchgeführt. Im Abschnitt 2 wurde ein dynamisches Transmissionsmodell (DTM) entwickelt, mit dem die Krankheitslast von invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IMD) in Deutschland dargestellt werden kann und die Auswirkungen verschiedener Impfszenarien auf die Krankheitslast untersucht wurden. In Abschnitt 3 wurde eine Primärdatenerhebung zur Lebensqualität von Patientinnen nach durchgemachter invasiver Meningokokken-Erkrankung durchgeführt. In Abschnitt 4 wurden gesundheitsökonomische bzw. Nutzen-Endpunkte für die zu vergleichenden Impfszenarien untersucht.

Ergebnisse: Im systematischen Review wurden 10 Studien identifiziert, die die Effektivität der MenC-Impfung ohne/mit Auffrischimpfung untersuchten. Die Grundimmunisierung hat eine hohe Effektivität, allerdings kommt es nach einigen Jahren zu einem Abfall der bakteriziden Antikörperspiegel, welche durch Auffrischimpfung wiederhergestellt werden. Das DTM wurde auf retrospektiven Daten aus Deutschland kalibriert und verwendet, um simulationsbasiert die bevölkerungsweiten Effekte verschiedener Strategien von Auffrischungsimpfungen im Jugendalter, variierend in Bezug auf das Alter bei Auffrischungsimpfung sowie den verwendeten Impfstoff, zu quantifizieren. Dabei wurde zwischen einem monovalenten Impfstoff mit partiellem Schutz vor Trägerschaft sowie invasiver Erkrankung durch Meningokokken Serogruppe C, sowie einem polyvalenten Impfstoff mit partiellem Schutz gegen invasive Erkrankung durch Meningokokken der Serogruppen C, A, W, und Y, jedoch ohne Schutz gegen Trägerschaft unterschieden. In den Simulationen führte die Auffrischungsimpfung mit monovalentem Impfstoff zu einer starken Reduktion erwarteter Meningokokken C IMD Fälle. Durch die Schutzwirkung vor Trägerschaft resultierten auch indirekte Impfeffekte in Altersgruppen ohne zusätzliche Impfung. Auffrischungsimpfungen mit polyvalentem Impfstoff führten zu einer Reduktion der erwarteten IMD Fälle, neben Serogruppe C auch in den Serogruppen A, W, und Y. Diese Reduktion der Fälle resultierte aus einem direkten Schutz unter Geimpften, es entstanden keine indirekten Impfeffekte. In Bezug auf das Alter zeigten sich Vorteile einer früheren Auffrischungsimpfung in Lebensjahr 13 und 14 im Vergleich zu Lebensjahr 16 und 17 für die polyvalente Impfung. Aufgrund starker methodischer Limitationen, die durch die COVID-19-Pandemie bedingt waren, konnten die erhobenen Daten zur Lebensqualität nicht verwendet werden.

Diskussion: Die STIKO hat in ihrer derzeit laufenden Berichtsperiode die Erarbeitung einer Empfehlung zur Auffrischungsimpfung im Kindes- oder Jugendalter gegen Meningokokken C priorisiert. Hierbei werden wichtige Fragen zu Impfstrategie mit Hilfe des im Projekt entwickelten Modells adressiert werden. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Projektergebnisse eine hohe praktische Relevanz für die Versorgung mit Impfungen in der Gesetzlichen Krankenversicherung haben werden.

2. Beteiligte Projektpartner

Das Projekt wurde vom Robert Koch-Institut ohne Beteiligung weiterer Kooperationspartner unter Leitung von PD Dr. Ole Wichmann durchgeführt. Als fachlicher Ansprechpartner steht Dr. Thomas Harder zur Verfügung (HarderT@rki.de).

3. Projektziele

Hintergrund

Meningokokken sind gramnegative Bakterien der Art *Neisseria meningitidis*. Sie werden in verschiedene Serogruppen unterteilt (1), von denen in Deutschland bei invasiven Infektionen vorrangig die Serogruppen B und C vorkommen (2). Die Übertragung von Meningokokken erfolgt beim Husten oder Niesen als Tröpfcheninfektion. Etwa 10 % aller Gesunden weisen eine Besiedlung der Schleimhäute im Nasen-Rachenraum mit Meningokokken auf (3). Eine Besiedlung mit Meningokokken führt nur in Ausnahmefällen zu einer invasiven Erkrankung. Dringen die Erreger durch die Schleimhautbarriere, kann es bei Fehlen einer spezifischen Immunität zu einer invasiven Meningokokken-Erkrankung kommen (4). Personen mit Immundefekten, z. B. im Komplementsystem oder durch Asplenie, haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (5). Die Erkrankung äußert sich klinisch meist in Form einer Meningitis oder Sepsis. Das Krankheitsspektrum reicht von vorübergehenden asymptomatischen Bakteriämien bis hin zu foudroyanten septischen Verläufen, die innerhalb weniger Stunden zum Tod führen können (4).

Meningokokken-Erkrankungen führen bei 10 bis 20% der Betroffenen zu Komplikationen (4). Dabei kann es nach einer Meningitis zu teils lebenslang bestehenden Hirnnervenlähmungen, Hemiplegie, Krampfanfällen, Hydrozephalus, Einschränkungen des Intellekts, Lernschwierigkeiten sowie Schädigungen des Innenohrs mit resultierender Taubheit kommen. Komplikationen nach septischen Verlaufsformen reichen von begrenzten Nekrosen bis zu ausgedehnter Gangrän der Akren und Gliedmaßen, die eine Amputation des befallenen Körperteils erforderlich machen können, mit nachfolgenden schweren Behinderungen. Bei einer isolierten Meningokokken-Meningitis liegt die Letalität in Deutschland bei ca. 1%, bei einer Sepsis bei ca. 13% und bei Sepsis mit sog. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom bei ca. 33% (2).

Zur Epidemiologie invasiver Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland existieren nach Infektionsschutzgesetz gemeldete Erkrankungsdaten sowie die Daten des Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken (2). Diese zeigen, dass im Zeitraum von 2012 bis 2015 die jährliche Inzidenz bei 0,40 Erkrankungen/100.000 Einwohner lag, wobei seit 2003 eine Abnahme der Häufigkeit beobachtet wird, deren Ursache unbekannt ist. Invasive Meningokokken-Erkrankungen traten im genannten Zeitraum am häufigsten bei Kindern unter 5 Jahren auf (29,9 % der Fälle), vor allem bei Kindern unter einem Jahr (12,9 %; mittlere jährliche Inzidenz 6,1 Erkrankte/100.000 Einwohner) sowie bei 1-jährigen Kindern (7,1 %; mittlere jährliche Inzidenz 3,4). Ein zweiter, niedrigerer Erkrankungsgipfel wurde bei Jugendlichen (15–19 Jahre) beobachtet (14,3 % aller Fälle, jährliche Inzidenz 0,9 Erkrankte/100.000 Einwohner). Bei 20- bis 24-Jährigen lag die Inzidenz noch bei 0,6 und bei älteren Erwachsenen bei 0,2. Am häufigsten traten Erkrankungen durch die Serogruppe B (MenB) auf (jährlich 0,27 Erkrankte/100.000 Einwohner), gefolgt von MenC (0,08), MenW (0,02) und MenY (0,03). Die Gesamtletalität lag 2012–2015 bei 9,6 %, mit einer höheren Letalität für MenC-Erkrankungen (13,6 %) als für MenB-Erkrankungen (9,4 %) (2). In den Jahren 2015-2017 kam es, wie in einigen anderen europäischen Ländern, auch in Deutschland zu Anstiegen bei MenW- (alle Altersgruppen betroffen) und MenY-Erkrankungen (vorrangig bei Jugendlichen), jedoch auf niedrigem Niveau (6).

Die Therapie von Meningokokken-Infektionen sollte mit den Antibiotika Cefotaxim oder Ceftriaxon eingeleitet werden. Bei septischen Verlaufsformen ist zudem eine aggressive intensivmedizinische Behandlung des Kreislaufversagens entscheidend, die unverzüglich begonnen werden muss. Beim Auftreten von Komplikationen sind weitere therapeutische Maßnahmen unter intensivmedizinischen Bedingungen, wie z. B. Schocktherapie mit Volumen- und Elektrolytersatz, Therapie von Gerinnungsstörungen, Behandlung eines Hirnödems oder von epileptischen Anfällen erforderlich (4).

Seit 2006 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) eine Impfung mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff für alle Kinder im Alter von 12-23 Monaten. Sofern die Impfung nicht erfolgte, soll sie bei älteren Kindern und Jugendlichen individuell nachgeholt werden. Die Impfquoten in Deutschland sind bei Schulanfängern von 53 % im Jahr 2008 (Daten aus 10 Bundesländern) (7) auf 90 % im Jahr 2020 angestiegen (8).

Es besteht somit eine Empfehlung zur Standardimpfung aller Säuglinge, so dass in Deutschland jedes Jahr mehr als 600.000 Kinder gegen Meningokokken der Gruppe C (MenC) geimpft werden und die Frage nach einer möglichen Auffrischimpfung bzw. breiteren Abdeckung mittels ACWY-Kombinationsimpfung eine für die Bevölkerung relevante Versorgungsfrage darstellt.

Studien zeigen, dass es im Verlauf der Zeit nach einer MenC-Impfung zu einer Abnahme der Schutzwirkung (9) bzw. zu einem Abfall der bakteriziden Antikörpertiter kommt (10). Bereits vor mehreren Jahren war eine Modellierungsstudie zu dem Ergebnis gekommen, dass zumindest in Großbritannien (mit einer anderen MenC-Epidemiologie und anderem Gesundheitssystem als in Deutschland) eine Auffrischimpfung sinnvoll sein könnte (11). Seit 2014 wird in Großbritannien eine solche Auffrischimpfung für alle Jugendlichen empfohlen, wegen des dort beobachteten Anstiegs an MenW-Erkrankungen seit 2016 mit einem MenACWY-Impfstoff (12).

Vor dem Hintergrund des Fehlens einer ausgeprägten Herdenimmunität nach Einführung der MenC-Impfung im Kleinkindalter (2), den o.g. Hinweisen zum Nachlassen der Schutzwirkung der Impfung im zeitlichen Verlauf sowie angesichts des Anstiegs von MenW- und MenY-Erkrankungen könnte eine MenC- bzw. MenACWY-Impfung im Jugendalter auch in Deutschland eine epidemiologisch sinnvolle und ggf. kosteneffektive Maßnahme der Primärprävention darstellen.

Bei Projektbeginn existierte kein mathematisches Modell, welches diese Frage im deutschen Versorgungskontext untersucht hatte. Ziel des vorliegenden Projektes war es daher, ein solches Modell zu entwickeln. In das Modell sollten als relevante Inputparameter unter anderem Daten zu den Langzeitfolgen sowie zu Kosten und Lebensqualität während und nach Meningokokken-Erkrankungen eingehen, die für Deutschland bislang nicht systematisch erhoben wurden. Ein systematischer Review zur Schutzdauer der MenC- bzw. MenACWY lag ebenfalls nicht vor und sollte im Rahmen des beantragten Projekts erstmals erstellt werden. Zugleich sollte das Projekt das Ziel haben, die von der STIKO als Standardvorgehensweise beschlossene Methodik zur Durchführung von epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Modellierungen an einem konkreten Beispiel zu überprüfen.

Die STIKO entwickelt Impfeempfehlungen für Deutschland und berücksichtigt dabei nicht nur Risiko und Nutzen für das geimpfte Individuum, sondern auch für die gesamte Bevölkerung. Seit dem Jahr 2007 sind die von der STIKO empfohlenen Impfungen Grundlage für die Schutzimpfungsrichtlinie (SI-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und werden mit Aufnahme in die SI-RL zur Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Das Robert Koch-Institut (RKI) hat im Rahmen eines vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) finanzierten Projekts „Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission“ entwickelt, die 2016 von der STIKO verabschiedet wurden und die auch die AG Schutzimpfung des G-BA im Rahmen eines

externen Stellungnahmeverfahrens begrüßt hat. Ziel ist es, dass im Rahmen von gesundheitsökonomischen Analysen auch der ökonomische Effekt von Impfungen auf Basis der besten Evidenz abgeschätzt wird und – sofern es verschiedene Optionen der Implementierung bei gleicher oder verbesserter medizinischer Versorgung der Bevölkerung gibt - aus Gründen der Wirtschaftlichkeit die kosteneffektivere Option gewählt wird.

Das im Projekt entwickelte Modell sollte dazu dienen, eine zukünftige Entscheidungsfindung der STIKO zur Impfung gegen MenC bzw. MenACWY im Jugendalter in Deutschland zu unterstützen. Dabei ging es um die Identifizierung der aus medizinisch-epidemiologischer Sicht sinnvollsten Impfstrategie: Ist eine Impfung im Jugendalter sinnvoll, und falls ja, gegen welche Serotypen (MenC oder MenACWY) und in welchem Impfalter? Vor dem Hintergrund der Forderungen nach Bedarfsgerechtigkeit, Zweckmäßigkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit ist es vor der potentiellen Einführung einer Auffrischimpfung nicht nur essentiell, zu evaluieren, wie groß der epidemiologische Nutzen wäre, sondern auch diejenige Impfstrategie zu identifizieren, die im deutschen Versorgungskontext effektiv im Vergleich zu den anderen möglichen Impfstrategien ist.

Projektziele

Primäres Ziel des Projektes war es, die Effekte einer möglichen Auffrischimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe C (MenC) durch einen MenC-Monoimpfstoff oder einen MenACWY-Kombinationsimpfstoff im Jugendalter auf die konkrete Versorgungssituation in Deutschland (Krankheitslastreduktion und ökonomische Folgen) abzuschätzen, um die medizinisch effektivste und kostengünstigste Impfstrategie zu identifizieren. Die Resultate sollten die STIKO bei ihrer Entscheidungsfindung zu der Fragestellung unterstützen, ob zusätzlich zur Standard-MenC-Impfung im Alter von 12-23 Monaten eine Auffrischimpfung im Jugendalter gegen MenC oder MenACWY eingeführt werden soll.

Sekundäres Ziel des Projektes war die Pilotierung der 2016 von der STIKO-Geschäftsstelle am RKI entwickelten „Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission“.

Forschungsfragen

Mit Hilfe eines dynamischen Transmissionsmodells und einer darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen Analyse sollten folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

- 1) Wie wird sich voraussichtlich in Deutschland die Inzidenz von Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe C (MenC) nach Implementierung einer MenC- bzw. MenACWY-Impfung im Jugendalter verändern? Gibt es Unterschiede im Rückgang der Inzidenz je nach Alter bei Verabreichung der Impfung (z.B. im Alter von 12-14 vs. 15-17 Jahren)?
- 2) Wie verändert sich in Deutschland die Inzidenz von Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppen W und Y nach Implementierung einer MenACWY-Impfung im Jugendalter?
- 3) Wie viele Jugendliche müssen eine Auffrischimpfung erhalten, um in der Bevölkerung einen Krankheitsfall zu vermeiden (number needed to vaccinate; NNV)?
- 4) Wie viele EURO müssen bei einer allgemeinen Auffrischimpfung aufgewendet werden, um ein zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) zu generieren? Welches Impfalter stellt die kosteneffektivere Option dar?
- 5) Stellt das 2016 von der STIKO verabschiedete Methodenpapier zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen eine hilfreiche Unterstützung dar?

Sind einige im Methodenpapier aufgeführten Aspekte nicht oder nur schwer umsetzbar? Fehlen wesentliche Aspekte?

Primäre Arbeitshypothese:

Die MenC und/oder die MenACWY-Auffrischimpfung im Jugendalter stellt, verglichen mit dem Szenario ohne Jugendauffrischimpfung, die epidemiologisch effektivere Strategie dar, um die Krankheitslast von MenC in Deutschland zu senken.

Sekundäre Arbeitshypothesen:

Die MenC und/oder die MenACWY-Impfung im Jugendalter stellt, verglichen mit dem Szenario ohne Auffrischimpfung, die kosteneffektivere Strategie dar (gemessen in EURO/QALY), um die Krankheitslast von MenC in Deutschland zu senken.

4. Projektdurchführung

Um mit Hilfe eines dynamischen Transmissionsmodells und einer darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen bzw. Nutzen-Analyse die oben dargestellten Forschungsfragen beantworten zu können, mussten zunächst Inputdaten für das Transmissionsmodell bzw. die gesundheitsökonomische Analyse generiert werden. Anschließend konnte das Transmissionsmodell fertig gestellt werden, welches als Grundlage für die gesundheitsökonomische Evaluation diente. Die einzelnen Arbeitsschritte gliederten sich wie folgt:

- 1) Durchführung eines systematischen Reviews zur Generierung von Inputdaten zur Effektivität der Impfung:

Im Fokus dieses Projektabschnitts stand die Generierung von Evidenz zur Impfeffektivität und Dauer des Schutzes von in Deutschland verfügbaren MenC- bzw. MenACWY-Impfstoffen mit Hilfe einer systematischen Übersichtsarbeit in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Das Protokoll wurde mehrfach aktualisiert und in das International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) eingestellt (Registrierung Nr. CRD42020178773). Von insgesamt 21.068 gefundenen Referenzen wurden nach Ausschluss der Duplikate 14.499 Referenzen in Titel und Abstracts gescreent und anschließend 788 im Volltext bewertet. Es konnten insgesamt 10 Studien identifiziert und in den Review eingeschlossen werden. Das Screening und die Datenextraktion sowie die Risk-of-Bias-Bewertung wurden jeweils von zwei WissenschaftlerInnen unabhängig voneinander durchgeführt. Zudem wurde mit der Erstellung eines Manuskripts begonnen, um die Ergebnisse in einer internationalen Zeitschrift mit peer-review Verfahren zu veröffentlichen.

- 2) Entwicklung eines dynamischen Transmissionsmodells:

Auf der Basis eines bereits existierenden Modells aus England wurde das dynamische Transmissionsmodell für Deutschland entwickelt. Mit Hilfe dieses Modells ist es zum einen möglich, die Krankheitslast von invasiven Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland für unterschiedliche Altersgruppen (und durch unterschiedliche Serogruppen) darzustellen. Hierzu musste zunächst der Fall-Träger-Anteil aus externen Daten zur Trägerschaftsprävalenz in Deutschland vor Beginn der MenC Impfpflicht und durch Kombination mit Zahlen zur IMD Inzidenz in vergleichbarem Zeitraum anhand eines generalisierten additiven Regressionsmodells geschätzt werden. Die Ergebnisse wurden im Anschluss für die Kalibrierung des dynamischen Transmissionsmodells genutzt. Zum anderen wurden die vorher festgelegten, zu vergleichenden Impfszenarien in das dynamische Modell implementiert, um darzustellen, welche Auswirkungen auf die Krankheitslast durch die

verschiedenen Impfszenarien in Zukunft zu erwarten wären. Zudem wurde mit der Erstellung eines Manuskripts begonnen, um die Ergebnisse in einer internationalen Zeitschrift mit peer-review Verfahren zu veröffentlichen.

3) Primäre Datenerhebung zur Lebensqualität:

In einem Survey mit validiertem Fragebogen wurde von Fällen (Personen, die eine invasive Meningokokken-Erkrankung durchgemacht haben) und Kontrollpersonen (Personen ohne invasive Meningokokken-Erkrankung) die Lebensqualität anhand des EQ-5D erhoben. Im Januar und Februar 2020 wurden hierzu die Studienunterlagen an die entsprechenden Gesundheitsämter ausgesandt. Die Datenerhebung musste jedoch aufgrund der beginnenden COVID-19-Pandemie verkürzt werden, da durch die im Erhebungszeitraum immer stärker steigende pandemiebedingte Arbeitsbelastung kaum noch Gesundheitsämter (über die die Rekrutierung der Fälle erfolgte) dazu in der Lage waren, entsprechende Unterstützung für die Rekrutierung von IMD-Fällen in dieses Projekt zu leisten. Insgesamt wurden 100 Fälle und 213 Kontrollen rekrutiert. Die dadurch entstandene Stichprobe erfüllte zwar formal die Anforderungen der Berechnung zur Stichprobengröße, war aber hinsichtlich der prozentualen Repräsentation der Altersgruppen verzerrt, insbesondere in der jüngsten Altersgruppe. Es wurde daher entschieden, diese Daten nicht als Inputparameter für dieses Modell zu verwenden. Zukünftig ist geplant die Erhebung zu wiederholen, um Daten zur Lebensqualität in Deutschland nach überstandener IMD für künftige Meningokokken-Modellierungsprojekte zu generieren.

4) Gesundheitsökonomische Evaluation/Nutzenbewertung:

Im gesundheitsökonomischen Teil des Modells wurden unterschiedliche Endpunkte für die zu vergleichenden Impfszenarien untersucht. Hierzu wurde auf Grundlage der aus dem DTM geschätzten IMD-Fallzahlen in jedem Szenario drei mögliche Endpunkte betrachtet: Tod, Überleben mit Langzeitfolgen und Überleben ohne Langzeitfolgen. Die Wahrscheinlichkeit an IMD zu versterben wurde aus den offiziellen Deutschen Meldedaten anhand eines generalisierten additiven logistischen Regressionsmodells geschätzt. Für die Überlebenden wurde die Wahrscheinlichkeit des Verbleibens mit Langzeitfolgen für 16 verschiedene Langzeitfolgen geschätzt. Aufgrund der im Projektverlauf immer stärker steigenden pandemiebedingten Arbeitsbelastung am RKI wurde für dieses Projekt die Durchführung der Modellierung mit Schwerpunkt auf die Number needed to vaccinate (NNV) pro Endpunkt priorisiert. Dies erschien gerechtfertigt auch aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Lebensqualität für die Bestimmung von qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs); siehe Arbeitsschritt 3.

5) Pilotierung der Methodik der STIKO zu epidemiologischen Modellierungen und gesundheitsökonomischen Evaluationen der Effekte von Impfungen:

Dieses sekundäre Ziel des Projektes konnte aufgrund der COVID-19-Pandemie und sich daraus ergebender fehlender Kapazitäten am RKI für die Durchführung der gesundheitsökonomischen Evaluation gemessen in zusätzlichen EURO/QALYs (siehe Arbeitsschritt 4) als auch in der STIKO zur Beschäftigung mit diesem Thema nicht verfolgt werden.

5. Methodik

Durchführung eines systematischen Reviews zur Generierung von Inputdaten zur Effektivität der Impfung

Zur Schätzung der Effektivität der Impfung bzw. der Dauer des Impfschutzes wurde ein systematisches Literaturreview durchgeführt. Gemäß internationalen Standards folgt der systematische Review der PRISMA-Leitlinie. Hierfür wurde zunächst das Protokoll erarbeitet,

dieses beschreibt die Forschungsfrage, Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die Suchstrategie, den Studienselektionsprozess, die Bewertung des Verzerrungsrisikos sowie die Analysestrategien. Das Protokoll wurde mehrfach aktualisiert und in das International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) eingestellt (Registrierung Nr. CRD42020178773).

Gemäß PICO-Schema (Population, Intervention, Comparator, Outcome) wurden die Einschlusskriterien für den systematischen Review wie folgt definiert: Eingeschlossen wurden Studien jeglichen Designs (mit mindestens einer Interventions- und einer Kontrollgruppe), die die Effektivität oder Immunogenität der MenC- oder MenACWY-Impfung untersuchten. Studien, die die Ko-Administration von MenC- oder MenACWY-Impfungen mit HPV- oder Tdap-haltigen Impfstoffen untersucht haben, wurden ebenfalls eingeschlossen. Bei den potentiell einzuschließenden Studien wurden keine Einschränkungen hinsichtlich Publikationssprache oder Publikationsstatus (publiziert/unpubliziert) vorgenommen. Ausgeschlossen wurden Tierstudien sowie Studien, die OMV-Impfstoffe, kombinierte Hib-MenC-Impfstoffe oder Impfstoffe, die nicht injiziert werden, untersucht haben. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, die keinen Schätzer für die Impfeffektivität oder Immunogenität berichteten, Fallberichte, Impact-Analysen sowie Phase1- und Phase2-Studien. Die Population wurde für die Grundimmunisierung auf 12- bis 23 Monate alte Kinder und für die Auffrischimpfung auf 6- bis 18-Jahre Kinder und Jugendliche, die eine Grundimmunisierung erhalten hatten, begrenzt. Die Kontrollgruppe sollte entweder Placebo, eine andere als die Meningokokken-Impfung oder keine Impfung erhalten haben. Als Outcome wurde a) die Impfeffektivität hinsichtlich der Verhinderung einer invasiven Meningokokken-Erkrankung durch die Serotypen A, C, W und Y definiert oder b) als protektiver Titer von hSBA=4 oder ≥ 8 und/oder rSBA ≥ 8 oder ≥ 32 . Der Effektschätzer für die Impfeffektivität konnte als Relatives Risiko, Odds Ratio oder Prävalenz-Ratio angegeben sein. Als zusätzlicher Endpunkt wurde Trägerschaft von *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W oder Y definiert.

Die systematische Literatursuche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Zusätzlich wurden die Referenzlisten aller identifizierten Publikationen nach weiteren Studien durchsucht. Alle Schritte der Suche (Titel-, Abstrakt- und Volltext-Screening) wurden parallel durch zwei voneinander unabhängige WissenschaftlerInnen durchgeführt, hierfür wurde die Software Covidence genutzt. Die Ergebnisse wurden zusammengeführt und mögliche Diskrepanzen diskutiert, bis ein Konsens erzielt wurde. In gleicher Weise wurden die Daten aus den eingeschlossenen Studien in vorgetestete Extraktionsblätter übertragen. Folgende Daten wurden extrahiert: Studiendetails (Autoren, Titel, Studiendesign, Studienperiode, Land, in dem die Studie durchgeführt wurde), Serogruppe, Impfstoffname oder Hersteller, Impfstoffzusammensetzung, Impfserie, Comparator, Studienfinanzierung und Interessenkonflikte, Ein- und Ausschlusskriterien, Definition des protektiven SBA-Titers, Alter der StudienteilnehmerInnen bei Impfung, Geschlecht, Ethnie, Länge des Follow-up seit Impfung, initiale und finale Anzahl der StudienteilnehmerInnen, Anzahl der TeilnehmerInnen mit Meningokokkenerkrankung oder Risiko für Meningokokkenerkrankung, sowie Anzahl der TeilnehmerInnen mit protektivem SBA-Titer.

Zur Untersuchung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien (risk of bias) wurde im Falle von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) das Cochrane RoB-2-Tool verwendet. Auf nicht-randomisierte Studien wurde das ROBINS-I-Tool angewandt. Für einarmige Vorher-Nachher-Studien wurde das Quality In Prognosis Studies-Tool (QUIPS) angewandt.

Für die Dauer des Impfschutzes wurden die Daten der einzelnen Studien entsprechend der Nachbeobachtungsdauer stratifiziert.

Bei Vorliegen geeigneter Daten war die Durchführung einer Metaanalyse vorgesehen. Hierfür sollten feste Effekte (fixed-effects) und/oder zufällige Effekte (random-effects) Modelle verwendet werden. Die Analyse sollte außerdem die Untersuchung von Heterogenität,

Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen sowie die Erfassung eines möglichen Publikationsbias umfassen. Alle Berechnungen erfolgten mit STATA 14 (Stata Corp, TX, USA). Die Effektschätzer wurden tabellarisch zusammengefasst und beschrieben.

Entwicklung eines dynamischen Transmissionsmodells

Dynamisches Transmissionsmodell: Dynamische Übertragungs- oder Transmissionsmodelle (DTM) wurden in der Vergangenheit bereits verwendet, um die Auswirkungen der Impfung gegen Meningokokken zu bewerten (11, 13-15). Solche mathematischen Modelle werden zur Beschreibung der Ausbreitungsdynamik von Infektionskrankheiten verwendet. Sie ermöglichen die Simulation der Ausbreitung eines Erregers in einer Population, indem sie das Infektionsrisiko suszeptibler Personen als eine Funktion der Anzahl infektiöser Personen zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellen. Dazu ist die Spezifikation einer geeigneten Modellstruktur und Festlegung und/oder Schätzung verschiedener zugehöriger Parameter notwendig. Eine wichtige Eigenschaft von DTM im Zusammenhang mit den hier untersuchten Fragestellungen zur Wirkung der Meningokokken Auffrischungs- (Booster-) Impfung ist, dass sie die Abschätzung von (indirekten) Immunitätseffekten („Herdenimmunitätseffekten“) ermöglichen, die sich aus einer weit verbreiteten Immunisierung bestimmter demografischer Gruppen, z.B. Jugendlicher, ergeben können. Ziel der Verwendung von DTM in dieser Studie war es, die langfristigen Auswirkungen der untersuchten Impfszenarien auf die Krankheitslast von Meningokokken in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland abzuschätzen.

Studiendesign: Es wurde ein altersstratifiziertes, zeit-kontinuierliches SIS (Susceptible-Infected-Susceptible) Modell für die deutsche Bevölkerung entwickelt, welches die Meningokokken-Transmission unterschieden nach drei verschiedenen Serogruppen auf dem Level der (i.d.R. asymptomatischen) Trägerschaft abbildet. Die modellbasierte erwartete Anzahl (jährlicher) invasiver Meningokokken Erkrankungen (IMD) wird über alters- und serogruppenspezifische Faktoren (dem sogenannten Fall-Trägerschaft-Anteil, *Case-carrier ratio*; CCR) aus der modellierten Anzahl an Personen, die pro Jahr, Alters- und Serogruppe neue Träger geworden sind, abgeleitet. Das hier für Deutschland entwickelte Modell orientiert sich an Modellen wie sie von Trotter et al. (13) u.a. für England publiziert wurden.

Die freien Parameter des SIS Modells wurden basierend auf publizierter Literatur und konsistent mit den Ergebnissen des im Projekt durchgeführten systematischen Reviews zur Effektivität der Impfung (s. unten) spezifiziert. Zentrale Aspekte sind hier Parameter zur Charakterisierung der (i) Impfeffektivität, (ii) Fall-Trägerschaft-Anteil bzw. Case-carrier ratio (CCR), (iii) altersspezifischen Kontakthäufigkeiten, und (iv) Dauer der Trägerschaft. Außerdem wurden Skalierungsfaktoren zu altersspezifischen transmissionsrelevanten Kontakten, sowie der serogruppenspezifischen Transmissionswahrscheinlichkeit durch eine Modellanpassung („Kalibrierung“) basierend auf den Infektionsschutzgesetz (IfSG)-Melde-/Surveillance-Daten, sowie den registrierten Impffzahlen für die deutsche Bevölkerung im Zeitraum 2005-2019 geschätzt. Details zur Spezifikation der Parameter und Modellanpassung folgen unten.

Nach Spezifizierung des Modells und Anpassung an die retrospektiven Daten wurde anhand des entsprechenden Modells für einen Zeitraum von 30 Jahren (2020-2049) in die Zukunft simuliert, um die erwartete alters- und serogruppenspezifische Anzahl an IMD-Fällen unter 6 verschiedenen Impfstrategien zu evaluieren. Dies ermöglicht einen modellbasierten Vergleich der bevölkerungsweiten Effekte verschiedener Impfstrategien und liefert eine Basis zur weiteren Beurteilung derer Effizienz. Details zur Zukunftsprojektion und den verschiedenen untersuchten Szenarien folgen ebenfalls unten.

Zielpopulation und Stichprobengröße: Da es sich bei den durchgeführten Analysen primär um eine mathematische Simulation handelte, existiert im engeren Sinne keine Stichprobe. Die Zielpopulation, welche durch das Modell abgebildet wurde, ist die deutsche Bevölkerung. Das Modell umfasst 86 Altersklassen mit Ein-Jahres Auflösung (0-84 Jahre und eine zusätzliche Klasse für die >84-jährige Bevölkerung). Während der Modellanpassung wurden Demografie-

Daten zur Altersstruktur in Deutschland der Jahre 2005-2019 verwendet (16). Ebenfalls wurden die nach IfSG gemeldeten invasiven Meningokokken Fälle in Deutschland pro Alters- und Serogruppe zur Modellanpassung verwendet. Daten zu Impfquoten wurden dem RKI Impfmonitoring (KV-Impfsurveillance) entnommen. Für die weitere Simulation wurden die Demografie-Daten in Deutschland für die Jahre 2020-2022 und die Destatis Bevölkerungsprojektion für Deutschland von 2023-2049 (17) verwendet.

Modellstruktur: Alle Individuen einer bestimmten Altersklasse sind zu jedem Zeitpunkt Teil eines von zwanzig Kompartimenten, welche Träger- sowie Impf-Status der entsprechenden Personen repräsentieren. Im Modell wird zwischen zwei verschiedenen Impfungen (monovalenter C und polyvalenter ACWY Impfung) und drei verschiedenen Serogruppen (C, AWY und Andere/B) unterschieden (Abbildung 1). Wir beschreiben die Kompartimente im Folgenden pro Altersklasse getrennt nach Impfstatus. Für Ungeimpfte beinhaltet das Modell 4 Kompartimente: Suszeptible Personen sowie Träger der drei genannten Serogruppen (Abbildung 1, erste Zeile). Für jeden der zwei Impfstofftypen können unter den geimpften und aktuell durch die Impfung (partiell) geschützten Individuen ebenfalls Suszeptible, sowie Träger der 3 Serotypen existieren (Abbildung 1, zweite Zeile). Analog gilt dies für die geimpften Individuen, bei denen der Schutz durch die Impfung nicht mehr existiert (sogenanntes *waning of immunity*; Abbildung 1, dritte Zeile). Dies ergibt insgesamt $4 + 2 \times (4 + 4) = 20$ Kompartimente pro Altersgruppe.

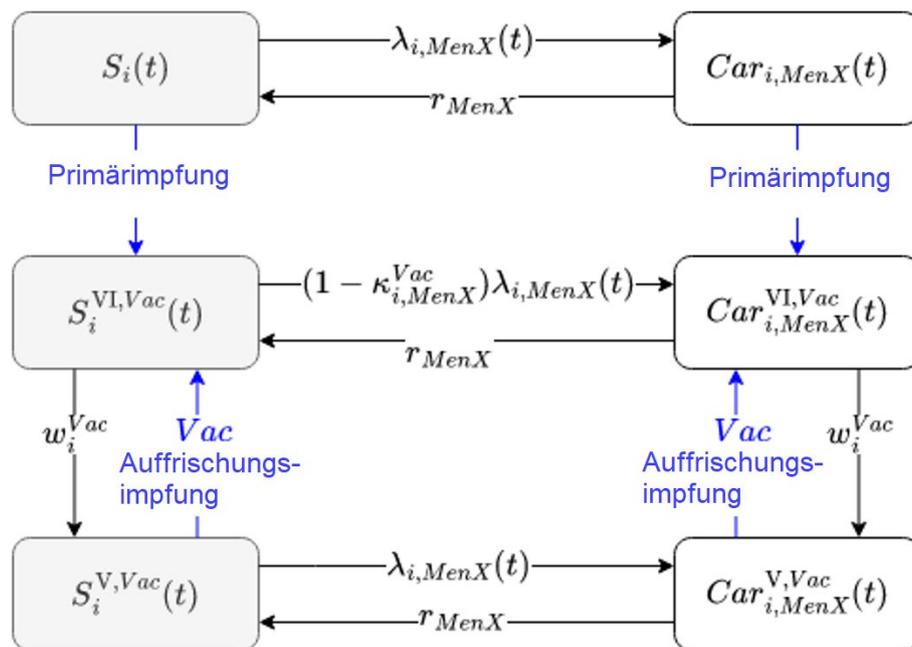


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Kompartimenten-Struktur des DTM in einer einzelnen Altersgruppe i .

Das Modell besteht dabei aus drei Schichten bezüglich verschiedener Meningokokken Serogruppen ($MenX \in \{C, AWY, Andere\}$), sowie zwei Schichten unterschiedlicher Impfungen ($Vac \in \{C, ACWY\}$). Personen aus dem Suszeptiblen Kompartiment bewegen sich mit alters-, zeit- und serogruppenvariierender Infektionsrate (*Force of infection*, FOI) in ein Träger Kompartiment und werden mit zeitkonstanter Rate erneut suszeptibel. Die Impfungen reduzieren die FOI um einen impfstoffspezifischen, alters- und serogruppenvariierenden Faktor. Aus dem (partiell) immunen Kompartiment nach Impfung bewegen sich Individuen basierend auf einer alters- und impfstoffspezifischen Rate in ein geimpftes, aber nicht mehr geschütztes Kompartiment (sogenanntes *waning of immunity*). Diese Personen können eine Auffrischungsimpfung (*Booster*) erhalten und dadurch einen erneuten Impfschutz. Alle schwarzen Pfeile repräsentieren zeitkontinuierliche Übergänge, während die blauen Pfeile Veränderungen zu spezifischen Zeitpunkten (und basierend auf beobachteten Daten) repräsentieren.

Das DTM beschreibt die zeitkontinuierlichen Übergänge zwischen den Kompartimenten mittels Differentialgleichungen. Sie sind für die verschiedenen Kompartimente wie im Folgenden definiert:

$$\begin{aligned} \frac{dS_i(t)}{dt} &= -S_i(t) \sum_{X \in \{C, AWY, O\}} \lambda_{i, MenX}(t) + \sum_{X \in \{C, AWY, O\}} [r_{MenX} Car_{i, MenX}(t)], \\ \frac{dCar_{i, MenX}}{dt} &= S_i(t) \lambda_{i, MenX}(t) - r_{MenX} Car_{i, MenX}(t), \\ \frac{dS_i^{VI, Vac}(t)}{dt} &= -S_i^{VI, Vac}(t) \sum_{X \in \{C, AWY, O\}} [(1 - \kappa_{i, MenX}^{Vac}) \lambda_{i, MenX}(t)] \\ &\quad + \sum_{X \in \{C, AWY, O\}} r_{MenX} Car_{i, MenX}^{VI, Vac}(t) - \varpi_i^{Vac} S_i^{VI, Vac}(t), \\ \frac{dCar_{i, MenX}^{VI, Vac}(t)}{dt} &= S_i^{VI, Vac}(t) (1 - \kappa_{i, MenX}^{Vac}) \lambda_{i, MenX}(t) - r_{MenX} Car_{i, MenX}^{VI, Vac}(t) \\ &\quad - \varpi_i^{Vac} Car_{i, MenX}^{VI, Vac}(t), \\ \frac{dS_i^{V, Vac}(t)}{dt} &= -S_i^{V, Vac}(t) \sum_{X \in \{C, AWY, O\}} \lambda_{i, MenX}(t) + \sum_{X \in \{C, AWY, O\}} r_{MenX} Car_{i, MenX}^{V, Vac}(t) \\ &\quad + \varpi_i^{Vac} S_i^{VI, Vac}(t), \\ \frac{dCar_{i, MenX}^{V, Vac}(t)}{dt} &= S_i^{V, Vac}(t) \lambda_{i, MenX}(t) - r_{MenX} Car_{i, MenX}^{V, Vac}(t) + \varpi_i^{Vac} Car_{i, MenX}^{VI, Vac}(t). \end{aligned}$$

Neben der serogruppenspezifischen Recovery-rate der Trägerschaft (r_{MenX}), der impfstoff- und altersspezifischen Verlustrate des Impfschutzes gegen Trägerschaft (waning-rate ϖ_i^{Vac}), dem impfstoff-, alters- und serogruppenspezifischen multiplikativen Schutz gegen neue Trägerschaft $\kappa_{i, MenX}^{Vac}$, spielt die alters- und serogruppenspezifische, zeitvariierende *Infektionsrate oder Force of infection* $\lambda_{i, MenX}(t)$ die zentrale Rolle für die Verbreitungsdynamik. Sie ist für Altersgruppe i definiert als

$$\lambda_{i, MenX}(t) = p_{MenX} \sum_j c_{i,j} \zeta_i \zeta_j \frac{Car_{j, MenX}(t) + Car_{j, MenX}^{VI, Vac}(t) + Car_{j, MenX}^{V, Vac}(t)}{N_j(t)}.$$

Der Term $\frac{Car_{i, MenX}(t) + Car_{j, MenX}^{VI, Vac}(t) + Car_{i, MenX}^{V, Vac}(t)}{N_j(t)}$ repräsentiert dabei den aktuellen Anteil an Trägern des Meningokokken Serotyps X in Altersgruppe j zum Zeitpunkt t . Die Größe $c_{i,j}$ ist eine Kontaktrate, die beschreibt, wie viele Personen im Alter von j eine Person mit Alter i in einem konstanten Zeitraum im Mittel trifft; diese Größe wird aus existierenden Daten abgeleitet. Die Variablen ζ_i und ζ_j sind Skalierungsfaktoren < 1 , die bei einem Treffen von Personen im Alter von i und j beschreiben, in wie fern sich die Wahrscheinlichkeit für einen Meningokokken-übertragungsrelevanten Kontakt je nach Alter unterscheidet (welcher Anteil an Kontakten tatsächlich übertragungsrelevant ist). Zuletzt sind die Parameter p_{MenX} serogruppenspezifische Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit repräsentieren, Meningokokken bei (geeignetem) Kontakt einer suszeptiblen Person mit einem Träger von Meningokokken von Serotyp X zu übertragen. Die Parameter ζ_i und p_{MenX} werden während der Modellkalibrierung per Maximum Likelihood geschätzt.

Berücksichtigung von Alterung und Impfung: Für eine gegebene Kombination an Parametern wird die Entwicklung der Meningokokken-Trägerschaft in Deutschland über eine numerische Lösung des zeitkontinuierlichen Differentialgleichungssystems aus dem vorherigen Absatz berechnet. Alterung und Impfung werden über einjährige, diskrete Schrittländerungen

(sogenannte *stepchanges*) berücksichtigt: Nach Integration des Differentialgleichungssystems über ein Jahr werden zu einem festen Zeitpunkt (*zum Jahreswechsel*) alle Impfungen (Primär- und Auffrischungsimpfungen) *durchgeführt* und entsprechende „Wechsel“ zwischen den Kompartimenten berücksichtigt (blaue Linien in Abbildung 1). Anschließend *altern* alle Individuen um ein Jahr, technisch werden die Kompartimente für eine Altersgruppe i neu durch die Kompartimente der Altersgruppe $i - 1$ initialisiert. Während der Kalibrierungsphase auf retrospektiven Daten werden dabei die historischen demographischen Daten aus Deutschland verwendet. Zu *Beginn* eines neuen Jahres wird die Altersgruppe i , mit neuer Populationsgröße entsprechend der bekannten Bevölkerungszahlen, durch die modellbasierte relative Verteilung der Individuen auf die 20 Kompartimente der Altersgruppe $i - 1$ vom *Ende* des Vorjahres und nach Berücksichtigung der Impfung initialisiert. Alle „neugeborenen“ Individuen der Altersgruppe 0 werden dem Kompartiment $S_0(t)$ zugeordnet, also als suszeptibel und ungeimpft behandelt.

Details zu Modellparametern: Im Folgenden wird die Spezifikation zentraler Modellparameter inklusiver einer kurzen Begründung und Einordnung beschrieben.

1. Impfeffektivität: Im Kontext des DTMs kann eine Impfung mit dem monovalenten bzw. dem polyvalenten Impfstoff einen Impfschutz auf zwei Ebenen erzeugen. Erstens, als Schutz gegen Übertragung der Trägerschaft für die jeweiligen Serogruppen. Zweitens, als Schutz gegen IMD nach erfolgter Übertragung unter neuen Trägern. Erstere Schutzwirkung wird im Modell über die alters-, impfstoff- und serogruppenspezifischen Parameter $\kappa_{i, MenX}^{Vac}$ innerhalb der Differentialgleichungen abgebildet. Über diesen Parameter wird die Infektionsrate bzw. Force of infection der jeweiligen Serogruppe, $\lambda_{i, MenX}(t)$, unter geimpften und geschützten Individuen um einen konstanten Faktor herabskaliert. Der zweite Aspekt der Schutzwirkung wird durch eine multiplikative Reduktion des Fall-Trägerschaft-Anteils bzw. der *Case-carrier ratio* unter aktuell geimpften und geschützten Individuen bei der Berechnung der erwarteten Anzahl jährlicher IMD Fälle aus den jährlichen „Neuzugängen“ der Kompartimente $Car_{i, MenX}^{VI, Vac}$ formalisiert (siehe auch Punkt 4. unten).

Basierend auf veröffentlichter Literatur wird eine unterschiedliche Schutzwirkung für den mono- bzw. polyvalenten Impfstoff angenommen: Für den monovalenten Impfstoff gegen Meningokokken des C-Serotyps wurde eine Schutzwirkung gegen Übertragung der C-Trägerschaft von 70% angenommen (18). Zusätzlich wurde ein Schutz gegen C-Serotyp IMD unter neuen Trägern von 83,3% spezifiziert. Damit entspricht der Gesamtschutz gegen C-Serotyp IMD unter geimpften und geschützten Individuen 95%. Diese Schutzwirkung wird als konstant über das Alter hinweg angenommen. Darüber hinaus bietet der monovalente Impfstoff keinen Schutz gegen die anderen Serogruppen (AWY bzw. Andere/B). Für den polyvalenten ACWY-Impfstoff wurde angenommen, dass kein Schutz gegen Übertragung der Trägerschaft existiert (19). Der Impfstoff schützt unter neuen Trägern jedoch zu 95% vor C- und AWY-IMD. Diese Schutzwirkung wurde ebenfalls als konstant über das Alter hinweg angenommen. Damit ist der Gesamtschutz gegen IMD zwischen monovalenter und polyvalenter Impfung vergleichbar. Beim monovalenten Impfstoff resultierte diese Schutzwirkung jedoch teilweise aus dem Schutz vor Übertragung der Trägerschaft, der polyvalente Impfstoff sorgte dagegen nur für einen direkten Schutz gegen IMD, dafür jedoch sowohl in Bezug auf die C- als auch die AWY-Serogruppe.

Der Impfschutz nimmt im Modell nach Impfung mit einer festgelegten, altersvariierenden Rate ab (sogenannte *waning rate*, ϖ_i^{Vac}). Diese Rate wurde für den mono- und polyvalenten Impfstoff als identisch angesetzt. Unter Personen bis 11 Jahren wurde sie als $\frac{1}{4}$ spezifiziert. Für einzelne Individuen entspricht dies der Annahme einer exponentialverteilten Schutzdauer mit Erwartungswert von 4 Jahren. Auf dem Populationslevel impliziert diese Annahme eine angenommenen Schutzwirkung unter allen Geimpften gegen IMD beispielsweise für 1 Jahr nach Impfung von $0.95 * e^{-1/4} = 0.74$ oder 3 Jahre nach Impfung von $0.95 * e^{-3/4} = 0.45$. Für Personen >11 Jahre wurde die Rate als $1/25$ spezifiziert

und damit eine (individuelle) erwartete Schutzwirkung von 25 Jahren angenommen. Da in den Impfszenarien (siehe Simulationsszenarien) Personen ab dem Alter von 11 Jahren ausschließlich per Auffrischungsimpfung (und nicht per Primärimmunisierung) geimpft werden, entsprechen diese Unterschiede in den *waning* Raten auch den Unterschieden in der erwarteten Dauer des Impfschutzes zwischen Primär- und Auffrischungs-Impfung.

- 2. Kontakthäufigkeiten:** Zur Berechnung der altersspezifischen *Infektionsrate* bzw. *Force of infection*, $\lambda_{i, MenX}(t)$ war es notwendig, die mittlere Kontakthäufigkeiten zwischen den verschiedenen Altersgruppen der deutschen Bevölkerung, $c_{i,j}$, zu spezifizieren. Dazu wurde auf die (korrigierten) Daten der POLYMOD Studie (20) über das R-Paket `hhh4contacts` (21) zurückgegriffen. Diese Kontakthäufigkeiten sind in 5-Jahres Altersgruppen gegeben und repräsentieren die mittlere Anzahl an täglichen Kontakten, welche ein Individuum aus Altersgruppe i (z.B. Alter 5-9 Jahre) mit Personen aus Altersgruppe j (z.B. Altersgruppe 50-54 Jahre) hat. Um Kontaktdaten $c_{i,j}$ in Ein-Jahres Auflösung zu approximieren, wurde angenommen, dass das Kontaktverhalten für alle Individuen aus Altersgruppe i (z.B. Alter 5 oder 8 Jahre) identisch ist, und die mittlere Anzahl täglicher Kontakte mit Personen aus der Altersgruppe j (50-54 Jahre) gleichmäßig auf die Ein-Jahres Altersgruppen (50, 51, ..., 54 Jahre) aufgeteilt.

Nicht alle der in POLYMOD abgebildeten Kontakte sind notwendiger Weise relevant für die Übertragung der Meningokokken-Trägerschaft. Hierbei ist ein potentiell altersspezifisches Sozial-/Kontaktverhalten über die reine Häufigkeit von Kontakten hinaus zu berücksichtigen. In der Formel der *Infektionsrate* bzw. *Force of infection* des DTMs wurden dazu die Skalierungsfaktoren $\zeta_i < 1$ aufgenommen, welche das Risiko eines übertragungsrelevanten Kontaktes in Abhängigkeit des Alters der im Kontakt involvierten Personen modulieren. Um die Anzahl der zu schätzenden Parametern zu reduzieren, wurde ein „symmetrisches“ Modell angenommen, in dem die Übertragungswahrscheinlichkeit nur vom Alter der beiden involvierten Personen abhängt (unabhängig davon ob das ältere/jüngere Individuum suszeptibel oder Träger ist). Dies lässt sich dadurch rechtfertigen, dass Meningokokken-Trägerschaft in der Regel asymptomatisch ist und dadurch keine relevanten altersabhängigen Verhaltensänderungen unter Trägern zu erwarten sind. Zusätzlich wurde die Wahrscheinlichkeit für ein Meningokokken Transmission per Kontakt ausschließlich für 4 Altersgruppen variiert: Es wurde zwischen Kleinkindern (0-4 Jahre), Kindern (5-14 Jahre), Jugendlichen (15-19 Jahre), und Erwachsenen (20+ Jahre) differenziert. Entsprechende Parameter wurden während der Modellkalibrierung aus den Daten geschätzt.

- 3. Dauer der Trägerschaft:** In Analogie zu (22) wurde die mittlere Dauer der Trägerschaft für alle Serogruppen auf 6 Monate festgelegt.
- 4. Fall-Trägerschaft-Anteil bzw. Case-carrier ratio (CCR):** Im DTM wird das CCR verwendet um aus der modellierten Anzahl neuer serogruppenspezifischer Träger pro Jahr und Alter die erwartete Anzahl an Serogruppen- und altersspezifischer IMD Fälle abzuleiten. Pro Alters- und Serogruppe entspricht $CCR_{i, MenX}$ also dem Anteil der neuen Träger in Serogruppe $MenX$ und Alter i , die eine invasive Meningokokken Erkrankung entwickeln. Bei der insgesamt erwarteten Anzahl an IMD Fällen ist die Impfwirkung auf IMD (siehe zweiter Aspekt des Impfschutzes aus Punkt 1. *Impfeffektivität*) unter den geimpften und geschützten neuen Trägern zu berücksichtigen. Damit ergibt sich für die erwartete Anzahl an IMD Fällen

$$E(IMD_{i, MenX}^k) = ccr_{i, MenX} \left(NCAR_{i, MenX}^{UV, k} + \sum_{\substack{Vac \in [mmCc, \\ pmACWYc]}} NCAR_{i, MenX}^{V, Vac, k} \right) + \sum_{\substack{Vac \in [mmCc, \\ pmACWYc]}} \left((1 - ve_{i, MenX}^{Vac}) NCAR_{i, MenX}^{VI, Vac, k} \right),$$

wobei $NCAR_{i, MenX}^{UV, k}$, $NCAR_{i, MenX}^{V, Vac, k}$, $NCAR_{i, MenX}^{VI, Vac, k}$ jeweils die modellbasierte Anzahl neuer Träger von Meningokokken Serogruppe $MenX$ mit Alter i in Jahr k unter Ungeimpften, Geimpften ohne Impfschutz (nach *waning*) und Geimpften mit aktivem Schutz, jeweils mit mono- oder polyvalentem Impfstoff Vac ($mmCc$, bzw. $pmACWYc$) darstellen. Der Parameter $ve_{i, MenX}^{Vac}$ stellt den Impfschutz des Impfstoffes Vac gegen IMD unter neuen Trägern der Serogruppe $MenX$ dar.

Aktuelle epidemiologische Daten oder spezifische Studien zum serotypspezifischen CCR sind nur sehr eingeschränkt verfügbar. Populationsbasierte, longitudinale Daten und spezifische Studien für Deutschland existieren nicht. Die ausführlichste Studie zum Thema stammt aus Großbritannien und hat das CCR von Meningokokken Serogruppen B, C und „Andere“ basierend auf einem Vergleich von Daten zur Trägerschafts-Prävalenz aus 1986, 1972 und 1999 sowie der IMD Inzidenz Ende der 1980er Jahre (in einem vergleichbaren Zeitraum zur größten Trägerschafts-Studie), bzw. Ende der 1990er Jahre (vor Einführung der monovalenten C-Impfung im Vereinigten Königreich, allerdings ohne zeitlich passende Daten zur Träger-Prävalenz) untersucht (23).

Für Deutschland existieren Ergebnisse einer Studie, in der 8000 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene zwischen 3 und 26 Jahren im Zeitraum November 1999 bis März 2000 auf serotypspezifische Meningokokken Trägerschaft getestet wurden (24). Diese Daten wurden in Schulen und auf Militärbasen in Bayern erhoben. Sie ermöglichen es, eine alters- und serotypvariierende Meningokokken-Trägerschafts-Punktprävalenz zu schätzen. Aus dieser lässt sich eine jährliche alters- und serogruppenspezifische Trägerinzidenz ableiten, die in Kombination mit Surveillance-Daten zur IMD Inzidenz zu einer Abschätzung des CCR unter Ungeimpften in Deutschland verwendet werden kann.

Konkret wurde bei der Abschätzung des CCR für das DTM folgendermaßen vorgegangen: Basierend auf den Daten aus (24) wurde eine alters- und serogruppenspezifische Trägerprävalenz geschätzt. Der erwartete Anteil an Trägern pro Serogruppe über das Alter wurde durch Kurveninterpolation (sogenannten *smoothing Splines*) modelliert, um einen glatten Verlauf der geschätzten Trägerschaft über das Alter zu gewährleisten. Da die verwendeten Daten sich ausschließlich auf den Altersbereich 3 bis 26 Jahre beziehen, wurden sie durch Informationen aus einem systematischen Review zur Meningokokken Trägerschaft in Europa (3), sowie zu Meningokokken Trägerschafts-Daten in Deutschland in der Bevölkerung mit Alter 65+ Jahren (25) ergänzt, indem der Anteil an Trägern im Alter von 30, 50 und 70 Jahren vor Schätzung des Modells über alle Serogruppen hinweg als jeweils 13%, 8% und 0,4% spezifiziert wurden. Es resultierte eine Trägerprävalenz, die unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen am höchsten und unter Kleinkindern und im hohen Alter am niedrigsten ist. Die Trägerprävalenz der Serogruppe Andere (v.a. Meningokokken Serotyp B) ist am höchsten, gefolgt von Serogruppe AWY und am niedrigsten für Meningokokken C (Abbildung 2A).

Aus der geschätzten alters- und serogruppenvariierenden Meningokokken-Trägerschaftsprävalenz wurde unter Annahme einer mittleren Dauer der Trägerschaft von 6 Monaten eine Ein-Jahres Trägerinzidenz durch Multiplikation mit Faktor 2

abgeleitet. Diese Inzidenz wurde als Offset in einem generalisierten additiven Quasi-Poisson-Regressionsmodell mit Zielgröße mittlere alters- und serogruppenspezifische IMD Inzidenz der Jahre 2002-2005 in Deutschland genutzt. Durch Schätzung eines glatten Spline-Effekts des Alters und eines additiven Serogruppen-Effektes ergab sich eine Schätzung des alters- und serogruppenspezifischen CCRs. Außerhalb des Altersbereiches 3-70 Jahre wurde die CCR jeweils als konstant angenommen. Es ergibt sich ein CCR, das für (Klein-)Kinder am höchsten ist, danach stark abfällt und sich im Jugendalter stabilisiert. Für Erwachsene ist das CCR weiter reduziert bevor es im Alter leicht ansteigt. Am höchsten ist das verwendete CCR für Meningokokken C, gefolgt von der „Andere/B“ und am niedrigsten für die AWY Serogruppe (Abbildung 2B).

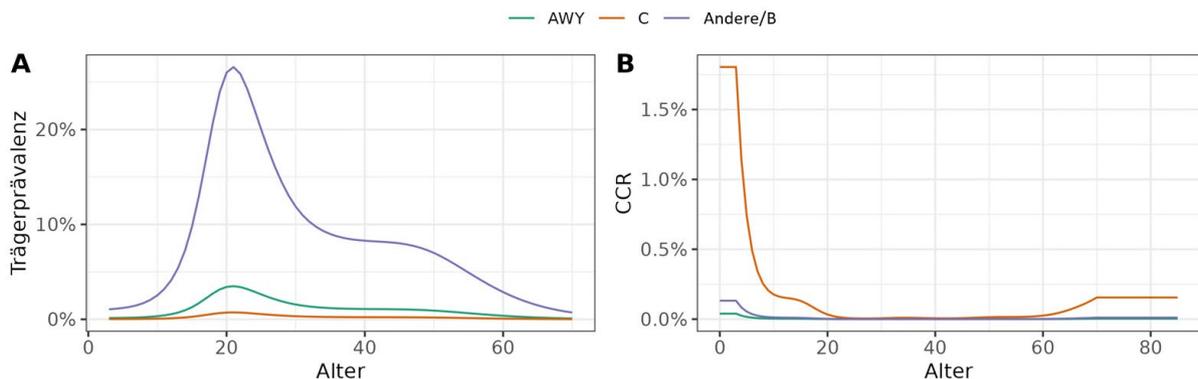


Abbildung 2: Geschätzte Trägerprävalenz der Serogruppen AWY, C, und Andere/B (Panel A) sowie aus Trägerprävalenz und IMD Inzidenz der Jahre 2002-2005 abgeleitete Fall-Trägerschaft-Anteil bzw. Case-carrier ratio (CCR) nach Alter und Serogruppe (Panel B).

- 5. Initialisierung:** Vor der simulationsbasierten Evaluation der Effekte verschiedener Impfszenarien auf IMD Zahlen in Deutschland sollten freie Parameter des DTMs basierend auf retrospektiven IMD Surveillance- und Impfdaten aus Deutschland aus den Jahren 2005-2019 kalibriert werden (siehe nächster Absatz). Zu diesem Zweck mussten die verschiedenen Kompartimente für den Beginn des Jahres 2005 initialisiert werden, d.h. die Bevölkerung zum Jahreswechsel 2004/2005 musste auf die verschiedenen Kompartimente „verteilt“ werden. Dazu wurde die mittlere serogruppen- und altersspezifische jährliche IMD Meldeinzidenz der Jahre 2002-2005 verwendet und es wurde basierend auf dem abgeleiteten CCR (siehe Punkt 4.) die erwartete Anzahl an jährlicher neuer Träger pro Serogruppe und Alter berechnet. Durch Division durch den Faktor 2 resultierte unter Annahme einer mittleren Dauer der Trägerschaft von einem halben Jahr ein Schätzer für die erwartete Anzahl an Trägern im entsprechenden Zeitraum. Aus diesem wurde basierend auf einem Poisson-GLM mit Spline-effekt des Alters (pro Serogruppe) und Bevölkerungsgröße als Offset eine über das Alter geglättete Trägerschafts-Punktprävalenz geschätzt. Anhand dieser wurden die Kompartimente Suszeptibel und Träger der Serogruppen für das Jahr 2005 initialisiert. Da die Impfpflicht der STIKO zur Meningokokken C mit Konjugatimpfstoff im zweiten Lebensjahr im Jahr 2005 ausgesprochen wurde und danach verstärkt Impfungen durchgeführt wurden, wurden zu Beginn von 2005 alle Individuen in den Kompartimenten ohne Impfschutz initialisiert.

Modellanpassung an retrospektive Surveillance-Daten aus Deutschland: Im Rahmen der Modellkalibrierung wurden 7 Parameter direkt per Maximum Likelihood Schätzung aus den retrospektiven Surveillance-Daten zu IMD Fällen der Jahre 2005-2019 in Deutschland geschätzt: Vier Parameter zur altersspezifischen Skalierung der Kontakthäufigkeiten im Kontext der Transmission von Meningokokken Trägerschaft, ζ_i , und drei Parameter zur serogruppenspezifischen Transmissionsrate, p_{MenX} . Methodisch ist die Vorgehensweise folgende: Für ein gegebenes Set an Parametern wird das DTM nach Initialisierung (siehe Punkt 5. in *Details zu Modellparametern*) für den Zeitraum 2005-2019 numerisch gelöst. Dabei wird

die tatsächliche Anzahl an in Deutschland pro Jahr und Altersgruppe verabreichten Impfungen in den jährlichen Schrittwänderungen (*step changes*) berücksichtigt (siehe *Berücksichtigung von Alterung und Impfung*). Es wurde angenommen, dass alle Impfungen mit dem Meningokokken C Konjugatimpfstoff durchgeführt wurden. Aus dem gelösten DTM wurde die jährliche alters- und serogruppenspezifische Anzahl neuer Träger abgeleitet und mittels der spezifizierten CCR (siehe Punkt 4. in *Details zu Modellparametern*) in eine erwartete Anzahl an IMD Fällen pro Serogruppe, Alter und Jahr umgerechnet. Unter der Annahme einer Poissonverteilung für die jährliche Anzahl an IMD Fälle pro Alters- und Serogruppe lässt sich so eine Likelihood spezifizieren, die als Funktion der sieben oben genannten Parameter numerisch optimiert wird. Zur Lösung des DTM wurde die *Isoda* Funktion aus dem *deSolve* Package in R verwendet (26). Die Optimierung der Likelihood wurde über eine parallele Version der L-BFGS-B Methode aus dem *optimParallel* Paket durchgeführt (27). Diese stellt auch eine numerische Approximation der Hesse Matrix der negativen Log-Likelihood, evaluiert am detektierten Minimum bereit, deren Inverse einer Schätzung der Varianz-Kovarianz Matrix der Koeffizienten entspricht. Diese geschätzte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um via Monte-Carlo-Simulation eine modellbasierte Unsicherheitsquantifizierung für spezifische, aus dem DTM abgeleitete Größen von Interesse zu erhalten.

Simulationsszenarien: Basierend auf den im Rahmen der Kalibrierung geschätzten Parametern wurde unter 6 verschiedenen Impfszenarien 30 Jahre in die Zukunft (2020-2049) simuliert. Die Szenarien wurden wie folgt definiert:

- Szenario 0: keine Impfungen
- Szenario 1: Primärimpfung mit monovalentem Meningokokken C Konjugat-Impfstoff (mmCc) im zweiten Lebensjahr (entspricht der aktuellen STIKO Empfehlung im DTM, Impfquote 80%)
- Szenario 2: Szenario 1 + mmCc Auffrischungsimpfung in Lebensjahr 13 und 14
- Szenario 3: Szenario 1 + Auffrischungsimpfung mit polyvalentem Meningokokken ACWY Konjugat-Impfstoff (pmACWYc) in Lebensjahr 13 und 14
- Szenario 4: Szenario 1 + mmCc Auffrischungsimpfung in Lebensjahr 16 und 17
- Szenario 5: Szenario 1 + pmACWYc Auffrischungsimpfung in Lebensjahr 16 und 17

Für alle Szenarien mit Auffrischungsimpfung wurde in der hier dargestellten Analyse angenommen, dass alle Individuen mit Primärimmunisierung die Auffrischungsimpfung wahrnehmen. Dies geschieht gleichverteilt in den jeweiligen Lebensjahren (z.B. Szenario 2: 50% der Primärimmunisierten in Lebensjahr 13 und die verbleibenden 50% in Lebensjahr 14). Für die Simulation wurde das Modell basierend auf der relativen Verteilung aller Individuen pro Altersgruppe auf die Kompartimente initialisiert, wie zum Ende der Modellanpassung/Kalibrierung resultierend.

Sensitivitätsanalysen: Das Modell und die gesamte Analysepipeline sind in der statistischen Programmiersprache R unter Nutzung des *targets* Paketes (28) in einer strukturierten, modularen und einfach reproduzierbaren Struktur implementiert. Dies ermöglicht eine einfache Umsetzung von Sensitivitätsanalysen wie z.B. veränderte Annahmen im Bezug zur Effektivität/Schutzwirkung der einzelnen Impfstoffe, mittlerer Dauer der Trägerschaft, CCR, oder erhöhter/reduzierter Transmissibilität der einzelnen Serogruppen im Vergleich zu den Ergebnissen der Modellkalibrierung. Im Rahmen dieses Berichtes wird auf die Ergebnisse der Hauptanalyse fokussiert.

Datenerhebung zur Lebensqualität nach invasiver Meningokokken-Erkrankung

Studiendesign: Es wurde eine Befragung durchgeführt mit dem Ziel, Daten zur Lebensqualität nach IMD bei PatientInnen bzw. ihren Sorgeberechtigten/BetreuerInnen zu erheben. Als Studiendesign wurde eine nach Alter und Geschlecht gematchte Fall-Kontroll-Studie gewählt. Alle Personen, bei denen zwischen 2014 und 2019 eine invasive Meningokokken-Erkrankung nach IfSG gemeldet und an das RKI übermittelt worden war, kamen als Fälle in Frage. Personen

aus der Allgemeinbevölkerung (und deren Sorgeberechtigte/BetreuerInnen) kamen als Kontrollen in Frage. Es war ursprünglich geplant, die Lebensqualität bei Fällen und Kontrollen anhand des EuroQoL EQ-5D und des Health Utilities Index Mark 3 (HUI3)-Instruments zu bestimmen. Da keines der beiden Instrumente für die Verwendung bei Kindern unter vier Jahren validiert ist, sollte ein drittes Instrument, das Pediatric Quality of Life Inventory, PedSQL, verwendet werden, um die Lebensqualität von zwei- bis dreijährigen Kindern zu beurteilen.

Fragebogen: Zu Einsatz kam aus pandemiebedingten Gründen nur der EQ-5D. Der Fragebogen setzt sich aus zwei Teilen zusammen: dem EQ-5D deskriptiven System (Fragen aus 5 Dimensionen) und der EQ-5D visuellen Analogskala (EQ VAS). Die 5 Dimensionen, die unterschiedliche Aspekte der Gesundheit beschreiben, haben jeweils 3 mögliche Antwortstufen. Die Dimensionen heißen „Beweglichkeit/Mobilität“, „Für sich selbst sorgen“, „Allgemeine Tätigkeiten“, „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“. Die 3 möglichen Antwortstufen sind „Keine Probleme“, „Einige Probleme“ und „Viele Probleme“. Je nach der gegebenen Antwortstufe werden Punkte von 1-3 vergeben (z.B. 3 Punkte bei „Viele Probleme“). Hieraus wird ein deskriptiver Gesundheitszustand erstellt. Insgesamt können 243 Gesundheitszustände („health states“) definiert werden, wobei der Zustand durch eine 5-stellige-Zahl angegeben wird (z.B. 12113).

Die EQ VAS ist eine vertikale Analogskala, die zwischen 0 und 100 Punkte hat, auf der die Patienten ihre empfundene Gesundheit einschätzen. Dabei stehen 0 Punkte für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den optimalsten Gesundheitszustand.

Die angegebenen Gesundheitszustände können in einer einzigen Zahl zusammengefasst werden, dem sog. Indexwert. Der Indexwert gibt an, wie gut oder schlecht der Gesundheitszustand des Individuums im Vergleich zur Population des jeweiligen Landes ist. Um den Indexwert zu bestimmen, wird eine Formel genutzt bei der ein Wert (eine Gewichtung) an den jeweiligen Antwortstufe der jeweiligen Dimension angegeben wird. Die Sammlung der Indexwerte ergibt ein Werte-Set (value set), woraus eine einzelne Zahl berechnet wird. Für einzelne Länder wurden Werte-Sets erstellt, so auch für Deutschland. Die Indexwerte wurden mit dem „eq5d“ R Package berechnet.

Schätzung des Stichprobenumfangs: Der erforderliche Stichprobenumfang wurde anhand der minimal wichtigen Differenz (minimal important difference; MID) der Lebensqualitätswerte, die eine bedeutsame gesundheitliche Veränderung in den Instrumenten EQ-5D und HUI3 widerspiegeln, berechnet. Die Stichprobengröße wurde anhand der Formel für gepaarte Mittelwerte in Fall-Kontroll-Studien berechnet. Für die EQ-5D-Erhebung waren 98 Teilnehmer in jeder Kategorie (Fälle/Kontrollen) erforderlich, um einen MID von 0,053 zu ermitteln, wobei von einer moderaten Korrelation zwischen den Lebensqualitätswerten von 0,5, einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 80 % ausgegangen wurde. Für die HUI3-Erhebung waren 265 Teilnehmer in jeder Kategorie (Fälle/Kontrollen) erforderlich, um einen MID von 0,032 unter den gleichen Annahmen bezüglich Korrelation, Signifikanzniveau und Aussagekraft nachweisen zu können. Unter Berücksichtigung des höheren Stichprobenumfangs für HUI3 wurde der erforderliche Stichprobenumfang für die Erhebung ursprünglich auf 265 Fälle und eine gleiche Anzahl von Kontrollen geschätzt. Diese Stichprobengröße wurde auf 368 Fälle und eine gleiche Anzahl von Kontrollen erhöht, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass 28 % der Personen mit Meningokokken-Erkrankung unter fünf Jahre alt sind, eine Altersgruppe, in der die Verwendung des HUI3 noch nicht validiert wurde.

Datenerhebung: Für die Erhebung der Lebensqualität wurden verschiedene Versionen und verschiedene Durchführungsmodi (Selbsteinschätzung, Proxy-Einschätzung) je nach Altersgruppe und kognitivem Status der Befragten verwendet. Es wurde das EQ-5D-3-Level-Instrument (EQ-5D-3L) für Erwachsene und Jugendliche im Alter von 16-17 Jahren im Selbstbeurteilungsmodus verwendet. Das EQ-5D-Jugendinstrument (EQ5D-Y) wurde für

Kinder und Jugendliche im Alter von 4-15 Jahren verwendet. 8- bis 15-Jährige wurden zum Ausfüllen des Fragebogens um eine Selbstbeurteilung gebeten. Bei Kindern im Alter von 4-7 Jahren wurde grundsätzlich eine stellvertretende Bewertung durch Sorgeberechtigte durchgeführt. Bei allen Minderjährigen wurde die Lebensqualität einer sorgeberechtigten Person mittels EQ-5D erhoben. Der Erfassungszeitraum für die Bewertung der Lebensqualität betrug einen Monat. Für die Kontrollen enthielt der Fragebogen die gleichen Fragen wie für die Fälle, jedoch ohne Fragen zu den Folgen einer IMD.

Alle Fälle von invasiven Meningokokken-Erkrankungen, die von Januar 2014 bis September 2019 in Deutschland gemeldet und ans RKI übermittelt wurden, wurden in der pseudonymisierten Surveillance-Datenbank des RKI (SurvNet) identifiziert. Die zuständigen Gesundheitsämter wurden gebeten, diese Personen postalisch zu kontaktieren, um über die Studie zu informieren und eine Teilnahme zu ermöglichen. Geeignete Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung wurden von dem Befragungsinstitut USUMA telefonisch identifiziert und ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Nach Einwilligung wurden die entsprechenden Fragebögen an die potentiellen TeilnehmerInnen versandt. Diese konnten sie in voradressierten und frankierten Umschlägen an das Studienteam zurücksenden.

Statistische Analyse: Nach elektronischer Dateneingabe mit Hilfe der Software EpiData einschließlich einer Qualitätskontrolle wurden die Analysen mit dem Statistikprogramm R durchgeführt. Die Lebensqualität wurde anhand der einzelnen Attribute des EQ-5D, anhand eines summarischen Gesamtindex sowie der Punktezahl auf einer visuellen Analogskala deskriptiv als Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen ausgewertet.

Gesundheitsökonomische Analyse/Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung einer Impfung als Maßnahme der Prophylaxe erfolgte aus der Perspektive vermiedener negativer Auswirkungen als Gewinn. Die Nutzenbewertungen der Szenarien erfolgte grundsätzlich relativ, also in Bezug auf die als Basisszenario beschriebene Fortschreibung des Status Quo (Primärimmunisierung mit monovalentem MenC Impfstoff, keine Auffrischungsimpfung im Jugendalter). Die alternativen Szenarien (verschiedene Strategien der Auffrischungsimpfungen im Jugendalter) wurden in der Nutzenbewertung als Abweichung (Differenz) zu den Größen im Basisszenario ausgewertet. Als Zielgröße der Nutzenbewertung und zum Vergleich der Effizienz verschiedener Strategien der Auffrischungsimpfung wurde die *Number needed to vaccinate (NNV) herangezogen*. Die NNV beschreibt, wie viele Impfungen verabreicht werden müssen, um einen Endpunkt zu verhindern. Dabei wurde zwischen verschiedenen Endpunkten zur Charakterisierung der Krankheitslast durch IMD (Anzahl IMD Fälle gesamt, IMD Fälle mit Langzeitfolgen als sogenannten Sequelae oder Tödlichem Verlauf und Anzahl IMD Fälle mit tödlichem Verlauf) differenziert. Die NNV entspricht dabei der Anzahl verabreichter Impfungen dividiert durch die vermiedene Anzahl des entsprechenden Endpunkts im jeweils untersuchten Szenario im Vergleich zum Basisszenario über den gesamten Simulationszeitraum (2020-2049). Diese Vorgehensweise der Evaluation im Vergleich zum Referenzszenario ermöglicht es auch potentielle indirekte Effekte der Impfung berücksichtigen. Bei einer Formulierung ausschließlich innerhalb eines Szenarios analog der Formel der Anzahl der notwendigen Behandlungen (Number needed to treat) für klinische Studien würde bei Anwesenheit von indirekten Schutzeffekten (Herdschutz) auf Nichtgeimpfte der Nutzen hingegen fälschlicherweise zu klein geschätzt werden.

Als Grundlage der Nutzenbewertung via NNV wurden den aus dem DTM geschätzten Fallzahlen invasiver Meningokokkenerkrankungen (IMD) in jedem Szenario drei mögliche Endpunkte der IMD zugeordnet: Tod (death), Überleben mit Langzeitfolgen (survive with sequelae, SWS) und Überleben ohne Langzeitfolgen (survive without sequelae, SOS). Die

Wahrscheinlichkeit des Eintretens dieser drei Endpunkte variierte dabei im Zusammenhang mit Alter der Erkrankten und Serogruppe der IMD.

Die Wahrscheinlichkeit an IMD zu versterben (Fall-Verstorbenen-Anteil bzw. case fatality ratio, CFR) wurde aus den offiziellen Deutschen Meldedaten (survNet) mittels eines "generalized additive models" (GAMs) geschätzt. Dafür wurden alle gemeldeten Fälle der Jahre 2002 bis 2019 eingeschlossen, welche die Referenzdefinition Meningokokken des RKI erfüllten, sowie für die vollständige Angaben zu Alter, Geschlecht, Serogruppe und einem Versterben sowie dessen Grund („an der gemeldeten Krankheit“) vorlagen.

Auf diese Zielgröße (Verstorben an IMD) wurde unter allen gemeldeten IMD Fällen eine logistische Regression mit den unabhängigen Variablen Alter (wie an allen anderen Stelle als age85 von "unter 1 Jahr" bis "85 und mehr" in der Terminologie des Statistischen Bundesamtes) und Serogruppe nach Zuweisung wie im DTM (C, AWY, O) gerechnet. Dabei wurden die Alterseffekte mittels glättender Funktionen je Serogruppe über p-Splines und Verwendung der Methode Restricted maximum likelihood (REML) und einem serogruppenspezifischen Achsenabschnitt (Intercept) geschätzt. Verwendet wurde dazu die Funktion *gam* des R-Pakets *mgcv* (1). Aus dem geschätzten Modell wurde die gesuchte CFR nach Alter und Serogruppe abgeleitet (Abbildung 3). Die Wahrscheinlichkeit die IMD-Episode zu überleben entspricht der jeweiligen Gegenwahrscheinlichkeit.

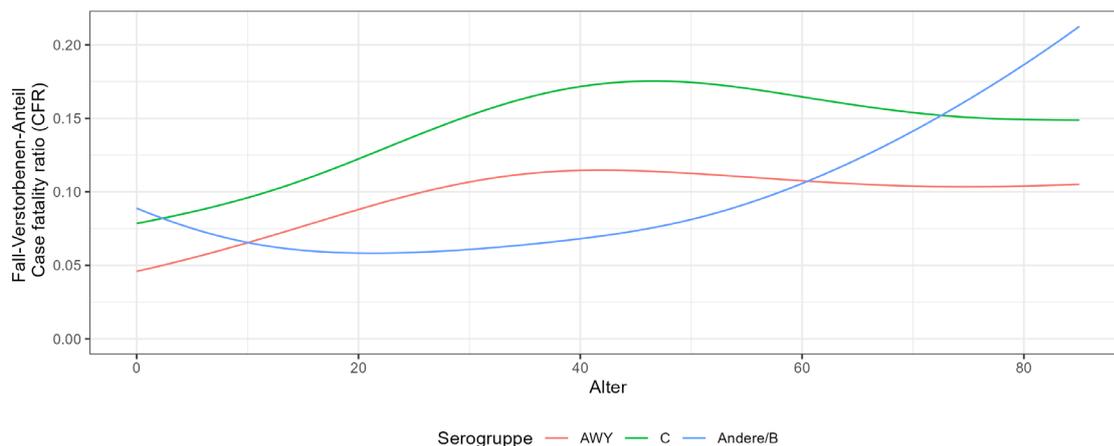


Abbildung 3: Fall-Verstorbenen-Anteil bzw. case fatality ratio (CFR) unter IMD Fällen nach Alter und Serogruppe (AWY, C, und Andere/B).

Geschätzt aus Deutschen IMD Meldedaten der Jahre 2002-2019.

Für die Überlebenden wurde die Wahrscheinlichkeit des Verbleibens mit Langzeitfolgen bzw. Sequelae wie in (2, 3) geschätzt. Es wurden die 16 dort gelisteten Langzeitfolgen als unabhängig eintretende Ereignisse betrachtet. Demnach ergeben sich 2^{16} Kombinationen aus An- und Abwesenheit von Langzeitfolgen inklusive der Abwesenheit jeglicher Langzeitfolgen. Die Wahrscheinlichkeit jedes einzelnen Auftretens wurde direkt aus (2) übernommen, die Wahrscheinlichkeit der Abwesenheit ist die Gegenwahrscheinlichkeit. Die Wahrscheinlichkeit jeder der Kombinationen von An- und Abwesenheiten ergibt sich als Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten. Die Wahrscheinlichkeit der Kombination ohne jegliche Langzeitfolgen wurde als die Wahrscheinlichkeit des Endpunkts Überleben ohne Langzeitfolgen bzw. Sequelae (SOS) berechnet. Die Summe aller Kombinationen mit mindestens einer Langzeitfolge entsprach der Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit Langzeitfolge bzw. Sequelae (SWS). Die so ermittelten Wahrscheinlichkeiten SWS und SOS

wurden mit den Überlebenden Fälle multipliziert um insgesamt die modellbasierten Anzahlen für die verschiedenen Endpunkte abzuleiten.

6. Projektergebnisse

Systematischer Review zur Generierung von Inputdaten zur Effektivität der Impfung

Systematische Literatursuche: Die elektronische Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde am 05.04.2020 durchgeführt und am 15.08.2022 aktualisiert. Es wurden 21.029 Referenzen bei der Suche sowie zusätzliche 39 Referenzen nach Durchsicht von systematischen Reviews und clinicaltrials.org identifiziert (s. Abbildung 4). Nach Ausschluss der Duplikate wurden 14.499 Titel und Abstracts gescreent, davon wurden 13.711 als irrelevant auf der Titel- bzw. Abstract-Ebene ausgeschlossen. Von den verbleibenden 788 Referenzen, die sich auf 732 Studien bezogen, wurden nach der Volltextbewertung 10 Studien (16 Referenzen) in die Datenextraktion eingeschlossen.

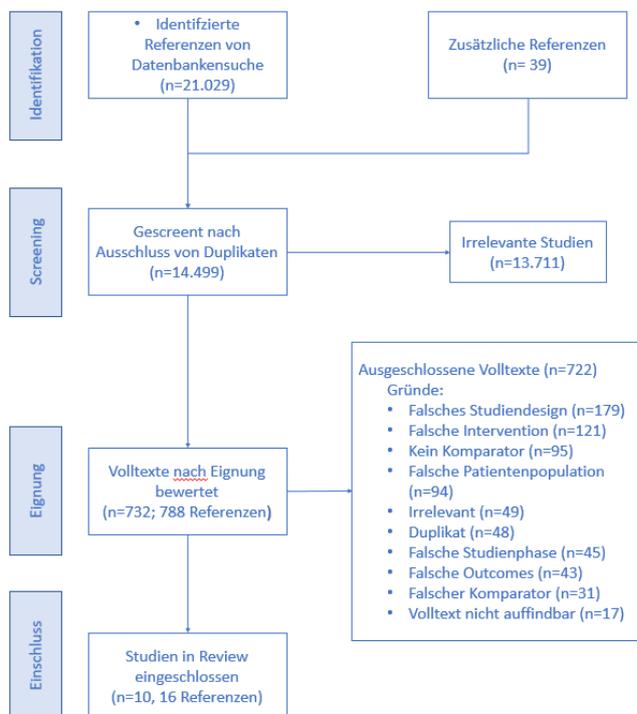


Abbildung 4: Flowchart der systematischen Literatursuche.

Von den 10 eingeschlossenen Studien berichteten 2 Schätzer für Impfeffektivität, die übrigen 8 Studien berichteten Daten zur Immunogenität. 6 Studien waren randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die anderen 4 Studien waren nicht randomisierte Interventionsstudien mit einem retrospektiven Design (s. **Anhang 1** für die Charakteristika der eingeschlossenen Studien).

Verzerrungsrisiko: In sämtlichen Studien, die Daten zur Impfeffektivität berichteten, wurden „major concerns“ (starke Bedenken) in mindestens je einer Domäne der Verzerrungsrisikobewertung identifiziert. In allen Studien, die Daten zur Immunogenität berichteten, wurden in mindestens je einer Domäne „some concerns“ gesehen.

Impfeffektivität: Schätzer für die Impfeffektivität wurden für Zeiträume zwischen 2 und 19 Jahre nach Grundimmunisierung berichtet (s. Tabelle 1). Die Werte liegen im Bereich zwischen 84,1% und 90,1 %, wobei mit zunehmendem Abstand zur Impfung eine Abnahme zu beobachten ist. In den ersten Jahren nach Impfung betrug die Effektivität bei beiden Studien

> 90%, sank anschließend ab, wobei nur ein Wert über einen langen Zeitraum berichtet wurde: 66,7% für den Zeitraum 2 bis 19 Jahre nach Impfung.

Studie	Impfstoff	Beobachtungs- Periode	VE (95% KI)	
			Gesamt	Über Zeitraum
Andrews et al., 2003	MenC-CRM ₁₉₇	2 Jahre	90,1% (74,9 – 96,1)	--
DeWals et al., 2011	MenC-CRM ₁₉₇	19 Jahre	84,1% (41,5 – 95,7)	bis 2 Jahre: 91,7% (60,1 – 98,3) 2 bis 19 Jahre: 66,7% (-38 – 92)

Tabelle 1: Impfeffektivität (VE) nach MenC-Grundimmunisierung nach Abstand zur Impfung

Immunogenität der Grundimmunisierung: Die Immunogenität der Grundimmunisierung wurde als Anteil der StudienteilnehmerInnen, die einen rSBA-Titers ≥ 8 or ≥ 128 erreicht hatten berichtet. Pre-Vakzinierungs-Titer von rSBA ≥ 8 waren bei 0 bis 27,6% nachweisbar, während rSBA ≥ 128 zwischen 0 und 8,8% der TeilnehmerInnen aufwiesen. 30 Tage nach Impfung waren bei 91-100% der TeilnehmerInnen rSBA ≥ 8 detektierbar. In einzelnen Studien wurden rSBA-Titer bis zu 6 Jahre nach Grundimmunisierung berichtet; hier zeigten 14,7% einen rSBA ≥ 8 , während 5,9% einen rSBA ≥ 128 aufwiesen.

In weiteren Studien wurde der hSBA-Titer mit Schwellenwerten ≥ 4 bzw. ≥ 8 berichtet, wobei der Nachbeobachtungszeitraum bis zu 4 Jahre umfasste. Während Prävakzinierungstiter ≥ 4 bei 0,5 bis 4,2% der TeilnehmerInnen vorlagen, wiesen 82,6 bis 98% einen solchen Wert 30 Tage nach Impfung auf. In einer Studie war dieser Schwellenwert 4 Jahre nach Impfung noch bei 73,7% der StudienteilnehmerInnen erreicht.

Immunogenität der Auffrischimpfung: Die Immunogenität der Auffrischimpfung wurde anhand des Anteils von StudienteilnehmerInnen berichtet, die einen rSBA-Titer ≥ 8 oder ≥ 128 nach einer Auffrischimpfung hatten. Hierbei wurden Werte bis zu 12 Jahre nach der Grundimmunisierung erhoben. Im längsten berichteten Zeitraum (12 Jahre) waren bei 100% der rSBA ≥ 8 und ≥ 128 erreicht bzw. überschritten.

Dynamisches Transmissionsmodell (DTM)

Es wurde ein DTM entwickelt, um die Meningokokken Transmissionsdynamik in Deutschland auf Ebene der Trägerschaft abzubilden. Aus diesem Modell kann unter verschiedenen Annahmen und Szenarien eine jährlich erwartete Anzahl von IMD Fällen in drei Serogruppen (C, AWY, Andere/B) pro Altersgruppe abgeleitet werden. Freie Parameter des Modells wurden an Hand von retrospektiven Daten zu IMD Fällen und Imp fzahlen in Deutschland im Zeitraum 2005-2019 kalibriert. In einem zweiten Analyseschritt wurde die Entwicklung alters- und serogruppenspezifischer IMD Zahlen unter verschiedenen Impfszenarien simuliert. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Analysen dargestellt.

Modellkalibrierung: Während der Modellkalibrierung wurden 7 Parameter geschätzt: Drei Parameter in Bezug auf die Transmissibilität der Trägerschaft der drei Serogruppen C, AWY und Andere/B, sowie drei Skalierungsfaktoren für die Altersgruppen 0-4 Jahre, 5-14 Jahre, 15-19 Jahre und 20+ Jahre. Die Rate eines transmissionsrelevanten Kontaktes hängt dabei jeweils von den Skalierungsfaktoren aller involvierten Altersgruppen ab.

Abbildung 5 zeigt die geschätzten Parameter basierend auf den IMD-Meldedaten aus dem Zeitraum 2005-2019. In diesem Zeitraum wurde die Transmissionsrate für Serogruppe AWY

tendenziell am höchsten geschätzt, während sie für Serogruppe C und Andere/B etwas niedriger geschätzt wurde, allerdings bei relativ großer Unsicherheit im Bezug zur Größenordnung der Unterschiede. Die verschiedenen Altersgruppen scheinen sich deutlich unterschiedlich auf die Rate der Transmission von Meningokokken-Trägerschaft auszuwirken. Sind Kinder im Alter von 0-14 Jahre in einen Kontakt involviert, reduziert das die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines transmissionsrelevanten Kontaktes im Vergleich zu anderen Altersgruppen (15+ Jahre) deutlich. Jugendliche/junge Erwachsene erhöhen das Risiko substantziell. Diese allgemeinen Aussagen sind mit gewisser Vorsicht zu interpretieren, da die geschätzten Parameter jeweils paarweise über alle Altersgruppen hinweg und zusätzlich skaliert durch die mittleren Kontakthäufigkeiten der POLYMOD Studie in die altersgruppenspezifische Force of Infection eingehen.

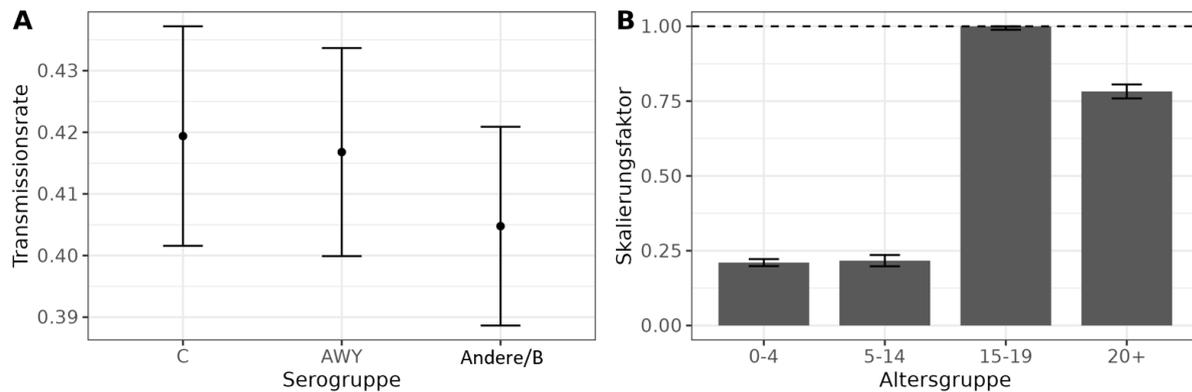


Abbildung 5: Geschätzte Parameter des DTM aus der Modellkalibrierung.

Panel A zeigt die serogruppenspezifische Transmissionsrate der Trägerschaft für Meningokokken Serogruppen C, AWY, und Andere/B. Panel B zeigt die altersgruppenspezifischen Skalierungsfaktoren für transmissionsrelevante Kontakte. Dargestellt sind Punktschätzer und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle aus Maximum Likelihood Schätzung.

Abbildung 6A zeigt die Ergebnisse des Modellfits auf Ebene der Trägerschafts-Kompartimente beispielhaft für 4 Geburtsjahrgänge (2010, 2000, 1995, 1970). Die Abbildung zeigt die relative Verteilung aller Individuen eines Geburtsjahrgangs (pro Spalte) auf die Kompartimente der Suszeptiblen sowie Träger der Serogruppen C, AWY und Andere/B (in den Zeilen). Zusätzlich sind die Kompartimente nach Impfstatus getrennt. Da während des Kalibrierungszeitraums ausschließlich Impfungen mit dem monovalenten Meningokokken C Impfstoff berücksichtigt wurden, sind in der Darstellung keine Individuen in den Kompartimenten für den polyvalenten ACWY Impfstoff enthalten. Es ist eine klare Dynamik im modellierten Anteil der Träger über das Alter hinweg erkennbar. Ebenso ist die Zunahme an Impfungen in gewissen Altersgruppen der Bevölkerung, hauptsächlich seit dem Jahr 2006 und dann ab dem ersten Lebensjahr klar erkennbar: Für Individuen, die in 2010 geboren wurden, steigt die Trägerschaft in den ersten 5 Lebensjahren (bis 2015) über alle Serogruppen auf ca. 8% an. Ungefähr 85% der Individuen wurden bis zum Alter von 5 Jahren geimpft, wobei auf Grund der Annahmen zum Nachlassen des Impfschutzes bei ca. der Hälfte der Geimpften des Jahrganges 2010 im Jahr 2015 bereits kein Impfschutz mehr vorhanden ist. Für den Jahrgang 2000 ist unter anderem ein klarer Anstieg des Trägeranteils ab dem Jugendalter 15-19 Jahre (ab 2015) ersichtlich. Analog setzt dieser Anstieg im Jahrgang 1995 bereits 5 Jahre früher ein; ab dem Alter von 20 Jahren (in 2015) nimmt der Anteil an Trägern in diesem Jahrgang wieder ab. Im Vergleich zum Jahrgang 2000 ist für den Jahrgang 1995 der Anteil Geimpfter im Jugendalter deutlich geringer, entsprechend größer ist der Anteil an Meningokokken C Trägern am Maximum der Trägerschaft im Jugendalter. Der Jahrgang 1970 ist zu Beginn des Modellierungszeitraums in 2005 bereits 35 Jahre alt, für diese Kohorte wurden nahezu keine Impfungen beobachtet und der Anteil an Trägern verhält sich über die Zeit der Modellkalibrierung hinweg relativ stabil.

Für Serogruppe C bildet das Modell nach Kalibrierung eine leichte Reduktion in der Trägerschaft, für Serogruppe AWY einen Anstieg ab.

Abbildung 6B zeigt den Fit der aus dem Trägerschafts-DTM abgeleiteten, erwarteten IMD Zahlen pro Serogruppe im Vergleich zu den jährlichen Meldedaten im Kalibrierungszeitraum 2005-2019. Durch die Kalibrierung konnten die allgemeinen Trends in den IMD Fallzahlen der Serogruppen erfasst werden: Eine Abnahme der IMD Fälle in den Serogruppen C, sowie Andere/B und zum Ende des Kalibrierungszeitraums eine Zunahme an AWY IMD Fällen. Bei Betrachtung des Modell-Fits in verschiedenen Altersgruppen (Abbildung 6C) zeigen sich jedoch auch Grenzen der Kalibrierung: Basierend auf der limitierten Anzahl an gefitteten Parametern überschätzt das DTM die tatsächliche Anzahl an beobachteten IMD Fällen in Kleinkinder (0-4). Insbesondere in den Erwachsenen (20+) werden beobachtete Trends nicht adäquat abgebildet. Für die Jugendlichen und jungen Erwachsenen (für die im Folgenden der Effekt von Auffrischungsimpfungen in verschiedenen Szenarien evaluiert werden) erscheint die Modellanpassung zum Ende des Kalibrierungszeitraums adäquat.

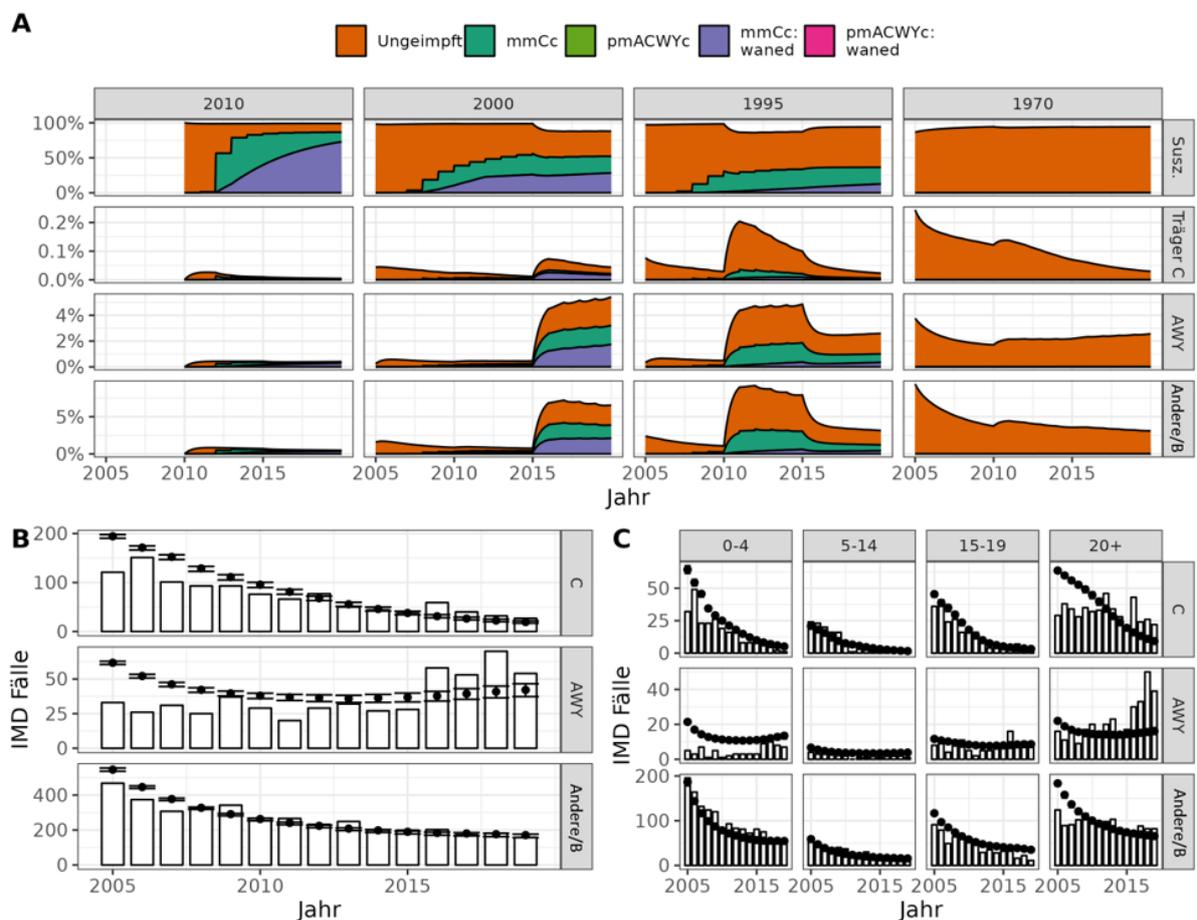


Abbildung 6: Illustration der Ergebnisse der Modellkalibrierung.

Panel A zeigt die relative Verteilung aller Individuen eines Geburtsjahrgangs (pro Spalte) auf die Kompartimente der Suszeptiblen sowie Träger der Serogruppen C, AWY und Andere/B (in Zeilen). Auf die unterschiedlichen Y-Achsen pro Zeile wird hingewiesen. Zusätzlich sind die Kompartimente jeweils nach Impfstatus getrennt. Panel B und C zeigt die modellbasierte, jährliche erwartete Anzahl von IMD Fällen der Serogruppen C, AWY und Andere/B sowie die tatsächlich beobachteten Daten als Balken, einerseits für die Gesamtbevölkerung und in Panel C getrennt in 4 Altersgruppen.

Simulation der Impfszenarien: Im zweiten Teil der Analyse wurde basierend auf den während der Kalibrierung geschätzten Parametern unter 6 verschiedenen Impfszenarien 30 Jahre in die Zukunft (2020-2049) simuliert. Dabei wurden folgende Szenarien untersucht: keine weitere Impfung (Szenario 0), Beibehaltung der bisherigen Impfstrategie (Primärimpfung mit

monovalentem Meningokokken C *Konjugat-Impfstoff*, mmCc, Impfquote 80%), sowie Auffrischungsimpfung mit mmCc in Lebensjahr 13/14 bzw. 16/17 (Szenario 2 und 4). Alternativ wurde der Effekt einer Auffrischungsimpfung mit polyvalentem Meningokokken ACWY Konjugat-Impfstoff (pmACWYc) in Lebensjahr 13/14 bzw. 16/17 untersucht (Szenario 3 und 5).

Abbildung 7 illustriert die Simulationsergebnisse beispielhaft für drei Impfszenarien auf Ebene der Trägerschaft für einzelne Geburtsjahrgänge. Für Impfszenario 2 ist sowohl der direkte Effekt der Auffrischungsimpfung auf eine Reduktion der Trägerschaft unter den Personen mit Auffrischungsimpfung, als auch eine Reduktion der Serogruppe C Meningokokken Trägerschaft in anderen Geburtsjahrgängen im Vergleich zur bisherigen Impfstrategie (Szenario 1) zu erkennen (vergleiche Abbildung 7A und 7B, jeweils Zeile 2). In der Trägerschaft der anderen Serogruppen (AWY und Andere/B) sind keine substanziellen Unterschiede zwischen Szenario 1 und 2 erkennbar. Der erwartete Verlauf der Meningokokken Trägerschaft in Impfszenario 3 (Primärimmunisierung + Auffrischungsimpfung mit pmACWYc, Abbildung 7C) entspricht Szenario 1. Dies ist Resultat der angenommenen Impfwirkung des pmACWYc Impfstoffes, der in dieser Analyse keinen Schutz gegen Trägerschaft, sondern ausschließlich gegen invasive Erkrankung erzeugt.

Auf Ebene der erwarteten Anzahl invasiver Meningokokkenfälle ergeben sich durch die Simulationen zusammengefasst folgende Ergebnisse: Die monovalente mmCc Auffrischungsimpfung führt zu einer starken Reduktion der erwarteten Anzahl invasiver Meningokokken C-Erkrankungen (Abbildung 8A). Über den gesamten Simulationszeitraum und alle Altersgruppen hinweg wird die erwartete Anzahl an C-IMD Fällen in Impfszenario 2 (mmCc Auffrischungsimpfung in Lebensjahr 13/14) um 65,4% (95%-Konfidenzintervall: [-69,3; -61,5%], siehe Tabelle 2) reduziert. Aufgrund des angenommenen 70%-igen Impfschutzes gegen C-Trägerschaft entsteht diese Reduktion der IMD Fälle nicht nur aufgrund eines direkten Schutzes unter Geimpften, auch in den Altersgruppen ohne Auffrischungsimpfung wird die erwartete Anzahl an C-IMD Fällen über die Zeit im Vergleich zu Szenario 1 stark reduziert (Abbildung 8B). Für die Serogruppen AWY und Andere/B resultiert aus der mmCc Auffrischungsimpfung kein Schutz. Aufgrund des sehr geringen Anteils an Meningokokken C Trägern in der Gesamtbevölkerung sind die modellbasierten *strain-replacement* Effekt allerdings auch sehr niedrig, die erwarteten IMD Fälle für Meningokokken AWY und Andere/B sind nur jeweils um ca. 0,1% erhöht (Tabelle 2).

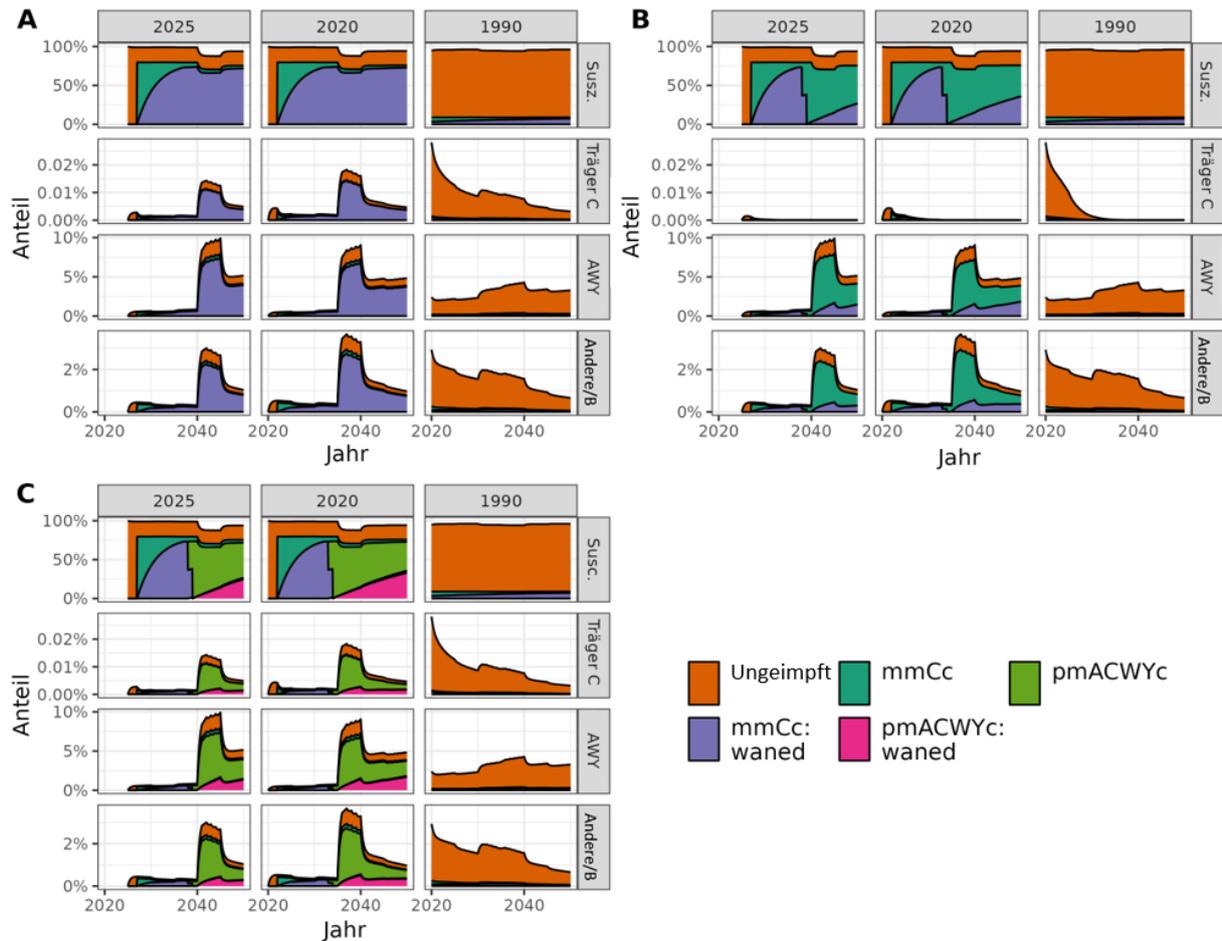


Abbildung 7: Illustration der Simulationsergebnisse für drei Impfszenarien auf Ebene der Trägerschaft.

Dargestellt ist die relative Verteilung aller Individuen eines Geburtsjahrgangs (2025, 2020, 1990, jeweils pro Spalte) auf die Kompartimente der Suszeptiblen sowie Träger der Serogruppen C, AWY und Andere/B (in Zeilen). Panel A zeigt die Ergebnisse unter Simulationsszenario 1 (mmCc Primärimpfung, Impfquote 80%), Panel B Szenario 2 (mmCc Primärimpfung + mmCc Auffrischungsimpfung in Lebensjahr 13/14) und Panel C Szenario 3 (mmCc Primärimpfung + pmACWYc Auffrischungsimpfung in Lebensjahr 13/14). Auf die unterschiedlichen Y-Achsen pro Zeile wird hingewiesen.

Eine Auffrischungsimpfung mit dem polyvalenten pmACWYc Impfstoff führt zu einer Reduktion der erwarteten IMD Fälle in den C und AWY Serogruppen. Da die Schutzwirkung jedoch ausschließlich als ein direkter Schutz gegen IMD Erkrankung unter geimpften und geschützten (und nicht als Schutz vor Trägerschaft) angenommen wurde, ergibt sich ausschließlich eine Reduktion der erwarteten IMD Fälle in den Altersgruppen mit Auffrischungsimpfung und keine indirekten Effekt für andere Bevölkerungsgruppen (Abbildung 8B). Im Vergleich zur Auffrischungsimpfung mit dem mmCc Impfstoff ergibt sich dadurch im Gesamtsimulationszeitraum eine deutlich geringere Reduktion erwarteter Serogruppen C IMD Fälle (-13,1% vs. -65,4% in Impfszenario 3 bzw. 2; Tabelle 2). Für die AWY Serogruppe wird die erwartete Anzahl an IMD Fällen als Folge des direkten Schutzes unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Szenario 3 um 13,6% (95%-KI: [-14,3; -12,9%]) reduziert. Aufgrund des ausschließlich direkten Impfschutzes gegen IMD existiert in den pmACWYc Szenarien kein *strain-replacement*.

Beim Vergleich der verschiedenen Szenarien der Auffrischungsimpfung in Bezug auf das Alter bei Impfung zeigen sich keine sehr großen Unterschiede. Für die polyvalente Impfung erscheint eine frühere Impfung im 13/14 Lebensjahr gegenüber der späteren Impfung im 16/17 Lebensjahr leicht vorteilhaft.

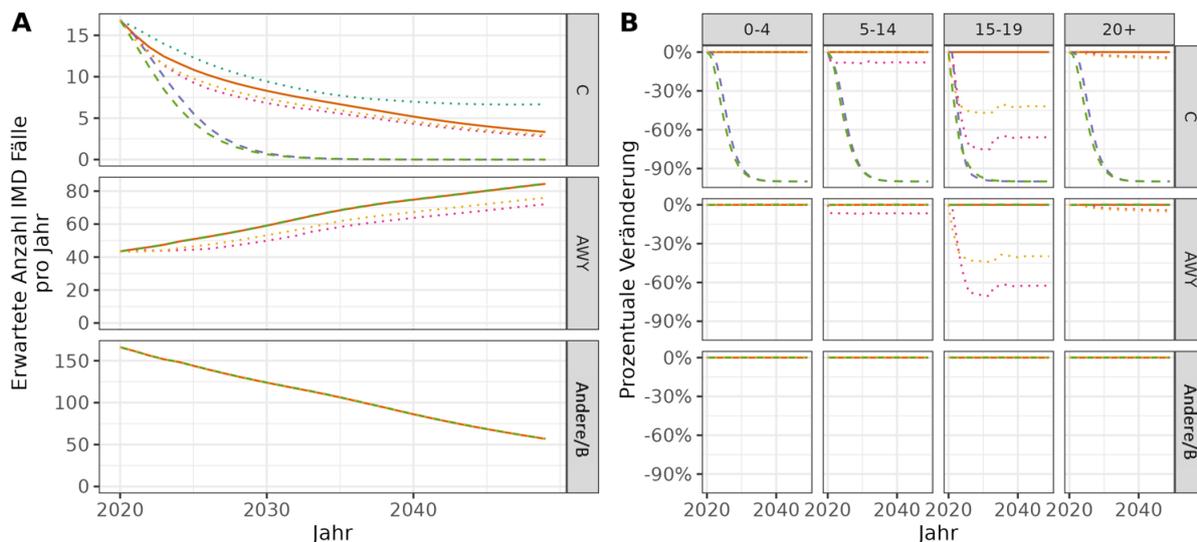


Abbildung 8: Erwartete jährliche Anzahl an IMD Fällen pro Serogruppe unter verschiedenen Impfszenarien.

Panel A zeigt die Gesamtanzahl an erwarteten IMD Fällen für die Szenarien 1-6, Panel B zeigt die relative Veränderung der erwarteten jährlichen IMD Fälle pro Serogruppe und Altersgruppe für die verschiedenen Impfszenarien mit Auffrischungsimpfung (2-5) im Vergleich zur aktuellen Impfpfempfehlung (Szenario 1).

Szenario	Serogruppe C		Serogruppe AWY		Serogruppe Andere/B	
	IMD Fälle	Rel. IMD	IMD Fälle	Rel. IMD	IMD Fälle	Rel. IMD
0	277,4	21,6% [19,4; 24,3%]	1967,5	0% [0; 0%]	3244,7	0% [0; 0%]
1	228,2	-	1967,7	-	3244,9	-
2	79,0	-65,4% [-69,3; -61,5%]	1970,0	0,1% [0,1; 0,2%]	3247,9	0,1% [0,1; 0,1%]
3	198,4	-13,1% [-13,9; 12,2%]	1699,6	-13,6% [-14,3; 12,9%]	3244,9	0% [0; 0%]
4	70,5	-69,1% [-72,8; -65,5%]	1970,1	0,1% [0,1; 0,1%]	3248,2	0,1% [0,1; 0,1%]
5	207,2	-9,2% [-9,7; -8,7%]	1784,8	-9,3% [-9,7; -8,9%]	3244,9	0% [0; 0%]

Tabelle 2: Modellbasierte Anzahl erwarteter IMD Fälle pro Serogruppe und Simulationsszenario im gesamten Simulationszeitraum von 2020-2049.

Die Spalte „IMD Fälle“ stellt pro Serogruppe die erwartete Anzahl an IMD Fällen dar, die Spalte „Rel. IMD“ gibt die relative Veränderung an erwarteten IMD Fällen pro Szenario im Vergleich zu Szenario 1 (aktuelle Impfpfempfehlung) sowie das zugehörige 95%-Konfidenzintervall an. IMD: Invasive meningococcal disease (Invasive Meningokokken-Erkrankung).

Primäre Datenerhebung zur Lebensqualität

Es wurden 1.525 Fälle invasiver Meningokokkenerkrankungen in der Datenbank des RKI identifiziert. 14 der 16 Bundesländer erteilten rechtzeitig die Zustimmung, so dass im Januar und Februar 2020 Studienunterlagen für insgesamt 997 Fälle an die entsprechenden Gesundheitsämter ausgesandt wurden. Aufgrund der beginnenden COVID-19-Pandemie war eine Unterstützung durch die Gesundheitsämter sehr bald nicht mehr möglich, sodass von der Rekrutierung der verbleibenden 529 Fälle und auch der Erinnerung der Gesundheitsämter abgesehen wurde. Nach Auskunft der Gesundheitsämter waren 31 Fälle verstorben, weitere 93 unbekannt verzogen, von 21 Personen waren die Daten bereits vernichtet und 3 Personen willigten nicht in die Teilnahme ein. 127 Personen willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein, von diesen wurden 100 Fragebögen zurückgesandt. Insgesamt wurden damit 100 Fälle und 213 Kontrollen rekrutiert. Für ein Flow-Chart der rekrutierten Fälle, in dem die einzelnen Altersgruppen dargestellt sind, siehe Abbildung 9.

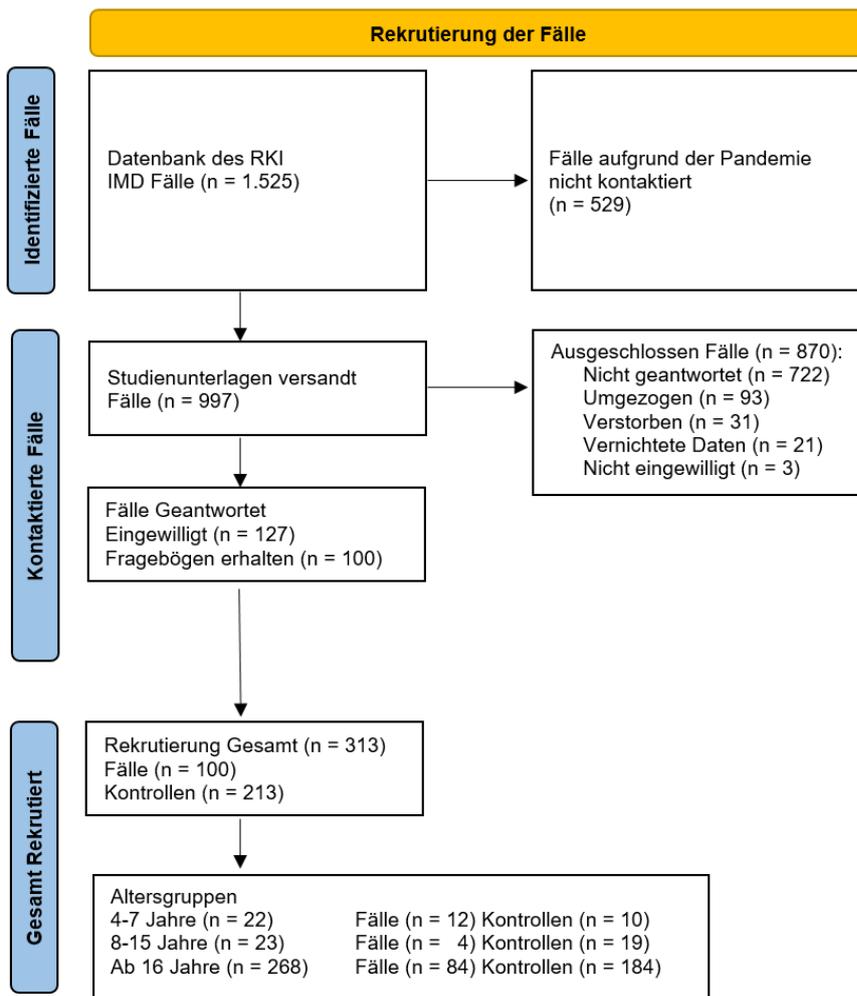


Abbildung 9: Flow-Chart der rekrutierten Fälle für die EQ-5D Erhebung

		Fälle n=100	Kontrollen n=213
Geschlecht, N (%)	Weiblich	54 (54)	101 (47)
	Männlich	46 (46)	110 (52)
	Unbekannt	0 (0)	2 (1)
Alter, Durchschnitt (min - max)		36,3 (0 - 86)	39,9 (4 - 94)

Tabelle 3: Tabellarische Beschreibung der EQ-5D Stichprobe getrennt nach Fällen und Kontrollen.

Der EQ-5D-3L-Fragebogen wurde von 313 Personen (100 Fälle und 213 Kontrollen) beantwortet. Für eine tabellarische Beschreibung der Stichprobe getrennt nach Fällen und Kontrollen siehe Tabelle 3. Hiervon waren 22 Personen in der Gruppe der 4- bis 7-Jährigen (12 Fälle und 10 Kontrollen), 23 Personen in der Gruppe der 8- bis 15-Jährigen (4 Fälle und 19 Kontrollen) sowie 268 Personen in der Gruppe der ab-16-Jährigen (84 Fälle und 184 Kontrollen). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

4 bis 7 Jahre: Es waren Angaben von 12 Fällen und 10 Kontrollpersonen auswertbar. Für die Dimension „Beweglichkeit/Mobilität“ gaben in dieser Altersgruppe 92 % der Fälle und 100 % der Kontrollen „keine Probleme“ an, eine Person unter den Fällen (8 %) gab an, einige Probleme zu haben. Für die Dimension „Für sich selbst sorgen“ gaben 100 % der Fälle und 80 % der Kontrollen an, keine Probleme zu haben, 20 % der Kontrollen gaben hier einige Probleme an. Für die Dimension „Allgemeine Tätigkeiten“ gaben sowohl 100 % der Fälle als auch 100 % der Kontrollen an, hier keine Probleme zu haben. Bei der Dimension „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“ gaben 8 % der Fälle einige Probleme an, die restlichen 92 % der Fälle und 100 % der Kontrollen hatten hier keine Probleme. Für die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit gaben 83 % der Fälle und 90 % der Kontrollen keine Probleme sowie 17 % der Fälle und 10 % der Kontrollen einige Probleme an.

8 bis 15 Jahre: Es konnte Angaben von 4 Fällen und 19 Kontrollen ausgewertet werden. Für die Dimension „Beweglichkeit/Mobilität“ gaben in dieser Altersgruppe 75 % der Fälle und 100 % der Kontrollen „keine Probleme“ an, eine Person unter den Fällen (25 %) gab an, einige Probleme zu haben. Für die Dimension „Für sich selbst sorgen“ gaben 75 % der Fälle und 100 % der Kontrollen an, keine Probleme zu haben, 25 % der Fälle gaben hier einige Probleme an. Für die Dimension „Allgemeine Tätigkeiten“ gaben 75 % der Fälle und 100 % der Kontrollen an, hier keine Probleme zu haben, eine Person unter den Fällen (25 %) gab einige Probleme an. Bei der Dimension „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“ gaben 25 % der Fälle und 21 % der Kontrollen einige Probleme an, die restlichen 75 % der Fälle und 79 % der Kontrollen hatten hier keine Probleme. Für die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit gaben 75 % der Fälle und 78 % der Kontrollen keine Probleme sowie 25 % der Fälle und 22 % der Kontrollen einige Probleme an.

Ab 16 Jahre: Es waren Angaben von 84 Fällen und 184 Kontrollpersonen auswertbar. Für die Dimension „Beweglichkeit/Mobilität“ gaben in dieser Altersgruppe 82 % der Fälle und 89 % der Kontrollen „keine Probleme“ an, 14 % der Fälle und 11 % der Kontrollen einige Probleme sowie eine Person unter den Fällen (1 %) viele Probleme an. Für die Dimension „Für sich selbst sorgen“ gaben 94 % der Fälle und 98 % der Kontrollen an, keine Probleme zu haben, 5 % der Fälle und 2 % der Kontrollen gaben hier einige Probleme an. Eine Person unter den Fällen (1 %) gab viele Probleme an. Für die Dimension „Allgemeine Tätigkeiten“ gaben 69 % der Fälle und 89 % der Kontrollen an, hier keine Probleme zu haben, 30 % der Fälle und 11 % der Kontrollen hatten einige Probleme. Eine Person unter den Fällen (1 %) gab viele Probleme an. Bei der Dimension „Schmerzen/Körperliche Beschwerden“ gaben 54 % der Fälle und 78 % der Kontrollen einige Probleme an, 26 % der Fälle und 22 % der Kontrollen hatten hier einige

Probleme. Eine Person unter den Fällen (1 %) gab viele Probleme an. Für die Dimension Angst/Niedergeschlagenheit gaben 69 % der Fälle und 78 % der Kontrollen keine Probleme sowie 26 % der Fälle und 22 % der Kontrollen einige Probleme an. 4 Fälle (5 %) gaben viele Probleme an.

Health index states: Der Mittelwert (SD) wurde bei den 4-7 Jährigen mit 0,98 (0,042) bei den Fällen und mit 0,98 (0,037) bei den Kontrollen angegeben. Bei den 8-15 Jährigen wurden 0,77 (0,468) bei den Fällen und 0,98 (0,048) bei den Kontrollen angegeben, und bei den ab 16 Jährigen 0,90 (0,158) bei den Fällen und 0,93 (0,117) bei den Kontrollen.

Visuelle Analogskala: Bei der visuellen Analogskala (EQ VAS), auf der 0 der schlechtmöglichen und 100 der bestmöglichen Gesundheit entspricht, wurde der Mittelwert (SD) bei den 4- bis 7-Jährigen mit 95,75 (7,59) bei den Fällen und mit 92,33 (8,75) bei den Kontrollen angegeben. Die entsprechenden Werte bei den 8- bis 15-Jährigen waren 69,50 (26,03) bei den Fällen und 91,50 (7,67) bei den Kontrollen. Bei Personen ab 16 Jahre gaben die Fälle im Mittel 77,32 (17,81) und die Kontrollen 81,53 (13,3) an.

EQ-5D-3L DIMENSION		Altersgruppen					
		4-7 Jahre*		8-15 Jahren		ab 16 Jahren	
		Fälle n=12 (%)	Kontrollen n=10 (%)	Fälle n=4 (%)	Kontrollen n=19 (%)	Fälle n=84 (%)	Kontrollen n=184 (%)
BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT	Keine Probleme	11 (91,67)	10 (100)	3 (75)	19 (100)	69 (82,14)	163 (89,07)
	Einige Probleme	1 (8,33)		1 (25)		14 (16,67)	20 (10,93)
	Viele Probleme					1 (1,19)	
FÜR SICH SELBST SORGEN	Keine Probleme	12 (100)	8 (80)	3 (75)	19 (100)	79 (94,05)	179 (98,35)
	Einige Probleme		2 (20)	1 (25)		4 (4,76)	3 (1,65)
	Viele Probleme					1 (1,19)	
ALLGEMEINE TÄTIGKEITEN	Keine Probleme	12 (100)	10 (100)	3 (75)	19 (100)	58 (69,05)	163 (89,07)
	Einige Probleme			1 (25)		25 (29,76)	20 (10,93)
	Viele Probleme					1 (1,19)	
SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN	Keine Probleme	11 (91,67)	10 (100)	3 (75)	15 (78,95)	45 (53,57)	104 (56,83)
	Einige Probleme	1 (8,33)		1 (25)	4 (21,05)	39 (46,43)	76 (56,83)
	Viele Probleme						3 (1,64)
ANGST / NIEDERGESCHLAG ENHEIT	Keine Probleme	10 (83,33)	9 (90)	3 (75)	14 (77,78)	58 (69,05)	142 (77,60)
	Einige Probleme	2 (16,67)	1 (10)	1 (25)	4 (22,22)	22 (26,19)	41 (22,40)
	Viele Probleme					4 (4,76)	
VAS	Mw (sd)	95,75 (7,59)	92,33 (8,75)	69,50 (26,03)	91,50 (7,67)	77,32 (17,81)	81,53 (13,3)
	Median	100					85
	Range	75-100	95,0	67,5	90,0	82,5	40-100
Index health state	Mw (sd)	0,98 (0,042)	0,98 (0,037)	0,77 (0,468)	0,98 (0,048)	0,90 (0,158)	0,93 (0,117)
	Median	1,00	1,00	0,999	1,00	0,999	1,00
	Range	0,89-1,00	0,91-1,00	0,06-1,0	0,89-1,00	0,06-1,00	0,18-1,00

*Proxy; n: Anzahl der Teilnehmer; Mw: Mittelwert; sd: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4: Lebensqualität anhand der 5 Dimensionen des EQ-5D nach Altersgruppe und Fällen/Kontrollen (N=313).

Nutzenbewertung

Tabelle 5 zeigt den Vergleich verschiedener Endpunkte der untersuchten Interventionsszenarien mit Auffrischungsimpfungen unter Jugendlichen (Szenarien 2-5) zum Status Quo (keine Auffrischungsimpfung, Szenario 1) über den gesamten Simulationshorizont von 30 Jahren (2020-2049). Dargestellt ist die modellbasierte Veränderung der erwarteten Todesfälle, schweren IMD Erkrankungen (mindestens eine Langzeitfolge oder Tod), sowie aller IMD Fälle, die zusätzliche Anzahl verabreichter Impfungen, sowie die daraus abgeleiteten Number needed to vaccinate (NNV) pro Endpunkt für jedes Impfszenario im Vergleich zum Ausgangsszenario. Alle Differenzen der Fallzahlen sind in jedem Szenario und für jeden Endpunkt negativ. Das heißt, basierend auf den Simulationen wurden in Summe über alle Jahre, Altersgruppen und Serogruppen in jeder Intervention Fälle vermieden. Dabei zeigte das Szenario 3 (Primärimmunisierung und Auffrischungsimpfung mit quadrivalentem Impfstoff gegen die Serogruppen ACWY in Lebensjahr 13 und 14) für jeden Endpunkt die niedrigste NNV.

Im Vergleich der verschiedenen Impfszenarien zeigten sich zwei Muster: Erstens hatten die Szenarien mit dem früheren Impfbeginn im Falle polyvalenter Impfstoffe die niedrigeren NNV. Obwohl die jüngere Zielgruppe im DTM eine niedrigere Inzidenz hat, hielt die simulierte Schutzwirkung des Impfstoffes bis zum Erreichen der stärker betroffenen Altersjahre an. Dadurch konnte eine stärkere Reduktion der Anzahl an Endpunkten und dadurch eine niedrigere NNV realisiert werden. Zweitens resultierten die Impfungen mit konjugiertem monovalentem Impfstoff gegen Serogruppe C im Vergleich zum konjugierten quadrivalenten Impfstoff gegen die Serogruppen ACWY für alle Endpunkte eine niedrigere NNV. Da im Transmissionsmodell ein Schutz vor Trägerschaft nur für die monovalente Impfung angenommen gesetzt wurde, kann dieser Effekt dem indirekten Schutz zugeordnet werden. Sollte auch für die ACWY-Impfstoffe ein Schutz vor Trägerschaft bestehen, wäre hier mindestens eine Angleichung der NNV zu erwarten, aufgrund des zusätzlichen Schutzes auch vor Meningokokken der Serogruppen AWY könnte sie insgesamt dann auch geringer ausfallen.

Um auszuschließen, dass der Evaluationszeitraum der Analyse einen kritischen Einfluss auf die Zielgröße NNV hat, wurde diese für alle Jahre im Simulationsverlauf (jeweils kumulativ) berechnet. Dabei zeigte sich, dass die NNV in den ersten Jahren nach Einführung der neuen Impfstrategie jeweils noch deutlich erhöht ist, es ist somit ein gewisser Zeitraum erforderlich bis sich die vollständigen Effekte der jeweiligen Impfstrategie einstellen. Auch die Rangordnung der NNVs der verschiedenen Szenarien veränderte sich in diesen Jahren, bleibt aber in allen Szenarien und für alle Endpunkte bei hohen absoluten Werten der NNV.

Szenario	Endpunkt	Diff.	Anzahl	NNV
		Szenario 1	Impfungen	
2	Tod	-17,8	19,493 Mio.	1.096.710
	Langzeitfolgen, Tod	-66,7	19,493 Mio.	292.082
	Alle Fälle	-143,9	19,493 Mio.	135.462
3	Tod	-25,0	19,493 Mio.	778.171
	Langzeitfolgen, Tod	-131,0	19,493 Mio.	148.844
	Alle Fälle	-297,9	19,493 Mio.	65.441
4	Tod	-18,8	19,657 Mio.	1.045.860

	Langzeitfolgen, Tod	-70,5	19,657 Mio.	278.865
	Alle Fälle	-152,0	19,657 Mio.	129.362
5	Tod	-17,9	19,657 Mio.	1.099.762
	Langzeitfolgen, Tod	-90,1	19,657 Mio.	218.170
	Alle Fälle	-203,9	19,657 Mio.	96.396

Tabelle 5: Vergleich verschiedener Endpunkte pro Szenario an Auffrischungsimpfungen im Jugendalter mit dem Ausgangsszenario 1 (Primärimmunisierung ohne Auffrischungsimpfung im Jugendalter).

Dargestellt ist die Differenz der modellbasierten Anzahl an eingetretenen Endpunkten (IMD Fälle, schwere IMD Erkrankung: mind. 1 Langzeitfolge oder tödlicher Verlauf und tödliche IMD Erkrankung) aus dem Ausgangsszenario und den verschiedenen Szenarien (2-5) für Auffrischungsimpfungen aggregiert für den gesamten Simulationszeitraum (2020-2049). Negative Werte geben vermiedene Fälle an. Außerdem dargestellt ist die zusätzliche Anzahl im Szenario verabreichter Impfungen, sowie die abgeleitete NNV zur Vermeidung eines Falles des jeweiligen Endpunktes. NNV: number needed to vaccinate.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Im Zentrum des hier berichteten Projektes stand die Erstellung eines dynamischen Transmissionsmodells zur Ermittlung des Einflusses einer Auffrischungsimpfung gegen Meningokokken C im Kindes- bzw. Jugendalter. Zur Generierung von Inputparametern für das Modell wurden im Projekt außerdem ein systematischer Review zur Effektivität der Meningokokken C-Impfung sowie eine Patientenbefragung zur Lebensqualität nach überstandener invasiver Meningokokken-Erkrankung durchgeführt. Nachfolgend sollen die Hauptergebnisse aller Projektteile kritisch diskutiert und bewertet werden.

Die im systematischen Review identifizierten Studien zeigen einerseits, dass die Grundimmunisierung gegen MenC mit einer hohen Effektivität gegen die invasive Erkrankung schützt. Allerdings konnten nur zwei Studien identifiziert werden, die dies anhand des klinischen Endpunktes analysierten. Alle übrigen Studien, insbesondere jedoch diejenigen Studien, die den Effekt der Auffrischungsimpfung adressierten, untersuchten diese Fragestellung anhand der Höhe des rSBA- bzw. hSBA-Titers. Beide Laborparameter sind zwar seit langem etablierte correlates of protection, d.h. sie gelten als zuverlässige Surrogatmarker für das Vorhandensein eines Schutzes gegen Meningokokken C. Im Sinne der Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin wäre allerdings ein klinischer Wirksamkeitsnachweis, in Form der Verhinderung von IMD auch nach der Gabe der Auffrischungsimpfung, und insbesondere im Vergleich zu Personen, die lediglich die Grundimmunisierung erhalten hatten, zu fordern. Außerdem muss kritisch reflektiert werden, dass die Verzerrungsrisikobewertung bei allen Studien Einschränkungen zeigte, z.T. wurden diese sogar als erheblich eingestuft. Die genannten Aspekte, sowie die insgesamt geringe Anzahl an identifizierten Studien, müssen zu der Einschätzung führen, dass weitere Studien, idealerweise mit randomisiertem Design, zumindest aber prospektiv und unter Berücksichtigung wichtiger Störgrößen (Konfounder), durchgeführt werden sollen, um die Evidenzbasis für die Meningokokken C-Auffrischungsimpfung zu verbessern. Zusammengefasst konnten in dem systematischen Review wie geplant die notwendigen Inputparameter zur Wirksamkeit der Meningokokken-C-Impfung erhoben und dem Modell zur Verfügung gestellt werden. Allerdings müssen die Limitationen der Evidenz auch im Zusammenhang des Modells berücksichtigt werden.

Simulationsergebnisse aus DTMs hängen im Allgemeinen stark von getroffenen Annahmen bezüglich der Modellstruktur und zugehörigen Parametern, die festgelegt und/oder im Rahmen der Modellkalibrierung geschätzt werden, ab. Dies trifft auch auf das hier vorgestellte DTM und die durchgeführten Simulationen zur Quantifizierung der Effekte unterschiedlicher Impfstrategien auf die Meningokokken-Krankheitslast in Deutschland zu. Die dargestellten

Ergebnisse basieren teils auf starken Annahmen, da zur Spezifikation einiger Parameter nur eingeschränkt Informationen verfügbar waren. Dies gilt insbesondere für die alters- und serogruppenspezifischen CCR und Informationen zur Meningokokken Trägerprävalenz in Deutschland, welche für die Initialisierung der Kompartimente zu Beginn des Kalibrierungs- und/oder Simulationszeitraums von großem Nutzen wären.

Es wurde daher versucht, auf Basis einer geeigneten Analysestrategie vorhandene Informationen effizient zu kombinieren um belastbare Ergebnisse zu erzielen. Kurz zusammengefasst bestand diese Analysestrategie aus folgenden Schritten: (1) Schätzung des Fall-Trägerschaft-Anteil bzw. der CCR aus externen Daten zur Trägerschaftsprävalenz in Deutschland vor Beginn der MenC Impfpfempfehlung und durch Kombination mit Zahlen zur IMD Inzidenz in vergleichbarem Zeitraum, (2) Initialisierung der Kompartimente vor dem Kalibrierungszeitraum durch eine Kombination dieser CCR mit der IMD Inzidenz vor dem Kalibrierungszeitraum und Ableitung der alters- und serogruppenspezifischen Trägerprävalenz, (3) Kalibrierung des Modells anhand von IMD Inzidenzzahlen aus den Jahren 2003-2019, und (4) Initialisierung des Modells für die Simulation der unterschiedlichen Impfstrategien anhand der modellbasierten Trägerprävalenz zum Ende des Kalibrierungszeitraums. Weitere Parameter in Bezug auf die Schutzwirkung der untersuchten Impfstoffe gegen Meningokokken-Trägerschaft und IMD, Dauer des Anhaltens des Impfschutzes, mittlere Dauer der Trägerschaft, etc., sowie Annahmen für eine adäquate Modellstruktur wurden aus bestehender Literatur extrahiert. Für die modellbasierte Simulation der zukünftigen IMD Krankheitslast wurden zeitkonstante Parameter angenommen.

Der Vergleich der erwarteten IMD Zahlen des kalibrierten Modells mit tatsächlich beobachteten IMD Zahlen im Kalibrierungszeitraum zeigte, dass basierend auf dem definierten Modell, sowie den spezifizierten und geschätzten Parametern, die Entwicklung der Krankheitslast in der Gesamtpopulation abgebildet werden konnte. Die Anpassung in spezifischen Altersgruppen war hingegen nicht vollständig zufriedenstellend. Prinzipiell könnten dabei auch die vorhandenen historischen IMD-Inzidenzzahlen Limitationen aufweisen, aufgrund der Schwere der Erkrankung wird bei der Meldung von IMD-Fällen jedoch im Allgemeinen von einer geringen Dunkelziffer und damit geringen Verzerrungen ausgegangen. Dies deutet darauf hin, dass nicht alle Aspekte der realen Meningokokken-Transmission während des Kalibrierungszeitraums im Modell vollständig abgebildet werden konnten. Durch die Weiterverwendung der Ergebnisse für die Initialisierung des Modells im Rahmen der Simulation der zukünftigen Krankheitslast unter verschiedenen Impfszenarien könnten diese Simulationsergebnisse und der Vergleich der Effekte verschiedener Impfstrategien potentiell verzerrt sein.

Aufgrund der Komplexität der Ausbreitungsprozesse von Infektionskrankheiten sind DTM grundsätzlich vereinfachende Abbildungen der Realität. Gewisse Aspekte von Vorhersagen solcher Modelle sind dabei stabil gegenüber Veränderungen von Annahmen bzw. der (Fehl-) Spezifikation einzelner Parameter, andere Aspekte hingegen können direkt beeinflusst werden (29). Im vorliegenden Fall können wir davon ausgehen, dass strukturelle Ergebnisse der Modellierung, wie die Relevanz indirekter Effekte der Meningokokken-Impfung bei (partiell) Schutz vor Trägerschaft - wie für die monovalente Impfung gegen Meningokokken Serogruppe C berichtet - qualitativ belastbar sind. Andere Aspekte wie die absoluten alters- und serogruppenspezifischen erwarteten jährlichen IMD Zahlen hängen hingegen potentiell stark mit den getroffenen Annahmen zusammen. Dies kann die (relative) Effizienz der unterschiedlichen Impfstrategien beeinflussen und sollte auch im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Nutzen-Analysen berücksichtigt und ggf. an Hand weiterer, strukturierter Sensitivitätsanalysen untersucht werden.

Bei der Interpretation der berichteten Unsicherheitsschätzer der Simulationsergebnisse ist zu berücksichtigen, dass diese nur die statistische Unsicherheit aus der Parameterschätzung unter den getroffenen Annahmen zur Modellstruktur und festen Parametern beinhalten.

Unsicherheit bezüglich Modellstruktur, spezifizierter Parameter oder Veränderungen von Modellparametern über die Zeit kann im verwendeten Modellierungsansatz ausschließlich durch Sensitivitätsanalysen, bzw. die Berechnung alternativer Szenarios dargestellt werden.

Der Vergleich der verschiedenen Impfszenarien in der Nutzenbewertung zeigte, dass Szenarien mit dem früheren Impfbeginn bei polyvalenter Impfung die niedrigeren NNV hatten, so dass pro Impfung ein höherer Nutzen generiert wurde. Obwohl die jüngere Zielgruppe im DTM eine niedrigere Inzidenz hat, hielt die Schutzwirkung bis zum Erreichen der stärker betroffenen Altersjahre an. Dadurch konnte eine stärkere Reduktion der Anzahl an Endpunkten und eine niedrigere NNV realisiert werden. Außerdem resultierten die Impfungen mit konjugiertem monovalentem Impfstoff gegen Serogruppe C im Vergleich zum konjugierten quadrivalenten Impfstoff gegen die Serogruppen ACWY für alle Endpunkte in einer niedrigeren NNV (bis auf geringfügige Unterschiede im Endpunkt „Tod“ bei älterer Zielgruppe), d.h. sie generierten einen höheren Nutzen pro Impfdosis.

Die Teilstudie zur Lebensqualität von PatientInnen nach IMD war mit zahlreichen Problemen behaftet, so dass ihre Ergebnisse letztendlich für das DTM bzw. die dazugehörige Nutzen-Analyse nicht verwendet werden konnten. Zunächst musste die Datenerhebung aufgrund der COVID-19-Pandemie verkürzt bzw. eingeschränkt werden, da im Erhebungszeitraum kaum noch Gesundheitsämter (über die die Rekrutierung der Fälle erfolgte) dazu in der Lage waren, entsprechende Unterstützung für das Projekt zu leisten. Die dadurch entstandene Stichprobe erfüllte zwar formal die Anforderungen der Berechnung zur Stichprobengröße, war aber hinsichtlich der prozentualen Repräsentation der Altersgruppen verzerrt. Insbesondere die geringe Größe der Teilstichprobe der jüngsten Altersgruppe erschwerte die Auswertung und machte eine sachgerechte Verwertung der Daten unmöglich. Die Daten zeigten lediglich in den höheren Altersgruppen (nur geringe) Unterschiede zwischen PatientInnen und Kontrollen, mit einer schwachen Tendenz hin zu schlechteren Werten bei PatientInnen nach durchgemachter Meningokokken-Erkrankung. Insbesondere bei kleinen Kindern war Stichprobe zu klein um valide Aussagen generieren zu können. Es wurde daher entschieden, diese Daten nicht als Inputparameter für das Modell zu verwenden, da erhebliche Zweifel an ihrer Validität bestehen. Zukünftig erscheint es notwendig, eine solche Erhebung zu wiederholen, um Daten zur Lebensqualität nach überstandener IMD zu generieren, die für künftige Modellierungsprojekte verwendet werden können.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die STIKO hat in ihrer derzeit laufenden Berufenungsperiode die Erarbeitung einer Empfehlung zur Auffrischimpfung im Kindes- oder Jugendalter gegen Meningokokken C priorisiert. Die hierbei zu beantwortenden Fragen zum möglichen epidemiologischen Impact einer solchen Impfung sowie insbesondere zur Wahl der effektivsten Impfstrategie können nur mit Hilfe eines Modells adressiert werden. Die Erstellung eines solchen Modells war Ziel des vorliegenden Projektes. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Projektergebnisse eine hohe praktische Relevanz für die Versorgung mit Impfungen in der GKV haben werden.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Griskaitis M, Schoenfeld V, Thielemann I, Falman A, Reinacher U, Scholz S, Haas L, Hellenbrand W, Wichmann O, Harder T: Effectiveness and duration of protection of primary and booster immunisation against meningococcal serogroup C disease with meningococcal conjugate C and ACWY vaccines: Systematic review. Journal of Infection (Einreichung in Vorbereitung).

Günther F, Reinacher U, et al. The impact of introducing meningococcal booster vaccination among adolescents in Germany: a dynamic transmission modelling study. (Einreichung in Vorbereitung).

10. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Robert Koch-Institut. Invasive Meningokokken-Erkrankungen 2012-2015. *Epid Bull.* 2016;43:471-84.
3. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):853-61.
4. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1378-88.
5. Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan C, Heininger U, Tenenbaum T, et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2015;58(11-12):1314-43.
6. Hellenbrand W, Claus H, J E, Wichmann O, Frosch M, Vogel U. Epidemiology of meningococcal disease in Germany. In: EMGM, editor. 14th Congress of the EMGM, The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society; Prague: EMGM; 2017.
7. Robert Koch-Institut. Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2008. *Epid Bull.* 2010;16:137-40.
8. Rieck T, Feig M, Siedler A. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull.* 2022;48:3-25.
9. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. *Vaccine.* 2009;27 Suppl 2:B20-9.
10. de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, van Gageldonk PG, de Melker HE, et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine. *PLoS One.* 2010;5(8):e12144.
11. Trotter CL, Edmunds WJ, Ramsay ME, Miller E. Modeling future changes to the meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccine program in England and Wales. *Hum Vaccin.* 2006;2(2):68-73.
12. Ladhani SN, Ramsay M, Borrow R, Riordan A, Watson JM, Pollard AJ. Enter B and W: two new meningococcal vaccine programmes launched. *Arch Dis Child.* 2016;101(1):91-5.
13. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol.* 2005;162(1):89-100.
14. Irving TJ, Blyuss KB, Colijn C, Trotter CL. Modelling meningococcal meningitis in the African meningitis belt. *Epidemiol Infect.* 2012;140(5):897-905.
15. Karachaliou A, Conlan AJ, Preziosi MP, Trotter CL. Modeling Long-term Vaccination Strategies With MenAfriVac in the African Meningitis Belt. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 5(Suppl 5):S594-600.
16. Statistisches Bundesamt Destatis Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. 2023.
17. Statistisches Bundesamt Destatis Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Variante 01. 2023.

18. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326(7385):365-6.
19. 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.
20. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008;5(3):e74.
21. Meyer S, Held L. Incorporating social contact data in spatio-temporal models for infectious disease spread. *Biostatistics*. 2017;18(2):338-51.
22. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero((R)) to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*. 2016;34(29):3412-9.
23. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect*. 2006;134(3):556-66.
24. Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, et al. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis*. 2005;191(8):1263-71.
25. Drayss M, Claus H, Hubert K, Thiel K, Berger A, Sing A, et al. Asymptomatic carriage of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Group A Streptococcus and Staphylococcus aureus among adults aged 65 years and older. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212052.
26. Soetaert K, Petzoldt T, Setzer RW. Solving Differential Equations inR: PackagedeSolve. *Journal of Statistical Software*. 2010;33(9).
27. Gerber F, Furrer R. optimParallel: An R Package Providing a Parallel Version of the L-BFGS-B Optimization Method. *The R Journal*. 2019;11(1).
28. Landau W. The targets R package: a dynamic Make-like function-oriented pipeline toolkit for reproducibility and high-performance computing. *Journal of Open Source Software*. 2021;6(57).
29. Huppert A, Katriel G. Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(11):999-1005.
30. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(5):780-6.
31. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine: a 7-year follow-up in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):566-9.
32. Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA, Kellner JD, Vanderkooi OG, Schryvers A, et al. Evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canadian children: interim analysis. *Vaccine*. 2012;30(27):4023-7.
33. Bettinger JA, Vanderkooi OG, Scheifele DW, Halperin SA, Kellner JD, Schryvers A, et al. Do Dose Numbers Matter?: Evaluation of Differing Infant and Toddler Meningococcal C Conjugate Vaccine Programs in Canadian Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(11):1242-6.
34. Cutland CL, Nolan T, Halperin SA, Kurugol Z, Ahmed K, Perrett KP, et al. Immunogenicity and safety of one or two doses of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT given

alone or with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers: A phase III, open-label, randomised study. *Vaccine*. 2018;36(14):1908-16.

35. Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U, Tichmann-Schumann I, Maurer H, Maurer L, et al. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine*. 2011;29(25):4264-73.

36. Booy R, Richmond P, Nolan T, McVernon J, Marshall H, Nissen M, et al. Immediate and longer term immunogenicity of a single dose of the combined haemophilus influenzae type B-Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in primed toddlers 12 to 18 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):340-2.

37. Booy R, Richmond P, Nolan T, McVernon J, Marshall H, Nissen M, et al. Three-year antibody persistence and safety after a single dose of combined haemophilus influenzae type b (Hib)-Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in Hib-primed toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):169-74.

38. Nolan T, Booy R, Marshall HS, Richmond P, Nissen M, Ziegler JB, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal ACWY-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine 6 Years After MenC Priming as Toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6):643-50.

39. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis*. 2001;183(1):160-3.

40. Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, Hernandez L, Guerrero ML, Villalobos AL, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):62-71.

41. Stoof SP, van der Klis FR, van Rooijen DM, Knol MJ, Sanders EA, Berbers GA. Timing of an adolescent booster after single primary meningococcal serogroup C conjugate immunization at young age; an intervention study among Dutch teenagers. *PLoS One*. 2014;9(6):e100651.

42. van Ravenhorst MB, Marinovic AB, van der Klis FR, van Rooijen DM, van Maurik M, Stoof SP, et al. Long-term persistence of protective antibodies in Dutch adolescents following a meningococcal serogroup C tetanus booster vaccination. *Vaccine*. 2016;34(50):6309-15.

43. Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. Immunogenicity, Safety and Antibody Persistence of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal ACWY-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Compared with Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine Administered Four Years After Primary Vaccination Using the Same Vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):e298-307.

44. Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van Der Wielen M, Miller JM. Antibody persistence to meningococcal serogroups A, C, W and y in toddlers two years after vaccination with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine as measured by bactericidal antibody assays using rabbit or human complement. *Trials in Vaccinology*. 2014;3(1):121-6.

45. Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller J. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2011;29(25):4274-84.

Akronym: AMSeC

Förderkennzeichen: 01VSF18017

11. Anhang

Anhang 1: Charakteristika der eingeschlossenen Studien im systematischen Review

12. Anlagen

Anlage 1: R-Code AMSeC (gesperrt bis 31. Juli 2024)

Anhang 1: Charakteristika der eingeschlossenen Studien im systematischen Review

Studie	Land	Interessenkonflikt	Funding	Studiedesign	Grundimmunisierung (primär) oder Auffrischung (booster)	Studienzeitraum	TeilnehmerInnen bzw. Fälle (n)	Alter bei Impfung	Geschlecht (% weiblich)	Impfstoff	Co-administration	Endpunkt
Impfeffektivität												
Andrews et al., 2003 (30)	United Kingdom	NR	NR	Screening method (based on national surveillance Data)	Primary	01/2000-12/2001	NA ^a /48 (7 vaccinated)	Range: 12-23 months	NR	MenC-CRM ₁₉₇	NR	VE
De Wals et al., 2011 (31)	Canada	NR	Industry sponsored	Cohort method (based on national registry data)	Primary	01/1990-12/2008	NA/4 (2 vaccinated)	Range: 12-23 months	NR	MenC-CRM ₁₉₇	NR	VE

Immunogenität												
Bettinger et al., 2016 (32, 33)	Canada	More than 33% of authors or first- or last author declare relevant financial COIs	Non-industrial (governmental)	Cohort study	Primary	07/2009-05/2011	155/NA	Mean (SD): 1.04 (0.03) years	46.6%	MenC-TT	None	rSBA titers (≥ 8 , ≥ 128)
Cutland et al., 2018 (34)	Australia, Canada, Czech Republic, Panama, South Africa and Turkey	More than 33% of authors or first- or last author declare relevant financial COIs	Industry sponsored	RCT ^b	Primary	10/2013-02/2015	605/NA	Mean (SD): <u>Cutland 2018_1</u> : 12.8 months (0.9); <u>Cutland 2018_2</u> : 12.8 m (0.9); <u>Cutland 2018_3</u> : 12.7 m (0.9)	<u>Cutland 2018_1</u> : 46.3%; <u>Cutland 2018_2</u> : 48.8%; <u>Cutland 2018_3</u> : 48.8%	MenACWY-TT	<u>Cutland 2018_2</u> : PCV13	rSBA titers (≥ 8 , ≥ 128); hSBA titers (≥ 4 , ≥ 8)
Knuf et al., 2011 (35)	Austria, Germany, Greece	More than 33% of authors or first- or last author declare relevant financial COIs	Industry sponsored	RCT ^b	Primary	08/2007-10/2008	793/NA	Mean (SD): <u>Knuf 2011_1</u> : 14.6 months (3.01); <u>Knuf 2011_2</u> : 15.0 months (3.33); <u>Knuf 2011_3</u> : 14.9 months	<u>Knuf 2011_1</u> : 49.1%; <u>Knuf 2011_2</u> : 48.2%; <u>Knuf 2011_3</u> : 53.1%; <u>Knuf 2011_4</u> :	<u>Knuf 2011_1</u> : MenACWY-TT; <u>Knuf 2011_2</u> : MenACWY-TT; <u>Knuf 2011_3</u> :	<u>Knuf 2011_1_1</u> : DTaP-IPV-HepB-Hib (Hexa)	rSBA titer (≥ 8 , ≥ 128)

								(3.17); <u>Knuf 2011_4:</u> 14.6 months (2.99)	48.0%	MenACWY -TT; <u>Knuf 2011_4:</u> MenC- CRM ₁₉₇		
Nolan et al., 2019 (36-38)	Australia	More than 33% of authors or first- or last author declare relevant financial COIs	Industry sponsored	RCT ^b	Primary, booster	2006-2016	<u>Primary:</u> 100/NA <u>Booster:</u> 37/NA	Mean (SD): <u>Primary:</u> 12.5 months (0.8); <u>Booster:</u> 7 years (NR)	<u>Primary:</u> 63%; <u>Booster:</u> 37.8%	<u>Primary:</u> MenC- CRM ₁₉₇ <u>Booster:</u> MenACWY -TT	<u>Primary:</u> Hib-TT, MMR	rSBA titer (≥8, ≥128)
Richmond et al., 2001 (39)	United Kingdom	NR	Non-industrial (governmental)	RCT ^b	Primary	10/1997 – 07/1998	226/NA	Mean (range): 13.6 months (12–18 months)	43.4%	<u>Richmond 2001_1:</u> MCC- CRM ₁₉₇ (Chiron); <u>Richmond 2001_2:</u> MCC- CRM ₁₉₇ (Wyeth); <u>Richmond 2001_3:</u> MCC-TT	MMR	rSBA titers (≥8, ≥32)

Ruiz-Palacios et al., 2013 (40)	Mexico, Taiwan	More than 33% of authors or first-or last author declare relevant financial COIs	Industry sponsored	RCT ^b	Primary	10/2008-11/2009	357/NA	Mean (SD): <u>Ruiz-Palacios_2013_1</u> : 17.2 months (1.97); <u>Ruiz-Palacios_2013_2</u> : 17.2 months (1.88); <u>Ruiz-Palacios_2013_3</u> : 17.4 months (1.86)	<u>Ruiz-Palacios_2013_1</u> : 45.6%; <u>Ruiz-Palacios_2013_2</u> : 61.5%; <u>Ruiz-Palacios_2013_3</u> : 52.2%	MenACWY-TT	<u>Ruiz-Palacios_2013_1</u> : PHiD-CV	rSBA titer (≥8, ≥128)
van Ravenhorst et al., 2016 (41, 42)	The Netherlands	Less than 33% of authors and neither first-or last author declare relevant financial COIs	Non-industrial (governmental)	Cohort study	Booster	10/2011	66/NA	Mean (SD): 9.9 years (0.3) ^c	58%	MenC-TT	None	rSBA titer (≥8, ≥128)
Vesikari et al., 2015 (43-45)	Finland	More than 33% of authors or first-or last author declare relevant	Industry sponsored	RCT ^b	Primary	06/2007-NR	270/NA	Range: <u>Vesikari_2015_1</u> : 12–18 months; <u>Vesikari_2015_2</u> :	<u>Vesikari_2015_1</u> : 48.6%; <u>Vesikari_2015_2</u> : 45.8	<u>Vesikari_2015_1</u> : MenACWY-TT; <u>Vesikari_2015_2</u> :	MMR	rSBA titer (≥8, ≥128) ^d ; hSBA titer (≥4, ≥8)

		financial COIs						12–21 months		MenC-CRM ₁₉₇		
<p>Study Arms: Cutland_2018_1: one dose of MenACWY-TT at month 0; Cutland_2018_2: one dose MenACWY-TT and PCV13 at month 0; Cutland_2018_3: one dose PCV13 at month 0 and one dose MenACWY-TT at month 2; Knuf_2011_1: one dose ACWY-TT and DTaP-HBV-IPV/Hib (InfaNRixTM hexa, GSK Biologicals) on the same day (visit 1); Knuf_2011_2: one dose of ACWY-TT at visit 1 and DTaP-HBV-IPV/Hib one month later at visit 2; Knuf_2011_3: one dose of DTaP-HBV-IPV/Hib at visit 1 and one dose ACWY-TT at visit 2; Knuf_2011_4: one dose of licensed monovalent MenC conjugate vaccine (Meningitec); Ruiz-Palacios_2013_1: one dose MenACWY-TT and PHiD-CV coadministered at the same vaccination visit; Ruiz-Palacios_2013_2: one dose MenACWY-TT at first visit and 1 month later PHiD-CV; Ruiz-Palacios_2013_3: one dose PHiD-CV at first visit followed by one dose MenACWY-TT 1 month later; Richmond_2001_1: one dose of MCC-CRM (Chiron) and MMR vaccine; Richmond_2001_2: one dose of MCC-CRM (Wyeth) and MMR vaccine; Richmond_2001_3: one dose of MCC-TT and MMR vaccine; Vesikari_2015_1: included those subjects vaccinated with MenACWY-TT (either coadministered with MMRV or alone); Vesikari_2015_2: vaccinated with one dose MenC-CRM197 (before or after a dose of MMRV)</p> <p>Abbreviations: DTaP-IPV-HepB-Hib: diphtheria, tetanus, pertussis, polio, hepatitis B, H. influenzae b vaccine;); Hib-TT: Haemophilus b conjugate vaccine (tetanus toxoid conjugate); hSBA: human complement serum bactericidal antibody assay; MenACWY-CRM₁₉₇: tetravalent meningococcal conjugate vaccine (cross-reacting material 197 (CRM197)); MenACWY-TT: tetravalent meningococcal conjugate vaccine (tetanus toxoid conjugate); MenC: Neisseria meningitidis serogroup C; MenC-CRM₁₉₇: Meningococcal serogroup C conjugate vaccine (cross-reacting material 197 (CRM197)); MenC-TT: Meningococcal serogroup C conjugate vaccine (tetanus toxoid conjugate); MMR: Measles, mumps, rubella vaccine; NA: not applicable, NR: not reported; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PHiD-CV: 10-valent pneumococcal conjugate vaccine; RCT: randomized controlled trial; rSBA: rabbit complement serum bactericidal antibody assay; VE: vaccine effectiveness</p> <p>Footnotes:</p> <p>^aNot applicable for screening method</p> <p>^bSingle study arms used for pre-post comparison</p> <p>^cAge at primary vaccination with MenC-TT vaccine: Mean (SD): 1.2 years (0.1)</p> <p>^dPreliminary data for rSBA titer not provided. Therefore, data was not included in the analysis.</p>												