

University of Groningen

Making Informed Decisions

van der Pol, Simon

DOI:
[10.33612/diss.241727138](https://doi.org/10.33612/diss.241727138)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
van der Pol, S. (2022). *Making Informed Decisions: the Value of Testing Strategies in Healthcare*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.241727138>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

CHAPTER

8

Using Real Option Values to Prepare for Infectious Disease Outbreaks

This chapter is based on a memorandum of initiative (*initiatiefnota*) submitted in the Dutch House of Representatives by Hayke Veldman, a member of parliament.

This memorandum was the result of an internship of Simon van der Pol in Dutch parliament as part of his PhD trajectory. First, a brief overview of the main points made in the memorandum are provided in English, while the appendix contains the full original text in Dutch.

Tweede Kamer der Staten-Generaal. Initiatiefnota van het lid Veldman over anticiperen op toekomstscenario's: beschikbaarheid van vaccins en antibiotica met behulp van reële optiewaarden. 2020.

Introduction

The impact of COVID-19 is enormous, with many cases of illness and death, pressure on the hospital capacity and expected substantial negative health effects as a result of delayed care and care-avoiding behaviour. In addition, there is social damage and our economy declines. Ultimately, vaccines are the best way out of the pandemic, as they provide a safe method to gain herd immunity and offer protection to our population. At the same time, the question arises: what would have happened in recent months if there had been a vaccine already? How many deaths could have been avoided? How many entrepreneurs would not have been on the verge of bankruptcy? Could we not have seen this health crisis coming, or at least have been better prepared for it?

The outbreak of the current coronavirus was meticulously predicted in 2007; a bat from an exotic meat market in southern China was to transmit the virus to humans³⁰⁵. The question arises, why did no one act on this warning? In addition, there is an increasing number of bacteria that already are or will become resistant to antibiotics³⁰⁶, a problem that could also cause substantial damage in the future, related to both health and the economy.

In a survey including 11,000 medical professionals on the most important medical innovations since the industrial revolution, good hygiene, antibiotics and vaccines were in the top four³⁰⁷. These relatively inexpensive interventions have played an important role in enhancing the health of individuals and populations and are still crucial for public health today³⁰⁸. Over the past decades, the danger of infectious diseases has increasingly faded into the background; possibly also due to the success of the prevention programmes that are in place. This has reduced the willingness to invest in these programmes: only 3% of the healthcare budget is spent on prevention in the Netherlands³⁰⁹. This seems low compared to medicines at 8%, curative care at 19% or long-term care at 27%³⁰⁹. Obviously, the spread and development of infectious diseases is difficult to predict. Mutations in viruses can occur spontaneously, with the greatest risk lying in viruses that can be transferred from animals to humans (zoonoses)³⁰⁵. Although bacterial infections can usually be treated well, antimicrobial resistance (AMR) is already estimated to cause over 33,000 deaths in Europe annually and is a growing problem worldwide¹¹. New antibiotics are hardly developed at all, because the earnings model is unattractive due to reluctance on the use of novel antibiotics, as frequent use can lead to resistance. In addition, the production of existing antibiotics is also becoming less interesting for companies due to increasing price pressure. If we do not act on AMR, there may be several bacteria for which there is no adequate treatment available in the near future. Viruses and bacteria are constantly evolving and outbreaks of new or existing (resistant) pathogens are lurking. This poses a dilemma whether to invest in solutions with uncertain benefits and challenging profit models.

If there is one thing the COVID-19 crisis shows us, it is that we should be prepared. The impact of an epidemic without adequate treatment is enormous. The government must therefore make rational choices to anticipate outbreaks of infectious diseases. This can be done, for example, by investing in the development or taking an option on the availability of vaccines, or by creating favourable economic conditions for the development of new antibiotics. Too often, policy makers assume that the situation regarding infectious disease will remain stable, while they forget to anticipate future crises. Going forward, the government should explicitly include uncertainty in decisions related to outbreak prevention.

How do we deal with infection prevention and investments in vaccine development and

vaccine availability in particular? How can we stimulate breakthroughs in life sciences and health, and facilitate innovation in companies in the medical-pharmaceutical sector? In the memorandum of initiative, included in Dutch in the appendix, several recommendations are made to explicitly include risks, options and associated uncertainty in policy making related to infectious diseases. In this English overview, I provide an example on how real options can be applied to decisions related to vaccines specifically.

Vaccines: assessment, availability and cost-effectiveness

Governments worldwide invest in the development of vaccines, particularly through research funds. An example of this is the European Joint Action on Vaccination (EU-JAV), whose goals include better forecasting of vaccine supplies and prioritising vaccine research. As far as research priorities are concerned, governments are mainly reactive: they wait for vaccine manufacturers to develop new vaccines and then initiate market authorization and a health technology assessment (HTA). Proactive action, such as investing and stimulating research for public health purposes seems less prioritized but may be more relevant. Research proposals for funds related to new vaccines are primarily assessed on scientific quality; priorities from the public health perspective are given less weight³¹⁰. Government bodies are not the appropriate parties to assess the biological mechanisms of vaccines or to develop vaccines themselves, but governments can act more proactively. One way in which governments can contribute to a proactive agenda setting is by investing in vaccine research and development for priority areas. This includes fundamental research, where new technologies are developed to deliver faster, better-performing vaccines and antibiotics against specific infectious diseases. For research into specific vaccines, there is the possibility for the government to guarantee demand for the vaccine once it has been developed. This creates a sales market even before a vaccine is developed, reducing the uncertainty of the return on investment for innovative start-ups, but also for established pharmaceutical companies. Of note, whatever the circumstances and agreements, it always remains important to only vaccinate people when it is safe and effective, and certainly not too expensive.

The Health Council of the Netherlands has an important role in the evaluation of vaccines, particularly in the context of the Dutch vaccination programmes (*Rijksvaccinatieprogramma* and *Nationaal Programma Grieppreventie*). New vaccines can be authorised by the Minister of Health after advice from the Vaccination Committee of the Health Council. The committee has drawn up a number of criteria for this, including the burden of disease, effectiveness and safety, acceptability and cost-effectiveness³¹¹. Over the past five years, five advisory reports have been published by the Health Council of the Netherlands on the approval of new vaccines or existing vaccines for new target groups. These show that the cost-effectiveness of vaccines is a highly important consideration in authorisation. For example, in 2017, the rotavirus vaccine, which has been approved for children since 2006 in Europe, was only reimbursed for a limited group on the basis of cost-effectiveness³¹². In 2018, it was decided not to vaccinate against Meningococcal B (MenB) due to “very unfavourable cost-effectiveness”³¹³ and last year it was decided that a shingles vaccine for the elderly was not cost-effective³¹⁴. In such recommendations, only the present burden of disease and cost-effectiveness are considered, and not potential future scenarios.

Cost-effectiveness calculations for vaccines use methods similar to those used for medicines⁴⁰. Depending on the burden of disease, the Health Care Institute uses limits of €20,000, €50,000 and €80,000 per QALY for medicines; the Health Council usually uses a limit of €20,000 per QALY for vaccines³¹³. This means that more importance is attached

to prolonging the life of someone who is already ill than to preventing disease. One can wonder whether that is the right approach. Several aspects complicate these calculations. First of all, the spread of infection through the country is important: if an infection occurs more frequently, the cost-effectiveness of a vaccine will improve. In addition, if a vaccine has already been implemented, it is very difficult to estimate how the spread would have been if the vaccine had not been administered. Finally, the calculation usually assumes averages based on the current situation, disregarding the risk of an outbreak and the importance of herd immunity. Solidarity is crucial to the realisation of herd immunity; taking a vaccine not only protects you from becoming ill yourself, but it also protects other people, potentially with an increased risk or weaker health. In addition to other parameters for which assumptions must be made, there is still much uncertainty as to how herd immunity should be taken into account in health-economic models. Broader benefits of vaccines that often are not considered, are macro-economic effects linked to the labour market and healthcare capacity. Vaccines could be regarded more as investments in future health, as opposed to a mere expense.

Four different levels of availability can be distinguished for vaccines that have been authorised for the Dutch market:

1. Vaccines are available to individuals. These are individuals from specific target groups such as travellers (travel vaccinations) or the frail elderly (e.g. the influenza shot). The primary purpose of the vaccination is to protect the individual. Reimbursement for these vaccines can come from a national programme, but can also be the responsibility of employers (e.g. in healthcare) or the individual (travellers).
2. Vaccines are made available at the population level. The most important example of this is the Dutch *Rijksvaccinatieprogramma*, to which every child is invited. The primary goal of vaccination is to prevent the spread of a disease through the population, striving for herd immunity, next to individual protection.
3. Vaccines are available in case of outbreaks. An example of this is the contracting of two manufacturers for 7.5 million influenza vaccines for a potential pandemic, on which the government informed Parliament in 2019³¹⁵, or more recently, the purchase of 300 million promising COVID-19 vaccines together with Germany, France and Italy³¹⁶. These are both examples of options under uncertainty: by taking options on vaccines, the state ensures that, in case of outbreaks, the population can be vaccinated.
4. Vaccines are not reimbursed and are therefore available to a much lesser extent. If the added value of a vaccine is insufficient, or the cost-effectiveness is unfavourable, a vaccine will not be included in an immunisation programme or reimbursed for individuals. Although a vaccine has theoretically been admitted to the Dutch market, in practice it is either not available or very difficult to obtain.

Real option value applied to vaccines

Despite having four different levels of availability, there are really only two outcomes in terms of cost-effectiveness: a vaccine is either cost-effective or it is not. This may be too limited, however. The decision to invest in the availability of a vaccine is more nuanced; the choice is not “yes” or “no”, but “now” or “maybe later”. A decision to invest can change over time, for example, due to an increase in disease, development of newer vaccines or a more favourable price. Additionally, in terms of availability, currently only two options are available in the Netherlands: individual or population level vaccination schemes (see

above). The third option, where a vaccine is made available in the event of outbreaks (option 3 above), is not proactively considered. This has only happened once, in 2019 with the European purchase of a pandemic influenza vaccine³¹⁵. We are currently dealing with the COVID-19 crisis, and major investments are made in the development of such vaccines. However, we could have been further ahead already, potentially preventing the enormous impact on health, society and the economy if we had taken the threat of novel viruses more seriously and had made investments in pandemic preparedness. So, the development of new vaccines seems very important in order to be prepared for future pandemics, but how do we decide what to invest in? Is it enough, for example, to focus on just one vaccine? As with influenza, shouldn't we consider a changing virus that could affect the effectiveness of the vaccine?

The real option value is a method of explicitly including the above considerations in investment decisions³¹⁷. However, it is not often applied in decision-making. Nevertheless, there are some examples in other policy areas to learn from, for example, decisions taken in wet infrastructure³¹⁸. Of course, it is possible to predict water levels and maritime traffic for the next 50 years, but these predictions will be highly uncertain. By quantifying this uncertainty and formulating different approaches, it is possible to introduce more agile policies. Components that can be explicitly included are for example: timing (postponement, phasing), developments in the future (traffic flows, climate change), innovation (cheaper techniques in the future) and new information (research results)³¹⁸. Similarly, we invest in raising the dikes on the basis of scenarios for rising sea levels. In short, future scenarios play an important role when making investment decisions.

For vaccines too, it is essential to anticipate on possible futures within uncertain predictions. Vaccine research is a long process, the vaccines have to be produced somewhere, the vaccines have to be in stock and our healthcare system has to have the capacity to administer them. This is essential healthcare infrastructure which also takes some time to build. Take the meningococcal B vaccine, for example, which currently has a 'very unfavourable cost-effectiveness'³¹³, but what if there is an outbreak? In that case, very unfavourable could quickly turn into very favourable. And to be on the safe side, it would be reassuring to know that we are prepared. But what is it worth to society to be prepared? By constantly monitoring the costs of vaccinating and the spread of the virus, one could make an informed decision to administer the vaccine to all children. Vaccine availability in case of outbreaks is uncertain, especially during a pandemic, when we should expect countries to compete for vaccine supplies. Sufficient production capacity and availability in Europe is essential for the health of us all and to avoid negative economic consequences. In this respect, COVID-19 is an example that illustrates the potential impact, but every infectious disease outbreak has a price for the health of people, society and the economy. The uncertainty surrounding the risk versus the certainty of expenses concerning the investment means that we now often choose a "wait and see" option.

The real option value makes it possible to include all conceivable considerations and scenarios in the advice of the Health Council, the Minister's decision and the tendering procedure. Vaccine policy can be adapted much more flexibly to advancing knowledge and changing circumstances. The availability of vaccines during health crises can be safeguarded using vaccine supplies or flexible manufacturing capacity.

We know that vaccines are among the greatest successes in modern medicine and that millions of people are protected from infectious diseases caused by viruses and bacteria every year. To continue this success, investment in new research and the development of

new vaccines remains necessary. Applying the real option value method aids in making a timely commitment to the development and availability of new vaccines.

Appendix: Initiatiefnota van het lid Veldman over anticiperen op toekomstscenario's: beschikbaarheid van vaccins en antibiotica met behulp van reële optiewaarden

Inleiding

COVID-19 heeft ons land lange tijd stilgelegd en nog steeds in de greep. De jarenlange impact die deze crisissituatie zal hebben is op dit moment nog moeilijk voor te stellen. De impact is breed met vele ziektegevallen en overlijdens, enorme druk op de zorgcapaciteit en naar verwachting substantiële negatieve gezondheidseffecten als gevolg van uitgestelde zorg en/of zorg mijndend gedrag. Daarnaast is er de maatschappelijke schade en heeft onze economie het zwaar te verduren. Uiteindelijk is de hoop gevestigd op vaccins, alleen hiermee kunnen we groepsimmunitet opbouwen en échte bescherming bieden aan onze bevolking. Tegelijkertijd rijst de vraag: wat was er de afgelopen maanden gebeurd als er al een vaccin was geweest? Hoeveel impact op gezondheid en overlijdens hadden dan voorkomen kunnen worden? Hoeveel ondernemers hadden dan niet op de rand van een faillissement gestaan? Hadden we deze gezondheids crisis niet kunnen zien aankomen en hadden we daarop voorbereid kunnen zijn? De uitbraak van het huidige coronavirus is minutieus voorspeld in 2007, een vleermuis van een exotische vleesmarkt uit Zuid-China zou het virus overdragen op mensen³⁰⁵. Allicht is het achteraf makkelijk voorspellen, maar er zijn nog vele vergelijkbare virussen bekend die een dergelijke uitbraak zouden kunnen veroorzaken. Daarnaast zijn er in toenemende mate bacteriën die resistent zijn of worden voor antibiotica³⁰⁶, een probleem wat in de toekomst ook veel (economische) schade zou kunnen veroorzaken. Alhoewel er diverse impactscenario's circuleren, is zeker dat de maatschappelijke én financieel-economische impact in geen verhouding staat tot de benodigde investering in de ontwikkeling en beschikbaar maken van vaccins en antibiotica. In een interview bij 11.000 medici naar de belangrijkste medische innovaties sinds de industriële revolutie, stonden goede hygiëne, antibiotica en vaccins in de top 4³⁰⁷. Deze relatief goedkope interventies, hebben een belangrijke rol gespeeld bij de gezondheid van individuen en populaties en zijn nog steeds van cruciaal belang voor de volksgezondheid³⁰⁸. De afgelopen decennia is het gevaar van infectieziekten steeds meer naar de achtergrond verdwenen; mogelijk ook door het succes van de (preventie)programma's die er zijn. Hierdoor is de bereidheid om te investeren in deze programma's verminderd: in Nederland wordt van het gezondheidsbudget slechts 3% in preventie gestoken³⁰⁹. Vergelijk dit met geneesmiddelen (8%), curatieve zorg (19%) of langdurige zorg (27%)³⁰⁹. Echter, de huidige pandemische crisis heeft aangetoond hoe kwetsbaar we zijn; een land als Nederland kan vrijwel van de ene op de andere dag platgelegd worden door een virus. De verspreiding en ontwikkeling van infectieziekten is erg moeilijk te voorspellen. Mutaties in virussen kunnen spontaan ontstaan; het grootste risico lijkt te liggen bij virussen die van dier op mens overgedragen kunnen worden (zoönose)³⁰⁵. Bacteriële infecties kunnen op dit moment meestal goed behandeld worden, maar antibioticaresistentie veroorzaakt naar schatting op dit moment al ruim 33.000 doden in Europa en is wereldwijd een groeiend probleem¹¹. Nieuwe antibiotica worden nauwelijks ontwikkeld, omdat het verdienmodel onaantrekkelijk is door (begrijpelijkerwijze) terughoudend beleid voor wat betreft het gebruik van nieuwe antibiotica (veelvuldig gebruik kan eerder leiden tot resistentie). Daarnaast wordt de productie van bestaande antibiotica ook in toenemende mate minder interessant voor bedrijven door een toenemende prijsdruk. Als we niets doen aan antibioticaresistentie, zijn er op de lange termijn mogelijk meer meerdere bacteriën waarvoor er geen beschikbaarheid is over adequate behandelingen. Virussen en bacteriën ontwikkelen zich constant en uitbraken van nieuwe of bestaande (resistente) ziekteverwekkers liggen op de loer. Dit vormt een dilemma om al dan niet te

investeren in iets waarvan niet zeker is of het ook echt tot een uitbraak of epidemie gaat leiden en daarmee een probleem gaat worden. Dit zou dan achteraf door de publieke en politieke opinie kunnen worden gezien als weggegooid geld, zoals dat bijvoorbeeld het geval was bij de Mexicaanse griep, die destijds niet doorzette tot een pandemische situatie. Als er iets is wat de COVID-19-crisis ons laat zien, is het wel dat we maar beter voorbereid kunnen zijn. De impact van een epidemie zonder adequate behandeling is enorm. De overheid moet daartoe op rationele wijze keuzes maken om te kunnen anticiperen op een volgende uitbraak van infectieziekten. Dit kan bijvoorbeeld door een investering in de ontwikkeling of een optie te nemen op de beschikbaarheid van vaccins, of door gunstige economische condities te creëren voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica. Op dit moment wordt er nog te veel uitgegaan van hoe de situatie nu is en te weinig geanticipeerd op hoe de situatie in de toekomst kan veranderen. De overheid zou bij een risicoafweging de bijbehorende onzekerheid expliciet moeten meenemen in een besluit om al dan niet te willen anticiperen op een mogelijke uitbraaksituatie door daar op welke wijze dan ook in te investeren. Hoe gaan we om met infectiepreventie en investeringen in ontwikkeling en beschikbaarheid van vaccins in het bijzonder? Hoe maken we doorbraken in de *life-sciences & health* en voor bedrijven in de medisch-farmaceutische sector aantrekkelijker? De initiatiefnemer doet een aantal aanbevelingen in deze initiatiefnota om onzekerheden bij infectiepreventie expliciet mee te nemen bij het maken van beleid.

Ontwikkeling van vaccins

Vaccins bevatten van oudsher vaak verzwakte ziekteverwekkers die worden ingespoten, zodat er een immuunrespons op gang komt. Innovaties, zoals DNA-technieken, hebben bestaande vaccins verbeterd en de ontwikkeling van nieuwe vaccins mogelijk gemaakt³¹⁹. De (door)ontwikkeling van vaccins is een kostenintensief proces, waarbij een aantal vragen van belang zijn, te weten: is er vraag naar een vaccin tegen een bepaalde ziekte? Hoe maakt de bacterie of het virus iemand ziek? Hoe reageert het immuunsysteem hierop en is het aannemelijk dat dat met een vaccin te beïnvloeden is? Is het veilig om het vaccin te ontwikkelen en toe te dienen? Gedurende fasen van klinisch onderzoek worden vaccins in onderzoeksetting – net als geneesmiddelen – uitvoerig getest op kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid³¹⁹. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of de *European Medicines Agency* (EMA), besluit op basis van de klinische data over markttoelating. Wereldwijd investeren overheden in de ontwikkeling van vaccins, met name via onderzoek fondsen. Een voorbeeld hiervan is de *European Joint Action on Vaccination* (EU-JAV), met onder andere de doelen om betere voorspellingen te kunnen doen over de vaccinvoorraden en om vaccinonderzoek te kunnen prioriteren. Overheden zijn wat betreft de onderzoeksprioriteiten vooral reactief; ze komen pas echt in beeld bij de beoordeling. Onderzoeksvoorstellen voor fondsen, gerelateerd aan nieuwe vaccins worden met name beoordeeld op de wetenschappelijke kwaliteit; de prioriteiten vanuit de publieke gezondheid worden minder zwaar gewogen³¹⁰. Overheidsorganen zijn niet de geëigende partijen om de biologische mechanismen van vaccins te beoordelen of om zelf vaccins te ontwikkelen, maar er is wel iets waar de overheid meer aan zou kunnen doen. De overheid kan onder meer bijdragen aan een proactieve agenda met investeringen in onderzoek en ontwikkeling van vaccins voor prioriteitsgebieden. Dit omvat fundamenteel onderzoek, waarbij nieuwe technologie ontwikkeld wordt om sneller, beter werkende vaccins en antibiotica tegen specifieke infectieziekten. Voor onderzoek naar specifieke vaccins bestaat de mogelijkheid voor de overheid om een garantie af te geven voor de aankoop, zodra het vaccin is ontwikkeld. Hierdoor wordt er al een afzetmarkt gecreëerd vóórdat een vaccin is ontwikkeld, waardoor de onzekerheid op de terugverdienmogelijkheden voor innovatieve startups, maar ook gevestigde farmaceutische bedrijven wordt beperkt. Hierbij blijft

het natuurlijk wel van belang mensen alleen te vaccineren, als dit veilig en effectief is, maar zeker ook niet te duur.

Beschikbaarheid en kosteneffectiviteit van vaccins

Dat een vaccin op de markt is toegelaten, betekent nog niet dat het voor iedereen ook beschikbaar is of zelfs vergoed wordt. De Gezondheidsraad heeft een belangrijke rol in de beoordeling van vaccins, met name in de context van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) en het Nationaal programma grieppreventie (NPG). Nieuwe vaccins kunnen worden toegelaten door de Minister van VWS na advies door de Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad. Hiervoor heeft de commissie een aantal criteria opgesteld, waaronder de ziektelast, effectiviteit en veiligheid, aanvaardbaarheid en kosteneffectiviteit³¹¹. De afgelopen vijf jaar zijn er vijf adviezen gepubliceerd van de Gezondheidsraad over de toelating van nieuwe vaccins of bestaande vaccins voor nieuwe doelgroepen. Hieruit blijkt dat de kosteneffectiviteit van vaccins een erg belangrijke overweging is bij toelating: In 2017 is het rotavirusvaccin (dat sinds 2006 op de Europese markt is) voor kinderen op basis van de kosteneffectiviteit alleen voor een beperkte groep toegelaten. In 2018 is besloten niet te vaccineren tegen Meningokokken B (MenB) o.a. vanwege een “zeer ongunstige kosteneffectiviteit” en vorig jaar is besloten dat een gordelroosvaccin voor ouderen niet kosteneffectief was. Bij dergelijke afwegingen om tot een advies te komen worden veelal niet de mogelijke toekomstige scenario's gewogen, maar wordt met name gekeken naar de relatieve ziektelast en de kosteneffectiviteit op dit moment. Besluitvorming wordt ook niet zelden beïnvloed door minder rationele publieke en politieke overwegingen. Voor de berekeningen van kosteneffectiviteit van vaccins worden vergelijkbare methodes gebruikt als voor geneesmiddelen⁴⁰. De gezondheidswinst van de invoering van een nieuw vaccin wordt gerelateerd aan de kosten voor de invoering. Dit wordt vervolgens vergeleken met een situatie zonder vaccinatie. Dit resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER): de extra kosten die gemaakt moeten worden om het vaccin toe te dienen per voor kwaliteit-gecorrigeerd gewonnen levensjaar (QALY). Afhankelijk van de ziektelast, hanteert het zorginstituut voor geneesmiddelen grenzen van €20.000, €50.000 en €80.000 per QALY; voor vaccins wordt door de gezondheidsraad veelal een grens van €20.000 per QALY gehanteerd³¹³. Er is een aantal aspecten die het interpreteren van deze berekening wat ingewikkeld maakt. Allereerst is bij deze berekening de verspreiding van de infectie door het land belangrijk: hoe vaker een infectie voorkomt, des te gunstiger de kosteneffectiviteit van een vaccin. Daarnaast is het, indien er al een vaccin is geïmplementeerd, erg moeilijk om in te schatten hoe de verspreiding zou zijn geweest mocht vaccinatie niet zou zijn toegepast. Ten slotte gaat de berekening veelal uit van gemiddelden in het hier en nu, waarbij het risico op een uitbraak en belang van kudde-immuniteit buiten beschouwing wordt gelaten. Voor het realiseren van groepsimmuniteit is solidariteit cruciaal; niet alleen vaccinneer je jezelf om zelf niet ziek te worden, ook bescherm je hiermee mensen met een verhoogd risico of zwakkere gezondheid. Naast andere parameters waarvoor aannames gedaan moeten worden, is er nog veel onduidelijkheid over hoe je groepsimmuniteit mee moet nemen in (kosten)effectiviteitsberekeningen. Zo weten wij op dit moment bijvoorbeeld nog niet wie we het beste kunnen vaccineren en wat dan de vaccinatiegraad zou moeten zijn mocht er een COVID-vaccin zijn. Voor deze initiatiefnota worden vier verschillende niveaus van beschikbaarheid onderscheiden voor vaccins die zijn toegelaten op de Nederlandse markt:

1. Vaccins zijn beschikbaar voor individuen. Dit zijn individuen uit specifieke doelgroepen zoals reizigers (reisvaccinaties) of kwetsbare ouderen (bijvoorbeeld de grieprik). Het primaire doel de vaccinatie is ook de bescherming

- van het individu. De vergoeding van deze vaccins kan uit een nationaal programma, maar kan ook de verantwoordelijkheid zijn van werkgevers (bijvoorbeeld in de zorg) of het individu (reizigers).
2. Vaccins worden beschikbaar gesteld op populatieniveau. Het belangrijkste voorbeeld hiervan is het RVP, waar ieder kind voor wordt uitgenodigd. Het primaire doel van de vaccinatie is het tegengaan van de verspreiding van een ziekte door de populatie, waarbij naar groepsimmuniteit wordt gestreefd.
 3. Vaccins zijn beschikbaar in het geval van uitbraken. Een voorbeeld hiervan is het contracteren van twee fabrikanten voor 7,5 miljoen griepvaccins in het geval van een pandemie, waar de regering deze Kamer in 2019 over heeft geïnformeerd³¹⁵, of meer recent, de aankoop van 300 miljoen kansrijke COVID-19-vaccins samen met Duitsland, Frankrijk en Italië³¹⁶. Dit zijn beide voorbeelden van opties: onder bepaalde voorwaarden is een vaccin in de toekomst beschikbaar voor Nederland. Door opties te nemen op vaccins in het geval van uitbraken, zorgt de staat ervoor dat (een deel van) de populatie gevaccineerd kan worden.
 4. Vaccins worden niet vergoed en zijn dus in veel mindere mate beschikbaar. Indien de toegevoegde waarde van een vaccin onvoldoende is, of de kosteneffectiviteit ongunstig is, wordt een vaccin niet opgenomen in een immunisatieprogramma of vergoed voor individuen. Hoewel een vaccin theoretisch is toegelaten tot de Nederlandse markt, is het in de praktijk niet of zeer moeilijk beschikbaar.

Reële optiewaarde

Ondanks dat we vier verschillende niveaus van beschikbaarheid kennen, zijn er wat betreft kosteneffectiviteit eigenlijk maar twee uitkomsten: een vaccin is kosteneffectief of niet. De initiatiefnemer vindt dit echter te beperkt. De beslissing om in de beschikbaarheid van een vaccin te investeren ligt genuanceerder, de keuze is niet “ja” of “nee”, maar “nu” of “nu niet”. Een keuze om te investeren kan namelijk veranderen over tijd, bijvoorbeeld door een toename in ziektegevallen, ontwikkeling van nieuwere vaccins of een gunstigere prijs. En niet alleen kosteneffectiviteit kent maar twee uitkomsten, ook wat betreft beschikbaarheid kennen we in Nederland nu eigenlijk maar twee opties: individueel of populatieniveau (zie hierboven). De derde optie, waarbij een vaccin beschikbaar wordt gemaakt in het geval van uitbraken (optie 3 van hierboven), wordt niet proactief overwogen. Dat is pas eenmaal voorgekomen, in 2019 bij de Europese aankoop van een pandemisch griepvaccin³¹⁵. Op dit moment hebben we te maken met de COVID-19-crisis en ook nu wordt er in alle haast gezocht naar een werkend vaccin. Daarvoor wordt er nu veel geïnvesteerd in de ontwikkeling van dergelijke vaccins, maar eigenlijk zijn we hier te laat mee en hadden we al verder kunnen zijn. Dan hadden we eventueel de enorme impact op gezondheid, maatschappij en economie kunnen voorkomen. De ontwikkeling van nieuwe vaccins lijkt dus erg belangrijk om voorbereid te zijn op toekomstige pandemieën, maar hoe bepalen we waar we in moeten investeren? Is het bijvoorbeeld voldoende om op slechts één vaccin in te zetten? Zouden we niet net als bij griep rekening moeten houden met een veranderend virus wat van invloed kan zijn op de effectiviteit van het vaccin? De reële optiewaarde is een methode om de hierboven genoemde overwegingen expliciet mee te nemen in analyses voor investeringsbeslissingen³¹⁷. Dit wordt op dit moment echter weinig toegepast in de besluitvorming. Toch zijn er op andere beleidsterreinen enkele voorbeelden waar de gezondheidszorg wellicht wat van kan leren, bijvoorbeeld in de natie infrastructuur³¹⁸. Natuurlijk is het mogelijk om nu een voorspelling te doen van het waterpeil en de scheepvaart voor de komende 50 jaar, maar deze voorspellingen zullen

zeer onzeker zijn. Door deze onzekerheid te kwantificeren en verschillende benaderingen te formuleren, is het mogelijk om meer wendbaar beleid te introduceren. Onderdelen die expliciet meegenomen kunnen worden, zijn bijvoorbeeld: timing (uitstel, fasering), ontwikkelingen in de toekomst (verkeersstromen, klimaatverandering), innovatie (goedkopere technieken in de toekomst) en nieuwe informatie (onderzoekresultaten)³¹⁸. Zo investeren we ook in verhogen van de dijken op basis van scenario's voor het verhogen van de zeespiegel. Kortom, toekomstscenario's spelen op andere domeinen een belangrijke rol in overwegingen om tot een investeringsbesluit te komen en zo wachten we niet totdat de dijken doorbreken. Dit kan ook voor vaccins, want ook hier is het essentieel om een vooruitziende blik te hebben, ondanks onzekere voorspellingen. Vaccinonderzoek is een lang proces, de vaccins moeten ergens geproduceerd worden, de vaccins moeten voorradig zijn en ons zorgsysteem moet de capaciteit hebben om ze toe te dienen. Dit is essentiële infrastructuur in de gezondheidszorg. Neem als voorbeeld het MenB-vaccin, met op dit moment een "zeer ongunstige kosteneffectiviteit", maar wat als er een uitbraak plaatsvindt? In dat geval kan zeer ongunstig snel omslaan naar zeer gunstig. En voor alle zekerheid is het geruststellend te weten dat we hierop voorbereid zijn. Maar wat is het de maatschappij waard om hierop voorbereid te zijn? Door constant de kosten van vaccinatie van deze risicogroep en de verspreiding van het virus te monitoren, zou je ook goed geïnformeerd tot een besluit kunnen komen om het vaccin aan alle kinderen toe te dienen. De beschikbaarheid van vaccins in het geval van uitbraken is onzeker, vooral wanneer een uitbraak internationaal plaatsvindt en een pandemisch karakter heeft. Voldoende productiecapaciteit en beschikbaarheid in Europa is essentieel voor de gezondheid van ons allemaal en het voorkomen van negatieve economische gevolgen. COVID-19 is in dit opzicht een voorbeeld dat de (mogelijke) impact illustreert, maar zo heeft elke uitbraak van een infectieziekte een prijs voor de gezondheid van mensen, maatschappij en de economie. De onzekerheid rondom het risico versus de zekerheid als het gaat om de investering, maakt dat we nu veelal voor een "wait and see" optie kiezen. De reële optiewaarde maakt het mogelijk alle denkbare overwegingen en scenario's mee te nemen in het advies van de Gezondheidsraad, het oordeel van de Minister en de aanbestedingsprocedure. Het vaccinbeleid kan veel flexibeler worden aangepast aan voortschrijdende inzichten en veranderende omstandigheden.

Toegevoegde waarde in de praktijk

Het toepassen van de reële optiewaarde-methode om hiervoor genoemde overwegingen mee te nemen in analyses die kunnen leiden tot een besluit om te investeren doet de vraag opkomen wat dit concreet voor voordelen oplevert voor de individuele burger? We weten dat antibiotica en vaccins een van de grootste successen zijn in de moderne geneeskunde en dat miljoenen mensen jaarlijks tegen infectieziekten van virussen en bacteriën worden beschermd. Om dit succes voort te zetten blijft investeren in nieuw onderzoek en het ontwikkelen van nieuwe antibiotica en vaccins nodig. De werking van huidige antibiotica dreigt snel effectiviteit te verliezen door toenemende resistentie, en zoals in de inleiding gesteld, bevinden we ons op dit moment in een van de grootste gezondheids-crisis door een virus waarvan een uitbraak een aantal jaar geleden al aangetoond is en waar een vaccin de hoopvolle oplossing lijkt te bieden. We zien wat een gebrek aan een vaccin op dit moment met onze samenleving doet. We weten ook, dat wanneer het probleem rondom antibioticaresistentie niet wordt aangepakt, onschuldige infecties ernstig en zelfs fataal kunnen worden, met mogelijk vele doden als gevolg. Het toepassen van de reële optiewaarde-methode helpt om tijdig in te zetten op de ontwikkeling van vaccins en nieuwe antibiotica en zo de samenleving te behoeden voor een dergelijke nieuwe gezondheids-crisis die zo impactvol en omvangrijk is als de coronacrisis.

Beslispunten

Onderzoek en Ontwikkeling

Voor het verbeteren van onze gezondheidszorg en de introductie van innovaties, zoals vaccins, speelt onderzoek een essentiële rol. Een initiatief als de EU-JAV is een goede eerste opstap, maar het heeft als beperking dat de focus met name ligt op al bestaande vaccins. Het zou beter zijn om een stap vooruit te kunnen kijken: met bijvoorbeeld een horizonscan kan je in kaart brengen welke vaccins in ontwikkeling zijn en binnen welke termijn deze op de markt komen. Nog een stap vooruit is een risicoanalyse van de ziekteverwekkers met een groot risico op een uitbraak. Als we dit toepassen op de COVID-19-uitbraak kunnen we stellen dat er iets is misgegaan. De ontwikkelingen voor coronavirusvaccins stond niet hoog op de prioriteitenlijst, terwijl een uitbraak van een SARS-virus in 2007 al is voorspeld³⁰⁵ en de economische gevolgen enorm zijn. De principes van de reële optiewaarde kunnen hier goed worden toegepast: Wat zijn, op basis van data, de belangrijkste vaccins om te ontwikkelen en onder welke voorwaarden? Voor bedrijven is het weinig lucratief te investeren in onderzoek naar een vaccin tegen een verwekker waar mogelijk de komende decennia een uitbraak van is. Overheden kunnen opties nemen in deze vaccins en daarmee zowel investeren in de ontwikkeling, als de daaropvolgende beschikbaarheid. De overheid is dan beter voorbereid en voor de ontwikkelaar is er een prikkel om te investeren het nieuwe vaccin: een win-win. Hier ligt een taak van overheden; door internationaal samen te werken, onderzoek op onderbouwde wijze te prioriteren en opties te nemen in veelbelovende vaccins, kunnen wij ons beter voorbereiden op de volgende pandemie.

Beslispunten

1. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: zich op Europees niveau in te zetten een inventarisatie te doen van mogelijke ziekteverwekkers die een pandemie kunnen veroorzaken en te onderzoeken in welke mate vaccins beschikbaar zijn hiervoor.
2. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: op nationaal en Europees niveau de onderzoeksagenda meer af te stemmen op onderzoek naar nieuwe vaccins, gebruikmakend van de reële optiewaarde van investeringen.

De beoordeling van vaccins

Het gezondheidsbudget is beperkt; hoewel de totale uitgaven jaarlijks stijgen, proberen wij ze onder controle te houden door bijvoorbeeld te kijken naar de kosteneffectiviteit van nieuwe interventies. Het is een balans tussen beschikbaarheid en kosten. Bij vaccins wordt grotendeels op eenzelfde wijze de kosteneffectiviteit beoordeeld als bij reguliere geneesmiddelen. Zoals eerdergenoemd is de kosteneffectiviteit van vaccins vaak gecompliceerder dan voor reguliere geneesmiddelen, met name omdat infectieziekten lastig te voorspellen zijn, de gezondheidswinst in de toekomst ligt en de gezondheidswinst op populatieniveau gemeten wordt i.p.v. op individueel niveau. Ook wordt de meest strenge grens gehanteerd van € 20.000 per QALY en wordt deze strikter toegepast. Volgens de huidige kosteneffectiviteitsrichtlijnen wordt er daarmee meer maatschappelijk belang gehecht aan het verlengen van het leven van iemand die al ziek is, dan het voorkomen van ziektes. Je kan je afvragen of dit terecht is. Deze aspecten moeten meegenomen worden bij de beoordeling van nieuwe vaccins; er moet verder gekeken worden dan het individu dat wordt gevaccineerd. Macro-economische effecten op de werkgelegenheid en zorgcapaciteit moeten worden meegenomen. Het is een verschil tussen budgettering, waarbij kos-

ten worden gedekt vanuit het zorgbudget en een investering, waar geld wordt vrijgemaakt dat je in de toekomst verwacht terug te verdienen. Reguliere gezondheidszorg is in veel gevallen een budgetteringsbeslissing: er is een beperkte hoeveelheid geld en dit moet zo efficiënt mogelijk worden ingezet zodat zoveel mogelijk zieke mensen weer gezond worden. Vaccins zijn een investering in de gezondheidszorg, maar zeker ook in de economie van de toekomst. Het is duidelijk dat vaccins een brede maatschappelijke meerwaarde hebben die verder rijkt dan de kudde-immuniteit. Gezondheidszorg is meer dan een kostenpost: gezond zijn is essentieel voor elk individu om tot volle ontplooiing te komen.

Beslispunten

3. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: de beoordeling van vaccins meer te beschouwen als een investerings- dan een budgetteringsvraagstuk.
4. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: bij de beoordeling van nieuwe vaccins, naast de gezondheidswinst van individuen, de brede maatschappelijke en macro-economische effecten mee te wegen.

De beschikbaarheid van vaccins

Hoe kunnen wij principes van de reële optiewaarde van vaccins toepassen in de besluitvorming om een vaccin al dan niet op te nemen in een nationaal immunisatieprogramma? De Gezondheidsraad brengt een beperkt aantal adviezen uit over vaccins en formuleert uitgebreide argumentaties bij deze adviezen. Ook plaatst zij bij een negatief advies vaak kanttekeningen over wanneer het advies positief geweest zou zijn, bijvoorbeeld bij een lagere vaccinprijs of groter aantal ziektegevallen in Nederland. Op dit moment is het echter niet vastgelegd onder welke precieze voorwaarden een vaccin opgenomen zou kunnen worden in het RVP of het NPG bij veranderende situaties. Laten we dit expliciet maken: bij een negatief advies wordt de Gezondheidsraad gevraagd om meetbare criteria vast te stellen wanneer het advies positief zou worden. Als de vaccinprijs te hoog is, monitor dan de prijsontwikkeling en vergoed het vaccin zodra de prijs tot onder een door de Gezondheidsraad gestelde grens daalt. Ook is het belangrijk de veranderende incidentie van de ziekte waarvoor het vaccin beschermt mee te nemen. Bij de beoordeling moet het risico op uitbraken expliciet worden meegenomen in de modellen waarop de kosteneffectiviteit wordt bepaald. Hoe groot is dit risico en de bijbehorende onzekerheid; wat zou de schade zijn voor de volksgezondheid en de economie? Hoe snel kunnen we kwetsbare doelgroepen vaccineren als er toch een uitbraak plaatsvindt? Deze gevolgen kunnen gekwantificeerd worden, op basis waarvan een beslissing genomen kan worden om een vaccin bijvoorbeeld toch op te nemen in het RVP of de incidentie van een risicovolle ziekte strikter te monitoren. Dit betekent niet dat ineens veel meer vaccins zouden moeten worden opgenomen in een vaccinatieprogramma: er wordt meer flexibiliteit in het systeem gecreëerd, waarbij snel geanticipeerd kan worden op veranderende omstandigheden. Wel kunnen er naar aanleiding van de beoordeling al maatregelen genomen worden om te garanderen dat de overheid deze flexibiliteit heeft; en er dus niet bij een eventuele epidemie een vaccintekort is. De verschillende vormen van beschikbaarheid: individuele beschikbaarheid, populatiebeschikbaarheid en beschikbaarheid in specifieke situaties (m.n. uitbraken), moeten allen overwogen worden. Duidelijkheid over de beschikbaarheid en vergoeding zal ook een prikkel geven aan bedrijven om weer te gaan investeren in de vaccinontwikkeling.

Beslispunten

5. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: bij de

beoordeling van nieuwe vaccins rekening te houden met veranderende epidemiologische/economische bewijslast en behoeften voor de toekomst, door vaccins die die niet worden vergoed jaarlijks te evalueren en de optiewaarde van bestaande afspraken al dan niet aan te scherpen in het belang van de publieke gezondheid. Dit allemaal gebruikmakend van door de Gezondheidsraad geformuleerde criteria.

6. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: bij de beoordeling van (nieuwe) vaccins het risico voor de toekomst – zoals uitbraaksituaties, beschikbaarheid vaccins – expliciet mee te nemen in de overwegingen voor besluitvorming.
7. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: bij de beoordeling van nieuwe vaccins meerdere opties van beschikbaarheid mee te nemen, waaronder het nemen van opties op het vaccin in het geval van een uitbraaksituatie.

Implementatie

Het gebruik van de reële optiewaarde voor infectieziekten of specifiek voor vaccins is niet nieuw, maar om op nationaal niveau te implementeren, is dat wel. Vandaar dat nader onderzoek belangrijk is, waaronder een voortdurende evaluatie van de toepassing van deze aanpak. Onderzoeksvragen waaraan gedacht kan worden: zouden er met reële opties in het verleden andere keuzes zijn gemaakt voor vaccins die al dan niet zijn toegelaten in het RVP? Aan welke indicatoren kan worden gedacht om te monitoren voor de periodieke her-evaluatie van vaccins (zie ook beslispunt 5)? Hoe is de reële optiewaarde uit te leggen aan professionals (zoals de leden van de Gezondheidsraad) en beslissingen die hieruit volgen aan het algemeen publiek? Hoe kan de reële optiewaarde methodiek praktisch toegepast worden bij de beoordeling van vaccins ten behoeve van besluitvorming? Is het mogelijk om reële optiewaarde bij wijze van pilot mee te laten lopen bij een aantal advies-/besluitvormingstrajecten voor vaccinaties? De toepassing van reële optiewaarde wordt hier voorgesteld voor vaccins, maar er zijn op andere vlakken in de gezondheidszorg ook gereede kansen voor deze methode. Twee andere belangrijke uitdagingen in de gezondheidszorg op dit moment het probleem van antibioticaresistentie en kostbare geneesmiddelen. Ook hier zijn mogelijkheden om de beslissingen van de overheid beter te onderbouwen en beter te kunnen anticiperen op veranderende omstandigheden. De ontwikkeling van antibiotica verloopt moeizaam, omdat de ontwikkelaar vrijwel zeker weet dat elk nieuw antibioticum zo min mogelijk gebruikt zal worden. Namelijk alleen in het geval dat alle andere antibiotica niet werken. Hierdoor blijven de verkochte volumes laag, en wordt het lastig de investeringen in de ontwikkeling terug te verdienen. Door opties te nemen in nieuwe antibiotica, belonen we niet langer het gebruik van antibiotica, maar de beschikbaarheid. Zo stimuleren wij de antibioticaontwikkeling en zorgen wij ervoor dat artsen ook extreem resistente infecties kunnen behandelen. De reële optiewaarde kan ook helpen bij het prioriteren van investeringen in de beschikbaarheid van bestaande antibiotica, zodat tekorten voorkomen kunnen worden.

Beslispunten

8. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: een onderzoek te starten naar de exacte rol en implementatie van de reële optiewaarde bij de beoordeling van nieuwe vaccins.
9. De kamer wordt gevraagd in te stemmen de regering te verzoeken: een onderzoek te starten naar andere gebieden binnen de infectieziektepreventie waar de reële optiewaarde toegepast kan worden.

Financieel

Bestaande onderzoeksfondsen kunnen worden ingezet voor het onderzoek naar vaccins met behulp van de reële optiewaarde. Met een her-prioritering kan daarmee deze initiatiefnota grotendeels budgetneutraal uitgevoerd worden. Wat betreft de toelating van nieuwe vaccins of het nemen van opties in nieuwe vaccins zal de reële-optiewaarde-methode de genomen besluiten meer kwantitatief onderbouwen dan nu het geval is en daarmee bijdragen aan een rationele en planbare allocatie van het zorgbudget. Het kan zijn dat de conclusie van een dergelijke analyse is dat we meer moeten investeren in een specifiek vaccin of immunisatieprogramma, buiten de kaders van de huidige begroting, in dat geval zal dat onderdeel moeten zijn van de begrotingsbehandeling. Aan onderzoek naar de implementatie in de praktijk zijn wel kosten verbonden, maar dit moet uitgevoerd kunnen worden binnen de financiële kaders van de begroting van het Ministerie van VWS.

Slotwoord

De wereld van ontwikkeling en vergoeding van vaccins en antibiotica is ingewikkeld. Deze nota was er dan ook niet geweest met medewerking van vele anderen. Een bijzonder woord van dank ben ik verschuldigd aan Simon van der Pol (Promovendus Gezondheidseconomie), Cornelis Boersma (Hoogleraar Sustainable Health and Innovation) en Maarten Postma (Hoogleraar Global Health Economics).

