

Retningsgivende notat

om dokumentasjonsgrunnlag for hurtig
metodevurdering av vaksiner

Gyldig fra 01.06.2019

Oppdatert: -

Oppdatert: -

Innledning

Dette notatet beskriver det nødvendige dokumentasjonsgrunnlaget for hurtig metodevurdering av offentlig finansierte vaksiner til forebygging av infeksjoner (profylaktiske vaksiner).

Notatet er utarbeidet av Folkehelseinstituttet i samarbeid med Legemiddelverket og er ment som et tillegg til gjeldende versjon av Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurderinger av legemidler utgitt av Statens Legemiddelverk (Legemiddelverket 2018). Terapeutiske vaksiner er dekket av de nevnte retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurderinger av legemidler.

Kapittelnumre i dette notatet henviser til disse retningslinjene. Kapitler som ikke nevnes i dette notatet skal følges som angitt av Legemiddelverket. Kontaktpunkt for hurtig metodevurdering av vaksiner er Statens legemiddelverk; ikke Folkehelseinstituttet. For fullstendig metodevurdering er Folkehelseinstituttet kontaktpunkt.

I retningslinjene i dette dokumentet er ordene **skal** og **må** brukt for å uttrykke et absolutt krav til utformingen av den innsendte analysen. **Bør** er brukt når det ikke er absolutt krav til valg av en metode, men Legemiddelverket likevel anbefaler en. Når det er brukt **kan**, betyr dette at det finnes flere metoder, og at Legemiddelverket ikke foretrekker en av disse spesielt.

Oppdatert: -

Innholdsfortegnelse

INNLEDNING.....	2
2. BESKRIVELSE AV PROBLEMSTILLING	4
6.1 METODER FOR DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT OG SIKKERHET.....	4
6.2 FRAMSKRIVING AV EFFEKT	5
7.7 SMITTEVERN.....	5
9.2 ANALYSEPERSPEKTIV	5
10.1 MODELLERING.....	5
10.3 TIDSHORISONT (ANALYSEPERIODE)	6
11. BEREGNING AV ALVORLIGHETSGRAD	7
13.1.1 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR FOLKETRYGDENS LEGEMIDDELBUDSJETT.....	7
13.1.2 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR HELSE- OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET.....	7
REFERANSER:.....	8
INNLEDNING_____	2
2. BESKRIVELSE AV PROBLEMSTILLING _____	5
6.1 METODER FOR DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT OG SIKKERHET_____	5
6.2 FRAMSKRIVING AV EFFEKT _____	6
7.7 SMITTEVERN_____	6
9.2 ANALYSEPERSPEKTIV _____	6

Oppdatert: -

10.1 MODELLERING _____	6
10.3 TIDSHORISONT (ANALYSEPERIODE) _____	7
11. BEREGNING AV ALVORLIGHETSGRAD _____	8
13.1.1 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR FOLKETRYGDENS LEGEMIDDELBU DSJETT _____	8
13.1.2 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR HELSE- OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET _____	8
REFERANSER: _____	9

Oppdatert: -

2. Beskrivelse av problemstilling

Problemstillingen bør inkludere informasjon om aktuell målgruppe (indikasjon) for vaksinen *og om sykdommen er en allmenfarlig smittsom sykdom*. I tillegg bør sykdomsbyrden relatert til den aktuelle smittsomme sykdommen i befolkningen beskrives så godt som mulig for norske forhold, fortrinnsvis gjennom angivelse av insidens, prevalens, hyppighet av innleggelser og dødelighet samt aktuelle følgetilstander.

Som for legemidler angis PICO (populasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål (effekt av vaksinen)). For vaksiner skal populasjonen være den/de som er aktuelle for eventuell vaksine. For vaksinen som ønskes vurdert oppgis navn og doseringsregime. Dersom det allerede finnes en annen offentlig finansiert vaksine på markedet med samme indikasjon, er det naturlig at denne angis som komparator og at bruk og vaksinasjonsdekning for denne oppgis.

6.1 Metoder for dokumentasjon av relativ effekt og sikkerhet

Som for andre legemidler skal dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet bygge på systematiske litteratursøk, og inkludere all tilgjengelig relevant informasjon om effekten. I tillegg til systematiske søk etter litteratur skal annen relevant litteratur som belyser effekt av vaksinen (både direkte og indirekte effekt inklusive kryssbeskyttelse) inkluderes i eventuell metaanalyse.

I randomiserte kliniske studier vil vaksinen i noen tilfeller være sammenlignet med en vaksine (komparator) som ikke er et relevant alternativ i praksis. Da er det ikke hensiktsmessig å benytte denne komparatoren i en analyse av kostnadseffektivitet. I slike tilfeller bør en annen komparator, som er det tiltaket som mest sannsynlig vil kunne foretrekkes i praksis, velges i analysen¹. I noen tilfeller vil dette kunne være ingen vaksine eller behandling av sykdom. Effektdataene fra komparator i studien kan likevel være relevante for den helseøkonomiske analysen².

Sammenheng mellom utfall målt i studien og utfall i modell-analysene angis enten her eller under modellering i kapittel 10.

I de tilfeller der vaksinen har godt dokumentert effekt også på andre sykdommer enn den primære³, skal analysene gjøres med og uten denne tilleggseffekten.

¹ Eksempel 1: Effekt av hepatitt E vaksine testes i klinisk studie mot hepatitt B vaksine (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02759991), men hepatitt B vaksinen er ikke naturlig komparator i den helseøkonomiske analysen, da den ikke har effekt mot hepatitt E.

² Eksempel 2: Dersom utfallsmål i Eksempel 1 er påvist hepatitt E, vil effekt på dette utfallsmålet kunne brukes i modelleringen fordi det er rimelig å anta at pasientene i kontrollarmen har fått samme effekt på dette utfallet som personer som ikke har fått noen vaksine.

³ Eksempel 3: For pneumokokkvaksine har man funnet effekt på mellomørebetennelse og effekt på bakteriell pneumoni etter influensavaksine

Oppdatert: -

6.2 Framskrivning av effekt

Antagelse om effektens varighet angis her sammen med dokumentasjon og antagelser for dette. I mange tilfeller vil det være naturlig å anta avtagende effekt (waning immunity). Detaljer rundt denne typen antagelse må beskrives. Hvordan modelleringen utføres angis i kapittel 10, herunder også om, og hvordan smitemønsteret endres etter hvert som vaksinens beskyttelse avtar.

Det skal her gis en vurdering av varigheten av beskyttelse og behov for eventuell boosting av effekt. Der det ikke finnes studier på varighet av effekt, må det legges ved en vurdering av hvordan fallende immunitet hos de vaksinerte vil gi seg utslag i effekt mht. å forebygge smitte og alvorlighet av en eventuell infeksjon.

7.7 Smittevern

Eventuelle helseeffekter som for eksempel flokkbeskyttelse og ressursbruk hos **andre** enn den vaksinerte bør inkluderes og framgangsmåte for utregning av dette angis i kapittel 10. Vekter for livskvalitet angis i kapittel 7. Dersom effekter hos andre enn den vaksinerte ikke er inkludert, skal dette begrunnes. Den direkte effekt av vaksinasjon er også avhengig av at ønsket / forventet dekningsgrad for vaksinen oppnås.

9.2 Analyseperspektiv

Som for andre legemidler benyttes et utvidet helsetjenesteperspektiv, se kap. 9.2 i Legemiddelverkets retningslinjer (Legemiddelverket 2018).

10.1 Modellering

Modeller over smittsomme sykdommer bør fortrinnsvis inkludere også eventuelle helseeffekter blant de som ikke blir vaksinert, såkalte indirekte effekter. Under nevnes noen hovedtyper av indirekte effekter. Dette er ikke en uttømmende liste.

- Dersom man vaccinerer store grupper, vil vaksinerer kunne beskytte også de som ikke får vaksine, på grunn av nedgang i smittepress (flokkbeskyttelse). For eksempel, dersom store deler av et russekull er vaksinert mot meningokokker, vil det være et mindre smittepress for dem som ikke er vaksinert.
- For andre infeksjoner vil man vaksinere personer som har høy sannsynlighet for å bli smittet og/eller har høy sannsynlighet for å bringe smitte videre. De kan være effektive smittespredere pga. høy utskillelse av smittestoffer, at de har risikoatferd eller annet («superspredere»). Helsepersonell utsettes for mye smitte og omgås mange spesielt sårbare pasienter.
- En tredje kategori indirekte effekter er effekter av vaksinen på infeksjoners utbredelse. I noen tilfeller vil en vaksine gi beskyttelse mot flere agens eller flere undertyper av et agens enn de som er inkludert i vaksinen (kryssbeskyttelse); i andre tilfeller vil et agens som ikke er inkludert i

Oppdatert: -

- vaksinen kunne spre seg hyppigere enn før og medføre en mindre reduksjon av sykdommens utbredelse enn den man opprinnelig ville anta (replacement).
- I noen tilfeller vil det kunne være indirekte effekter som ikke kommer inn under disse hovedkategoriene, eksempelvis exogeneous boosting hypothesis³ (varicella, Guzetta 2016), eller økt smittepress ved lav dekning (meslinger, Panagiotopoulos 1999).
 - For øvrig vil det være flere andre indirekte effekter av vaksinerings som både kan tenkes å være input i modell og resultat av modellanalyse. Epidemiologien til en sykdom kan for eksempel endres som følge av vaksinerings, eller bare som følge av endringer i dekningsgrad. Man kan også få endring i forventet alder for når sykdommen inntreffer. Effekt av tiltaket kan også oppnås i andre aldersgrupper enn der hvor tiltaket implementeres (for eksempel kan influensavaksinerings av barn redusere forekomsten av sykdommen hos de eldre).

Resultater bør vises både med og uten disse effektene så langt det lar seg gjøre. Alle antagelser gjort i denne modelleringen må beskrives detaljert og aktuelle referanser oppgis. Eventuelle indirekte effekter som ikke er tatt med i modelleringen skal uansett drøftes.

Avhengig av vaksine kan det variere hvilke endepunkter som er tilgjengelige eller relevante å modellere (serologi, surrogatendepunkter, efficacy, effectiveness). Dette kan påvirke modelleringen. Begrunn valg av endepunkter som modellen baserer seg på, og gjør rede for sammenhengen mellom utfall i kliniske studier og i modellen.

10.3 Tidshorisont (analyseperiode)

Hvis analysen tar utgangspunkt i én kohort som vaksineres, gjelder angivelser som nevnt av Legemiddelverket (Legemiddelverket 2018). Hvis modelleringen inkluderer også framtidige kohorter må det angis hvor mange kohorter og hvor lenge hver av disse modelleres. Som anbefalt i internasjonale retningslinjer, bør resultater med forskjellige tidshorisonter vises (Pitman 2012). Hovedanalysen bør baseres på en tidshorisont som inkluderer alle relevante effekter for den antatt første vaksinerende kohorten og alle andre kohorter i levetiden til den første vaksinerende kohorten.

Det må gis en tydelig beskrivelse av hvilke prinsipper som ligger til grunn for valg av tidshorisont, spesielt med hensyn på reduksjon av beskyttende effekt over tid og behov for boosterdosser.

Diskonteringsrate i helseøkonomiske evalueringer av vaksiner skal være som for andre helsetiltak slik dette er angitt i Meld. St. 34 (2015-2016). Der legges det til grunn at diskonteringsraten skal tilsvare den gjeldende kalkulasjonsraten fastsatt av Finansdepartementet (Finansdepartementet 2014). Som beskrevet i Rundskriv R-109-2014 skal det være 4% i de første 40 år etter at tiltaket (her: vaksinen) planlegges innført. I år 40-75 skal brukes 3%, mens man deretter skal bruke 2%.

³ Eksempel 3: Vannkopper hos barn sørger for boostring hos eldre og reduserer risikoen for herpes zoster. Hvis man innfører vaksine mot vannkopper, kan man risikere økt forekomst av herpes zoster hos eldre.

Oppdatert: -

11. Beregning av alvorlighetsgrad

Vaksinering til forebygging av infeksjonssykdommer betraktes i utgangspunktet som forebygging. For beregning av alvorlighetsgrad ved forebyggende tiltak henvises til gjeldende versjon av retningslinjer utgitt av Statens Legemiddelverk (Legemiddelverket 2018).⁴

Dersom vaksinen virker forebyggende mot flere tilstander, er det mulig å gjøre en forenklet beregning av alvorlighetsgrad, f.eks. ved kun å ta hensyn til de tilstandene som har størst effekt på QALY-gevinsten.

13.1.1 Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett

Utgår for vaksiner som ikke skal finansieres over folketrygden.

13.1.2 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet

Da forskjellige vaksiner finansieres på forskjellig måte bes det om at budsjettkonsekvenser ved eventuelle forskjellige finansieringsalternativer listes opp. Samtidig bør budsjettkonsekvenser over lengre tidsperiode enn 5 år beskrives, fortrinnsvis for hele den modellerte tidsperioden.

⁴ Merk for øvrig at Prioriteringsmeldingen i hovedsak angir at for tiltak som vaksiner skal det «primære i vurderinger av disse tiltakene [vil] være å vurdere nytten av tiltaket opp mot kostnadene».

Oppdatert: -

Referanser:

Det kongelige finansdepartement. Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv. 2014. *Rundskriv R-109/14*. https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf

Det kongelige helse- og omsorgsdepartement. Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering. 2016. *Meld. St. 34 (2015–2016)*.

Guzzetta G, Poletti P, Merler S, Manfredi P. The Epidemiology of Herpes Zoster After Varicella Immunization Under Different Biological Hypotheses: Perspectives From Mathematical Modeling. *American Journal of Epidemiology*. 2016;183(8):765-773. doi:10.1093/aje/kww240.

Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ : British Medical Journal*. 1999;319(7223):1462-1467.

Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, Brisson M; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Med Decis Making*. 2012 Sep-Oct;32(5):712-21.

Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018. <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>.