

Värdet av vaccin

- Vilken hälsoekonomisk evidens är relevant och vilken efterfrågas av olika intressenter?



Ulf Persson
Sara Olofsson
Rikard Althin

IHE

IHE Rapport
2021:2

VÄRDET AV VACCIN

- VILKEN HÄLSOEKONOMISK EVIDENS ÄR RELEVANT OCH VILKEN EFTERFRÅGAS AV OLIKA INTRESSENTER?

Ulf Persson

Sara Olofsson

Rikard Althin

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi

Citera rapporten som:

Persson U, Olofsson S, Althin R. Värdet av vaccin -Vilken hälsoekonomisk evidens är relevant och vilken efterfrågas av olika intressenter? IHE Rapport 2021:2, IHE: Lund.

Pfizer AB har bidragit till finansieringen av denna rapport. Det är författarna ensamma som svarar för analys och rapportens innehåll.

IHE RAPPORT 2021:2

e-ISSN: 1651-8179

ISSN: 1651-7598

Rapporten kan laddas ner från IHE:s hemsida.

Förord

Den traditionella hälsoekonomiska analysen tar utgångspunkt i konsekvenserna till följd av effekter för den behandlade patienten, vilket huvudsakligen består i kostnadsbesparingar i sjukvården och livslängds- och livskvalitetsvinster för patienten.

Vaccin skiljer sig från traditionella medicinska teknologier eftersom de i de flesta fall inte bara förväntas ha en effekt på den behandlade patienten utan även på samhället i stort. Detta har inte minst visat sig i samband med den pågående pandemin covid-19 där en vaccinering bland annat förväntas kunna leda till minskad smittspridning, mindre utträngning i sjukvården samt förbättrad ekonomisk utveckling och livskvalitet i befolkningen som en följd av lättnader i restriktionerna.

Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har på uppdrag av Pfizer AB undersökt vilken evidens som är relevant i samband med hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin samt vilken evidens som efterfrågas av olika intressenter.

Vi vill rikta ett tack till representanter för myndigheter och organisationer som deltagit i rundabords-samtal inom ramen för projektet.

Lund, maj 2021

Peter Lindgren

Verkställande direktör, IHE

Sammanfattning

Syftet med denna rapport är att undersöka vilken evidens som är relevant i samband med hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin samt vilken evidens som efterfrågas av olika intressenter. Detta undersöktes med hjälp av en litteraturöversikt, en genomgång av HTA myndigheternas utvärderingar av vaccination mot pneumokocker i flera länder samt två rundabordssamtal med olika intressenter i Sverige.

Totalt 27 olika hälsoekonomiska konsekvenser identifierades baserat på litteraturöversikten, varav 15 med ett hälso- och sjukvårdsperspektiv samt ytterligare 12 med ett samhällsperspektiv. Vid ett hälso- och sjukvårdsperspektiv så finns det flera konsekvenser som är relevanta att ta hänsyn till men som vanligtvis inte ingår i en hälsoekonomisk analys, t ex flockimmunitet, serotypersättning, utträngningseffekt och riskkompensation. För att inkludera dessa konsekvenser krävs att man gör en modellering av de epidemiologiska konsekvenserna på befolkningsnivå och i vissa fall tar hjälp av intermediära effektmått.

Det finns mycket som talar för att vaccin bör utvärderas utifrån ett samhällsperspektiv. För det första kan ett vaccin ge upphov till betydande produktionsbortfall om det till exempel riktar sig mot en smittsam sjukdom bland små barn eller personer i arbetsför ålder. För det andra innebär vaccin en minskning av risk för sjukdom och denna minskning av risk kan ha ett betydande värde ibland kallat ”peace of mind”. För det tredje kan vaccin i vissa fall minska risken för epidemier och pandemier som kräver restriktioner som leder till makroekonomiska konsekvenser och nedsättning av livskvalitet i befolkningen. Dessa värde drivare bör inkluderas för att säkerställa att värdet av vaccin inte underskattas.

Traditionella medicinska teknologier innebär i huvudsak en behandling av icke smittsamma sjukdomar hos en avgränsad grupp redan sjuka individer. Till skillnad mot vaccin som innebär att man förebygger, i de flesta fall smittsamma, sjukdomar hos stora delar av den friska befolkningen och riskgrupper. HTA (Health Technology Assessment) värdering strävar ofta efter att få en helhetsbild av vaccinprogrammet. Eftersom det kan vara svårt att belysa såväl skyddseffekt och säkerhet som effekter på följsjukdomar och dödlighet i en och samma studie så krävs ofta modellering som kombinerar resultat från flera studier. Då vaccin ofta riktar sig mot smittsamma sjukdomar kan de leda till externa och indirekta effekter, t ex flockimmunitet, som inte går att belägga i en RCT (Randomiserad Kontrollerad Studie). Vaccinering av stora delar av den friska befolkningen innebär att det ofta krävs mycket stora RCT för att kartlägga effekten i olika subpopulationer och risken för biverkningar, samt eventuellt fortsatta studier efter användning i klinisk praxis. Ett vaccinprogram kan dessutom utformas på flera olika sätt (vem som ges vaccin, när det ges, hur det ges) och det är sällan möjligt att inkludera samtliga möjliga alternativ i en RCT. Dessa egenskaper hos vaccin

innebär att den traditionella metoden för att kartlägga om en behandling är kostnadseffektiv inte fungerar lika bra för vaccin och att det krävs ett bredare perspektiv som förmår ge en rättvisande bild av dess konsekvenser.

Rundabordssamtalen med olika intressenter i Sverige visade på en förhållandevis samstämmig syn kring vad som är relevant att inkludera i en hälsoekonomisk analys. Samtliga deltagare betraktade bredare konsekvenser såsom flockimmunitet, utträngningseffekt, riskvärdering och makroekonomiska konsekvenser som potentiellt relevanta. Däremot fanns det större skepsis kring livskvalitetsförluster för närstående och i samband med biverkningar, förluster av fritid och hemarbete samt sjuknärvaro. Vad gäller produktionsbortfall fanns det delvis skilda uppfattningar, antingen exkludera helt eller endast inkludera det som är kopplat till sjukfrånvaro (d v s inte det som är kopplat till för tidig död). Samtliga deltagare var överens om att konsekvensernas relevans varierar beroende på vilket vaccin det rör sig om och några deltagare menade att vissa konsekvenser är relevanta men kan tas hänsyn till i beslutsfattandet utan att kvantifieras eller direkt inkluderas i den hälsoekonomiska modellen.

Sammanfattningsvis har denna rapport visat att vaccin på många sätt skiljer sig från traditionella medicinska teknologier och att det därför finns skäl att kartlägga klinisk och hälsoekonomisk effekt på ett sätt som fullt ut tar hänsyn till dess specifika egenskaper. Detta förutsätter modellering av epidemiologi och hälsoekonomi, större acceptans för intermediära effektmått, samt eventuellt alternativa metoder och angreppssätt såsom t ex betalningsvilja. Det finns en bred acceptans för modellering i såväl Sverige som andra länder. Flera intressenter i Sverige ställer sig dessutom positiva till att inkludera bredare konsekvenser även om dessa inte nödvändigtvis behöver kvantifieras. Detta kan dock skapa en osäkerhet kring vad som tas hänsyn till och hur stor betydelse det har.

Vi föreslår därför att studier initieras för att söka preferensbaserade vikter för viktiga värde drivare för vaccin med syfte att få en uppfattning om värdet av vaccin som leder till att hänsyn kan tas till de bredare konsekvenserna för samhället. Det är viktigt att undersöka storleken på olika värde drivare för att dels möjliggöra en evidensbaserad bedömning av deras relevans, dels för att skapa mer transparens och förutsägbarhet om vad samhället värderar. Den pågående pandemin covid-19 visar tydligt att ett vaccin kan ha betydligt bredare konsekvenser än traditionella medicinska teknologier och skapar en historisk möjlighet att kartlägga samband som kan visa sig värdefulla för framtida utvärderingar av vaccin.

Förkortningar

ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices

AGE = Akut gastroenterit

AMR = Antimicrobial Resistance

CBA = Cost Benefit Analysis

CEA = Cost Effectiveness Analysis

Fohm = Folkhälsomyndigheten

HPV = Humant Papillomvirus

HAS = Haute Autorité de santé (HAS)/French National Authority for Health

ICER = Institute for Clinical and Economic Review

JCVI = Joint Committee on Vaccination and Immunisation

NITAG = National Immunization Technical Advisory Group

NVTs = Non-Vaccine Serotypes

QALY = Quality-Adjusted Life-Years

SIR = Susceptible-Infected -Recovered

STIKO = Standing Committee on Vaccination

TBE = Tick-Borne Encephalitis

TLV = Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

VSL = Value of a Statistical Life

Innehållsförteckning

Förord.....	2
Sammanfattning	3
Förkortningar.....	5
1. Bakgrund.....	7
1.1 Syfte och avgränsningar	10
2. Metod	11
2.1 Litteraturöversikt.....	11
2.2 Digitala rundabordssamtal.....	11
3. Relevanta hälsoekonomiska konsekvenser av vaccin	12
4. Hälsoekonomisk evidens för konsekvenser av vaccin	15
4.1 Hälso- och sjukvårdsperspektiv	15
4.1.1 Skyddseffekt, varaktighet och täckningsgrad	15
4.1.2 Överlevnad.....	16
4.1.3 Livskvalitet	16
4.1.4 Sjukvårdskostnader	17
4.1.5 Flockimmunitet	18
4.1.6 Antibiotikaresistens.....	20
4.1.7 Serotypersättning	22
4.1.8 Utträngningseffekt	23
4.1.9 Behandlingsalternativ	24
4.1.10 Indirekta risker	25
4.1.11 Riskkompensation (Moral hazard).....	25
4.2 Samhällsperspektiv.....	26
4.2.1 Produktionsbortfall	26
4.2.2 Omsorg.....	27
4.2.3 Fritid.....	27
4.2.4 Hemarbete	27
4.2.5 Sjuknärvaro	28
4.2.6 Transport	28
4.2.7 Riskvärdering.....	28
4.2.8 Makroekonomiska effekter	30
4.2.9 Livskvalitet i befolkningen	31
4.3 Efterfrågad evidens i Sverige och andra länder.....	31
4.4 Sammanfattning	36
5. Rundabordssamtal	39
6. Diskussion	43
7. Slutsats och rekommendation.....	47
Referenser	49

1. Bakgrund

Vacciner har historiskt bidragit till vinster för folkhälsan i Sverige genom att reducera eller eliminera förekomsten av sjukdomar som smittkoppor, polio och mässling. Vacciner blev också ett område för några av de tidigaste hälsoekonomiska studierna på 1960- och 1970-talet, i vilka kostnaderna för vaccination ställdes i relation till besparingar inom sjukvården och minskade produktivitetsförluster ("intäkter"). Bland annat visade sig vaccinering mot polio leda till betydligt större intäkter än kostnader. Även om intäkterna är mindre än kostnaderna kan det ändå finnas ett värde av vaccination eftersom det bidrar till mindre sjukdom och dödlighet vilket värderas av samhället. Med tiden kom också överlevnad och livskvalitet att ingå i hälsoekonomiska analyser av vaccin. Dessa effekter uttrycktes kvantitativt i brist på ett godtagbart sätt att värdera dessa effekter monetärt, vilket innebar att resultatet uttrycktes som en kvot i form av nettokostnaden per vunnet levnadsår (alternativt kvalitetsjusterat levnadsår, QALY) (1). I likhet med kostnadseffektanalyser för övriga medicinska teknologier bestod värde drivarna i hälsoekonomiska analyser av vaccin så långt i form av överlevnad, livskvalitet och kostnadsbesparingar.

Vacciner skiljer sig i flera avseenden från traditionella medicinska teknologier. För det första kan vacciner ge upphov till externa och indirekta effekter eftersom de förebygger smittsamma sjukdomar. Framförallt handlar det om flockimmunitet (d v s minskad smittspridning till följd av att tillräckligt många är immuna), men det kan också handla om minskad antibiotikaresistens (till följd av att vaccinering leder till mindre antibiotikaanvändning) och till ett minskat behov av beredskap och förebyggande åtgärder i händelse av en epidemi eller pandemi (2). Denna typ av effekter innebär också att strategin för vaccinering (t ex vem som får vaccinet samt när de får vaccinet) får stor betydelse för vaccinets kostnadseffektivitet. Till exempel kan en vaccination mot influensa av yngre ge kostnadsbesparingar i form av minskat produktionsbortfall medan en vaccination av äldre främst kan ge vinster i form av hälsa och överlevnad. Dessutom blir kostnadseffektiviteten kontextberoende eftersom smittorisken varierar mellan länder (3). Kostnadseffektiviteten kan också påverkas av vaccinationen i andra länder eftersom det förändrar risken för importerad smitta. Sammantaget innebär dessa förutsättningar att det inte räcker att utgå ifrån de traditionella värde drivarna som är direkt kopplade till de vaccinerade individerna för att få en korrekt uppfattning om vaccinets kostnadseffektivitet. Det behövs istället ett bredare perspektiv som tar hänsyn till effekterna på hela eller större delar av befolkningen, även ovaccinerade.

För det andra är vaccin en medicinsk behandling som ges för att förebygga sjukdom hos stora grupper av friska individer (och riskgrupper med t ex kronisk sjukdom). Som för alla medicinska behandlingar förutsätter detta en avvägning mellan risker och fördelar, men då vaccin ges innan sjukdom blir denna avvägning mer central och kan innebära att det ställs större krav på vaccin att belägga en tillräckligt stor effekt för att motivera en introduktion. Då vaccin dessutom ges till stora

populationer (upp till hela befolkningen i samband med en pandemi) kan en mycket liten risk ändå leda till uppmärksammade biverkningar, vilket kan motivera ännu en striktare syn på avvägningen.

För det tredje kan vaccin vara en åtgärd för att bromsa in en pandemi (t ex covid-19) och bör i dessa fall därför jämföras mot konsekvenserna av andra icke-medicinska åtgärder för att bromsa en pandemi i form av t ex nedstängning av samhället. Detta förutsätter en annan typ av analys som tar hänsyn till de makroekonomiska konsekvenserna. Slutligen saknas det generellt generiska för vaccin och det kan råda begränsad konkurrens, vilket medför att priserna inte nödvändigtvis går ned över tid på samma sätt som för de flesta andra medicinska teknologier. Samtidigt kan kostnadseffektiviteten för ett vaccin påverkas av införandet av bättre och billigare medicinska teknologier i behandlingen av de sjukdomar som vaccinet förebygger. Det kan därför vara aktuellt att kontinuerligt ompröva vaccinets kostnadseffektivitet.

Dessa särskilda egenskaper hos vaccin skapar mer komplexa förutsättningar för att kartlägga den hälsoekonomiska evidensen. De ytterligare hälsoekonomiska konsekvenser som kan vara relevanta för vaccin är inte möjliga att studera i samband med den kliniska studien eftersom de uppstår (indirekt) på sikt efter en full introduktion av vaccinet. Evidensen får istället sökas via modellering och/eller uppföljningsstudier över tid och/eller i andra länder. Något som ytterligare försvårar kartläggningen av konsekvenser med ett brett perspektiv är att de i flera fall är kontextberoende (t ex antibiotikaresistens som varierar stort mellan länder (4)) vilket innebär att evidens från andra länder är av begränsat värde. En hälsoekonomisk analys som bortser ifrån konsekvenser som är relevanta med en bred ansats kan dock leda till ett bristfälligt underlag. Flera studier visar att denna typ av konsekvenser kan få en betydande, och i en del fall avgörande, effekt på studiens resultat. För att undvika att samhällsekonomiskt fördelaktiga vaccin felaktigt betraktas som icke kostnadseffektiva och för att säkerställa fortsatta satsningar på att ta fram samhällsekonomiskt fördelaktiga vaccin är det viktigt att beakta indirekta och externa effekter på samhället i stort i samband med introduktionen av ett vaccin.

Beslut om vilka vaccin som ska ingå i det nationella vaccinationsprogrammet fattas av staten efter rekommendation från Folkhälsomyndigheten och vaccinet ska tillhandahållas av regionerna utan extra kostnad för patienterna. Ett nationellt vaccinationsprogram kan rikta sig till hela befolkningen (allmänt program) eller till specifika riskgrupper (särskilt program). För närvarande finns bara ett allmänt vaccinationsprogram riktat till barn.¹ Folkhälsomyndigheten har lämnat förslag till regeringen om införande av särskilt program för vaccination mot hepatit B, influensa, allvarlig pneumokocksjukdom och tuberkulos. Folkhälsomyndigheten kan också rekommendera vaccin som

¹ Vaccin mot elva sjukdomar (difteri, stelkramp, kikhosta, polio, allvarliga infektioner av *Haemophilus influenzae* typ b(Hib), pneumokocker, mässling, påssjuka, röda hund, HPV (flickor) och rotavirus (sedan september 2019)).

regionerna själva tar ställning till om de vill finansiera och/eller ta ut en patientavgift för (5). Idag finns ett flertal sådana rekommendationer. Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) ansvarar för upphandling av vaccin (6). Det finns också enstaka vaccin som ingår i det nationella subventions-systemet efter beslut av Tandvårds- och Läkemedelsförmånsnämnden (TLV). De vaccin som ingår i förmånssystemet (beslut av TLV) måste skrivas ut på recept för att därefter hämtas ut av patienten som sedan ger vaccinet till vårdgivaren för injektion. Beslut om vilka vaccin som ska subventioneras fattas därmed av flera olika aktörer (regering, regioner, TLV) baserat på underlag om klinisk och hälsoekonomisk evidens.

Det är idag till viss del oklart vilken hälsoekonomisk evidens som är relevant och som efterfrågas. Svenska myndigheter har i huvudsak anslutit sig till ett samhällsekonomiskt perspektiv, men det råder en viss osäkerhet kring hur brett detta perspektiv är och vilka konsekvenser som myndigheterna anser ska ingå i en hälsoekonomisk studie samt vad som krävs för att dessa konsekvenser ska beaktas. Samtidigt pågår en internationell debatt om att det finns ett behov av att vidga den traditionella hälsoekonomiska analysen för att kunna ta hänsyn till samtliga värden i samband med införandet av en ny medicinsk teknologi i allmänhet (7) och för vaccin i synnerhet (8-10).

Sammanfattningsvis har vacciner egenskaper som gör att värdering av vacciner ställer andra krav på metoder för värdebaserad prissättning (VBP) än värdering av traditionella läkemedel eller traditionella medicinska teknologier. Vacciner avser ofta smittsamma sjukdomar och då förekommer externa effekter, som flockimmunitet, och indirekta konsekvenser, såsom serotypersättning, antibiotikaresistens och följsjukdomar i större utsträckning än för andra medicinska teknologier. Vacciner är exempel på primärpreventiva åtgärder men skiljer sig från många andra typer av primärpreventioner genom att vacciner ofta riktar sig till mycket stora populationer. Det innebär att även mycket små sannolikheter för biverkningar kan få betydande hälsokonsekvenser och stor uppmärksamhet som kan leda till betydande följsamhetsproblem och minskad täckning med minskad/försenad flockimmunitet och förlorat värde av vaccinationen. En annan konsekvens av att vacciner ofta har stora populationer som målgrupp och att det är smittsamma sjukdomar är att komparatorn, d v s alternativet till vaccin kan vara annan icke medicinsk prevention som inte ingår i våra sjukvårdsbudgetar. Alla ickemedicinska åtgärder som vidtages med eller utan tvång för att begränsa smittspridningen under pågående covid-19 pandemi är goda illustrationer. Det handlar om värden som härrör från uppgiven produktion, fritid, fysisk isolering, makroekonomiska konsekvenser mm. Allt detta gör att ett snävt perspektiv begränsat till sjukvårdsbudgeten inte ger ett tillräckligt värde på vacciner.

Vacciner kan förskrivas individuellt men distribueras också många gånger i speciella vaccinationsprogram, där sekvensen (vilken ordning individerna får tillgång till vaccinet), restriktivitet (vilka som ska få vaccinet utskrivet och subventionerat) och doseringen (antal doser och tid mellan doserna) kan

vara reglerat. Dessa regleringar kan skilja sig åt mellan länder och regioner (jurisdiktioner) vilket gör att utfall kan skilja sig åt och erfarenheter från ett land kan vara av begränsat värde för värderingen av vaccinet i ett annat land. Värdet av vaccinet är alltså beroende på hur sjukvården är organiserad. Det gäller även annan medicinsk teknologi men sjukvårdens organisation är många gånger ändå viktigare när det gäller vaccinprogram än när det gäller individuell förskrivning av läkemedel eller vacciner.

1.1 Syfte och avgränsningar

Syftet med denna studie är att undersöka vilken hälsoekonomisk evidens som är relevant och som efterfrågas i hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin. Studien avgränsas till vad som är relevant och efterfrågas i höginkomstländer som Sverige (d v s tar inte hänsyn till konsekvenser som enbart är relevant för låginkomstländer) och till konsekvenser i utvärdering av förebyggande vaccin (d v s inte terapeutiska vaccin²). Studien berör konsekvenser av vaccination mot covid-19 då detta är relevant men syftet är att sammanfatta och diskutera förutsättningarna för utvärdering av förebyggande vaccin generellt.

² Terapeutiska vaccin är vaccin som ges efter att en individ blivit sjuk, t ex vid cancer.

2. Metod

Denna studie har genomförts i två steg. Det första steget bestod av en litteraturöversikt med syfte att identifiera relevanta hälsoekonomiska konsekvenser av vaccin samt metoder för att kartlägga evidens och inkludera konsekvensen i den hälsoekonomiska analysen. Det andra steget bestod av digitala rundabordsamtal med representanter från olika intressenter med syfte att skapa en fördjupad bild och uppfattning av hur olika aktörer ser på vad som bör ingå i en hälsoekonomisk studie för vaccin och hur evidensen för dessa konsekvenser bör kartläggas.

2.1 Litteraturöversikt

Litteraturöversikten innebar en sökning av relevant litteratur via PubMed och Google. Sökningen inkluderade både vetenskapliga artiklar och så kallad grå litteratur (t ex rapporter). Referenslistorna i de identifierade källorna granskades för att identifiera viktiga korsreferenser och på så sätt säkerställa att källor med särskilt hög relevans inkluderades. Sökorden formulerades efter hand med hjälp av nyckelord i identifierade källor. Till exempel användes sökord för specifika hälsoekonomiska konsekvenser efter att dessa identifierats i en viss källa.

Litteraturöversikten inkluderade även en genomgång av utvärdering av vaccin av HTA myndigheter i Sverige och ett antal större länder som använder ekonomisk utvärdering i samband med utvärdering av vaccin (England, Tyskland, Frankrike och USA). Genomgången avgränsades till utvärdering av vaccin mot pneumokocker hos äldre. Detta vaccinprogram valdes eftersom det inkluderar externa och indirekta effekter och har utvärderats i samtliga länder under de senaste 10 åren.

2.2 Digitala rundabordsamtal

Två digitala rundabordsamtal (via Microsoft Teams) hölls för att ta reda på hur olika intressenter ser på vilka hälsoekonomiska konsekvenser som är relevanta och vilken evidens som behövs. Vid det första rundabordsmötet (22 oktober 2020) deltog representanter från statliga myndigheter (TLV, Fohm), läkemedelsindustrin (LIF) och patientorganisation (Blodcancerförbundet). Vid det andra rundabordsmötet (26 november 2020) deltog representanter från regionerna.

Totalt sju personer inbjöds att delta i det första rundabordsmötet och fyra accepterade inbjudan. Nio personer bjöds in till det andra rundabordsmötet och fyra accepterade inbjudan varav två avbokade till följd av tidsbrist. Inför det första och andra rundabordsmötet skickade IHE ut en sammanfattning över eventuella relevanta hälsoekonomiska konsekvenser till dem som accepterat inbjudan. Konsekvenserna presenterades sedan under mötet och deltagarna fick ge sin syn på deras relevans och vilken evidens som de efterfrågar.

3. Relevanta hälsoekonomiska konsekvenser av vaccin

Relevanta hälsoekonomiska konsekvenser av vaccin identifierades via en enklare litteraturgenomgång (8-20). Det finns flera konsekvenser som återkommer i alla ramverk, medan andra konsekvenser endast nämns i enstaka studier. Vi valde att fokusera på de konsekvenser som (i) finns angivna i de flesta ramverk och/eller i riktlinjer för ekonomiska utvärderingar av vaccin specifikt (9, 10) och/eller i riktlinjer för hälsoekonomisk utvärdering generellt (7, 21) samt (ii) är relevanta för högingomstländer. Vi valde också att dela upp konsekvenserna i de som är relevanta i samband med ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och de som är relevanta i samband med ett samhällsperspektiv. Tabell 1 sammanfattar relevanta hälsoekonomiska konsekvenser av vaccin utifrån olika perspektiv.

Tabell 1. Relevanta hälsoekonomiska konsekvenser av vaccin utifrån olika perspektiv och ansatser

Konsekvens	Definition
HÄLSO-OCH SJUKVÅRDPERSPEKTIV	
Skyddseffekt	Minskning av sjukdom hos vaccinerade jämfört med hos ovaccinerade.
Varaktighet	Immunsyddets varaktighet, dvs hur länge skyddseffekten kvarstår.
Täckningsgrad	Andel som vaccineras bland dem som erbjuds vaccin.
Överlevnad	Minskning av risk för död bland de vaccinerade jämfört med hos icke vaccinerade.
Livskvalitet – vaccinerade	Ökad livskvalitet till följd av minskning av sjukdom hos vaccinerade. Minskad livskvalitet till följd av biverkningar i samband med vaccination.
Livskvalitet – närstående	Ökad livskvalitet hos närstående till följd av en minskning av sjukdom hos vaccinerade (t ex föräldrars minskade oro). Ökad livskvalitet för omsorgsgivare bör ingå enligt riktlinjer för ekonomiska utvärderingar av vaccin (9, 10).
Sjukvårdskostnader	Ökade kostnader för vaccination och behandling av biverkningar. Minskade kostnader för sjukvård till följd av mindre sjuklighet bland de vaccinerade.
Framtida orelaterade sjukvårdskostnader	Ökade kostnader till följd av mindre dödlighet, dvs fler blir äldre och behöver mer sjukvård. Bör ingå i kostnadseffektivitetsanalyser enligt generella riktlinjer för hälsoekonomisk utvärdering (21) men inte enligt riktlinjer från WHO (22).
Flockimmunitet	Minskad sjuklighet och dödlighet bland de som inte vaccineras till följd av att smittorisken minskar i befolkningen. Nämns i samtliga ramverk och riktlinjer och har i princip blivit standard för hälsoekonomiska analyser av vaccin (20, 23).
Antibiotikaresistens	Minskad sjuklighet och dödlighet till följd av att antibiotikaresistensen minskar då vaccination minskar användningen av antibiotika. Nämns som en relevant kategori i samtliga ramverk och riktlinjer.
Serotypersättning	Ökad/Minskad sjuklighet och dödlighet till följd av att serotyper som inte vaccineras mot ersätter serotyper som vaccinet verkar mot. Detta är en effekt som bör ingå enligt riktlinjer från ISPOR Special Task Force (9) och en konsensusrapport för Europa (10).
Utträngningseffekt	Utan vaccinering blir fler sjuka och tränger ut andra vårdbesök, screening, lab, ändrat sökbeteende (t ex undviker att gå till sjukvård p g a smittorisk). Nämns i flera ramverk (16, 17, 20) och riktlinjer (9).
Behandlingsalternativ	Ökad möjlighet att behandla patienter som tidigare inte kunnat få behandling (t ex vaccin mot HIV som kan leda till att fler kan få kemoterapi).
Indirekta risker	Minskad sjuklighet och dödlighet till följd av en minskning av risker kopplade till de utfall som vaccinet riktar sig mot (t ex risk för pneumoni/lunginflammation eller hjärtinfarkt efter influensa).
Riskkompensation (Moral hazard)	Ökad risk för sjukdom bland vaccinerade till följd av att de utsätter sig för större risker då de känner sig säkrare. Bör ingå enligt riktlinjer från ISPOR Task Force (9).

<i>Konsekvens</i>	<i>Definition</i>
SAMHÄLLSPERSPEKTIV (utöver vad som ingår i hälso- och sjukvårdsperspektiv)	
Produktionsbortfall – vaccinerade	Minskad produktion i samband med vaccination och biverkningar.
Produktionsbortfall – sjuka	Minskad produktion till följd av sjukfrånvaro och för tidig död.
Produktionsbortfall – närstående	Minskad produktion till följd av omsorg från närstående (t ex föräldrars vård av barn).
Formell omsorg	Behov av omsorg från hemtjänst eller personliga assistenter.
Informell omsorg	Behov av omsorg från närstående.
Fritid	Förlust av fritid i samband med vaccination. (Förlust av fritid i samband med sjuklighet ingår i livskvalitet.) Denna komponent ingår endast undantagsvis i ramverken för vaccin specifikt (20), men är en faktor som betraktas som en samhälls-ekonomisk kostnad som bör ingå i en analys med samhällsperspektiv i enlighet med riktlinjer (21).
Hemarbete	Uteblivet hemarbete till följd av nedsatt arbetsförmåga vid sjukdom. Även om detta är en komponent som bör ingå i en analys med samhällsperspektiv (21) är det ovanligt att den inkluderas då det saknas bra data och metodologi.
Sjuknärvaro	Minskad produktion till följd av nedsatt kapacitet under arbetstid p g a sjukdom. Liksom hemarbete är detta en post som är relevant att ta hänsyn till men som sällan inkluderas på grund av att det saknas bra data och metodologi.
Transport	Transporter till vårdcentral i samband med vaccination och i samband med sjukdom. Bör ingå i en analys med samhällsperspektiv (21) och tas hänsyn till i vissa studier.
Risikvärdering	Befolkningens värdering av minskad risk för sjukdom eller död. Minskad risk har i sig ett värde eftersom den genomsnittliga personen är riskogillare. Detta går under olika benämning i ramverken, t ex ”peace of mind”(13), ”security feeling because of protection”(20) och ”fear of contagion” eller ”insurance value” (7). Trafikverket inkluderar riskvärdering i bedömningen av värdet av att minska risken för dödsfall och skador i trafiken (24). En riskvärdering av vaccin bör också ta hänsyn till rädsla för biverkningar i samband med vaccination (10, 12, 13).
Makroekonomiska konsekvenser	Effekten på BNP av utbudschocker och efterfrågechocker i samband med större epidemi eller pandemi. Denna typ av konsekvenser lyfts i de flesta ramverk och riktlinjer.
Livskvalitet i befolkningen	Effekten på livskvalitet (och eventuellt överlevnad) i samband med restriktioner i samband med en större epidemi eller pandemi som leder till mindre social samvaro och ekonomisk nedgång i form av arbetslöshet m.m.

Ovan kategorisering utelämnar en del konsekvenser som lyfts i andra ramverk. En ytterligare konsekvens som ofta nämns i samband med diskussionen kring ett bredare samhällsperspektiv är så kallat beteenderelaterat produktionsbortfall. Det finns en omfattande forskning som visar på ett samband mellan folkhälsa och ekonomi till följd av ett ändrat beteende. Vaccinering av barnsjukdomar har till exempel visat sig kunna förbättra utbildningsnivån och den framtida arbets-situationen för de vaccinerade eftersom de inte förlorar tid i skolan och eftersom föräldrarna tenderar att skaffa färre barn och satsa mer tid och resurser på de barn de har (8, 11). Denna typ av konsekvenser ses dock framförallt i låginkomstländer. Det är dock inte otänkbart att ett vaccin mot sjukdomar som ger mer långsiktiga konsekvenser kan leda till mer utbildning, lägre arbetslöshet och eventuellt ökad produktivitet. Diabetes typ 1 har till exempel visat sig kunna ge upphov till långsiktiga konsekvenser på både utbildning och arbete i Sverige (25). Denna konsekvens förväntas dock vara mindre relevant för vacciner generellt och behandlas därför inte i detalj i denna rapport.

Det finns även andra konsekvenser i ramverken som är av större relevans för låginkomstländer, såsom att minska risk för katastrofala utgifter för hushåll (9), öka finansiell och social stabilitet, samt öka utländska investeringar och turism (8, 18, 26). I ett nyligen publicerat ramverk av Office of Health Economics (OHE) (2) lyfts även ”burden of disease” och ”social equity” som relevanta konsekvenser. ”Burden of disease” är den aggregerade inverkan av den totala hälsoförlusten i form av antalet förlorade Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) eller QALYs och handlar om att samhället kan placera ett större värde på hälsoeffekter som uppnås bland den del av befolkningen som är mer drabbad, det vill säga för sjukdomar med en högre svårighetsgrad. ”Social equity” handlar om att det kan finnas fördelningsmässiga konsekvenser, till exempel att vaccin särskilt gynnar socioekonomiskt utsatta grupper. Detta rör indirekt rättvisa eller vård efter behov, vilket också lyfts fram i andra ramverk (18, 26). Detta är också en del av de etiska riktlinjerna för prioritering inom svensk hälso- och sjukvård. Det finns därför redan principer för att hantera detta i Sverige och därför lämnas det utanför den fortsatta analysen i denna rapport.

4. Hälsoekonomisk evidens för konsekvenser av vaccin

I detta avsnitt redogörs för hur den hälsoekonomiska evidensen kan kartläggas för de konsekvenser som identifierades i kapitel 2, samt vilken evidens som accepteras av de instanser som rekommenderar eller beslutar om subvention av vaccin.

4.1 Hälso- och sjukvårdsperspektiv

4.1.1 Skyddseffekt, varaktighet och täckningsgrad

Den grundläggande förutsättningen för att ett vaccin ska anses ha ett värde är att det bedöms vara effektivt. Det ideala vaccinet förebygger infektion och sjukdom, minskar sjukdomens svårighetsgrad för någon som trots allt får en sjukdom, avbryter smittkedjan samt bibehåller skyddseffekt över tid. Långt ifrån alla vaccin åstadkommer allt detta och det primära utfallsmåttet, den så kallade skyddseffekten, mäts i de flesta fall som den procentuella minskningen av sjukdom hos de vaccinerade jämfört med hos de ovaccinerade. Detta kan mätas upp i fas III och IV studier, det vill säga i randomiserade, placebokontrollerade studier före (fas III) eller efter (fas IV) användning av vaccinet i klinisk praxis. TLV bedömde att Prevenar 13 skyddade mot invasiv pneumokocksjukdom och lunginflammation baserat på en fas IV studie som inkluderade cirka 85 000 personer över 65 år. Skyddseffekten uppgick till 75 % mot invasiv pneumokocksjukdom och 45 % mot lunginflammation. Skyddseffekten var konstant de fyra första åren efter vaccination. Företaget antog att effekten därefter avtog för att vara helt borta efter 16 år. Detta antagande godtogs av TLV (27). Vaccinets varaktighet kan vara avgörande för om det bedöms vara kostnadseffektivt. Vid godkännande av Zostavax för vaccination mot bältros beräknades kostnaden per QALY vara omkring 500 000 kronor baserat på antagande om en gradvis avtagande skyddseffekt. Företaget inkom sedan med en långtidsuppföljning över 10 år som visade på en betydande minskning av effekten över tid. Vid beräkning baserat på den nya data uppgick kostnaden per QALY till nästan det dubbla (900 000 kronor per QALY). TLV beslutade baserat på detta att Zostavax inte längre skulle ingå i läkemedelsförmånerna (28). Detta visar hur centralt det är med uppföljningsstudier för vaccin och att det ofta finns behov av att ompröva kostnadseffektiviteten i takt med att ny långtidsdata finns tillgänglig. Detta är inte minst aktuellt med det nya vaccinet mot covid-19, vars varaktighet i nuläget är okänd.

Även täckningsgraden, det vill säga hur stor del av dem som erbjuds vaccin som faktiskt vaccinerar sig, har betydelse för den faktiska effekten av ett vaccin. Detta kan dels påverka effekten på individnivå i de fall det är nödvändig med två eller flera doser vaccin. De individer som inte tar den andra dosen får inte ett fullgott skydd vilket påverkar den faktiska skyddseffekten. Detta kan också

påverka effekten på gruppnivå eftersom det krävs en viss nivå av vaccination i befolkningen för att uppnå flockimmunitet (se avsnitt 3.1.10). Vaccinationstäckning och följsamhet kan studeras i observationsstudier efter att ett vaccin har introducerats. Vid tiden för introduktion får detta istället, likt varaktigheten, baseras på antagande. Till exempel antog Folkhälsomyndigheten att täckningsgraden för influensavaccination bland individer 65 år eller äldre uppgick till 75 %. Antagandet varierades sedan i känslighetsanalyser (29).

4.1.2 Överlevnad

En del vaccin riktar sig mot sjukdomar som är förknippad med en risk för att dö, till exempel HPV-vaccin, influensavaccin för äldre och de nya vaccinerna mot covid-19. Folkhälsomyndigheten tar hänsyn till denna konsekvens i en hälsoekonomisk modell baserat på dödligheten i den aktuella sjukdomen. Till exempel skapades en modell för HPV-vaccination där individerna startade i tillståndet "mottaglig" och sedan kunde flytta mellan tillstånden vaccinerad, CIN (cervival intraepithelial neoplasia), cancer och död. Dödligheten simulerades baserat på statistik över 5-årsöverlevnad baserat på cancertyp, svårighetsgrad och ålder vid diagnos (30).

4.1.3 Livskvalitet

Vaccin kan påverka livskvaliteten genom att minska förekomst och svårighetsgrad av sjukdom och genom att öka förekomsten av biverkningar. Livskvaliteten kan dels påverka den individ som insjuknat, dels närstående till den som insjuknat, som till exempel föräldrar till små barn. Livskvalitet mäts direkt eller indirekt via enkät eller intervju. Direkt mätning av livskvalitet innebär att en respondent får ange hur mycket risk för att dö (Standard Gamble) eller hur många förlorade levnadsår (Time Trade Off) som man skulle acceptera för att slippa leva i det aktuella hälsotillståndet. Dessa metoder är relativt komplexa att använda sig av och det är därför vanligt att skatta livskvaliteten indirekt genom att be respondenten besvara fem frågor om sitt nuvarande hälsotillstånd (EQ-5D) och därefter härleda en vikt för detta hälsotillstånd via en redan tillgänglig TTO-studie.

Livskvaliteten mäts vanligtvis inte som en del av den kliniska studien eftersom det bara är en mindre del av deltagarna som faktiskt utvecklar sjukdom. Livskvaliteten hämtas därför istället från andra studier som undersökt detta bland personer med sjukdomen. Till exempel hämtades livskvalitetsvikter vid bältros från en amerikansk studie i ansökan till TLV för vaccinet Zostavax. Livskvaliteten uppmättes med EQ-5D och tilldelades vikter från en brittisk skattning (Dolan et al. 1997) (31). Detta accepterades av TLV men man konstaterade också att nyttoförlusten troligen hade varit lägre om man hade använt de svenska vikterna i Burström et al. (2014) (28, 32).

Ett annat exempel är Folkhälsomyndighetens hälsoekonomiska analys av rotavirus där livskvalitetsvikterna hämtades från en brittisk studie som skattat livskvaliteteten genom att be allmänläkare och barnläkare uppskatta livskvaliteten med hjälp av EQ-5D. Livskvaliteten differentierades baserat på ålder (0-18 månader, 19-60 månader) och allvarlighetsgrad (mild och allvarlig sjukdom). Livskvalitetssänkningen var relativt stor (t ex från 1 till 0,7 för mild sjukdom) men eftersom hälsotillståndet varade en mycket kort tid (3,5 dagar för mild sjukdom) så var QALY-förlusten mycket liten (cirka 0,003 QALYs för mild sjukdom) (33). I Folkhälsomyndighetens beräkning ingick inte någon skattning av livskvalitetsförlusten för föräldrar. Studier visar dock att föräldrarnas livskvalitet kan påverkas av barnets sjukdom (34) och i de senaste internationella riktlinjerna för hälsoekonomiska studier av vaccin anses detta vara en komponent som ska inkluderas (9, 10).

Det saknas exempel på hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin som tagit hänsyn till effekten av eventuella biverkningar på livskvaliteten för de vaccinerade. I den hälsoekonomiska analysen av vaccin mot pneumokocker anger Folkhälsomyndigheten att de väljer att inte ta hänsyn till livskvalitetsförluster till följd av biverkningar eller bestående men av sjukdom eftersom de förväntas vara mindre allvarliga (35). En del biverkningar kan dock förväntas ha en betydande inverkan på livskvaliteten. I en studie av föräldrars betalningsvilja för vaccin mot influensa hos deras barn uppgick betalningsviljan för att eliminera risken för biverkningar till cirka 200-300 USD (36).

4.1.4 Sjukvårdskostnader

Vaccinering leder dels till en ökad kostnad för sjukvården i och med inköp och administrering av vaccin och dels till en minskad kostnad i och med att färre blir sjuka och i behov av behandling. Dessa kostnader är standard för den hälsoekonomiska analysen av vaccin. Kostnaderna i samband med vaccination skattas i huvudsak baserat på antaganden om resursförbrukning. Till exempel skattades kostnaden för att administrera Prevenar 13 baserat på antaganden om kostnader för förskrivning och administrering av sjuksköterska med ett antal olika analyser för att belysa att en del patientgrupper kan få förskrivning och administrering inom ramen för övriga vårdbesök (27). I Folkhälsomyndighetens hälsoekonomiska analys av pneumokockvaccin togs även hänsyn till rabatter som förhandlats fram mellan landsting och vaccintillverkare genom att i en känslighetsanalys testa hur vaccinpriset påverkade resultatet. Dessutom inkluderades en kostnad för informationsinsatser vid införande av vaccinet som ett särskilt vaccinationsprogram (35).

De minskade kostnaderna till följd av en minskad förekomst av sjukdom skattas baserat på uppgifter om resursförbrukning från bästa tillgängliga källa. I vissa fall finns det studier på detta, till exempel användes en studie från Socialstyrelsen för att få uppgift om kostnad i samband med lunginflammation i TLV-ansökan för Prevenar 13 (27). I den hälsoekonomiska analysen av HPV vaccin hämtade Folkhälsomyndigheten information om resursförbrukning i samband med cancer från

nationella riktlinjer och expertutlåtanden (30). I den hälsoekonomiska analysen av influensavaccination hämtades information om resursförbrukning (vård dagar, besök) från Socialstyrelsens register i samråd med experter (29).

Vaccination mot vissa sjukdomar innebär att överlevnaden ökar. Detta innebär i sin tur att kostnaderna för sjukvården kan öka i och med att fler blir äldre och kommer att vara i behov av sjukvård till följd av sjukdomar och skador som är orelaterade till själva vaccinationen. Denna kostnad, så kallade framtida orelaterade kostnader, bör ingå i en hälsoekonomisk analys enligt den andra internationella panelen för kostnadseffektivitetsanalyser (21). I riktlinjer för ekonomiska utvärderingar av immunitetsprogram anger WHO att detta är en relevant konsekvens av vaccination men att den inte bör ingå i den hälsoekonomiska analysen till följd av etiska hänsyn (22). I TLV:s tidigare riktlinjer för ekonomiska utvärderingar ingick en rekommendation om att inkludera kostnader för ökad överlevnad inklusive kostnad för kläder, skor, bostad mm, d v s inte bara kostnader för sjukvård och omsorg (37). Detta kunde inkluderas via uppgifter framtagna av Ekman med flera (38). Denna rekommendation togs dock bort i och med uppdateringen av riktlinjerna 2017 (39). Denna kostnadspost ingår inte heller i Folkhälsomyndighetens ekonomiska utvärderingar av vaccin.

4.1.5 Flockimmunitet

Flockimmunitet är en av de vanligaste konsekvenserna som nämns i samband med ett brett perspektiv på vaccinets hälsoekonomiska konsekvenser. Flockimmunitet är en extern effekt av vaccin och innebär att ovaccinerade individer får en minskad risk till följd av att spridningen av viruset minskar i samband med vaccinering. Storleken på effekten är en funktion av överförbarheten av infektionen, kontaktmönster mellan olika grupper samt fördelningen av vaccin och immunitet i populationen. Flockimmunitet innebär att det uppstår immunitet i befolkningen, vilket betyder att en tillräckligt stor del av befolkningen är immun för att bromsa in smittspridningen. Den basala reproduktionskvoten (R_0) är central för att avgöra flockimmunitet, och beräknas som det förväntade antalet personer som smittas av en sjuk person (23).

I en litteraturgenomgång av samtliga kostnadseffektanalyser av vaccin mellan 1976 och 2015 framgår det att 172 (28%) av 625 artiklar inkluderar flockimmunitet (23). Andelen har ökat över tid och är högst bland studier av vaccin mot pneumokocker, HPV, rotavirus, Hib (Haemophilus influenzae typ b), kikhosta, och meningokocker. En majoritet (95) använder statistiska modeller (t ex träd diagram) och tar hänsyn till flockimmunitet (i) via antagande om en procentuell ökning av vaccinets påverkan, (ii) genom att öka vaccinets effektivitetsvärde, (iii) genom att använda flockimmunitet skattad via dynamiska modeller (t ex SIR = Susceptible, Infectious, or Recovered) SEIR

= Susceptible-Exposed-Infectious-Removed) eller (iv) genom att skatta flockimmunitet via övervakningsdata eller populationsbaserade kohortstudier. Enligt genomgångens författare bör flockimmunitet optimalt skattas i så kallade dynamiska modeller för infektionssjukdomar (t ex SIR = Susceptible, Infectious, or Recovered) SEIR = Susceptible-Exposed-Infectious-Removed) och/eller via uppföljningsstudier (strategi iv). Modellering av smittspridning mellan individer hanteras med fördel i en dynamisk, snarare än i en statisk, modell. En statisk modell är enklare och snabbare att utveckla och implementera än en dynamisk, men eftersom tidsfaktorn saknas kan inte smittspridning över tid modelleras. En statisk modell är tidlös och används för att jämföra väldefinierade situationer med varandra, t ex behandling A mot B i en given tidsperiod. Att inkorporera tid som ett mått på vissa kvantiteter, som t ex man-timmar, betyder inte att modellen per automatik blir dynamisk (40, 41).

I en dynamisk modell spelar tiden en avgörande roll och tillåter modellen att beskriva hur en situation förändras från en tidpunkt till nästa. Det vill säga, modellen beskriver förändringen från en tidpunkt till nästa, snarare än skillnaden mellan alternativa situationer. Notera att förändringen över tid, hastigheten på förändringen samt förändringen i hastigheten kan modelleras i en dynamisk modell givet att mängden och kvaliteten på data är bra nog för att tillåta en skattning av en kontinuerlig funktionsform (40, 41).

Folkhälsomyndigheten har använt en dynamisk modell för att skatta flockimmunitet i samband med vaccinering mot rotavirus (33) och HPV (30). Modellen för rotavirus bygger på en modifierad version av en SIR (Susceptible – Infected – Recovered) modell utvecklad i England. Samtliga individer startar i hälsotillståndet ”mottaglig” (Susceptible) och kan sedan förflytta sig till stadierna vaccinerad, svårt infekterad, lindrigt infekterad eller tillfrisknad. Immunitet uppstår efter vaccination eller genomgången sjukdom, och flockimmunitet uppstår då immunitetsgraden är tillräckligt hög i befolkningen. Modellen för HPV byggde också på en modifierad version av en SIR modell, med hälsotillstånden mottaglig (start), vaccinerad, förcancer-stadie CIN (cervical intraepithelial neoplasia), cancer, och död. För att ta hänsyn till flockimmunitet användes en metod utvecklad i tidigare studier där en justeringsfaktor tillämpades på sannolikheten att få en HPV-infektion och utveckla cancer eller CIN. Justeringsfaktorn beräknades som en funktion av minskningen i den kumulativa exponeringen för HPV i en viss åldersgrupp och sexuella kontaktmönster i befolkningen.

Flockimmunitet har visat sig ha en stor inverkan på utfallet av flera kostnadseffektivitetsanalyser av vaccin. Till exempel har IHE i en studie av kostnadseffektiviteten i samband med en introduktion av pneumokockvaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet visat att kostnaden per vunnen QALY minskar från 274 000 kr till 51 500 kr då flockimmunitet inkluderas (3, 42). I flera fall har även en inkludering av flockimmunitet varit avgörande för att vaccinet ska betraktas som kostnadseffektivt. Det saknas dock ofta epidemiologiska data kring storleken av flockimmuniteten i olika länder och

flockimmuniteten skattas därför i de flesta studier baserat på antagande från andra länder genom att använda antaganden om en given flockimmunitet eller genom modellering (43). Betydelsen av flockimmunitet är idag allmänt erkänd och de flesta riktlinjer för ekonomiska utvärderingar för vaccin rekommenderar inkludering av denna effekt genom att använda en dynamisk modell (9, 22). Nackdelen med dynamisk modellering är dock dess komplexitet och att det förutsätter data som ofta inte finns tillgänglig. Därför kan denna modellering vara beroende av expertutlåtande vilket ökar osäkerheten i analysen.

En inkludering av flockimmunitet kan även ha en negativ effekt på kostnadseffektiviteten. I en analys av kostnadseffekten för vaccin mot pneumokocker bland äldre (65 år+) konstateras att effekten av vaccinet kan komma att avta över tid eftersom vaccinationen av barn leder till en minskning av de serotyper som vaccinet verkar mot även bland de äldre. TLV betraktade detta som en osäkerhet som, tillsammans med en hög kostnadseffektkvot, innebar att vaccinet endast skulle subventioneras för äldre med måttlig till hög risk (27).

4.1.6 Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens (antimicrobial resistance, AMR) är en av de största utmaningarna för framtidens hälsa. Under de senaste decennierna har allt färre nya typer av antibiotika utvecklats och det finns därför allt färre alternativ att använda för att hantera resistenta bakterier. Globalt orsakar AMR runt 700 000 dödsfall per år, varav omkring 33 000 i EU (44). I Sverige rapporterades 15 000 fall med antibiotikaresistent sjukdom 2018 och antalet förväntas dubbleras fram till år 2030 (45). För att hantera antibiotikaresistens krävs en mängd olika åtgärder, vilket bland annat inkluderar att minska användningen av antibiotika och minska spridningen av sjukdomar som kräver behandling av antibiotika. Vaccinering är en av de åtgärder som kan åstadkomma detta genom att dels minska risken för att utveckla resistenta infektioner (primär effekt), dels genom att minska användningen av antibiotika för att hantera primära och sekundära infektioner (sekundär effekt) (44, 46). Vaccin är delvis ett komplement och delvis ett substitut till andra åtgärder som används för att hantera antibiotikaresistens såsom utveckling av nya antibiotika eller övervakning och kontroll av användning av antibiotika (46). Den förväntade effekten av vaccin på antibiotikaresistens är därför i hög grad beroende av kontexten, det vill säga vilka åtgärder som vidtas eller som kommer att vidtas i det land som vaccinet ges. För att välja den optimala strategin för att hantera antibiotikaresistens är det också viktigt att jämföra effekten och kostnaden av vaccinering med alternativa strategier i den mån som vaccinering är ett substitut till andra åtgärder. Det är också av stor vikt att ta hänsyn till denna effekt för att inte underskatta vinsterna av ett vaccin (8, 10, 18). Trots detta tar kostnads-effektivitetsanalyser av vaccin inte hänsyn till effekten på antibiotikaresistens, vilket huvudsakligen beror på svårigheten att fastställa kausalitet (46). Flera studier har dock fastställt en effekt av vaccin

på förskrivningen av antibiotika och/eller prover som är helt eller delvis resistenta (nonsusceptible) mot antibiotika. Till exempel visade en RCT i Europa att vaccinering mot influensa minskade antalet förskrivningar av antibiotika med 50% bland små barn (6-36 månader) och en observationsstudie i Finland fann en minskning i andelen helt eller delvis penicillinresistenta prover från 25 % till 13 % bland barn under 5 år efter introduktion av vaccin mot pneumokocker (PCV10) (47). I Sverige fann man en ökning av andelen helt eller delvis penicillinresistenta prover efter introduktion av vaccin mot pneumokocker (från 4% till 6.6%) vilket huvudsakligen förklaras av en ökning av NVTs (non-vaccine serotypes) (48). Detta visar att serotypersättning kan leda till en ökning istället för en minskning av antibiotikaresistens. För att kunna kartlägga de hälsoekonomiska konsekvenserna av en minskning (eller ökning) av antibiotikaresistens krävs en skattning av hur morbiditet och mortaliteten till följd av antibiotikaresistens påverkas efter introduktion av ett vaccin. En direkt skattning av dessa effekter i en RCT är svårt eftersom en sådan studie skulle förutsätta en mycket stor studie under mycket lång tid. En skattning av effekten via observationsstudier är också svårt eftersom det för det mesta saknas en kontrollgrupp (då samtliga i en viss grupp erbjuds vaccin) och en förändring av morbiditet och mortalitet på sikt kan bero på flera olika faktorer. En indirekt skattning via intermediära mått som förskrivning av antibiotika skulle vara möjlig förutsatt att det finns studier av sambandet mellan förskrivning av antibiotika och morbiditet och mortalitet till följd av antibiotikaresistens.

I en studie av kostnadseffektiviteten för amoxicillin för lägre luftvägsinfektion skattade Oppong et al. kostnaden för antibiotikaresistens indirekt (49). Skattningen byggde på antagandet att (i) det finns en positiv och linjär relation mellan antalet förskrivningar och antibiotikaresistens och förskrivningar är den huvudsakliga orsaken bakom resistens, (ii) kostnaden för resistens uppstår under en ettårsperiod, och (iii) kostnaden för resistens är densamma oavsett typ av antibiotika. Utifrån dessa antaganden kunde kostnaden för antibiotikaresistens per förskrivning beräknas genom att dividera den totala samhällskostnaden (vårdkostnad och produktionsbortfall) för resistens med antalet förskrivningar vilket resulterade i €269 per förskrivning globalt inklusive produktionsbortfall, €81 per förskrivning i USA inklusive produktionsbortfall och €5.5 per förskrivning i Europa exklusive produktionsbortfall (Motsvarande kostnad i Sverige, inklusive produktionsbortfall, är omkring €10: ca 300 miljoner kronor (45, 50)/ca 3 miljoner förskrivningar (51)). Oppong et al. fann att den inkrementella kostnaden per QALY för amoxicillin jämfört med placebo uppgick till €8 216 då kostnaden för antibiotikaresistens exkluderades. Så länge som kostnaden för antibiotikaresistens var lägre än €10,6 (€6,1) per förskrivning så skulle amoxicillin fortfarande vara kostnadseffektivt vid tröskelvärdet £30 000 per QALY (£20 000). Studien åskådliggör ett sätt att försöka komma åt en skattning av de hälsoekonomiska konsekvenserna av antibiotikaresistens och visar att dessa konsekvenser kan vara av betydande storlek och därför potentiellt ha en inverkan på analysens utfall (49). I avvaktan på bättre studier skulle en sådan strategi kunna vara ett sätt att få en grov uppfattning

om effekten av antibiotikaresistens. En annan strategi är att ge antibiotikaresistens en vikt utan kvantifiering i samband med en multikriterianalys (46). En multikriterieanalys inkluderar att definiera kriterier som är viktiga för ett beslut, tilldela varje kriterium en vikt, poängsätta medicinska teknologier (t ex vaccin) utifrån varje kriterium och prioritera teknologier utifrån deras totala poängsättning. Minskning av antibiotikaresistens skulle kunna vara ett av dessa kriterier och expertutlåtande skulle kunna användas för att poängsätta ett specifikt vaccin i brist på tillräcklig vetenskaplig och ekonomisk kunskap för att inkludera antibiotikaresistens direkt i den hälsoekonomiska analysen.

4.1.7 Serotypersättning

En annan indirekt effekt av vaccin är serotypersättning, vilket innebär att serotyper som inte vaccinerats mot (non-vaccine serotypes, NVTs) kan bli vanligare (9, 10, 14, 23, 52). Detta kan medföra att nettoeffekten av vaccinet minskar. Vaccin mot pneumokocker skyddar endast mot en mindre del av det totala antalet serotyper och en ökning av NVTs har konstaterats efter införande av pneumokockvaccination i det allmänna vaccinationsprogrammet (53). En ökad förekomst av NVTs behöver dock inte betyda att det sker en ökad förekomst av sjukdom eftersom den ökade förekomsten kan bero på mätningen (t ex lättare att upptäcka NVTs då serotyper som vaccineras mot, VTs, minskar) eller innehålla icke invasiva typer. I både Spanien och Frankrike har studier inte funnit någon nettoeffekt av vaccin mot pneumokocker och i England och Wales var ökningen av NVTs bland äldre högre än minskningen av de serotyper som vaccinet verkar mot, vilket innebar en utebliven flockimmunitet (52). I Sverige har incidensen av pneumokocker minskat bland barn och i befolkningen som helhet, men inte bland de äldre där incidensen ökat något på grund av ökningen av NVTs (48, 53). Flera studier och riktlinjer rekommenderar att serotypersättning ska ingå i en kostnadseffektivitetsstudie för att inte överskatta effekten (9, 10, 14). Det rekommenderas dock samtidigt att man gör en känslighetsanalys för att testa olika nivåer och antaganden eftersom det kan vara svårt att fastställa den korrekta nivån och konsekvensen av serotypersättning. Det finns få studier som hittills faktiskt har inkluderat denna effekt. Folkhälsomyndigheten konstaterar i en rapport till Socialstyrelsen att effekten finns men inkluderar den inte i analysen av kostnadseffektivitet för vaccin mot pneumokocker (54). Den första CEA som inkluderat serotypersättning inkluderar denna effekt via ett antagande om att bärarna av elimineringen av vaccin-serotyper ersätts fullt ut av bärare av NVTs samt att benägenheten hos NVTs att bli invasiv är lika hög som före vaccineringen startade (55).

4.1.8 Utträngningseffekt

Sjukvårdskonsumtionen varierar över året och är för det mesta som högst under vintersäsongen till följd av spridningen av olika infektionssjukdomar som influensa. Detta kan leda till en ansträngd situation för sjukvården med brist på vårdplatser, ökad stress för sjukvårdspersonalen och ökad risk för smitta inom hälso- och sjukvården. Utbrottet av covid-19 i Sverige har visat att denna risk är högst påtaglig i samband med en pandemi. Då sjukvården i Sverige har få vårdplatser och en redan ansträngd situation på flera sjukhus finns anledning att anta att kapaciteten kan påverkas även vid epidemier. Vaccin som riktar sig mot denna typ av infektionssjukdomar kan därför leda till att trycket på sjukvården minskar och att kapaciteten och kvaliteten inom hälso- och sjukvården ökar. Denna konsekvens kan vara relevant att inkludera i en hälsoekonomisk analys eller i samband med en multikriterieanalys (9, 16, 20).

Det saknas i dagsläget skattningar av denna effekt i kostnadseffektanalyser. Däremot finns det flera observationsstudier av effekten på hälso- och sjukvårdens kapacitet efter införandet av vaccination mot rotavirus. Rotavirus leder till inläggning av 2000-3000 barn varje år i Sverige (56). Vaccinering mot rotavirus inkluderades i det allmänna vaccinationsprogrammet under hösten 2019 (5) och det är därför för tidigt att bedöma dess effekt på hälso- och sjukvårdens kapacitet och kvalitet. Studier finns dock för Finland (57), Storbritannien (58) och Belgien (59) som introducerade vaccinet tidigare än Sverige. I Finland minskade andelen vård dagar (bed days occupied) för rotavirus med runt 80% och andelen dagar då mer än 25 % av vårdplatserna för akut gastroenterit (AGE) var upptagna (bed occupancy rate) minskade med 12% på ett sjukhus med 16 vårdplatser och med 39% på ett sjukhus med 9 vårdplatser (57). I Storbritannien fann man en stor minskning av andelen använda vårdplatser (bed occupancy) för rotavirus (89-95%). Däremot fann man ingen signifikant minskning av det totala antalet använda vårdplatser vilket skulle kunna förklaras av att sjukhusen hade nått sin kapacitet före införandet av vaccinering mot rotavirus och att de platser som frigjordes användes av patienter som tidigare inte skulle ha fått någon plats. Ingen signifikant minskning kunde noteras för smitta inom hälso- och sjukvård, oplanerad återremittering (antal patienter med akut återremittering inom 7 dagar efter utskrivning per 1000 inläggningar) eller ”outlier rate” (antal inlagda medicinpatienter per 1000 inläggningar). Eftersom det skedde flera förändringar i organisationen av sjukvården (stängning av ett större avdelning, förändring av laborietest och förebyggande åtgärder) under studieperioden var det dock svårt att isolera effekten av vaccination (58). I Belgien minskade antalet upptagna vårdplatser per dag (antal upptagna vårdplatser/antalet tillgängliga vårdplatser per dag) och andelen oplanerad återremittering (antalet återremitteringar inom 7 dagar/totala antalet utskrivningar per dag) både för AGE och totalt för all sjukvård. Däremot ökade heltidsekvivalenter för anställda per dag (totalt antal arbetstimmar per anställd per dag/7,6) och antalet övertidstimmar per dag, medan sjukfrånvaron bland personalen minskade. Studien i Belgien skapade ett mått på hälso- och sjukvårdens kvalitet (quality of care, QoC) med hjälp av de variabler som inkluderades i studien och

Explanatory Factor Analysis. Två nya variabler skapades som visade hantering av vårdplatser (bed management) och hantering av personal (staff management). En summering av dessa två variabler ger QoC där ett lägre värde betyder bättre kvalitet. QoC minskade med 0,941 för vården totalt och med 1,741 för vården av AGE. Genom att skapa en länk mellan QoC och hälsoekonomiska konsekvenser som sjukvårdens kostnader och QALY hos personalen skulle det vara möjligt att inkludera denna effekt i kostnadseffektanalyser av vaccin (59). I en nyligen publicerad kostnads-effektivitetsstudie av vaccin mot influensa försöker Boer et al. ta hänsyn till påverkan på hälso- och sjukvårdens kapacitet genom att modellera antalet säsonger med en stor epidemi, definierad som en "infection attack rate" som är högre än 5% vilket motsvarar andelen under säsongen 2017/2018 i Nederländerna då sjukvården rapporterade kapacitetsproblem till följd av ett stort antal sjuka patienter och vårdpersonal. De fann att nästan en fjärdedel av simuleringarna visade att en vaccinering mot influensa bland barn skulle öka antalet säsonger med en stor epidemi (delvis till följd av en minskning av naturlig immunitet som har en längre varaktighet), medan bara runt 1% av simuleringarna visade på en minskning. I drygt 6% av simuleringarna ledde vaccinering till en nettohälsoförlust kopplat till ökningen av antalet säsonger med en stor epidemi (60). Detta visar att en vaccinering också kan leda till ökade problem med kapaciteten inom hälso- och sjukvården.

4.1.9 Behandlingsalternativ

Vaccin mot en del sjukdomar kan även möjliggöra en del behandlingar eftersom risken minskar för att utveckla en infektion som skulle kunna förhindra behandling. Till exempel kan immunförsvaret påverkas av viss behandling, till exempel i samband med cytostatikabehandling (kemoterapi) och transplantation. Därför ska dessa behandlingar ofta föregås eller kombineras med vaccination mot vissa sjukdomar. Vissa sjukdomar, såsom till exempel HIV, har också en påverkan på immunförsvaret. Det innebär att de inte kan genomgå vissa behandlingar, såsom till exempel cytostatikabehandling (kemoterapi), som ytterligare sätter ned immunförsvaret. Ett framtida vaccin mot HIV skulle därför möjliggöra en mer vidsträckt behandling med kemoterapi (2). Denna konsekvens (ibland benämnd "enablement value") har framförallt diskuterats i samband med ekonomiska utvärderingar av antibiotika eftersom det här finns en direkt koppling mellan möjligheten att genomföra vissa operationer och tillgången till antibiotika (61). Men varken inom antibiotika eller vaccin finns det bra exempel på hur denna konsekvens kan inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. Principiellt är detta dock en komponent som till viss del redan ingår i hälsoekonomiska utvärderingar. Det finns behandlingar som delvis eller helt syftar till att möjliggöra andra behandlingar. I kalkylen ingår då fördelen av att kunna genomgå den sekundära behandlingen. Till exempel kan läkemedlet Besponsa (inotuzumab ozogamicin) användas vid akut lymfatisk leukemi (ALL) som en brygga till stamcellstransplantation och för att öka sannolikheten att kunna genomföra stamcellstransplantation. NT-rådet valde att godkänna läkemedlet för denna indikation baserat på en

hälsoekonomisk analys från TLV som angav att kostnaden per QALY uppgick till 730 000-870 000 kr för samtliga (62). För den aktuella avgränsningen gjordes ingen separat skattning men TLV konstaterade att kostnaden per QALY sannolikt skulle vara lägre för denna grupp. Detta exempel visar att denna konsekvens troligen endast är aktuell för vissa specifika subgrupper och för vissa specifika vacciner, såsom till exempel ett vaccin mot HIV, och att de generella principerna för hälsoekonomisk analys borde kunna tillåta att denna konsekvens inkluderas förutsatt att det finns tillräckligt bra evidens för detta.

4.1.10 Indirekta risker

Ett vaccin kan påverka risker både direkt och indirekt. Till exempel finns det vacciner som direkt påverkar risken för pneumokocker och därmed också indirekt risken för lunginflammation. Vaccin mot HPV påverkar också risken för konisering, en enkel operation som innebär att en del av livmodern tas bort i samband med cellförändringar. Konisering påverkar i sin tur både fertilitet och neonatal morbiditet och mortalitet. Denna indirekta fördel kan vara så pass omfattande att ett vaccin mot HPV skulle kunna vara kostnadseffektivt även om man bara tog hänsyn till detta (16, 17). Det visar att vaccinets indirekta vinster kan vara betydande och i vissa fall möjligen avgörande för kostnadseffektiviteten. Folkhälsomyndigheten inkluderade konisering som ett hälsotillstånd i modelleringen av HPV-vaccinets kostnadseffektivitet och tog hänsyn till dess direkta effekt på hälsa och resursförbrukning (30). Däremot ingick inte effekten på fertilitet eller neonatal morbiditet och mortalitet. I ansökan för Prevenar 13 antogs att 36 % av alla pneumokockorsakade lunginflammationer orsakades av serotyper som vaccinet verkade mot. Detta baserades på att 36 % av alla invasiva pneumokocksjukdomar orsakades av de serotyper som vaccinet verkade mot. Detta ansågs godtagbart av TLV även om detta var behäftat med viss osäkerhet eftersom det finns vissa skillnader i vilka serotyper som orsakar de olika sjukdomarna (27). Sammanfattningsvis finns ingenting som talar för att indirekta risker inte skulle kunna ingå i den hälsoekonomiska analysen förutsatt att det finns tillgång till tillräckligt bra data.

4.1.11 Riskkompensation (Moral hazard)

Det är sedan länge känt att åtgärder för att öka människors säkerhet kan leda till en förändring av beteendet (så kallad riskkompensation) så att nettoeffekten av åtgärden blir mindre än vad som initialt förväntades. Typexemplet på detta är säkerhetsbälte i bilar som visat sig kunna leda till högre hastighet eftersom föraren känner sig säkrare. I samband med vaccinering kan det handla om att individer utsätter sig för ökad risk genom att till exempel träffa personer med sjukdomssymptom eller bli mindre noggrann med att tvätta händerna. Vid introduktionen av vaccinering mot HPV fanns en farhåga om att de vaccinerade skulle ta större risker i samband med sina sexuella kontakter, till

exempel ha fler sexuella kontakter. En enkätundersökning bland vaccinerade och ovaccinerade kvinnor i Norden visade dock ingen skillnad i sexuellt beteende, vilket överensstämde med liknande undersökningar i andra länder (63). En utmaning med dessa studier är dock att de vaccinerade troligen skiljer sig systematiskt från de icke vaccinerade (till exempel mer riskmedvetna) och att det därför är svårt att fastställa kausalitet. Flera kostnadseffektanalyser av vaccin mot HIV har inkluderat en hypotes om riskkompensation och en kostnadseffektanalys för Sydafrika visade att detta skulle kunna medföra att ett sådant vaccin saknade nettoeffekt (64). Detta visar att riskkompensation kan ha en stor betydelse för analysen och att kontexten är viktig för att bedöma storleken på denna kompensation.

4.2 Samhällsperspektiv

4.2.1 Produktionsbortfall

I samband med vaccination kan en del individer behöva ta ledigt från jobbet för att genomgå vaccination. Detta beror dock på vilka individer som ska vaccineras. Då barn eller pensionärer vaccineras uppstår normalt inget produktionsbortfall. För en del riskgrupper kan dessutom vaccinet ges i samband med ett redan planerat besök. Därför är denna post endast aktuell i vissa specifika fall.

Det finns dock andra konsekvenser av vaccin som påverkar produktionsbortfallet. I litteraturen skiljer man ibland på utfallsrelaterat-, omsorgsrelaterat-, samt beteenderelaterat produktionsbortfall (8). Utfallsrelaterat produktionsbortfall är det produktionsbortfall som normalt ingår i en hälsoekonomisk analys, det vill säga produktionsbortfall till följd av sjukfrånvaro och för tidig död. Folkhälsomyndigheten inkluderar produktionsbortfall till följd av sjukfrånvaro baserat på registerdata och/eller antaganden i hälsoekonomisk analys av pneumokocker (35) och HPV (30). Däremot ingick inte produktionsbortfall vid för tidig död.

Omsorgsrelaterat produktionsbortfall är det produktionsbortfall som uppstår till följd av att närstående behöver ta ledigt från jobbet för att ge omsorg till den sjuka. Primärt handlar det om föräldrars vård av sjuka barn. Folkhälsomyndigheten tog hänsyn till detta för föräldrar till barn över 1 år (för barn under 1 år antogs en förälder vara föräldraledig) vid vaccinering mot rotavirus baserat på ett antagande om frånvaro under sjukdomstiden (33).

I TLV:s tidigare riktlinjer skulle produktionsbortfall ingå i den ekonomiska utvärderingen (37). I de nya riktlinjerna från 2017 anges att skattningen ska göras både med och utan produktionsbortfall (39).

Beteenderelaterat produktionsbortfall är det produktionsbortfall som uppstår till följd av att sjukdomen leder till ett förändrat beteende. Till exempel kan en del barn få försämrad kapacitet att tillgodogöra sig utbildning och därmed få försämrade möjligheter till anställning och inkomst. Det kan också leda till att individer i låginkomstländer väljer att skaffa fler barn och därmed har mindre resurser att satsa på varje enskilt barn. Denna typ av produktionsbortfall är av mindre relevans för höginkomstländer och vaccin mot infektioner som endast ger upphov till kortvarig sjukdom. I samband med framtida vaccin mot till exempel diabetes skulle det dock kunna vara relevant att inkludera.

4.2.2 Omsorg

I vissa fall kan det vara aktuellt med omsorg för den sjuka. Inom hälsoekonomi skiljer man på den formella omsorg som ges av professionell omsorgsgivare (t ex personlig assistent eller hemtjänst) och den omsorg som ges av närstående (t ex förälder). Som anges ovan beräknas den tid som tas från arbete för informell omsorg som omsorgsrelaterat produktionsbortfall. I denna post ingår därför den tid som tas från fritid för informell omsorg. Det saknas en konsensus kring hur detta ska värderas och det är sannolikt endast aktuellt för vissa specifika vaccin och/eller subgrupper. Vad gäller formell omsorg så ska denna värderas utifrån vad det kostar att ha ytterligare omsorg i samband med sjukdom. För vissa specifika sjukdomar som främst drabbar äldre, t ex covid-19 och influensa, kan detta vara en relevant komponent. Det är dock oklart i vilken utsträckning de sjuka får mer omsorg än vad de annars skulle ha fått och detta kan försvåra en eventuell skattning.

4.2.3 Fritid

Förlust av fritid till följd av sjukdom antas normalt ingå i skattningen av livskvalitetsförlust. Förlust av fritid till följd av omsorg om den sjuka ingår i den informella omsorgen. Den ytterligare förlust av fritid som kan komma ifråga är den fritid som går förlorad i samband med vaccination. Då detta sker under en kortare period är det sannolikt av mindre storlek.

4.2.4 Hemarbete

Nedsatt kapacitet i samband med sjukdom leder inte bara till minskad produktion i förvärvsarbetet, utan också till minskad produktion i hemarbetet. Principiellt har detta bortfall ansetts relevant att inkludera i hälsoekonomiska analyser och det finns skattningar för detta bortfall (65). Det saknas dock exempel på hälsoekonomiska studier av vaccin som inkluderat denna konsekvens.

4.2.5 Sjuknärvaro

I samband med sjukdom kan en del individer ha en nedsatt kapacitet under arbetstid, t ex de första dagarna som de återgår till jobbet. Detta kan mätas med enkätstudier och en studie av sjuknärvaro i samband med migrän (66) visar att en sådan mätning hänger samman med sjukdomens svårighetsgrad vilket ger stöd för en viss validitet. Det saknas exempel på hälsoekonomiska studier av vaccin som inkluderat denna konsekvens.

4.2.6 Transport

En annan relevant konsekvens i ett samhällsekonomiskt perspektiv är kostnader för transport till och från sjukvården. Detta kan vara relevant i samband med vaccinering och/eller i samband med behandlingen av de sjukdomar som vaccinet riktar sig mot. Denna kostnadspost tas redan hänsyn till i vissa hälsoekonomiska analyser men det saknas exempel på hälsoekonomiska studier av vaccin som inkluderat denna konsekvens.

4.2.7 Riskvärdering

Åtgärder som påverkar risken att bli sjuk eller skadas leder till att individer känner sig tryggare och inte längre behöver oroa sig lika mycket för en eventuell förlust av hälsa och inkomstbortfall. Sjukvård betalas för som en försäkring (via premier eller skatt) och det kan därför vara relevant att se värdet ur befolkningens perspektiv. I en ISPOR Task Force Report anges försäkringsvärde för alla som är aktuella för vaccinering som en relevant komponent att inkludera, vilket dels består av ett skydd mot den fysiska risken dels av ett skydd mot den finansiella risken. Utöver detta finns det också ett värde för dem som inte är aktuella för vaccinering men som ändå kan påverkas indirekt av en vaccinering ("fear of contagion") till följd av mindre smitta (flockimmunitet) och risk för större epidemier eller pandemier som kan leda till störningar i samhället (7). Detta värde tas inte hänsyn till i traditionella hälsoekonomiska analyser, men för att få en korrekt uppfattning av det fullständiga värdet av vaccin bör denna komponent (ofta kallad "peace of mind" (12, 13, 17)) ingå i ekonomiska utvärderingar av vaccin.

I en kostnadseffektanalys (CEA), som är den vanligaste metoden för hälsoekonomisk utvärdering, skattas nettokostnaden av en åtgärd och divideras med den ökade hälsovinsten i form av antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (Quality Adjusted Life Years). Så länge denna kvot är lägre än ett accepterat tröskelvärde betraktas åtgärden som kostnadseffektiv. Tröskelvärdet kan antingen baseras på kostnaden per producerad QALY inom hälso- och sjukvården om syftet är att maximera hälsa med en fast budget eller betalningsviljan för ett QALY bland befolkningen om syftet är att maximera välfärden med en flexibel budget (67). I Sverige finns inget officiellt accepterat tröskelvärde och

tröskelvärde som bestäms från fall till fall av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), varierar med svårighetsgrad (68). I beslut för vaccin anger TLV att behovet av vaccin ska ses som en funktion av risk och svårighetsgrad för sjukdomen. Behovet av ett vaccin mot en svår sjukdom kan därför anses vara mindre om risken är mycket låg. TLV avslog till exempel subvention mot vaccin mot bältros (Zostavax) för personer 50 år och uppåt på grund av att kostnadseffektivitetskvoten på 900 000 kr per QALY ansågs för hög (28).

Inom trafiksektorn använder man en annan typ av hälsoekonomisk analys där värdet av riskminskning skattas direkt via betalningsviljan. En enkät skickas ut till ett slumpmässigt urval av den svenska befolkningen för att undersöka hur mycket man kan tänka sig att betala för att minska risken att dö i samband med en trafikolycka. Den genomsnittliga betalningsviljan divideras därefter med riskminskningen för att få fram värdet av ett statistiskt liv (VSL). Detta värde infogas sedan i kostnadsnyttoanalyser (CBA) för olika investeringar i transportsystemet. Genom att ange samtliga kostnader och fördelar i kronor är det möjligt att beräkna nettofördelen av en åtgärd vilket ger ett direkt svar på frågan om åtgärden är att betrakta som samhällsekonomiskt lönsam eller ej. Dessutom går det att jämföra utfallet av åtgärder inom olika sektorer. Då vaccin i viss mån är ett substitut till åtgärder inom andra sektorer (till exempel andra typer av åtgärder för att minska antibiotikaresistens eller risken för och konsekvensen av en pandemi) kan detta vara av betydelse (19, 46). Nuvarande officiellt accepterade VSL uppgår till 41,5 miljoner kronor (24) vilket motsvarar ca 2,4 miljoner per QALY (69). En utgångspunkt i betalningsviljan för en QALY skulle därmed öka nivån för när en åtgärd anses kostnadseffektiv. Det finns anledning att tro att VSL varierar med kontexten eftersom individers betalningsvilja påverkas av uppfattningen av risken, till exempel i vilken utsträckning de kan kontrollera risken och hur mycket oro och obehag den väcker. I en studie av betalningsviljan för ett vaccin mot cancer, plötsligt hjärtstopp och ALS i Sverige uppgick VSL i dessa kontexter till betydligt högre värden än VSL inom trafiken (70). I Norge uppgick VSL till NOK 60 miljoner baserat på befolkningens betalningsvilja för Tamiflu i händelse av en pandemi (71). En begränsning med denna typ av studier är att betalningsviljan inte alltid varierar i nära proportion med riskreduktionen vilket innebär att VSL blir högre ju lägre riskreduktionen är eftersom detta härleds via kvoten mellan betalningsviljan och riskreduktionen. Det finns dock nya metoder för att hantera detta, till exempel indirekt härledning och uppföljningsfrågor för att identifiera irrationella respondenter. En ytterligare fördel med betalningsviljestudier är att de kan användas för att undersöka vad som driver efterfrågan på vaccin och hur en subvention av vaccin kan påverka efterfrågan (13). I en studie av betalningsviljan för vaccin mot TBE i Sverige fann Slunge att en subventionering av vaccination mot TBE med 50 % skulle öka andelen vaccinerade i riskområden från 33% till 64 % (72). Studier av betalningsviljan kan också visa vilka egenskaper hos ett vaccin som befolkningen tycker är av störst vikt. I en

discrete choice studie³ av betalningsviljan bland mammor till flickor i Hong Kong för ett HPV vaccin, visade Wong et al. att betalningsviljan i första hand påverkades av effekten (andel skyddade), i andra hand av risken för biverkningar och i tredje hand av vaccinets varaktighet (73). Detta visar att det även kan finnas starka preferenser för att undvika biverkningar vilket kan påverka benägenheten att vaccinera sig liksom värdet av vaccinet.

Sammanfattningsvis finns det potentiellt stora värden för befolkningen i ett vaccin som inte ingår i en traditionell hälsoekonomisk analys. Dessa värden kan kartläggas med hjälp av betalningsvilja. En skattning av betalningsviljan för vaccinet och dess konsekvenser skulle kunna ersätta QALY som mått på hälsovinsten. Ett alternativ är att söka betalningsviljan för ett QALY inom kontexten för det aktuella vaccinet. Genom att söka detta värde ur ett befolkningsperspektiv, och på så sätt inkludera försäkringsvärdet, kan den totala betalningsviljan beräknas indirekt genom att multiplicera antalet vunna QALYs med värdet av ett QALY.

4.2.8 Makroekonomiska effekter

Vaccin har historiskt gynnat den ekonomiska tillväxten genom att bland annat öka utbudet av arbetskraft genom att minska sjukfrånvaro och för tidig död. Vaccin kan också gynna den ekonomiska tillväxten genom att öka utbildningsnivån, turism och investeringar. Även om denna effekt generellt kan förväntas vara av större betydelse i låginkomstländer så kan de makroekonomiska effekterna av ett vaccin som minskar risken för större epidemier och pandemier vara omfattande i höginkomstländer länder, vilket inte minst visat sig efter utbrottet av covid-19. De makroekonomiska konsekvenserna i samband med en pandemi inkluderar utbudschocker och efterfrågechocker. Utbudschocker uppstår till följd av direkt sjukfrånvaro (sjukdom och dödlighet orsakad av pandemin) och indirekt frånvaro (profylaktisk sjukfrånvaro – inklusive karantän, föräldrars sjukfrånvaro till följd av stängning av skolor). Efterfrågechocker orsakas av en minskning (eller omfördelning) av konsumtion till följd av sjukdom och död samt isolering och social distansering (t ex färre besök till restauranger och köpcentra). Denna typ av effekter fångas inte av den traditionella hälsoekonomiska analysen, men anses relevant för ekonomiska utvärderingar av vaccin som kan påverka risken för större epidemier och pandemier (8, 9, 17, 18, 22). En skattning av storleken på dessa chocker har simulerats i makroekonomiska modeller för att få en uppfattning av de troliga konsekvenserna av en framtida pandemi (74-80). Dessa modeller bygger framförallt på historiska data från tidigare pandemier och epidemier (t ex spanska influensan 1918, SARS) samt antaganden om åtgärder för att begränsa smittan och stabiliseringseffekter av monetär och finansiell

³ En discrete choice studie är en enkätundersökning där respondenten väljer mellan två åtgärder (t ex två vaccin) som varierar i olika egenskaper (t ex effekt, duration, biverkning och kostnad). Varje respondent gör flera val och betalningsviljan kan sedan härledas indirekt via regressionsanalys.

politik. Smith et al. visar till exempel att en pandemi i Storbritannien med ungefär samma dödlighet som den spanska influensan skulle innebära en minskning av BNP med knappt 3,75 %. Med stängning av skolor skulle det ske en ytterligare minskning med 0,75%, men med ett vaccin skulle minskningen av BNP bli mindre än 2 % (79). Denna analys tog dock inte hänsyn till efterfrågechocker och underskattar därför effekterna på BNP. Dessutom utgick analysen inte ifrån de långtgående åtgärder som vidtagits i samband med covid-19 (t ex national lock-down) som förutspås kunna få en ännu större effekt på BNP. Detta visar på vilken eventuell potential ett vaccin har att minska effekten av en pandemi på den ekonomiska tillväxten. Även om risken för en eventuell större epidemi eller pandemi är liten så är det förväntade värdet ändå betydande eftersom konsekvensen är så pass omfattande. En minskning av BNP med 1 % motsvarar 50 miljarder kronor i Sverige.

4.2.9 Livskvalitet i befolkningen

Då en större epidemi eller pandemi inträffar kan det bli nödvändigt att införa omfattande restriktioner i samhället som kan få en omfattande påverkan på den sociala samvaron och ekonomin. Detta har inte minst framgått i samband med utbrottet av covid-19. Dessa restriktioner kan leda till en sänkning av befolkningens livskvalitet. Detta kan mätas upp med enkätstudier. I samband med covid-19 uppstod en sänkning av livskvalitet i den svenska befolkningen motsvarande cirka 0,07 på en skala mellan 0 och 1 (81). Skalas detta upp för hela befolkningen över en längre tid leder detta till en betydande förlust.

4.3 Efterfrågad evidens i Sverige och andra länder

HTA-processen för vaccin består i de flesta länder av en myndighet som utvärderar vaccinet och ger en rekommendation (en så kallad National Immunization Technical Advisory Group, NITAG) till en annan myndighet som fattar beslut om vaccinet ska subventioneras (82). Processerna skiljer sig åt mellan olika länder och det finns en variation i hur vaccin utvärderas och vilka som anses kvalificera sig för subvention. Detta beror till stor del på en skillnad i sjukdomsburda och lokala skillnader i kostnadseffektanalys (82, 83).

OHE (Office of Health Economics) har gått igenom riktlinjerna för utvärdering av vaccin i flera länder (Belgien, Kanada, Frankrike, Tyskland, Italien, Japan, Sverige, Storbritannien, USA) och kommit fram till att i princip samtliga tar hänsyn till effekten på patientens livslängd, livskvalitet och kostnadsbesparingar inom sjukvården. Även flockimmunitet är en faktor som ofta ingår. Däremot är det bara enstaka länder som tar viss hänsyn till påverkan på den närståendes livskvalitet, antibiotika-resistens och behandlingsmöjligheter (enablement value). Endast ett land (USA) tar viss informell

hänsyn till makroekonomiska effekter. Produktionsbortfall tas hänsyn till i några länder medan andra helt exkluderar denna komponent (2).

I denna studie har en genomgång gjorts av HTA myndigheternas utvärdering av ett vaccin mot pneumokocksjukdom bland äldre. Pneumokocker är ett virus som kan orsaka pneumokocksjukdom och lunginflammation. Förekomsten är som högst hos mycket små barn och äldre vuxna. Det finns två typer av vaccin mot pneumokocker; ett så kallat polysackaridvaccin (Pneumovax, PPV23) som verkar mot 23 av totalt 90-talet serotyper och ett så kallat konjugerat vaccin (Prevenar 13, PCV13) som verkar mot 13 serotyper. Fördelen med det konjugerade vaccinet är att det, till skillnad från polysackaridvaccinet, kan användas för att vaccinera små barn som står för en stor del av smittspridningen. Efter att vaccin av pneumokocker infördes i barnvaccinationsprogram under början av 2000-talet i flertalet länder har förekomsten av de 13 ingående serotyperna kraftigt reducerats även bland äldre till följd av så kallad flockimmunitet. Flera HTA myndigheter har efter detta gjort utvärderingar av vaccination av pneumokocker bland äldre, vanligtvis 65 år eller äldre (27, 35, 84-87). Utvärderingarna sammanfattas i Tabell 2.

Den kliniska evidensen för konjugerat vaccin utgjordes primärt av CAPiTA (88), en RCT som enrollerade nästan 85 000 personer som var 65 år eller äldre. Flera HTA myndigheter ansåg att detta var en väl genomförd studie som visade att det konjugerade vaccinet hade en effekt på både pneumokocksjukdom och lunginflammation. Däremot visade studien ingen effekt på mortaliteten, men via modellering kunde en viss effekt skattas (84). I Frankrike utvärderade CTV (Technical Committee on Vaccination) vid HAS (Haute Autorité de Sante) ett vaccinprogram med konjugerat vaccin för äldre redan 2013, det vill säga före publiceringen av CAPiTA (87). Denna utvärdering byggde istället på fas III RCT med syfte att visa så kallad "non-inferiority" jämfört med polysackaridvaccin för de serotyper som de har gemensamt. Detta studerades genom att undersöka antikroppar hos de enrollerade individerna en månad efter vaccination. CTV tog också hänsyn till risken för pneumokocksjukdom i befolkningen ("public health need") och risken för serotypersättning i sin bedömning. I utvärderingen konstaterades att serotyper som inte ingår i vaccinet (NVTs) redan ökat efter vaccination av barn med konjugerat vaccin och att detta kan komma att öka i framtiden och på så sätt minska vaccinetts effekt. Det angavs även att de serotyper som vaccinerna verkar mot minskat betydligt mellan 2001 (då PCV7 introducerades i vaccinationsprogram för barn) och 2010 (PCV13: från 75 % till 49 % PPV23: från 87 % till 74 %). Studierna av "non-inferiority" visade indikation på ett högre skydd i PCV13 mot de serotyper som detta delar med PPV23. Baserat på detta underlag och en genomgång av rekommendationer i andra europeiska länder, fattade CTV beslut om att rekommendera vaccination med konjugerat vaccin i kombination med polysackaridvaccin hos personer över 50 år som tillhör vissa specifika riskgrupper p g a nedsatt immunförsvar (t ex HIV, transplanterade). Ingen analys gjordes av kostnadseffekten och enligt en genomgång av rutiner och

riktlinjer för utvärdering av vaccin i Europa 2016 var Frankrike ett av få länder som inte tittar på denna aspekt (10).

Den kliniska evidensen för polysackaridvaccin hämtades från olika källor. I både Storbritannien (Joint Committee on Vaccination and Immunization, JCVI) (85) och Sverige (TLV (27) och Fohm (35)) kom HTA myndigheterna fram till att detta vaccin hade en effekt på pneumokocksjukdom men inte på lunginflammation. I Tyskland gjorde HTA myndigheten STIKO (Standing Committee on Vaccination) en egen systematisk litteraturöversikt och meta-analys baserat på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) och fann visst stöd för en effekt även för lunginflammation (84). I Sverige uppdaterade Fohm rekommendationerna 2020 (89) och fann då att båda vaccinen har en effekt på lunginflammation. Detta visar att det kan finnas svårigheter att kartlägga evidensen för indirekta effekter såsom lunginflammation.

Kostnadseffektiviteten av olika vaccinationsprogram skattades direkt av Fohm och i studier av fristående aktörer som underlag för övriga HTA myndigheter. Samtliga analyser byggde på en modellering av kostnadseffektiviteten. De flesta använde en kohortmodell men i Tyskland användes en dynamisk modellering för att inkludera indirekta effekter i form av flockimmunitet och serotypersättning (84). Nästan samtliga HTA myndigheter (JCVI, TLV, STIKO samt Advisory Committee on Immunization Practices ACIP i USA) ansåg att det inte var kostnadseffektivt att vaccinera med konjugerat vaccin bland samtliga äldre vuxna. Skälet till detta är framförallt att förekomsten av de serotyper som vaccinet riktar sig mot redan har minskat till följd av flockimmunitet skapad efter vaccination av barn. TLV bedömde däremot att det är kostnadseffektivt att vaccinera äldre med moderat eller hög risk (27). JCVI ansåg att det troligtvis inte var kostnadseffektivt för de flesta riskgrupper och att det därför skulle ges endast till dem med högst risk (85). ACIP ansåg också att det endast skulle ges till dem med hög risk efter individuell bedömning (86).

ACIP tittade inte på kostnadseffektiviteten av polysackaridvaccin men rekommenderade ändå fortsatt användning för samtliga personer 65 år eller äldre (86). JCVI gjorde en kvalitativ uppdatering av en redan genomförd kostnadseffektanalys och bedömde att det var kostnadseffektivt att fortsätta med denna strategi (85). STIKO gjorde en fullständig analys av polysackaridvaccin för samtliga individer över 60 år och kom fram till att det var att betrakta som kostnadseffektivt (84). TLV bedömde inte polysackaridvaccinet i sig men ansåg att det var att betrakta som en icke kostnadseffektiv strategi och att det konjugerade vaccinet därför i huvudanalysen ska jämföras mot ingen vaccinering (27).

Fohm skiljer sig något från de övriga HTA myndigheterna eftersom de utifrån vad man kan utläsa från rapporten för utvärdering 2016 gör en analys som inte skiljer på typ av vaccin (35). Baserat på denna analys kommer Fohm fram till att pneumokockvaccin, oavsett typ, är kostnadseffektivt för

medicinska riskgrupper med ökad risk för allvarlig och livshotande pneumokocksjukdom. Detta inkluderade immunosupprimerade och kroniskt sjuka. FHM uppdaterade dock sina råd 2020 (89) och anslöt då till de rekommendationer som gavs av ACIP, JCVI och STIKO, det vill säga vaccination av samtliga äldre med polysackaridvaccin och vaccination med konjugerat vaccin begränsat till äldre personer med hög risk. Detta baserades på en analys av ny data över effekten och den epidemiologiska utvecklingen. I underlaget för rekommendationen ingick ingen kostnadseffektanalys men i en publikation med författare från FHM skattas kostnadseffekten för polysackaridvaccin bland personer 65 år eller äldre till €94 000 per QALY (90). Detta är en stor ökning från skattningen 2016 då motsvarande kostnadseffektkvot (oavsett vaccintyp) uppgick till 380 000 kr (35). Det råder generellt en stor osäkerhet kring skattningarna av kostnadseffektivitet för pneumokockvaccin (se även ACIP som refererar till två studier med helt olika kostnadseffektkvoter). Detta beror till stor del på att de indirekta effekterna i form av flockimmunitet och serotypersättning har en betydande effekt och kan vara svår att modellera på ett tillförlitligt sätt. En översikt av studier av pneumokockvaccinens kostnadseffektivitet fann att flera studier använder statistiska kohortmodeller vilket är ett problem då de inte på samma sätt som en dynamisk modell kan inkludera de indirekta effekterna (91). Å andra sidan är dynamisk modellering mer komplex och förutsätter ofta antaganden baserade på expertutlåtanden. Ingen av myndigheterna för resonemang kring riskvärdering även om detta skulle kunna vara en relevant konsekvens för denna typ av vaccinering. JCVI har dock generellt efterfrågat forskning kring hur konsekvensen ”peace of mind” bland de vaccinerade kan inkluderas och tas hänsyn till i den hälsoekonomiska utvärderingen av vaccin (92).

Tabell 2. Sammanfattning av utvärderingar av vaccination mot pneumokocker bland äldre i olika HTA myndigheter

HTA	Klinisk effekt	Kostnadseffekt	Rekommendation
HAS/CTV 2013 (87) Frankrike	Fas III studier för att visa på "non-inferiority" för PCV13 jämfört med PPV23 för de serotyper som ingår i båda vacciner.	Ingen bedömning av kostnadseffekt.	Använd PCV13 + PPV23 för specifika riskgrupper (nedsatt immunförsvar, t ex HIV, transplantation) i åldern 50 år eller äldre.
JCVI 2015 (85) Storbritannien	PCV13 CAPiTA, Effektivt mot IPD och CAP. Modellerad effekt på dödlighet (ej i studie). PPV23, flera olika studier, begränsad evidens, Effektivt mot IPD men inte mot CAP. Begränsad evidens för specifika riskgrupper.	PPV23 Kvalitativ uppdatering av tidigare CEA. Baserat på flockimmunitet från barnvaccination med PCV7 2006 och PCV13 2010. Bedöms fortsatt kostnadseffektivt. PCV13 för 65 + Statisk kohortmodell Stor sannolikhet högre än tröskelvärde £20,000. PCV13 för riskgrupper Kohortmodell, hälso- och sjukvårdsperspektiv. (93) Bas-scenario – högre än tröskelvärde £30,000. Alternativt scenario – lägre än tröskelvärde för personer med hög risk.	Fortsätt med PPV23 till alla 65 + och riskgrupper. Använd PCV13 för specifika riskgrupper, de med högst risk för IPD. Effekt och kostnadseffekt lägre över tid pga indirekt effekt från barnvaccination.
TLV 2015 (27) Sverige	CAPiTA PCV13 – skydd mot IPD och CAP. Cochrane review PPV23 – skydd mot IPD, men inte mot CAP.	Modell PCV13 vs. ingen vaccination (PPV23 ej kostnadseffektivt) Under 65 hög risk: Dominant – 200 000 kr per QALY Över 65 hög risk: 60 000 – 200 000 kr per QALY Över 65 moderat risk: 200 000 – 300 000 kr per QALY Över 65 låg risk: 800 000 kr – 1 400 000 kr per QALY Osäkerhet – långtidsstudier, flokkeffekt.	Begränsad subvention till: Under 65 år hög risk 65 år + moderat och hög risk
FHM 2016 (35) Sverige	CAPiTA PCV13 – skyddseffekt mot IPD och CAP. Meta-analys och systematisk översikt PPV23 – skyddseffekt mot IPD, men ej CAP. Ej effekt för immunosupprimerade.	Beslutssträdsmodell, 5 år Vaccination (PCV13 eller PPV23) vs. ingen vaccinering Immunosupprimerade: dominant Kroniskt sjuka: 1000 kr per QALY Alla 65 + : 380 000 kr per QALY Friska 65 + PPV23: 5,8 miljoner kr per QALY Friska 65 +, PPV23 + PCV13: 2,5 miljoner kr per QALY	Kostnadseffektivt med pneumokockvaccination (PCV13 eller PPV23) för medicinska riskgrupper med ökad risk för allvarlig och livshotande pneumokocksjukdom.
STIKO 2016 (84) Tyskland	PPV23 – sammanslagen data från flera RCT: effektivt mot IPD och lunginflammation (efter exklusion av två studier med hög risk för bias). PCV13 – en RCT (CAPiTA): effektivt mot IPD och lunginflammation.	Dynamisk modell Olika scenarier 1 PPV23: €14 383 per QALY 1 PCV13: €112,606 per QALY 1 PCV13 + 1 PPV23: €366,499 per QALY 1 PPV23 + 1 PPV23: €12 839 per QALY	PPV23 för samtliga 60 år +. Re-vaccinera vissa individer baserat på individuell bedömning efter 6 år eller längre. Vissa individer med underliggande sjukdomar kan ha fördel av PCV13 före PPV23.

HTA	Klinisk effekt	Kostnadseffekt	Rekommendation
	Egen systematisk översikt och meta-analys med GRADE.	1 PPV13 + 1 PPV23 + 1 PPV23: €2 810 187 per QALY Rapporterar även antal fall med olika strategier och antal vaccinerade som behövs för att undvika sjukhusfall och dödsfall, samt kostnad per förhindrad sjukhusinläggning.	
ACIP 2019 (86) USA	PCV13 CAPiTA och "postlicensure studies". Effektivt mot IPD och icke-invasiv lunginflammation. Egen systematisk översikt med GRADE.	Två modellstudier PCV13 + PPV23 vs. PPV23 1: \$200 000 - \$560 000 per QALY 2: \$65 000 per QALY PCV13 vs. PPV23: \$ 46 000	Avbryt rutinanvändning med PCV13 för alla över 65 år (rek. från 2014). Använd efter delat kliniskt beslutsfattande hos dem med hög risk. Fortsätt använda PPV23 för rutinanvändning för alla 65 år eller äldre.
FHM 2020 (89) Sverige	PCV13 och PPV23 – Litteraturoversikt Norge. Båda kan minska IPD och CAP. PPV23 sämre skydd hos vissa grupper. Kraftig minskning av serotyper i PCV13 efter vaccination av barn.	Ingen analys av kostnadseffekt i rapporten, men en kostnadseffektanalys med författare från FHM publicerad 2020 visar (90): 1 PPV23, 65 år+ : € 94 000 1 PCV13, 65 år+ : € 360 000 Störst påverkan: vaccinets effekt, andel av sjukdom som orsakas av serotyper i vaccin, extra besök för adm av vaccin.	PPV23 ges till alla 65 år eller äldre samt vissa riskgrupper. Vissa grupper med mycket hög risk för svår pneumokocksjukdom får PCV13+PPV23.

PCV13 = konjugerat pneumokockvaccin; PPV23 = 23-valent polysackaridvaccin; IPD = invasiv pneumokocksjukdom; CAP = samhällsförvärd lunginflammation; GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE); HAS = Haute Autorité de Santé, CTV = Technical Committee on Vaccination, JCVI = Joint Committee on Vaccination and Immunisation; TLV = Tandvårds- och läkemedelsförmånsnämnden; FHM = Folkhälsomyndigheten; STIKO = German Standing Committee on Vaccination; ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices.

4.4 Sammanfattning

De ytterligare hälsoekonomiska konsekvenser som är relevanta vid ett brett perspektiv är inte möjliga att studera i samband med den kliniska studien eftersom de uppstår (indirekt) på sikt efter en full introduktion av vaccinet. Då det dessutom ofta saknas en kontrollgrupp (ovaccinerade med samma karakteristika) i populationen är det också svårt att belägga kausalitet med ett experimentellt upplägg. En del av evidensen får istället sökas via modellering och/eller uppföljningsstudier över tid och/eller i andra länder. Intermediära mått (t ex minskad förskrivning av antibiotika, minskad användning av vårdplatser) kan vara nödvändiga för att kunna belägga sambandet med vaccinering och få fram effektdata i tid. Dessa svårigheter med att belägga evidens leder till osäkerheter i analysen. Ett alternativ är därför att endast ta hänsyn till dessa konsekvenser i en känslighetsanalys eller ange en vikt för dem i en multikriterieanalys. Vikten i en multikriterieanalys bör dock vara baserad på någon form av preferensbaserad skattning, t ex betalningsvilja. Betalningsvilja är det högsta belopp man är villig att betala och antas därför spegla värdet. Betalningsvilja för tjänster och produkter som inte

finns på marknaden kan härledas indirekt via beslut på den riktiga marknaden eller direkt via enkäter eller intervjuer med utgångspunkt i en hypotetisk marknad. En multikriterieanalys utan explicita, evidensbaserade vikter kan leda till betydande osäkerhet kring vilka värden som räknas samt hur stor betydelse de har.

Genomgången ovan visar dock att det finns en viss acceptans för antaganden och expertutlåtanden som grund för viss evidens, till exempel varaktighet och resursförbrukning. Något som ytterligare försvårar kartläggningen av konsekvenser med ett brett perspektiv är att de i flera fall är högst kontextberoende (t ex antibiotikaresistens) vilket innebär att evidens från andra länder är av begränsat värde i en svensk kontext. Dessutom påverkar en del av konsekvenserna varandra (t ex kan effekten på antibiotikaresistens påverkas av effekten på serotypersättning). De flesta samhällsekonomiska konsekvenser måste beläggas via enkätdata vilket generellt har ett lägre evidensvärde. Slutligen finns också en metodologisk utmaning vad gäller hur faktorer som försäkringsvärde och makroekonomiska effekter ska inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. En hälsoekonomisk analys som bortser ifrån konsekvenser som är relevanta med en bred ansats kan dock leda till ett bristfälligt underlag. Flera studier visar att denna typ av konsekvenser kan få en betydande, och i en del fall avgörande, effekt på studiens resultat. Därför bör evidensen kartläggas så långt som är möjligt i de fall denna typ av konsekvenser kan förväntas uppstå i samband med introduktion av vaccinet. Tabell 3 visar en översikt av exempel på källor för evidens för de relevanta hälsoekonomiska konsekvenserna.

Tabell 3. Exempel på källor för evidens för hälsoekonomiska konsekvenser av vaccin

Konsekvens	Exempel på källa för evidens
HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPEKTIV	
Skyddseffekt	Fas III eller fas IV studie
Varaktighet	Fas IV studie, Uppföljningsstudie
Täckningsgrad	Registerstudie (kohort)
Överlevnad	Registerstudie (fall- och kontroll) för aktuell sjukdom.
Livskvalitet - vaccinerade	Enkätstudie (t ex EQ-5D) bland personer med aktuell sjukdom.
Livskvalitet - närstående	Enkätstudie (t ex EQ-6D) bland närstående till personer med aktuell sjukdom.
Sjukvårdskostnader	Registerstudie, expertutlåtande
Framtida orelaterade sjukvårdskostnader	Registerstudie
Flockimmunitet	Intermediära mått från studier/register (t ex spridning, kontaktmönster)
Antibiotikaresistens	Intermediära mått från studier/register (t ex förskrivning antibiotika, resistent prov)
Serotypersättning	Expertutlåtande
Utträngningseffekt	Intermediära mått från studier/register (t ex antalet upptagna vårdplatser)
Behandlingsalternativ	Expertutlåtande
Indirekta risker	Antagande/expertutlåtande baserat på studier av risker kopplade till vaccinetts effekt.
Riskkompensation (Moral hazard)	Enkätstudie (fall- och kontroll)
Konsekvens	Exempel på källa för evidens
SAMHÄLLSPERSPEKTIV	
Produktionsbortfall – vaccinerade	Enkätstudie (kohort)
Produktionsbortfall – sjuka	Registerstudie, Enkätstudie (kohort)
Produktionsbortfall - närstående	Enkätstudie (kohort)
Formell omsorg	Enkätstudie (kohort)
Informell omsorg	Enkätstudie (kohort)
Fritid	Enkätstudie (kohort)
Hemarbete	Enkätstudie (kohort)
Sjuknärvaro	Enkätstudie (kohort)
Transport	Enkätstudie (kohort)
Riskvärdering	Enkätstudie av betalningsvilja (kohort, befolkning)
Makroekonomiska konsekvenser	Historisk data från tidigare epidemi/pandemi via t ex register
Livskvalitet i befolkningen	Enkätstudie (kohort, befolkning)

5. Rundabordssamtal

IHE höll två digitala ”rundabordssamtal” för att få in synpunkter från relevanta samhällsaktörer kring vilka konsekvenser som är relevanta att inkludera i en hälsoekonomisk utvärdering. Det första samtalet (den 22 oktober 2020) var med representanter från statliga myndigheter, LIF och en patientförening. Det andra samtalet (den 26 november 2020) var med representanter från regionerna och NT-rådet. Tabell 4 sammanfattar de statliga myndigheternas och regionernas syn på vilka konsekvenser som ska ingå i en hälsoekonomisk analys av vaccin.

I samband med båda mötena uppkom synpunkten att det generellt är viktigare att fokusera på att få bra och rätt data för de mest väsentliga konsekvenserna än att försöka kartlägga alla tänkbara konsekvenser. En annan generell synpunkt var att typen av vaccin och sjukdom har stor betydelse för vad som ska betraktas som relevant. Till exempel finns det konsekvenser som är relevanta för ett vaccin mot covid-19 men som helt saknar relevans för andra vaccin.

Samtliga deltagare var överens om att evidens alltid behövs för skyddseffekt, varaktighet och täckningsgrad. Detta tas fram via RCT och/eller observationsstudier. Vad gäller överlevnad så är det aktuellt i de fall då vaccinet kan ha en betydelsefull påverkan på överlevnaden. Detta ingår då som ett antagande i modellen baserat på studier av dödlighet i sjukdomen som vaccinet riktar sig mot.

Representanter för de statliga myndigheterna ansåg att livskvalitetsförlusten i samband med sjukdom ska ingå men menade att denna konsekvens kan ha begränsad betydelse eftersom sjukdomarna som vaccinet verkar mot ofta bara varar några veckor. FoHM tar dock även hänsyn till sjukdomsördan totalt och då kan det ha större betydelse. Rotavirus har exempelvis bara en kort inverkan på livskvalitet vid undviken sjukdom men eftersom de är så många som drabbas så får det en stor effekt. Representanter för regionerna ansåg att den medicinska effekten är det centrala och att livskvaliteten är av mindre betydelse. Samtliga deltagare var skeptiska till att inkludera livskvalitet i samband med biverkningar. Biverkningar är ofta få och temporära och de får därför en mindre inverkan på livskvaliteten. Det kan dock vara relevant att inkludera då det finns måttliga biverkningar. Livskvalitet bland närstående ansågs inte relevant att inkludera bland representanter för regionerna. Representanter för de statliga myndigheterna gav inget klart besked men var tveksamma till om det är relevant. De ansåg dock att det är en konsekvens som blir alltmer aktuell inom läkemedel och som kan komma att bli alltmer accepterad.

Samtliga deltagare var överens om att sjukvårdskostnader direkt relaterade till vaccinationen eller den minskade sjukligheten ska inkluderas. Däremot fanns det större skepsis kring framtida orelaterade sjukvårdskostnader (kostnader av ökad överlevnad). Samtliga deltagare var överens om att denna kostnad finns och i princip är relevant, men ansåg också att det finns skäl att bortse ifrån

den. Representanter för de statliga myndigheterna ansåg att denna konsekvens inte alls ska ingå till följd av etiska hänsyn. Representanter för regionerna ansåg att det kan vara relevant att kommunicera att denna konsekvens finns och att den gärna kunde beläggas i en känslighetsanalys men att det kunde finnas normativa ställningstaganden och etiska skäl att bortse ifrån den.

Flockimmunitet var den enda indirekta effekt ur ett sjukvårdsperspektiv som samtliga deltagare ansåg skulle ingå i en hälsoekonomisk analys av vaccin mot infektionssjukdomar. Flera deltagare ansåg också att antibiotikaresistens var högst relevant och vore av värde att inkludera men eftersom det fanns en stor skepsis kring möjligheterna att mäta detta ansåg man att denna konsekvens kan ingå som ett övervägande inom ramen för beslutsfattande utan att mätas upp specifikt. Det fanns också invändningar mot att ta med denna konsekvens då det kan vara mycket komplicerat att finna de korrekta sambanden och belägga evidens för en effekt. Serotypersättning ansågs relevant för vissa specifika vaccin men det fanns stora frågetecken hur och när data för detta skulle kunna samlas in. Utträningseffekter i sjukvården ansågs också relevant i vissa situationer men däremot fanns en skepsis kring om detta verkligen går att mäta eller modellera. Därför var alla överens om att detta inte behöver kvantifieras men kan nämnas och ingå som ett övervägande i samband med beslutsfattande. Även behandlingsalternativ ansågs relevant i vissa specifika situationer och kunde liknas vid läkemedel som används för att möjliggöra behandling (t ex läkemedel som trycker ned aktivitet inför stamcellstransplantation). I de fall då det är relevant och av betydelse bör det ingå i den hälsoekonomiska analysen. Även indirekta risker ansågs helt klart relevant att inkludera då de är av betydelse och det finns bra data och orsakssamband kartlagda. De statliga myndigheterna ansåg att riskkompensation var en relevant konsekvens för vissa situationer som är möjlig att ta hänsyn till i en hälsoekonomisk modell. Det fanns dock en skepsis kring möjligheten att få fram bra data. Regionerna såg det mer som en akademisk fråga och hade svårt att se hur detta skulle kunna värderas.

Samtliga deltagare ansåg att produktionsbortfall i samband med vaccination troligen hade mycket lite betydelse för analysen eftersom det tar mycket kort tid och i flera fall sker under redan planerade besök eller under fritid. Representanter för regionerna ansåg därför att denna konsekvens inte skulle ingå i analysen medan representanter för statliga myndigheter hade lite varierande syn på om det skulle tas hänsyn till eller ej. Produktionsbortfall i samband med sjukdom ansågs relevant att inkludera bland representanter för regionerna. Bland representanter för de statliga myndigheterna fanns det även här skilda åsikter. Antingen bortse helt till följd av den etiska plattformen (TLV) eller skatta för sjukdom men inte för dödlighet med utgångspunkt i friktionskostnadsmetoden (Folkhälsomyndigheten). Produktionsbortfall för närstående ansågs relevant bland representanter för regionerna och i vissa fall (vård av barn under 12 år) bland representanter för Folkhälsomyndigheten medan TLV bortsåg ifrån denna konsekvens på grund av den etiska plattformen.

Vad gäller omsorg så var samtliga deltagare överens om att formell omsorg skulle inkluderas och att informell omsorg eventuellt kunde vara aktuellt att inkludera i en känslighetsanalys i de fall där det har en betydelse för analysen. Informell omsorg ansågs vara en konsekvens som kommer att bli alltmer aktuell för hälsoekonomisk analys och en komponent som myndigheterna måste förhålla sig till i samband med introduktion av första bromsmedicinerna för Alzheimers sjukdom.

Samtliga deltagare var överens om att varken förlorad fritid eller förlorat hemarbete skulle ingå i analysen. Endast i den mån det har en påverkan på livskvaliteten ska det tas hänsyn till. Vad gäller sjuknärvaro så ansåg representanter för de statliga myndigheterna att detta inte ska ingå medan representanter för regionerna ansåg att det kunde ingå under förutsättning av att det mäts med en godtagbar metod. Samtliga deltagare var överens om att kostnaderna för transport kunde vara relevanta att inkludera då de kunde förväntas vara av betydelse.

Samtliga deltagare ansåg att de icke-traditionella konsekvenserna riskvärdering, makroekonomiska konsekvenser och livskvalitet i befolkningen kunde vara relevanta i vissa specifika situationer. Representanter för en av de statliga myndigheterna (Fohm) ansåg dock att dessa konsekvenser inte skulle ingå direkt i den hälsoekonomiska analysen utan tas hänsyn till i värderingen av vaccinet som en helhet. Vad gäller riskvärderingen så ansågs den mer relevant för vissa subgrupper eller sjukdomar med högre allvarlighetsgrad och risk. Makroekonomiska konsekvenser och livskvalitet i befolkningen ansågs endast relevant i mycket specifika situationer då det kan förväntas finnas en betydande påverkan på samhället av sjukdomen som i fallet med covid-19.

Deltagarna fick även frågan om vilken typ av evidens som de efterfrågar för att kartlägga konsekvenserna. Representanter för de statliga myndigheterna angav att uppföljningsstudier och registerstudier är viktiga och kan bidra med underlag eftersom de kan följa stora populationer och visa på en effekt i överlevnad, vilket kan vara svårt inom ramen för den kliniska prövningen. Representanter för regionerna menade att de accepterade det bästa underlag man kan få. I en del fall handlar detta om enkätundersökningar och även om de har en lägre tillförlitlighet så kan man acceptera detta som underlag om det är det bästa man kan få.

Tabell 4 Statliga myndigheters och regioners syn på vilka konsekvenser som ska ingå i en hälsoekonomisk analys av vaccin
(grön=ingå, röd=ej ingå, orange=möjligen ingå i vissa fall)

KONSEKVENSN	STATLIGA MYNDIGHETER	REGIONER
SJUKVÅRDPERSPEKTIV		
Skyddseffekt		
Varaktighet		
Täckningsgrad		
Överlevnad		
Livskvalitet - vaccinerade		Medicinska effekter viktigare.
Livskvalitet – biverkningar	Ej normalt i modell.	Endast vid måttliga biv.
Livskvalitet - närstående	Tveksamt, men blivit mer relevant.	
Sjukvårdskostnader		
Framtida orelaterade sjukvårdskostnader	Ej med av etiska skäl.	Känslighetsanalys (ej nödvändigtvis acceptera)
Flockimmunitet		
Antibiotikaresistens	Ej i modell. Del av beslut.	Nämna, ej ta fram data.
Serotypersättning	Data?	Då det är av betydelse.
Utträngningseffekt	Ej i modell. Del av beslut.	Nämna, ej ta fram data.
Behandlingsalternativ	Data?	Då det är av betydelse
Indirekta risker	Data?	Då det är av betydelse
Riskkompensation (Moral hazard)	Data?	Av mer akademiskt intresse.
KONSEKVENSN		
STATLIGA MYNDIGHETER		
REGIONER		
SAMHÄLLSPERSPEKTIV		
Produktionsbortfall – vaccinationstillfället	Då det är av betydelse	
Produktionsbortfall – sjuka	Endast morbiditet.	
Produktionsbortfall - närstående	Vid vård av små barn.	
Formell omsorg	Sällan aktuellt.	
Informell omsorg	Sällan aktuellt.	Känslighetsanalys
Fritid		
Hemarbete		
Sjuknärvaro		Vid godtagbar metod. Ej högsta prioritet.
Transport	Då det är av betydelse.	Då det är av betydelse
Riskvärdering	Ej i modell. Del av beslut	Då det är av betydelse
Makroekonomiska konsekvenser	Ej i modell. Del av beslut	Då det är av betydelse
Livskvalitet i befolkningen	Ej i modell. Del av beslut	

6. Diskussion

Vacciners egenskaper skiljer sig åt från många andra medicinska teknologier.

För det första kan vacciner innebära betydande *externa effekter och indirekta konsekvenser*. Viktiga exempel är flockimmunitet och följsjukdomar. För att belysa vaccinets värde krävs evidens som kan visa på flockimmunitet och samband mellan sjuklighet och följsjukdomar. För detta krävs ofta epidemiologiska modelleringar i kombination med RCT. Detta angreppssätt har blivit allmänt accepterat och är vanligt vid hälsoekonomisk analys av vaccin.

För det andra är vacciner förebyggande åtgärder som ofta ges till *stora populationer* av friska individer (eller riskgrupper). Vid stora populationer blir även mycket små sannolikheter för biverkningar betydande och evidens som krävs för att bedöma biverkningar *ex ante* d v s inför beslut om att vaccinera kan i flera fall behöva hämtas från mycket stora RCT eller från flera RCT under lång tid. Det innebär att det kan bli både kostsamt och tidskrävande att inhämta evidens om att vaccinerna är säkra. Här finns risk för att önskemål om god evidens kan komma i konflikt med önskemålet att snabbt få ut vaccinet till riskpopulationen.

För vacciner som avser mycket stora populationer kan de *alternativa åtgärderna (jämförelsealternativet)* bestå i olika metoder att begränsa smittspridningen, som t ex icke-medicinska interventioner, social distansering och lock-down vid covid-19. Icke-medicinska interventioner kan var kostsamma och leda till ändrat beteende för befolkningen vilket ger välfärd förluster och betydande inverkan på ekonomisk aktivitet. Ett fungerande vaccin kan spara in dessa välfärd förluster och makroekonomiska kostnader. För att bedöma värdet av ett vaccin krävs då ett brett perspektiv d v s ett brett samhällsekonomiskt perspektiv.

För det tredje administreras vacciner ofta i program vilket gör att vaccinets värde till betydande del härrör från *hur programmet eller sjukvården har organiserats* för att distribuera vaccinet. För att hantera denna egenskap krävs också en kombination av RCT och modelleringar där speciella variationer av vaccinationsprogrammets konstruktion/design kan analyseras för att ge optimalt resultat. Kontexten är särskilt viktig vid kartläggning av evidens eftersom det kan finnas stora skillnader mellan länder vad gäller sjukdomsincidens och beteende som kan påverka vaccinets värde (hur många som tar vaccin, hur kontaktmönster ser ut i befolkning, hur mycket riskkompensation som förekommer).

Erfarenheterna från våra genomförda rundabordsdiskussioner visar att det finns en ganska bred samsyn mellan statliga myndigheter och regioner kring vilka konsekvenser som är relevanta att beakta vid värdering av vaccin. De skillnader som finns rör framförallt livskvalitet och produktionsbortfall. De som representerade regionerna lade mindre vikt vid livskvalitet än de som representerade

statliga myndigheter och menade att fokus är den medicinska effekten i sig. De statliga myndigheterna lade å sin sida mindre vikt vid produktionsbortfall än regionerna och menade att detta ska utgå helt eller delvis från analysen. I övrigt var dock samtliga deltagare överens om att ett brett perspektiv ska råda och ansåg att det i vissa fall är relevant att ta hänsyn till konsekvenser som flockimmunitet, riskvärdering med mera.

Från våra rundabordsdiskussioner finner vi att evidens om skyddseffekt, varaktighet, täckningsgrad, överlevnadsvinster och sjukvårdskostnader efterfrågas. Dessa konsekvenser är, även om de formuleras lite annorlunda, väldigt lika de konsekvenser som efterfrågas för läkemedel i allmänhet. Däremot är evidens om flockimmunitet och serotypersättning något som inte förekommer för läkemedel i allmänhet.

Rundabordsdiskussionerna bekräftade att det finns stort värde i att kombinera resultat från RCT med modellering för att analysera framförallt konsekvenserna av flockimmunitet och av alternativa utformningar av vaccinationsprogrammen. För läkemedel generellt används också modellering i kombination med uppföljningar av förskrivningsmönster och i vissa fall utfall. För en del vacciner är dessa uppföljningar svåra att hinna med eftersom tidshorisonten för att besluta om vaccinprogram i vissa fall kan vara mycket kort. Generellt finns dock en möjlighet att följa upp vaccin för att få en korrekt bild av dess effekt i klinisk praxis. Idag finns ett register som följer upp det allmänna vaccinationsprogrammet för barn och vaccination mot covid-19 (Det nationella vaccinationsregistret). Däremot saknas ett register för vaccination av riskgrupper.

Produktionsbortfall till följd av sjuklighet och eventuellt även för närstående till de sjuka är konsekvenser som deltagarna i rundabordsdiskussionerna efterfrågat. Denna information efterfrågas även av TLV och NT-rådet inför beslut om pris och subvention av läkemedel. Även Socialstyrelsen efterfrågar denna information i deras riktlinjearbete. Metoderna för att beräkna och värdera produktionsbortfallets storlek skiljer sig dock åt mellan myndigheterna. Fohm använder sig t ex av friktionskostnadsmetoden medan TLV vill ha värdena beräknade med humankapitalmetoden, samt en separat analys där produktionsbortfallet exkluderas. Produktionsbortfallets inflytande i beslutsfattandet är inte heller helt klar.

En återkommande synpunkt i rundabordsdiskussionerna var att det är oklart hur de bredare konsekvenserna ska skattas och tas hänsyn till i modellerna för hälsoekonomisk analys. Det ansågs därför lämpligare att utgå ifrån att en del av dessa konsekvenser ska ingå som en del i beslutsfattande utan att de kvantifieras. Denna problematik har även lyfts i litteraturen och den inkrementella kostnadseffektkvoten (ICER) anses därför generellt ha en begränsning som ensamt kriterium för om ett vaccin ska betraktas som samhällsekonomiskt lönsamt eller ej (18-20).

Förekomsten av flockimmunitet, följsjukdomar, och behovet av ett brett samhällsekonomiskt perspektiv visar att det finns stöd för att vacciner ska utvärderas på ett annat sätt än läkemedel. Detta kan tolkas som att de metoder som vanligtvis är accepterade vid värdebaserad prissättning (VBP) av t ex läkemedel inte är tillräckliga för att beskriva vacciners värde. En lösning som nämns i litteraturen är att istället använda kostnadsnyttoanalys (CBA) (18-20). Detta innebär att samtliga konsekvenser skattas monetärt, bland annat med hjälp av betalningsvilja. På detta sätt kan samtliga konsekvenser ingå i analysen och det går att räkna ut nettofördelen, d v s fördelen minus kostnaden, och på så sätt få ett direkt svar på om åtgärden är samhällsekonomiskt lönsam eller ej.

En ytterligare åsikt som framhölls under rundabordssamtalen var att analysen bör fokusera på att ge en korrekt skattning över de viktigaste konsekvenserna istället för att fånga alla tänkbara konsekvenser. Vilka konsekvenser som är viktiga varierar i hög grad beroende på vilken typ av vaccin det handlar om och vilken del av befolkningen som vaccineras. Vaccin mot virus som inte smittar mellan människor (till exempel TBE, fästingburen encefalit) kan i stort sett utvärderas med samma metoder som för läkemedel eftersom de inte kan ge upphov till bredare effekter i befolkningen i form av exempelvis flockimmunitet. Flera vaccin mot virus som smittar mellan människor (till exempel HPV vaccin) kan fångas relativt väl med dagens hälsoekonomiska modell för vaccin i form av epidemiologisk modellering och kostnadseffektanalys. Däremot kan ett vaccin mot ett virus som kan orsaka en epidemi eller pandemi (t ex covid-19) kräva en helt annan typ av analys som tillåter inkludering av riskvärdering, utträngningseffekter, makroekonomiska konsekvenser och livskvalitet i befolkningen. Generellt är problemet med dagens hälsoekonomiska modell större för vaccin mot sjukdomar som har potentialen att leda till snabb och omfattande spridning i samhället.

Genomgången av HTA myndigheternas utvärdering av vaccin mot pneumokocker visar också att vaccin hanteras på ett annat sätt än läkemedel. Modellering av epidemiologi och hälsoekonomiska konsekvenser är allmänt accepterat både i Sverige och i andra länder. Vad gäller läkemedel finns en betydligt större skepsis kring modellering i framförallt Tyskland. I Tyskland görs dessutom sällan kostnadseffektanalys för läkemedel och QALY är inte accepterat som ett utfallsmått vid utvärderingar av läkemedel. Inom vaccinområdet har dock den tyska myndigheten STIKO en av de mest avancerade hälsoekonomiska analyserna med QALY som utfallsmått och representanter för HTA myndigheter i Tyskland är medförfattare till riktlinjer för ekonomiska utvärderingar av vaccin som förespråkar en modellering med indirekta effekter (10). Samtliga HTA myndigheter som ingick i granskningen av utvärdering av införande av pneumokockvaccin diskuterade flockimmunitet och serotypersättning som relevanta aspekter.

Genomgången av HTA myndigheternas utvärdering visade att det finns flera utmaningar i att ta fram evidens för ekonomiska utvärderingar av vaccin. För det första så bedömdes polysackaridvaccin först

inte kunna minska risken för lunginflammation men vid längre uppföljningsstudier och en kvalitetsgranskning av evidensen fann HTA myndigheterna ändå stöd för detta. För det andra så är modelleringen av kostnadseffektivitet beroende av utvecklingen av flockimmunitet och serotypersättning. Då evidensen för detta kan vara svår att belägga, åtminstone på kort sikt, finns det en betydande osäkerhet i skattningarna av vaccinens kostnadseffektivitet. Genomgången visade också vikten av att hantera olika typer av vaccinprogram, t ex vilka grupper som ska ges vaccinet (vilken ålder, riskgrupper) och hur vaccinet ska ges (enbart polysackaridvaccin eller både polysackaridvaccin och konjugerat vaccin, en singeldos eller upprepad dos efter ett antal år).

Den pågående pandemin med covid-19 har tydligt visat hur omfattande konsekvenserna kan bli för sjukvården och samhället i samband med en pandemi. De speciella egenskaper som är förknippade med vaccin har också tydliggjorts mer än någonsin under pandemin. För det första har det blivit mycket tydligt att flockimmunitet kan vara en mycket viktig aspekt och att den specifika kontexten (hur människor beter sig, hur hälsotillståndet ser ut i befolkningen m.m.) har stor betydelse. För det andra har det också blivit tydligt att ett vaccin kan skapa vinster för samhället i stort och att de bredare konsekvenserna i form av bland annat utträngningseffekter och makroekonomiska konsekvenser kan vara betydande. För det tredje är det tydligt att risken för biverkningar hos en annars frisk population måste beaktas. Bland annat har en del länder (t ex Storbritannien) förbundit sig att betala en kompensation till de som drabbas av allvarligare biverkningar (94). Slutligen har det också blivit tydligt att det är viktigt hur vaccinet ges, d v s vilka grupper i samhället som prioriteras (sjukvårdspersonal, äldre etc.).

7. Slutsats och rekommendation

Denna rapport har undersökt vilken hälsoekonomisk evidens som är relevant vid utvärdering av vaccin och vilken hälsoekonomisk evidens som efterfrågas av olika intressenter.

Utöver den hälsoekonomiska evidens som är relevant för traditionella läkemedel finns det ytterligare breda hälsoekonomiska konsekvenser som kan bli aktuella vid vaccination.

De flesta intressenter är generellt positiva till ett bredare perspektiv men vill begränsa analysen till det som (i) går att ta hänsyn till inom ramen för en kostnadseffektanalys, (ii) går att finna tillförlitliga data för samt (iii) kan förväntas vara av stor betydelse för analysens utfall. Detta har inneburit att hänsyn tagits till bredare konsekvenser som flockimmunitet och serotypersättning direkt i utvärderingen. Däremot ingår inte bredare effekter som antibiotikaresistens, utträngningseffekt, riskvärdering och makroekonomiska konsekvenser.

Den internationella litteraturen innehåller uppföljningsstudier som visar att vaccin kan ha en betydande påverkan på både antibiotikaanvändning och sjukvårdens kapacitet. Det finns också förslag på att inkludera dessa konsekvenser i utvärderingen via intermediära utfallsmått. I Sverige ansåg intressenterna att dessa konsekvenser var viktiga att beakta, men menade generellt att de var för svåra att kvantifiera för att ta direkt hänsyn till i analysen. I Storbritannien har JCVI efterfrågat forskning kring hur värdet av minskad antibiotikakonsumtion kan inkluderas inom ramen för en kostnadseffektanalys (92).

Riskvärdering och makroekonomiska konsekvenser kan inte tas hänsyn till direkt i en kostnadseffektanalys. I Sverige var intressenterna dock överens om att detta ändå kan vara relevanta konsekvenser för en del vaccin, men menade att de kan tas hänsyn till vid bedömningen av vaccinetts kostnadseffektivitet istället för som en del av analysen. I Storbritannien har JCVI dock efterfrågat forskning kring hur analysen av vaccin kan utvecklas för att kunna kvantifiera ytterligare konsekvenser såsom riskvärdering (92).

Vaccin är förknippade med bredare konsekvenser som det inte tas full hänsyn till i dagens utvärdering av vaccin. Problemet med detta är dels att vaccin kan bedömas vara icke kostnadseffektivt trots att det bidrar med stora värden för samhället, dels att incitamenten för att ta fram vaccin med huvudsakligen breda effekter kan minska. Vad som faktiskt ingår i den hälsoekonomiska analysen får konsekvenser för vilka signaler som skickas till läkemedelsföretagen om vad samhället värderar och betalar för. En kvalitativ (subjektiv) viktning av dessa konsekvenser i samband med beslutsfattande leder till stor osäkerhet eftersom det är oklart vad som ska ligga till grund för hur stor vikt som ska läggas vid dessa konsekvenser.

Vi föreslår därför en studie för att ta fram preferensbaserade vikter för viktiga värdedrivare av vaccin som för närvarande inte fångas i den ekonomiska utvärderingen. Detta kan till exempel göras via experimentella studier såsom ”discrete choice” eller ”contingent valuation”, via studier som undersöker korrelation mellan intermediära och slutliga utfall (t ex indikation på utträning och faktisk utträning av sjukvård), via simuleringar av vacciners potentiella effekter på makroekonomiska variabler och livskvalitet i befolkningen. Det kan också vara av intresse att försöka fastställa storleken på en del konsekvenser för att komma fram till om de är av mindre eller större relevans. Till exempel sjuknärvaro efter influensa, livskvalitetsförlust för föräldrar i samband med barnsjukdomar etc.

Genomgången i denna rapport har visat på ett behov av att utveckla metoder för att kunna skatta alla relevanta konsekvenser av vaccin. Dagens situation med en pågående pandemi ger oss en unik situation att ta fram data för olika samband som kan vara värdefulla för framtida analyser, t ex utträningseffekter, makroekonomiska konsekvenser och livskvalitetsförlust i befolkningen.

Referenser

1. Lindgren B. Vaccinationernas samhällsekonomiska betydelse Lund: Liber läromedel 1981.
2. Bell E, Neri M, Steuten L. The BRAVE Narrative for Broad Recognition of Value in Vaccines Engagement 2020 [cited 2020 14 oktober]. Available from: <https://www.ohe.org/publications/brave-initiative-brave-narrative-broad-recognition-value-vaccines-engagement>.
3. Bergman A, Persson U. Samhällsekonomiska konsekvenser av vacciner Läkartidningen. 2008;105(22):1680-4.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2019. 2020 [cited 2020 22 december]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/geographical-distribution>.
5. Folkhälsomyndigheten. Lägesrapport till regeringen om de nationella vaccinationsprogrammen 2019. 2019 [cited 2020 28 april]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/lagesrapport-till-regeringen-om-de-nationella-vaccinationsprogrammen-2019/>.
6. SKR. Vacciner 2020 2020 [cited 2021 26 februari]. Available from: <https://www.skllkommentus.se/upphandling-och-ramavtal/vara-ramavtal-och-upphandlingar/planerade-och-pagaende-upphandlingar/vacciner-2020/>.
7. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Jr., Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. Value Health. 2018;21(2):131-9.
8. Bärnighausen T, Bloom DE, Cafiero-Fonseca ET, O'Brien JC. Valuing vaccination. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(34):12313-9.
9. Mauskopf J, Standaert B, Connolly MP, Culyer AJ, Garrison LP, Hutubessy R, et al. Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. Value Health. 2018;21(10):1133-49.
10. Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggjenjürgen B, Gerber-Grote A, et al. Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. PharmacoEconomics. 2016;34(3):227-44.
11. Barocchi MA, Black S, Rappuoli R. Multicriteria decision analysis and core values for enhancing vaccine-related decision-making. Science translational medicine. 2016;8(345):345ps14.
12. Beutels P, Scuffham PA, MacIntyre CR. Funding of drugs: do vaccines warrant a different approach? Lancet Infect Dis. 2008;8(11):727-33.
13. Beutels P, Van Doorslaer E, Van Damme P, Hall J. Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines. Expert review of vaccines. 2003;2(5):649-60.

14. Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine*. 2013;31(51):6046-9.
15. Bloom DE, Canning D, M. W. The value of vaccination *World Econ*. 2005;6:15-39.
16. Bonanni P, Picazo JJ, Remy V. The intangible benefits of vaccination - what is the true economic value of vaccination? *J Mark Access Health Policy*. 2015;3.
17. Jit M, Hutubessy R. Methodological Challenges to Economic Evaluations of Vaccines: Is a Common Approach Still Possible? *Applied health economics and health policy*. 2016;14(3):245-52.
18. Jit M, Hutubessy R, Png ME, Sundaram N, Audimulam J, Salim S, et al. The broader economic impact of vaccination: reviewing and appraising the strength of evidence. *BMC medicine*. 2015;13:209.
19. Park M, Jit M, Wu JT. Cost-benefit analysis of vaccination: a comparative analysis of eight approaches for valuing changes to mortality and morbidity risks. *BMC medicine*. 2018;16(1):139.
20. Standaert B, Sauboin C, DeAntonio R, Marijam A, Gomez J, Varghese L, et al. How to assess for the full economic value of vaccines? From past to present, drawing lessons for the future. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1):1719588.
21. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093-103.
22. WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd edition. 2019 [cited 2020 July 27]. Available from: https://www.who.int/immunization/documents/who_ivb_19.10/en/.
23. Nymark LS, Sharma T, Miller A, Enemark U, Griffiths UK. Inclusion of the value of herd immunity in economic evaluations of vaccines. A systematic review of methods used. *Vaccine*. 2017;35(49 Pt B):6828-41.
24. Trafikverket. Analysmetod och samhällsekonomiska kalkylvärden för transportsektorn: ASEK 6.1 - Kapitel 9 Trafiksäkerhet och olyckskostnader. https://www.trafikverket.se/contentassets/4b1c1005597d47bda386d81dd3444b24/asek-61/09_trafiksakerhet_a61pdf [Hämtad 2018-05-03]. 2018.
25. Persson S. Socioeconomic Consequences of Childhood Onset Type 1 Diabetes - a case study of the impact of an early life health shock Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2017:95. 2017.
26. Deogaonkar R, Hutubessy R, van der Putten I, Evers S, Jit M. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries. *BMC Public Health*. 2012;12:878.
27. TLV. Beslut Prevenar 2015 [cited 2020 9 juli]. Available from: <https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3358c/1510316390946/bes150925-prevenar13.pdf>.

28. TLV. Beslut Zostavax 2014 [cited 2020 9 juli]. Available from:
<https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33c51/1510316359741/bes140508-zostavax.pdf>.
29. Folkhälsomyndigheten. Influensavaccination som särskilt vaccinationsprogram Hälsoekonomisk utvärdering. 2016 [cited 2020 9 juli]. Available from:
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/b933f89c47f54a4ea47859bca687f614/influensa-sarskilt-vaccinationsprogram-15113.pdf>.
30. Folkhälsomyndigheten. Health economic evaluation of universal HPV vaccination within the Swedish national vaccination programme for children. 2017 [cited 2020 9 juli]. Available from:
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/a56471aac0d144c291cc3e61928790b8/health-economic-evaluation-universal-hpv-vaccination-swedish-national-vaccination-programme-children.pdf>.
31. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
32. Burstrom K, Sun S, Gerdtham UG, Henriksson M, Johannesson M, Levin LA, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Qual Life Res*. 2014;23(2):431-42.
33. Folkhälsomyndigheten. Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag Rotavirusvaccination En kostnadseffektivitetsanalys av ett införande av rotavirusvaccination i det svenska barnvaccinationsprogrammet. 2015 [cited 2020 9 juli]. Available from:
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/1cc891d0f3634bfa88d3ae3dc30684d3/halsoekonomi-rotavirusvaccination-15062.pdf>.
34. Diez Domingo J, Patrzalek M, Cantarutti L, Arnould B, Meunier J, Soriano-Gabarro M, et al. The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parents' quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices. *BMC Pediatr*. 2012;12:58.
35. Folkhälsomyndigheten. Pneumokockvaccination som särskilt vaccinationsprogram Hälsoekonomisk utvärdering. 2016 [cited 2020 9 juli]. Available from:
https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/e669161ccb434b1689578d3cefe1acac/pneumokockvaccination_vaccinationsprogram_16018.pdf.
36. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Rego VH, Ray GT, Meltzer MI, et al. Values for preventing influenza-related morbidity and vaccine adverse events in children. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:18.
37. LFN. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar LFNAR 2003:2. 2003 [cited 2020 28 december]. Available from:
<https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3396a/1510316400272/LAG-lfnar-2003-2.pdf>.
38. Ekman M, Zethraeus N, Dahlström U, Höglund C. Kostnadseffektivt att behandla kronisk hjärtsvikt med bisoprolol. 2002 [cited 2020 28 december]. Available from:
<https://lakartidningen.se/wp-content/uploads/OldPdfFiles/2002/24234.pdf>.
39. TLV. Ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2017:1 2017 [cited 2020 28 december]. Available from:
https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLVAR_2017_1.pdf.

40. Frisch R. Statics and Dynamics in Economic Theory Structural Change and Economic Dynamics 1992;3(2):391-401
41. Russell LB, Kim SY, Toscano C, Cosgriff B, Minamisava R, Lucia Andrade A, et al. Comparison of static and dynamic models of maternal immunization to prevent infant pertussis in Brazil. *Vaccine*. 2021;39(1):158-66.
42. Bergman A, Hjelmgren J, Ortqvist A, Wisloff T, Kristiansen IS, Hogberg LD, et al. Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(9):721-9.
43. Holubar M, Stavroulakis MC, Maldonado Y, Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis D. Impact of vaccine herd-protection effects in cost-effectiveness analyses of childhood vaccinations. A quantitative comparative analysis. *PloS one*. 2017;12(3):e0172414.
44. Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y, Datta S, Nissen M, Tambyah PA, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2020;90:188-96.
45. Larsson S, Prioux M, Fasth T, Ternhag A, Struwe J, Dohnhammar U, et al. A microsimulation model projecting the health care costs for resistance to antibacterial drugs in Sweden. *Eur J Public Health*. 2019;29(3):392-6.
46. Sevilla JP, Bloom DE, Cadarette D, Jit M, Lipsitch M. Toward economic evaluation of the value of vaccines and other health technologies in addressing AMR. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115(51):12911-9.
47. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115(51):12896-901.
48. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Ortqvist A, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1780-9.
49. Oppong R, Smith RD, Little P, Verheij T, Butler CC, Goossens H, et al. Cost effectiveness of amoxicillin for lower respiratory tract infections in primary care: an economic evaluation accounting for the cost of antimicrobial resistance. *Br J Gen Pract*. 2016;66(650):e633-9.
50. Folkhälsomyndigheten. Future costs of antibiotic resistance 2018 [cited 2020 July 28]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/f/future-costs-of-antibiotic-resistance/>.
51. Folkhälsomyndigheten. Sverige närmare mål om antibiotikaförskrivning. 2019 [cited 2020 July 28]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2019/juni/sverige-narmare-mal-om-antibiotikaforskrivning/>.
52. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011;378(9807):1962-73.
53. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, Browall S, Nannapaneni P, Sjöström K, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1208-18.

54. Socialstyrelsen. A cost-effectiveness analysis of introducing pneumococcal vaccine in the Swedish vaccination programme. 2008 [cited 2020 July 27]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/a/a-cost-effectiveness-analysis-of-introducing-pneumococcal-vaccine-in-the-swedish-vaccination-programme/>.
55. Chen C, Cervero Liceras F, Flasche S, Sidharta S, Yoong J, Sundaram N, et al. Effect and cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination: a global modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e58-e67.
56. Gothefors L, Young C, Bäckman M. Rotavirusinfektion hos barn – svenska data i europeiskt perspektiv Prospektiv observationsstudie visar belastningen inom sjukvården. *Läkartidningen* 2008;105(16):1181-5.
57. Hartwig S, Uhari M, Renko M, Bertet P, Hemming M, Vesikari T. Hospital bed occupancy for rotavirus and all cause acute gastroenteritis in two Finnish hospitals before and after the implementation of the national rotavirus vaccination program with RotaTeq(R). *BMC Health Serv Res*. 2014;14:632.
58. Heinsbroek E, Hungerford D, Cooke RPD, Chowdhury M, Cargill JS, Bar-Zeev N, et al. Do hospital pressures change following rotavirus vaccine introduction? A retrospective database analysis in a large paediatric hospital in the UK. *BMJ Open*. 2019;9(5):e027739.
59. Standaert B, Alwan A, Strens D, Raes M, Postma MJ. Improvement in hospital Quality of Care (QoC) after the introduction of rotavirus vaccination: An evaluation study in Belgium. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(9):2266-73.
60. de Boer PT, Backer JA, van Hoek AJ, Wallinga J. Vaccinating children against influenza: overall cost-effective with potential for undesirable outcomes. *BMC medicine*. 2020;18(1):11.
61. Karlsberg Schaffer S, West P, Towse A, Henshall C, Mestre-Ferrandiz J, Masterton R, et al. Assessing the Value of New Antibiotics: Additional Elements of Value for Health Technology Assessment Decisions. 2017 [cited 2020 16 september]. Available from: <https://www.ohe.org/news/assessing-value-new-antibiotics-additional-elements-value-health-technology-assessment>.
62. NT-rådet. Besponsa (inotuzumab ozogamicin) vid akut lymfatisk leukemi (ALL) NT-rådets yttrande till landstingen 2018-05-16. 2018 [cited 2020 28 december]. Available from: [https://janusinfo.se/download/18.46d4de0e163638cbf6f105a8/1535626614334/Inotuzumab-ozogamicin-\(Besponsa\)-180516.pdf](https://janusinfo.se/download/18.46d4de0e163638cbf6f105a8/1535626614334/Inotuzumab-ozogamicin-(Besponsa)-180516.pdf).
63. Hansen BT, Kjaer SK, Arnheim-Dahlstrom L, Liaw KL, Jensen KE, Thomsen LT, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination and subsequent sexual behaviour: evidence from a large survey of Nordic women. *Vaccine*. 2014;32(39):4945-53.
64. Adamson B, Dimitrov D, Devine B, Barnabas R. The Potential Cost-Effectiveness of HIV Vaccines: A Systematic Review. *Pharmacoecoon Open*. 2017;1(1):1-12.
65. Olofsson S, Hjalte F. Produktionsbortfall - en metodologisk genomgång och beräkningar IHE Rapport 2020:4. 2020 [cited 2020 3 december]. Available from: https://ihe.se/wp-content/uploads/2020/05/IHE-Rapport-2020_4_.pdf.

66. Hjalte F, Olofsson S, Persson U. Sjukdomsördan vid migrän i Sverige - en enkätstudie av resurskonsumtion och livskvalitet 2018 [cited 2020 28 december]. Available from: https://ihe.se/wp-content/uploads/2018/11/IHE-Rapport-2018_4_.pdf.
67. Brouwer W, van Baal P, van Exel J, Versteegh M. When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making. *Eur J Health Econ*. 2018.
68. Svensson M, Nilsson FO, Arnberg K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *PharmacoEconomics*. 2015;33(11):1229-36.
69. Persson U, Olofsson S. Ett QALY är värt mer än två miljoner kronor. *Läkartidningen*. 2018.
70. Olofsson S, Gerdtham UG, Hultkrantz L, Persson U. Dread and Risk Elimination Premium for the Value of a Statistical Life. *Risk Anal*. 2019;39(11):2391-407.
71. Gyrd-Hansen D, Halvorsen PA, Kristiansen IS. Willingness-to-pay for a statistical life in the times of a pandemic. *Health Econ*. 2008;17(1):55-66.
72. Slunge D. The Willingness to Pay for Vaccination against Tick-Borne Encephalitis and Implications for Public Health Policy: Evidence from Sweden. *PloS one*. 2015;10(12):e0143875.
73. Wong CKH, Man KKC, Ip P, Kwan M, McGhee SM. Mothers' Preferences and Willingness to Pay for Human Papillomavirus Vaccination for Their Daughters: A Discrete Choice Experiment in Hong Kong. *Value Health*. 2018;21(5):622-9.
74. Congressional Budget Office. A Potential Influenza Pandemic: Possible Macroeconomic Effects and Policy Issues. 2005 [cited 2020 March 27]. Available from: <https://www.cbo.gov/sites/default/files/109th-congress-2005-2006/reports/12-08-birdflu.pdf>.
75. Jonung L, Roeger W. The macroeconomic effects of a pandemic in Europe - A model-based assessment. 2006 [cited 2020 March 27]. Available from: https://ec.europa.eu/economy_finance/publications/pages/publication708_en.pdf.
76. Keogh-Brown MR, Smith RD, Edmunds JW, Beutels P. The macroeconomic impact of pandemic influenza: estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and The Netherlands. *Eur J Health Econ*. 2010;11(6):543-54.
77. Keogh-Brown MR, Wren-Lewis S, Edmunds WJ, Beutels P, Smith RD. The possible macroeconomic impact on the UK of an influenza pandemic. *Health Econ*. 2010;19(11):1345-60.
78. McKibbin W, Sidorenko A. Global macroeconomic consequences of pandemic influenza 2006 [cited 2020 March 27]. Available from: <https://cama.crawford.anu.edu.au/pdf/working-papers/2006/262006.pdf>.
79. Smith RD, Keogh-Brown MR, Barnett T, Tait J. The economy-wide impact of pandemic influenza on the UK: a computable general equilibrium modelling experiment. *BMJ*. 2009;339:b4571.
80. Verikios G, Sullivan M, Stojanovski P, Giesecke J, Woo G. The Global Economic Effects of Pandemic Influenza. 2011 [cited 2020 March 27]. Available from:

<https://static.rms.com/email/documents/liferisks/papers/the-global-economic-effects-of-pandemic-influenza.pdf>.

81. Persson U, Olofsson S, Gu N, Gong C, Jiao X, Hay J. Quality of Life in the Swedish General Population During COVID-19 – Based on Measurement Pre- and Post-Pandemic Outbreak IHE Report 2020:7. 2020.
82. Ricciardi GW, Toumi M, Weil-Olivier C, Ruitenbergh EJ, Danko D, Duru G, et al. Comparison of NITAG policies and working processes in selected developed countries. *Vaccine*. 2015;33(1):3-11.
83. Nohynek H, Wichmann O, FDA, Gatekeepers VN. National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):1096-105.
84. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pradier E, et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2016 59:1623-57.
85. JCVI. Interim JCVI statement on adult pneumococcal vaccination in the UK. 2015 [cited 2021 12 januari]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/477966/JCVI_pneumococcal.pdf.
86. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(46):1069-75.
87. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 10 July 2013 PREVENAR 13 0.5 ml, suspension for injection 2013 [cited 2021 14 januari]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/prevenar13_ct12284.pdf.
88. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25.
89. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om pneumokockvaccination till riskgrupper. 2020 [cited 2021 12 januari]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-pneumokockvaccination-/?pub=56914>.
90. Wolff E, Storsaeter J, Ortqvist A, Naucler P, Larsson S, Lepp T, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly in Sweden. *Vaccine*. 2020;38(32):4988-95.
91. Lochen A, Anderson RM. Dynamic transmission models and economic evaluations of pneumococcal conjugate vaccines: a quality appraisal and limitations. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(1):60-70.
92. JCVI. Research Advised by the Joint Committee on Vaccination and Immunisation. 2018 [cited 2021 8 januari]. Available from: <https://app.box.com/s/xr0fneas34m99awuey1rs82r0xzbx6ph/file/323279046744>.
93. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ*. 2012;345:e6879.

94. Reuters. Britain to cover COVID-19 vaccine side-effects under damages scheme. 2020 [cited 2020 8 januari]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-britain-vaccines-idUKKBN28D2WF?edition-redirect=uk>.

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi grundades 1979, som det första hälsoekonomiska forskningscentret i Sverige, för att ge forskare inom ämnet hälsoekonomi en bred plattform att bedriva sin forskning utifrån. IHE har varit ett centralt nav för hälsoekonomin sedan dess och visionen, som ett oberoende och multidisciplinärt forskningsinstitut med både privata och offentliga uppdragsgivare, är att bidra till ett sunt beslutsfattande inom hälso- och sjukvården genom att överbrygga klyftan mellan akademi, industri och vårdgivare.

IHE arbetar både i Sverige och internationellt och våra uppdragsgivare består bland annat av myndigheter, vårdgivare, bransch- och patientorganisationer samt life-science industrin. Därtill samarbetar vi kontinuerligt med både hälsoekonomiska och kliniska enheter inom akademien.

En förutsättning för IHE:s aktiviteter är att personalen deltar i nationella och internationella nätverk och samarbetsprojekt. Aktiv medverkan bidrar till att utveckla IHE:s hälsoekonomiska kompetens och att identifiera aktuella frågeställningar och metodutveckling.

Sedan 2002 organiserar IHE ett nätverk för svenska hälsoekonomer med årliga möten. IHE arrangerar även en policyinriktad, tvådagars årlig konferens där hälso- och sjukvårdens aktörer såsom industrin, nationella myndigheter och hälso- och sjukvården möts och diskuterar aktuella ämnen, samt håller öppna kurser inom hälsoekonomi och hälsoekonomisk modellering.



IHE

Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi
The Swedish Institute for Health Economics
www.ihe.se