

Fluenz

(Vaccin mot influensa, levande, försvagat)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Godkänd indikation: Influensaprofylax hos personer som är 24 månader upp till 18 år.

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör, TLV

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Dessa har arbetats in i underlaget samt delgetts företaget i sin helhet.

Projektgrupp:
Gustaf Befrits (hälsoekonom), Laila Straubergs (medicinsk utredare) och Ida Nordholm (jurist).

Vetenskapliga experter:
Vetenskapliga experter i ärendet har varit Rutger Bennet överläkare och Annika Linde överläkare, docent. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: AstraZeneca

Diarienummer: 4167/2012

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Fluenz är ett vaccin som innehåller ett levande men försvagat influensavirus som replikeras (förökar sig) i naso-farynx (näs- och svalgrummet).
- Fluenz är avsett att användas som influensaprofylax hos personer som är 24 månader upp till 18 år.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet för barn i riskgrupper är inaktiverat vaccin (injektioner).
- Skyddseffekten av Fluenz har i flera studier på friska barn visats sig vara bättre än för inaktiverade influensavacciner.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Priset på läkemedlet
- Priset för Fluenz som används i den hälsoekonomiska modellen är 196 kronor per dos.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY ur ett samhällsperspektiv inte överstiger 215 000 kronor jämfört med inaktiverat vaccin^a.
- Osäkerheten i modellen bedöms som medelhög. Denna ligger främst i osäkerheten kring antalet läkarbesök och livskvalitetsförlusten vid influensa.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen förändras på ett avgörande sätt.

^a Företaget har i sin hälsoekonomiska modell endast räknat på barn upp till och med 13 år.

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Läkemedlet	1
1.1.1	Indikation	1
1.1.2	Verkningsmekanism	1
1.1.3	Dosering/administrering	1
1.1.4	Biverkningar enligt produktresumén	1
1.2	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	2
1.2.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
1.2.2	Jämförelsealternativ	3
1.3	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	3
2	Hälsoekonomisk modell	5
2.1	Effektmått	6
2.1.1	Klinisk effekt	6
2.1.2	Biverkningar	7
2.1.3	Hälsorelaterad livskvalitet	7
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	8
2.2.1	Kostnader för läkemedlet	8
2.2.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	8
2.2.3	Indirekta kostnader	9
3	Resultat – Kostnad per vunnet QALY	9
4	Referensförteckning	12
5	Bilagor	13
5.1	Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering	13

1 Klinisk sammanfattning

Influensa är en akut och mycket smittsam sjukdom som orsakas av olika stammar av influensavirus. Förekomsten av de olika influensastammarna kan variera från år till år vilket gör att de årliga influensautbrotten ofta varierar i omfattning och svårighetsgrad. Inkubationstiden varierar vanligen från 1-4 dagar. Barn utsöndrar mer virus än vuxna och små barn är ofta smittsamma under en längre tid. Smittsamheten är därför högre bland skol- och förskolebarn i jämförelse med vuxna. Uppgifter från en finsk studie visar på en incidens av influensa på omkring 18 procent hos barn under sex år och 14 procent hos barn 7-13 år [1]. Det är få friska barn som får allvarlig sjukdom vid säsongsinfluensa och det finns idag, i Sverige, inga rekommendationer för vaccination av friska barn mot säsongsinfluensa. Däremot finns rekommendationer för personer i riskgrupper. Enligt TLV:s vetenskap saknas dock exakta uppgifter om hur många barn som tillhör någon riskgrupp i Sverige.

1.1 Läkemedlet

1.1.1 Indikation

Fluenz är avsett att användas som influensaproylax hos personer som är 24 månader upp till 18 år.

1.1.2 Verkningsmekanism

Fluenz är ett vaccin som innehåller ett levande men försvagat influensavirus som replikeras (förökar sig) i nasofarynx (näs-och svalgrummet). Kroppens immunförsvar reagerar på influensaviruset i näsan genom att sätta igång immunförsvaret som börjar producera immunförsvarsceller och antikroppar. Nästa gång kroppen exponeras för samma typ av virus kommer immunsystemet att känna igen det. Om en vaccinerad person smittas med influensa kommer kroppen därför att snabbt kunna sätta in det tidiga immunsvaret som förhindrar att virus kommer in i cellen och orsakar sjukdom.

Influensaviruset finns som typ A och B. Varje typ finns i flera stammar och vilka stammar som förväntas dominera smittspridningen under en viss influensasäsong bedöms av WHO. WHO:s bedömning ligger därför till grund för vilka stammar som ska ingå i influensavaccinet respektive år. I dagsläget finns rekommendationer på både tre (trivalent vaccin) och fyra olika virusstammar. Fluenz är idag ett trivalent vaccin men förutsatt ett centralt godkännande i Europa kommer Fluenz från och med influensasäsongen 2014-15 innehålla fyra virusstammar istället för dagens tre stammar.

1.1.3 Dosering/administrering

Fluenz doseras som 0,2 ml (0,1 ml i varje näsborre med en förfylld engångsspruta) till barn och ungdomar från 24 månaders ålder.

Barn som inte tidigare har vaccinerats mot säsongsbunden influensa ska ha en andra dos efter minst fyra veckor.

1.1.4 Biverkningar enligt produktresumén

Enligt produktresumén bygger presenterade säkerhetsdata för Fluenz på sammanställningar av kliniska studier med fler än 28 500 barn och ungdomar mellan 2-17 år. Dessutom har fler än 52 000 barn och ungdomar inkluderats i säkerhetsstudier genomförda efter att vaccinet godkänts för försäljning.

De vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$) respektive mycket vanliga ($\geq 1/10$) biverkningarna som presenteras i produktresumén är minskad aptit, huvudvärk, nästäppa/rinnsnuva, myalgi (muskel-

smärta), illamående och feber. Enstaka rapporter om allvarliga biverkningar såsom Guillain-Barrés syndrom och Leighs sjukdom har förekommit efter att vaccinet kom ut på marknaden.

Fluenz är enligt produktresumén kontraindicerad till följande patientgrupper:

- Barn och ungdomar som är kliniskt immunsupprimerade på grund av ett tillstånd eller har immunsuppressiv behandling, såsom: akuta och kroniska leukemier, lymfom, symtomatisk HIV-infektion, brister i det cellulära immunförsvaret och höga doser kortikosteroider.
- Barn och ungdomar under 18 år som får salicylatbehandling (på grund av sambandet mellan Reyes syndrom och salicylater och infektion med influensa av vildtyp).

FLUENZ är *inte* kontraindicerat hos personer med asymtomatisk HIV-infektion eller personer som får lokala/inhalerade kortikosteroider eller systemiska kortikosteroider i låg dos eller hos dem som får kortikosteroider som ersättningsbehandling, t.ex. för binjurebarks-vikt.

1.2 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

1.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns idag inga rekommendationer i Sverige som rekommenderar vaccination av friska barn mot säsongsinfluensa.

Socialstyrelsen rekommenderar i sina rekommendationer för profylax och behandling av influensa inför säsongen 2013 [2] att följande grupper bör erbjudas vaccin:

- personer över 65 års ålder
- gravida kvinnor i andra och tredje trimestern
- personer med kroniska sjukdomar
 - kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom
 - instabil diabetes mellitus
 - kraftigt nedsatt infektionsförsvaret (av sjukdom eller medicinering)
 - kronisk lever- eller njursvikt
 - astma (för barn- och ungdom gäller svår astma (grad 4) med funktionsnedsättning)
 - extrem fetma (störst risk vid BMI > 40) eller neuromuskulära sjukdomar som påverkar andningen
 - flerfunktionshinder hos barn.

Läkemedelsverket skriver i sin värdering av Fluenz: *”Skyddseffekten efter vaccination av barn med Fluenz har visats vara överlägsen inaktiverade influensavaccinerna, och är därför potentiellt mycket värdefullt för användning bland immunkompetenta^b barn. Tyvärr är effekt och säkerhet inte studerad specifikt hos barn i riskgrupper men man kan anta att skyddseffekten bland immunkompetenta barn tillhörande riskgrupper är jämförbar med den bland friska barn. Särskild försiktighet bör iaktas vid vaccinering av barn med t.ex. allvarliga underliggande metaboliska hjärt-, kärl- eller lungsjukdomar.”* [3]

^b Man har ett normalt immunsvaret om kroppen exponeras för något okänt ämne.

1.2.2 Jämförelsealternativ

NLT-gruppen har inte kommit in med något specifikt önskemål om jämförelsealternativ.

Företaget bedömer att för barn som tillhör någon riskgrupp är det mest relevanta jämförelsealternativet till Fluenz inaktiverat influensavaccin (injektion).

TLV:s bedömning: TLV delar företagets bedömning om att inaktiverat influensavaccin bör vara relevant jämförelsealternativ till Fluenz för barn som tillhör någon riskgrupp.

Till skillnad från inaktiverat vaccin är Fluenz kontraindicerat till bland annat kliniskt immunosupprimerade patienter vilket försvårar bedömningen om antalet barn som slutligen kan bli aktuella för vaccination med Fluenz.

1.3 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

Det finns ingen specifik klinisk studie som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen utan medicinsk data grundar sig på ett flertal studier. Det finns även en Cochrane-översikt [4] som utvärderade vaccinering mot säsongsinfluensa hos friska barn. Fluenz godkändes av EMA 2011 men har varit godkänt i USA sedan 2003 och den dokumentation som samlats både före och efter godkännandet i USA är omfattande. Enligt produktresumén inkluderar studierna över 20 000 barn och ungdomar (inklusive spädbarn och små barn) i nio studier över totalt sju influensasäsonger.

Tabell 1 visar en översikt av tre studier som jämförde Fluenz mot trivalent injicerbart (inaktiverat^c) influensa vaccin. I alla tre studierna uppvisade Fluenz en bättre skyddseffekt (färre fall av influensa) än de barn och ungdomar som fått injektioner med avdödat influensavaccin^d. De två öppna studierna inkluderade patienter med återkommande luftvägsinfektioner^e eller astma^f medan den tredje studien inte hade något sjukdomskriterium som inklusionskriterium.

Tabell 1 Översikt av tre studier som jämförde försvagat- med inaktiverat vaccin

Studie	Region	Ålder	Antal	Influensa-säsong	Förbättrad effekt (95 % KI) ¹	Förbättrad effekt (95 % KI) ²
MI-CP111[5] dubbelblind	USA/Europa /Asien/ Oceanien	6-59 mån	7852	2004-2005	44,5% (22,4;60,0)	54,9% (45,4;62,9) 54,4% ³ (41,8;64,5)
D153-P514 ^a [6] Öppen	Europa	6-71 mån	2085	2002-2003	52,7% (21,6;72,2)	52,4% (24,6;70,5) 48,2% ⁴ (12,7;70,0)
D153-P515 ^b [7] Öppen	Europa	6mån – 17 år	2211	2002-2003	34,7% (3,9;56,0)	31,9% (1,1;53,5)

¹Matchade stammar ²Alla stammar oavsett matchning ³4166 barn, endast 24-56 månader ⁴1576 barn, endast 24-71 månader

^c Även kallat avdödat

^dVaccin med helt döda virus, även kallat inaktiverat vaccin

^e D153-P514: ≥2 dokumenterade luftvägsinfektioner under de senaste 12 månaderna innan vaccinering.

^f D153-P515: diagnostiserad astma

Den Cochraneöversikt som utvärderade influensavaccinering till friska barn, 2 år eller äldre, konkluderade att skyddseffekten var bättre med Fluenz än med inaktiverat influensavaccin. Andelen barn som vaccinerats med Fluenz och förblev friska jämfört med placebo eller ingen behandling alls var 82 procent[§] (71-89% KI 95 %). Motsvarande siffra för barn som vaccinerats med inaktiverat vaccin (injektioner) var 59 procent^d (41-71%, KI 95 %). Enligt Cochraneöversynen var det svårt att analysera vaccinernas säkerhet på grund av olika studiedesign och att säkerhetsdata presenterats på olika sätt i studierna. [2]

Enligt EMA:s utredningsprotokoll rapporterades febertillstånd (pyrexia) mer ofta för Fluenz jämfört med dess jämförelsealternativ. Även rinnsnuva och övre luftvägsinfektioner rapporterades mer ofta för Fluenz.

TLV:s bedömning: Fluenz har i studier visat på en bättre skyddseffekt än inaktiverat influensavaccin. Presenterade studier är dock gjorda på friska barn. Det saknas således uppgifter om skyddseffekt och säkerhet för barn i riskgrupperna. Läke medelsverket skriver i sin värdering av Fluenz att skyddseffekten bland immunkompetenta barn som tillhör riskgrupperna kan antas vara jämförbar med skyddseffekten bland friska barn. TLV ser ingen anledning att i dagsläget ifrågasätta detta antagande.

Enligt TLV:s experter är det inte orimligt att anta att den medicinska vinsten för ett vaccinerat barn i en riskgrupp är större än vid vaccination av ett friskt barn eftersom risken för allvarlig influensasjukdom eller komplikationer troligen är större hos barn i riskgrupperna.

[§] Efficacy = hur bra läkemedlet fungerar i kliniska studier. I de studier som redovisat effectiveness (hur bra läkemedlet fungerar i klinisk praxis) var skyddseffekten likvärdig.

2 Hälsoekonomisk modell

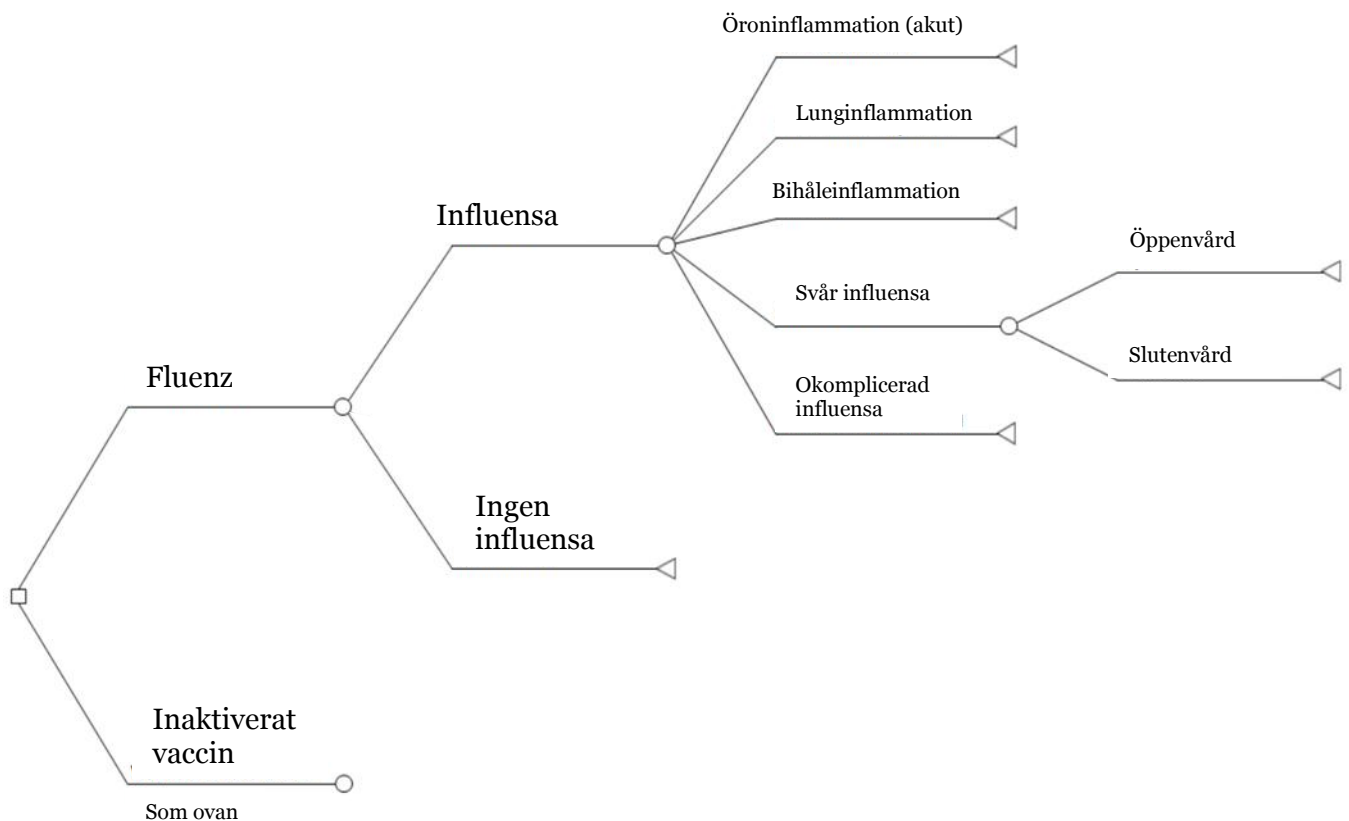
En introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar finns i bilaga 1.

Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för behandling med Fluenz i en så kallad beslutsträdsmodell. Modellen är en anpassning av en modell som utvecklats i Finland och som använts för att utvärdera kostnadseffektivitet av influensavaccinering av barn i Finland [8].

En beslutsträdsmodell är tillämplig för att bedöma utfall i relativt enkla sjukdomsförlopp, såsom en influensaepisod. Modellen illustreras i Figur 1. I figuren visas halva beslutsträdet; den nedre grenen är identisk med den övre. Vid starten sker ett val mellan de två möjliga valen av behandlingsmetod. Antingen vaccineras man med inaktiverat vaccin, det mest relevanta jämförelsealternativet (se 1.2.1), eller med Fluenz. Efter detta val kommer det ske som driver utfallet i modellen, nämligen sannolikheten att få influensa efter vaccination. I figur 1 illustreras detta vid cirkeln efter Fluenz eller inaktiverat vaccin. Skyddseffekten av Fluenz antas vara 82 procent medan skyddseffekten av inaktiverat vaccin antas vara 59 procent.

I det efterföljande förloppet så finns, givet att man fått influensa, ett antal möjliga utfall. Ett beslutsträd är förenklat bland annat såtillvida att dessa utfall är ömsesidigt uteslutande, det vill säga att man endast kan få ett utfall. De utfall som är möjliga är okomplicerad influensa (störst sannolikhet) eller någon form av komplikation av influensa som kan vara öroninflammation, lunginflammation, bihåleinflammation eller en svårare variant av influensa som i värsta fall kan leda till vård på sjukhus. Modellen kan heller inte hantera möjligheten att man får mer än en influensaepisod under en vaccinationsperiod (d.v.s. ett år).

Figur 1 Modellens struktur



Sannolikheterna att utveckla influensa och efterföljande komplikationer hämtades från en finsk studie[1] via beräkningar som gjorts av Salo et al. [8] (se avsnitt 2.1.1). Till dessa sannolikheter appliceras den skyddseffekt respektive vaccin förväntas ha.

Till varje utfall kopplas en enhetskostnad som inhämtats från offentliga databaser och offentligt tillgängliga prislistor.

Företaget modellerar en population som antas motsvara riskpopulationen i Sverige, det vill säga 15 procent av den totala barnpopulationen upp till och med 13 års ålder. Modellen är inte dynamisk, vilket innebär att den inte tar hänsyn till att risken att drabbas av influensa minskar ju fler som är vaccinerade.

TLV:s bedömning: Modellen bygger på en publicerad finsk modell. Den förefaller adekvat för att utvärdera kostnadseffektiviteten av att vaccinera med Fluenz i stället för inaktiverat vaccin. Eftersom företaget endast har räknat på barn upp till och med 13 år i sin hälsoekonomiska modell så är osäkerheten kring kostnadseffektiviteten för barn 14-18 år stor.

Modellens enkelhet har medfört att vissa förenklande antaganden har gjorts, till exempel att det inte är möjligt att i modellen få både bihåleinflammation och lunginflammation. TLV bedömer att dessa antaganden sannolikt spelar liten roll för utfallet i denna modell.

Att modellen inte är dynamisk överskattar förmodligen kostnaden per QALY. Det går inte att säga med hur mycket.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Som nämnts i avsnitt 1.2 så förväntas vaccinering med inaktiverat vaccin ha en skyddseffekt på 59 procent och vaccinering med Fluenz ha en skyddseffekt på 82 procent. Dessa skyddseffekter appliceras på sannolikheterna att insjukna i influensa. Sannolikheterna för efterföljande komplikationer (Tabell 2), givet att man insjuknat i influensa, påverkas inte men utfallet påverkas givetvis då färre patienter insjuknar i Fluenz-armen i modellen.

Tabell 2 Sannolikheter som används i modellen

Typ av sannolikhet	0.5 till < 3 år	3 till < 5 år	5 till < 7 år	7-13 år
För influensa, ovaccinerad	0,1806	0,1768	0,1768	0,1454
För ingen influensa	0,8194	0,8232	0,8232	0,8546
Öroninflammation, givet insjuknad i influensa	0,3990	0,2427	0,0890	0,0249
Lunginflammation, givet insjuknad i influensa	0,0308	0,0270	0,0270	0,0110
Bihåleinflammation, givet insjuknad i influensa	0,0062	0,0485	0,1111	0,0220
Svår sjukdom, givet insjuknad i influensa	0,0299	0,0084	0,0084	0,0060
Öppenvård, givet svår sjukdom	0,7709	0,8144	0,8144	0,8158
Slutenvård, givet svår sjukdom	0,2291	0,1856	0,1856	0,1842
Inga komplikationer, givet insjuknad i influensa	0,5341	0,6733	0,7644	0,9361

TLV:s bedömning: Sannolikheterna är hämtade från en publicerad finsk prospektiv kohortstudie [1]. Antagandet att de är relevanta även för Sverige förefaller rimligt. TLV vill dock betona att studien gjorts på friska barn och det kan inte uteslutas att den absoluta medicinska nyttan hos barn i riskgrupper är större eftersom risken för allvarlig influensa-sjukdom eller komplikationer relaterade till grundsjukdomen kan förväntas vara större bland barn i riskgrupper.

2.1.2 Biverkningar

Företaget har inte inkluderat biverkningar i modellen.

TLV:s bedömning: Biverkningarna vid influensavaccinering är huvudsakligen lindriga influensasymtom som är en konsekvens av vaccineringen i sig. Dessa förefaller inte skilja sig avgörande mellan inaktiverat vaccin och Fluenz. Även om rinnsnuva, övre luftvägsinfektioner och pyrexia (febertillstånd) enligt EMA rapporterats mer ofta för Fluenz förefaller det osannolikt att det nämnvärt påverkar resultatet att inkludera biverkningar.

2.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget presenterar kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) baserat på livskvalitetsförluster från tre olika publicerade studier enligt Tabell 3. I fallet med Pitman et al [9] beräknas QALY-förlusten per episod. Tarride et al [10] beräknar livskvalitetsförlusten per dag. Multiplicerat med antalet dagar ger detta en QALY-förlust på 0,006 per episod.^h Prosser et al [11, 12] beräknar QALY-förlusten per episod för olika influensarelaterade händelser utifrån sannolikheten att de ska inträffa. Den förväntade QALY-förlusten per episod är 0,012 enligt detta sätt att räkna.

Tabell 3 Livskvalitetsnedsättning vid olika tillstånd i modellen

Publikation	Tillstånd	Livskvalitetsnedsättning	Enhet	Kommentar
Pitman et al. 2012 [9]	Influensa	0,020	Influensaepisod	
Tarride et al. 2011 [10]	Influensa	0,006	Influensaepisod	4,03 dagar okomplicerad influensa, 11,06 dagar svår influensa (motsvarar 0,006 förlorade QALY per episod).
Prosser et al. 2011[12] och 2006 [11]	Influensa	0,005	Influensaepisod	Används för okomplicerad influensa
	Lunginflammation, slutenvård*	0,076	Händelse	Används för svår influensa - slutenvård
	Öroninflammation*	0,042	Händelse	
	Komplikation, öppenvård*	0,046	Händelse	inflammation, bihåleinflammation och svår influensa – öppenvård

*) Endast för de patienter som drabbas av en sådan händelse.

^h 0,375 x (4,03 + 11,06)

TLV:s bedömning: TLV menar att det är en tillgång att ha resultat från flera olika studier. Det är dock värt att notera att livskvalitetsnedsättningen i Pitman et al är markant högre än i de två andra studierna.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I modellen används listpriser, vilket är 196 kronor per dos för Fluenz och 47,50 kronor per dos för Vaxigrip, som är det inaktiverade vaccin som har störst marknadsandel i Sverige.

De prisuppgifter som TLV har tagit del av tyder på att de priser landstingen betalar för Vaxigrip ligger strax under 30 kronor per dos.

TLV:s bedömning: TLV utgår i detta kunskapsunderlag ifrån listpriser som kompletteras med känslighetsanalyser med lägre priser eftersom de flesta landsting sannolikt har någon form av rabattavtal.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Övriga kostnader i modellen presenteras i Tabell 4. Kostnader har inhämtats från Kommun- och landstingsdatabasen, KPP databasen, Södra regionvårdsnämndens prislista, SKL, SCB samt OECD. Samtliga okomplicerade influensaepisoder antas kräva ett läkarbesök. Dessa priser är sannolikt underskattade då patienter i riskgrupperna är mer vårdkrävande än friska vid insjuknande i influensa.

Tabell 4 Kostnader

Typ av kostnad	Enhetskostnad
Okomplicerad influensa	1 254 kr
Öroninflammation	
<6 år	2 611 kr
≥6 år	2 172 kr
Lunginflammation	2 646 kr
Öroninflammation	1 731 kr
Svår influensa	
Öppenvård	4 017 kr
Slutenvård	26 292 kr
Fluenz [dos]	196 kr
Inaktiverat vaccin [dos]	47,50 kr
Sköterska (tid för vaccination)	39 kr
Förälder produktionsbortfall/dag	1 593 kr

TLV:s bedömning: Samtliga kostnaderna är inhämtade från offentliga källor. TLV bedömer att antagandet att samtliga influensaepisoder kräver ett läkarbesök sannolikt är i överkant, en bedömning som även stöds av TLV:s externa experter. Detta bör därför utforskas i en känslighetsanalys.

2.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är medtagna som produktionsbortfall för en förälder då barnet är sjukt hemma. I företagets grundscenario antas två dagars frånvaro från arbetet per sjukdomsepisod.

Tidshorizonten är en vaccinationsperiod, det vill säga ett år varför diskontering inte är relevant.

3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

I företagets grundscenario blir resultaten som redovisas i Tabell 5, baserat på de olika livskvalitetsförluster som redovisas i de publikationer man använder sig av. Modellen räknar med listpriset för Vaxigrip samt antagandet om att samtliga influensaepisoder föranleder ett läkarbesök.

De olika kostnadsposterna fördelar sig enligt Tabell 5. I sjukvårdskostnader ingår såväl kostnader för komplikationer som kostnader för att administrera vaccin.

Tabell 5 Genomsnittskostnad per patient uppdelat per kostnadspost.

Kostnadstyp	Fluenz	Inaktiverat vaccin
Sjukvårdskostnader exkl. vaccin	86	143
Vaccinkostnad	214	52
Indirekta kostnader	79	179
Totala kostnader	379	374

Enligt företagets modell förhindrar vaccination med Fluenz i genomsnitt risken för att insjukna i influensa med cirka 0,04 (absolut riskreduktion). 27 patienter behöver behandlas för att förhindra ett influensafall (NNT, number needed to treat). Med den genomsnittliga kostnadsskillnaden i Tabell 5 och ett NNT på 27 ger det en kostnad på cirka 150 kronor per förhindrat influensafall.

Det enda som återstår för att beräkna kostnaden per QALY är livskvalitetsförlusten per influensaperiod, mätt i antal förlorade QALY. Tabell 6 redovisar detta. Notera att de skillnader i QALY-förlust per episod för Tarride et al (2011) och Prosser et al (2011 och 2006) som föreligger jämfört med Tabell 3 beror på att även livskvalitetsförlusten av lunginflammation, öroninflammation samt komplikation, öppenvård är medräknade i nedanstående tabell.

Tabell 6 Resultat företagets grundscenario

Publikation	QALY-förlust per episod	Kostnad per QALY
Pitman et al. 2012	0,020	7 540 kr
Tarride et al. 2011	0,006	27 375 kr
Prosser et al. 2011 och 2006	0,012	12 192 kr

Kostnaden per QALY ovan är beräknad ur ett samhällsperspektiv. Av Tabell 5 framgår att de indirekta kostnaderna (föräldrars frånvaro från arbetet) skiljer sig åt mycket mellan behandlingsarmarna. Kostnaden per QALY i Tabell 6 skulle vara cirka 19 gånger högre med ett sjukvårdsperspektiv (mellan 145 000 och 525 000 kronor). Detta förklaras av att den extra

kostnaden per patient går från att vara cirka fem kronor (379-374) till cirka 105 kronor (300-195) i ett sjukvårdsperspektiv.

TLV menar att det är befogat att variera några av företagets antaganden i känslighetsanalyser (Tabell 7):

- Vaxigrip upphandlas till lägre priser än listpris
- Det förefaller osannolikt att samtliga okomplicerade influensaepisoder skulle föranleda ett läkarbesök

Tabell 7 Känslighetsanalyser

Publikation	QALY-förlust per episod	kostnad per QALY
Pris Vaxigrip 30 kr/dos		
Pitman et al. 2012	0,020	33 541 kr
Tarride et al. 2011	0,006	121 783 kr
Prosser et al. 2011 och 2006	0,012	54 237 kr
Listpris och 50 % läkarbesök		
Pitman et al. 2012	0,020	32 935 kr
Tarride et al. 2011	0,006	119 584 kr
Prosser et al. 2011 och 2006	0,012	53 258 kr
Listpris och 20 % läkarbesök		
Pitman et al. 2012	0,020	48 173 kr
Tarride et al. 2011	0,006	174 909 kr
Prosser et al. 2011 och 2006	0,012	77 898 kr
50 % läkarbesök samt pris Vaxigrip 30 kr/dos		
Pitman et al. 2012	0,020	58 936 kr
Tarride et al. 2011	0,006	213 992 kr
Prosser et al. 2011 och 2006	0,012	95 303 kr

TLV:s bedömning: Känslighetsanalyserna visar att modellen i högsta grad är känslig för skillnader i kostnad mellan armarna. Då priset på Vaxigrip sänks till 30 kronor ökar kostnaden per QALY då differensen i pris får en direkt effekt på kostnadsskillnaderna mellan armarna.

Om antalet läkarbesök på grund av influensa antas vara hälften så många som företaget antar påverkas skillnaden i kostnad mellan armarna indirekt. I absoluta tal blir minskningen större

i den arm som får inaktiverat vaccin, vilket gör att kostnaden per vunnen QALY för Fluenz ökar.

Normalt presenterar TLV ett eget grundscenario i sina hälsoekonomiska kunskapsunderlag. I detta fall görs detta ej då vissa antaganden är svåra att bekräfta. Det förefaller högst sannolikt att landstingen inte betalar listpris för upphandlat inaktiverat vaccin. Antagandet om att samtliga okomplicerade influensor skulle ge upphov till ett läkarbesök förefaller osannolikt, men det är svårt att säga exakt hur stor andel som kan tänkas göra det. I den population som avses, barn i riskgrupper, så är andelen som söker vård sannolikt väsentligt högre än bland övrigt friska barn som får influensa. Det är även sannolikt att kostnaderna för komplikationer och vård i den avsedda populationen är högre än den varit bland i övrigt friska barn, hur mycket större går dock inte att fastslå.

Det förefaller sannolikt att kostnaden per QALY för vaccinering med Fluenz i förhållande till inaktiverat vaccin inte överstiger 213 992 kronor ur ett samhällsperspektiv.

4 Referensförteckning

- [1] T. Heikkinen, H. Silvennoinen, V. Peltola, T. Ziegler, R. Vainionpaa, T. Vuorinen, *et al.*, "Burden of influenza in children in the community," *J Infect Dis*, vol. 190, pp. 1369-73, Oct 15 2004.
- [2] Socialstyrelsen, "Rekommendationer för profylax och behandling av influensa," 2013-06-19 2013.
- [3] Läkemedelsverket. (2012, 23 June 2013). *Fluenz (vaccin mot influensa)*.
- [4] T. C. Collaboration, "Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review)," 2008.
- [5] R. B. Belshe, K. M. Edwards, T. Vesikari, S. V. Black, R. E. Walker, M. Hultquist, *et al.*, "Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children," *N Engl J Med*, vol. 356, pp. 685-96, Feb 15 2007.
- [6] S. Ashkenazi, A. Vertruyen, J. Aristegui, S. Esposito, D. D. McKeith, T. Klemola, *et al.*, "Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections," *Pediatr Infect Dis J*, vol. 25, pp. 870-9, Oct 2006.
- [7] D. M. Fleming, P. Crovari, U. Wahn, T. Klemola, Y. Schlesinger, A. Langussis, *et al.*, "Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma," *Pediatr Infect Dis J*, vol. 25, pp. 860-9, Oct 2006.
- [8] H. Salo, T. Kilpi, H. Sintonen, M. Linna, V. Peltola, and T. Heikkinen, "Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children," *Vaccine*, vol. 24, pp. 4934-41, Jun 5 2006.
- [9] R. J. Pitman, L. J. White, and M. Sculpher, "Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales," *Vaccine*, vol. 30, pp. 1208-24, Feb 1 2012.
- [10] J. E. Tarride, N. Burke, C. Von Keyserlingk, D. O'Reilly, F. Xie, and R. Goeree, "Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents," *Clinicoecon Outcomes Res*, vol. 4, pp. 287-98, 2012.
- [11] L. A. Prosser, C. B. Bridges, T. M. Uyeki, V. L. Hinrichsen, M. I. Meltzer, N. A. Molinari, *et al.*, "Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children," *Emerg Infect Dis*, vol. 12, pp. 1548-58, Oct 2006.
- [12] L. A. Prosser, M. I. Meltzer, A. Fiore, S. Epperson, C. B. Bridges, V. Hinrichsen, *et al.*, "Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years," *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 165, pp. 112-8, Feb 2011.

5 Bilagor

5.1 Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

Vad är hälsoekonomi?

Hälsoekonomi används för att analysera hälsa och sjukvård ur ett nationalekonomiskt perspektiv. Nationalekonomins utgångspunkt är att resurserna i samhället är begränsade och att man därför inte kan tillfredsställa alla behov och önskemål. Inom vården blir detta allt mer tydligt i takt med att medicinska teknologier blir mer avancerade och därmed också mer resurskrävande, samtidigt som efterfrågan på vård ökar. Med hjälp av ekonomiska metoder kan man utvärdera olika hälsoinsatser och på så sätt få ett bättre underlag för att prioritera mellan alternativen.

Vad är hälsoekonomisk utvärdering?

Hälsoekonomisk utvärdering är ett verktyg för att bedöma kostnader och hälsoeffekter i samband med resursanvändning inom hälso- och sjukvården. Vanligtvis vill man genom hälsoekonomiska utvärderingar få reda på om en medicinsk behandling är kostnadseffektiv eller inte, det vill säga om behandlingen kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som den ger. Målet är dock inte att spara pengar, utan att använda de resurser som finns tillgängliga på ett sätt som ger så mycket hälsa som möjligt åt befolkningen. Detta brukar avgöras genom en så kallad kostnadseffektivitetsanalys, där kostnader som är förknippade med en insats vägs mot dess effekter.

Kostnadseffektivitet är ett relativt begrepp och för att kunna uttala sig om huruvida en behandling är kostnadseffektiv eller inte krävs ett alternativ att jämföra med. Jämförelsealternativet kan till exempel vara en läkemedelsbehandling, annan sjukvård eller ingen behandling alls. Med hjälp av en kostnadseffektivitetsanalys kan man på så sätt jämföra en ny, dyrare och effektivare behandlingsform med en traditionell behandling och därigenom få svar på frågan om den nya metoden är värd den ökade kostnaden jämfört med den traditionella behandlingen, och även jämfört med andra insatser i vården.

Livskvalitet och överlevnad ställs mot kostnader

Vanligtvis skiljer man mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar. Samtliga mäter kostnader i kronor och ören, medan hälsoeffekter kan mätas på olika sätt. Vilken metod som är lämpligast att använda styrs av frågeställningen för analysen och av tillgången på data.

Kostnadsintäktanalysen är den enda av de fyra metoderna som mäter både kostnader och effekter i kronor och ören. Den används dock i relativt liten utsträckning, på grund av de praktiska svårigheterna att värdera hälsoeffekter i pengar.

De tre övriga analysmetoderna är egentligen varianter på samma metodik. I *kostnadseffektanalysen* värderas hälsoeffekter i till exempel antal besvärsfria dagar eller antal vunna levnadsår. Två problem är dock förknippade med den här typen av metod. För det första kan vårdinsatser påverka hälsa i flera dimensioner samtidigt, och ett mått som antalet vunna levnadsår eller antalet dagar utan oro eller ångest mäter hälsa kvantitativt, men säger lite om patientens upplevda livskvalitet. Dessutom är det i kostnadseffektanalysen svårt att jämföra behandlingar från olika terapiområden med varandra. Till exempel är det inte självklart hur man värderar hälsovinsten av en förhindrad hjärtinfarkt i förhållande till hälsovinsten av ett år utan smärta för en reumatiker. *Kostnadsminimeringsanalysen* är en version av kostnadseffektanalysen som kan användas då de behandlingar man vill jämföra har samma effekt. Kvar blir en kostnadsjämförelse, där den behandling som har lägst kostnad är den som anses vara mest kostnadseffektiv.

Kostnadsnyttoanalysen, som idag är den dominerande typen av hälsoekonomisk utvärdering och den metod som resten av det här dokumentet syftar till, liknar kostnadseffektanalysen men inkluderar både livslängd och livskvalitet som effektmått. Resultatet ger därför en mer heltäckande bild av den totala hälsoeffekten av en behandling.

QALYs mäter hälsoeffekter i kostnadsnyttoanalysen

I kostnadsnyttoanalysen är det vanligast förekommande måttet på vårdens effekter livskvalitetsjusterade levnadsår, QALYs (från engelskans Quality Adjusted Life Years). Måttet är konstruerat så att ett levnadsår multipliceras med en livskvalitetsvikt mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Om man t ex lever fem år med full hälsa motsvarar det fem QALYs. Lever man däremot fem år med 50 procent livskvalitet motsvarar det 2,5 QALYs. På detta sätt fångas både livslängd och livskvalitet i ett generellt mått, som också gör det möjligt att jämföra behandlingar från olika terapiområden.

Kostnadsnyttoanalysen resulterar i en kostnadseffektkvot, även kallad ICER (från engelskans Incremental Cost-Effectiveness Ratio), som är beräknad utifrån skillnaden i kostnader i relation till skillnaden i hälsoutfall. Kvoten uttrycks i kostnad per QALY. Detta kan tolkas som det pris till vilket samhället köper ett levnadsår som fullt frisk till en av sina medborgare, ett levnadsår som medborgaren inte hade fått uppleva utan behandling.

Samhällets perspektiv önskvärt

Det finns en mängd kostnader och hälsoeffekter för insatser och för sjuklighet som kan vägas in i hälsoekonomiska utvärderingar. Vilka man tar med bestäms av vilket perspektiv som valts för analysen. Ett hälso- och sjukvårdsperspektiv inkluderar bara kostnader och effekter som är relevanta för hälso- och sjukvården, medan man i ett samhällsekonomiskt perspektiv inkluderar alla kostnader och effekter, oavsett vem de faller på (landsting, stat, patient, anhörig). För läkemedel innebär detta bland annat att analysen utöver direkta kostnader såsom läkemedelskostnader, även ska ta hänsyn till indirekta kostnader och vinster som t ex produktionsbortfall vid sjukskrivningar, eller en ökad produktivitet då patienten tack vare de hälsovinster som en behandling ger kan börja arbeta igen.

I Sverige eftersträvas i allmänhet ett samhällsperspektiv i hälsoekonomiska utvärderingar. En fördel med samhällsperspektivet är att man kan väga nyttan av en insats inom vården mot potentiella insatser i andra samhällssektorer.

Modeller underlättar beräkningarna

Hälsoekonomiska utvärderingar bygger på data för kostnader och effekter av sjukvårdens behandlingar. Ofta saknas dock önskvärt dataunderlag, t ex då utvärderingen gäller en ny metod eller då man vill inkludera kostnader och effekter på längre sikt än vad som är möjligt att ta från en klinisk studie. För att kunna uttala sig om kostnadseffektiviteten i dessa fall så tillämpas ofta en så kallad modellanalys. Baserat på de data som finns tillgängliga gör man antaganden om framtida händelseförlopp och konstruerar sedan en matematisk modell som bygger på dessa antaganden. Syftet med modellanalyser är inte att ersätta empiriska studier, utan att utifrån bästa tillgängliga information belysa ett beslutsproblem. TLV rekommenderar i sina "Allmänna råd om ekonomiska utvärderingar" att modellanalys skall användas för att försöka prognostisera förloppet efter den tidpunkt där den kliniska uppföljningen avslutats.

Att fatta beslut med kostnad per QALY som underlag

Beslut som fattas inom hälso- och sjukvården baseras inte enbart på kostnad per QALY. En sammanvägning görs efter en etisk plattform med tre huvudprinciper:

- Människovärde: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.

- Behov och solidaritet: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behoven är störst.
- Kostnadseffektivitet: Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

Det är när sammanvägningen mellan de olika principerna görs som betalningsviljan fastställs för vårdbehovet som behandlingen tillgodoser, alltså vilken nivå på ökad kostnad per QALY som kan accepteras. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY. Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.