

RAPPORT

2023

Pneumokokkvaksine til eldre som vaksinasjonsprogram

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for smittevern
Tittel	Pneumokokkvaksine til eldre som vaksinasjonsprogram
English title	Pneumococcal vaccine to elderly in a national immunization program
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Liv S. Nymark, <i>helseøkonom, Folkehelseinstituttet</i> Brita A. Winje, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> Jacob D. Berild, <i>lege, Folkehelseinstituttet</i> Trude M. Lyngstad, <i>seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i> Didrik F. Vestrheim, <i>overlege, Folkehelseinstituttet</i> Ingeborg Aaberge, <i>overlege, Folkehelseinstituttet</i> Marianne R. Bergsaker, <i>overlege, Folkehelseinstituttet</i> Are S. Berg, <i>avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet</i> Lene Kristine Juvet, <i>prosjektleder, fagdirektør, Folkehelseinstituttet.</i>
ISBN	978-82-8406-370-6
Prosjektnummer	NV_13_2019 (Nye Vaksiner)
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	55 (59 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Folkehelseinstituttet Nye Vaksiner
Emneord(MeSH)	Pneumococcal vaccine, prevention of pneumococcal disease, national immunization program
Sitering	Nymark LS, Winje BA, Berild JD, Lyngstad TM, Vestrheim DF, Aaberge I, Bergsaker MR, Berg AS, Juvet LK. Pneumokokkvaksine til eldre som vaksinasjonsprogram. [Pneumococcal vaccine to elderly in a national immunization program] Folkehelseinstituttet, 2023.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
HELSEPROBLEMET, DAGENS PRAKSIS OG VAKSINENE	14
Pneumokokksykdom	14
Pnemokokkvaksiner	14
Dagens praksis ved pneumokokkvaksinasjon	15
Epidemiologi, alvorlighet og sykdomsbyrde	16
Andre lands anbefalinger om pneumokokkvaksine til eldre	21
METODE	23
Inklusjonskriterier	23
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	23
KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET	25
Vaksinens nytte – effekt	25
GRADE vurderinger	28
Sikkerhet	33
ORGANISATORISKE ASPEKTER	34
Utredning av voksendvaksinasjonsprogram i Norge	34
Organiseringen av vaksiner i et program	35
HELSEØKONOMISK EVALUERING	38
Metode	38
Generelt	38
Resultater	42
Standardanalyse — inkrementelle kostnad–effekt-estimer	42
Analyser med PKV13	43
Sensitivitetsanalyser	43
Budsjettvirkninger	45
ETISKE VURDERINGER	46

DISKUSJON	47
Hovedfunn og diskusjon av vaksinenes effekt og sikkerhet	47
Hovedfunn og diskusjon fra den helseøkonomiske evalueringen	48
KONKLUSJON	51
REFERANSER	52
VEDLEGG	57
Vedlegg 1. Budsjettkonsekvenser	57

Hovedbudskap

To forskjellige vaksiner har til nå blitt brukt for å forebygge pneumokokksykdom hos voksne: en 23-valent-polysakkaridvaksine (PPV23), og en 13-valent konjugert vaksine (PKV13).

- Både PPV23 og PKV13 var effektive for å forhindre både invasiv pneumokokksykdom og pneumokokk-pneumoni hos eldre og er sammenlignbare.
- PKV13 ser ut til å gi noe bedre beskyttelse enn PPV23 mot invasiv pneumokokksykdom for serotyper som er felles for PKV13 og PPV23.
- PPV23 viser effekt mot flere serotyper som en ser hos eldre i dag.
- Det resulterende inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) er 6 467 NOK /QALY og 436 412 NOK/QALY for hhv PPV23 og PKV13 for alderskohorten 75 år.
- Det resulterende inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) er 780 206 NOK /QALY og 1 504 034 NOK/QALY for hhv PPV23 og PKV13 for alderskohorten 65 år.
- Resultatene av sensitivitetsanalyse illustrerte at prisen på vaksinene hadde stor innvirkning på resultatene, og ved rabatter ble flere av scenariene kostnadsbesparende (dominate).

Vi finner at både PPV23 og PKV13 er mer kostnadskrevende og gir mer helse enn ingen vaksine ved en vaksinedekning på 75 %. Den lave serotypedekningen gjør PKV13 mindre relevant for bruk til eldre. Vurderingen viser at en innføring av pneumokokk-vaksinasjon i et voksenprogram er holdbart i et medisinsk faglig og samfunnsmessig perspektiv.

Tittel:

Pneumokokkvaksine til eldre som vaksinasjonsprogram

Publikasjonstype:**Metodevurdering**

Publikasjonstype: Metodevurdering
En metodevurdering er resultatet av å innhente og sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Følgende tillegg er også med helseøkonomisk evaluering, budsjettkonkvenservurdering, og forslag til organisering.

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter en intern prioritering i Området for smittevern

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Februar 2021.

Eksterne tilbakemeldinger:

Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram.

Sammendrag

Innledning

Små barn, eldre og personer med svekket immunforsvar er mest utsatt for å få invasiv pneumokokksykdom og pneumokokkpneumoni. To forskjellige vaksiner har til nå hovedsakelig blitt brukt internasjonalt for forebygging av pneumokokksykdom hos voksne: en 23-valent polysakkaridvaksine (PPV23), og en 13-valent konjugert vaksine (PKV13).

Problemstilling

Formålet med denne rapporten er å vurdere vaksineeffekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser av pneumokokkvaksinene for forebygging av pneumokokksykdom hos eldre i Norge.

Metode

Rapporten dekker publikasjoner om vaksineeffekt for både PPV23 og PKV13 fra randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier publisert mellom 2000 til februar 2021. Resultatene inkluderer utfallsmålene invasiv pneumokokksykdom og pneumokokkpneumoni.

For å evaluere kostnadseffektiviteten til PPV23 og PKV13, brukte vi en helseøkonomisk modell laget av Folkhälsomyndigheten i Sverige. Kostnadseffektivitetsanalysen ble gjort i et helsetjenesteperspektiv og sammenligner forventede kostnader uttrykt i norske 2021 kroner (NOK) og helseeffekter målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) av pneumokokkvaksinene. Både helseeffekter og kostnader ble diskontert med en rate på 4%. Analysen er utført i et femårs tidsperspektiv i alderskohortene 65 år eller 75 år. Resultatene ble uttrykt som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER), dvs. forventede kostnader (NOK) per enhet av helsegevinst (QALY). Vi utførte enveis-sensitivitetsanalyser for rabatterte vaksiner. For å estimere de økonomiske konsekvensene av å iverksette vaksine i et voksevakinasjonsprogram, gjennomførte vi en budsjettkonsekvensanalyse.

Resultat

Totalt 32 publikasjoner er inkludert: 22 publikasjoner om PPV23-effektivitet, ni publikasjoner om PKV13-effektivitet og én publikasjon som rapporterer både PPV23- og PKV13-effektivitet. Ingen studie sammenlignet effektiviteten av PPV23 og PKV13 mot hverandre. En stor studie av høy kvalitet med generelt friske eldre viser en vaksineeffekt (VE) på 75 % av PKV13 mot vaksinespesifikke serotyper og en VE 52 % ved alle serotyper. Vaksineeffekten av PPV23 er basert på studier av moderat kvalitet og flere

observasjonsstudier. Forskjeller i populasjoner, studiedesign og tid siden vaksinasjon gjør det vanskelig å oppsummere et enkelt tall for vaksineeffekt av begge vaksinene. Vaksineeffektiviteten til PPV23 i forebygging av invasiv pneumokokksykdom var i samsvar med tidligere systematiske oversikter og ligner på estimatene som har blitt rapportert for vaksineeffekt av PKV13. Vaksineeffekter rapportert på tvers av observasjonsstudier og økologiske studier av overvåkingsdata for den generelle eldre befolkningen var konsistente. PKV13 ser ut til å gi bedre beskyttelse enn PPV23 mot invasiv pneumokokksykdom for serotyper som er felles for PKV13 og PPV23.

Vi fant at både PPV23 og PKV13 var effektive for å forhindre pneumokokk-pneumoni hos eldre og på sammenlignbare nivåer. PPV23-vaksineeffektiviteten var høyere i kliniske studier enn observasjonsstudier. Både PPV23 og PKV13 viste generelt lavere vaksineeffekt med økende alder for alle utfall.

Vi finner at både PPV23 og PKV13 er mer kostnadskrevende (inkrementelle kostnader: NOK) og gir mer helse (inkrementelle effekter: QALYs) enn ingen vaksine. Det resulterende inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) er 6 467 NOK /QALY og 436 412 NOK/QALY for hhv PPV23 og PKV13 for alderskohorten 75 år. Det resulterende inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) er 780 206 NOK /QALY og 1 504 034 NOK/QALY for hhv PPV23 og PKV13 for alderskohorten 65 år. Resultatene av sensitivitetsanalyse illustrerte at prisen på vaksinene hadde stor innvirkning på resultatene, og ved rabatter ble flere av scenariene kostnadsbesparende (dominate). Ved lavere vaksinedekning hadde dette en negativ innvirkning på den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen.

Diskusjon

I den helseøkonomiske analysen ble det lagt til grunn en antakelse om en felles middelvei for vaksinasjonseffekt (vaksineeffekt) mot PPV23 og PKV13. Høyere vaksineeffektivitet sett i kliniske studier kan reflektere kortere oppfølgingstid sammenlignet med observasjonsstudier, hvor avtagende immunitet sannsynligvis vil spille en rolle. Vår helseøkonomiske analyse har en relativt kort tidshorisont (5 år), fordi det er rimelig å forvente en serotype-erstatning i fremtiden, noe som vil redusere validiteten til resultatene av denne analysen. En lengre tidshorisont vil sannsynligvis gi et gunstigere resultat for universell vaksinasjon av eldre, men vi mener at det for tiden ikke finnes data av tilstrekkelig god kvalitet for en slik analyse. Nye pneumokokk-konjugat-vaksiner med høyere valens har blitt lisensiert for bruk hos voksne 18 år eller eldre basert på immunogenisitetsdata. Ingen kliniske effektivitetsdata er så langt tilgjengelige, og disse vaksinene er ikke en del av denne rapporten.

Konklusjon

Denne rapporten viser at både PKV13 og PPV23 er forebyggende for invasiv pneumokokk-sykdom og pneumokokk-pneumoni hos eldre. Beskyttelsen med PPV23 er på nivå som kan sammenlignes med PKV13. Dette er viktig for folkehelsen på grunn av den høye pneumokokk-pneumoni sykdomsbyrden. Serotypefordelingen ved sykdom er viktig å vurdere for effekten av vaksinasjon. Den for tiden lave andelen av pasienter som blir syke med serotyper inkludert i PKV13 antyder begrenset potensiale for

forebygging ved voksen PKV13-vaksinasjon. Godt utformede serotypespesifikke randomiserte kontrollerte studier vil være viktige i fremtidige studier. Vurderingen viser at en innføring av pneumokokk-vaksinasjon i et voksenprogram er holdbart i et medisinsk faglig og samfunnsmessig perspektiv.

Key messages

Two different vaccines have been used for the prevention of pneumococcal disease in adults: a 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23), and a 13-valent conjugated vaccine (PCV13).

- Both PPV23 and PCV13 to be effective in preventing invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in elderly at comparable levels.
- PCV13 appears to provide better protection than PPV23 against invasive pneumococcal disease caused by serotypes common to PCV13 and PPV23.
- PPV23 shows an effect against several serotypes that are seen in the elderly today.
- The resulting incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is NOK 9,467/QALY and NOK 436,412/QALY for PPV23 and PCV13 respectively for the age cohort of 75 years.
- The resulting incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is NOK 780,206/QALY and NOK 1,504,034/QALY for PPV23 and PCV13, respectively, for the age cohort of 65 years.
- The results of the sensitivity analysis illustrated that the price of the vaccines had a huge impact on the results, and with discounts, several of the scenarios became dominant (cost-saving).

We find that both PPV23 and PCV13 are more costly and provide more health than no vaccine at a vaccine coverage of 75%. The low serotype coverage for PKV13 among new cases indicate PKV13 is less relevant for use in elderly. The assessment shows that the introduction of pneumococcal vaccination in an adult program is sustainable from a medical and societal perspective.

Title:
Pneumococcal vaccine to elderly in a national immunization program

Type of publication:
Health technology assessment

Publisher:
Norwegian Public Health Institute

Updated:
Last search for studies:
February 2021

External feedback:
National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs) in Norway

Executive summary (English)

Background

Young children, elderly and persons with weakened immune systems are at high risk of invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia. Two different vaccines have been used for the prevention of pneumococcal disease in adults: a 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23), and a 13-valent conjugated vaccine (PCV13).

Objective

The objective of this report is to assess the vaccine effectiveness, safety, cost-effectiveness, and budget impact of pneumococcal vaccines for the prevention of pneumococcal diseases in elderly in Norway.

Method

The report covers publications on PCV13 and PPV23 efficacy and effectiveness from 2000 until February 2021 from randomized controlled trials and observational studies. Outcomes include invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia. To evaluate the cost-effectiveness of PCV13 and PPV23, we used a health economic model obtained from: The Public Health Agency of Sweden. The cost-effectiveness analysis was carried out from a healthcare perspective and compares expected costs expressed in 2021 Norwegian kroner (NOK) and health effects measured in quality-adjusted life years (QALYs) of pneumococcal vaccines. Both health effects and costs were discounted at a rate of 4%. The analysis has been carried out within a five-year time perspective in 65 years or 75 years age cohorts. The results were expressed as an incremental cost-effectiveness ratio (ICER), i.e., expected costs (NOK) per unit of health gain (QALY). We performed one-way sensitivity analysis for discounted vaccines. To estimate the financial consequences of implementing vaccine in a vaccination program, we carried out a budget impact analysis.

Results

A total of 32 publications are included: 22 publications on PPV23 effectiveness, nine publications on PCV13 effectiveness and one publication reporting PPV23 and PCV13 effectiveness. No study compared the effectiveness of PPV23 and PCV13 head-to-head. One large trial with overall healthy elderly dominates the evidence for PCV13 efficacy and effectiveness. The evidence for PPV23 vaccine effectiveness, on the other hand, is based on trials of moderate quality and several observational studies. Differences in

populations, study designs and time since vaccination makes it difficult to summarize available evidence into single quantitative measures.

The vaccine effectiveness of PPV23 in preventing invasive pneumococcal disease was consistent with past systematic reviews and similar to the estimates that have been reported for PCV13 efficacy and effectiveness. Consistent effects were reported across observational studies and ecological studies of surveillance data for the general elderly population. PCV13 seems to provide better protection than PPV23 against vaccine-type invasive pneumococcal disease (for serotypes common to PCV13 and PPV23).

We found both PPV23 and PCV13 to be effective in preventing pneumococcal pneumonia in elderly at comparable levels. The PPV23 vaccine effectiveness was higher in clinical trials than observational studies, possibly reflecting a shorter follow-up time and a more limited impact of waning immunity. Both PPV23 and PCV13 showed generally lower effectiveness with increasing age for all outcomes.

We find both vaccines PPV23 and PCV13 to be more costly (incremental costs: NOK) and more effective (incremental effects: QALYs) than with no vaccine. The resulting incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is NOK 6,467/QALY and NOK 436,412/QALY for PPV23 and PCV13, respectively, for the age cohort 75 years. The resulting incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is NOK 780,206/QALY and NOK 1,504,034/QALY for PPV23 and PKV13, respectively, for the age cohort 65 years. The results of the sensitivity analysis illustrated that the price of the vaccines had an impact on the results, and with discounts, more of the scenarios becomes dominate (cost saving). In the case of lower vaccine coverage, this had a negative impact on the incremental cost-effectiveness ratio.

Discussion

In the health economic analysis, an assumption was made of a common mean value for vaccine effect PPV23 and PCV13. Higher vaccine effectiveness seen in clinical trials may reflect shorter follow-up time compared with observational studies, where waning immunity is likely to play a role. Our health economic analysis has a relatively short time horizon (5 years), as we in the future expect a serotype replacement, which will reduce the validity of the results of this analysis. A longer time horizon will probably give a more favourable result for universal vaccination of the elderly, but we believe that there is currently no data of sufficiently good quality for such an analysis. Newer high-valent pneumococcal conjugate vaccines have been licensed for use in adults 18 years or older based on immunogenicity data. No clinical effectiveness data are so far available, and these vaccines are not part of this report.

Conclusion

This report shows that both PCV13 and PPV23 provide prevention for invasive disease and pneumococcal pneumonia in the elderly. The overall body of evidence shows PPV23 effectiveness at a level comparable to PCV13. This finding is of paramount importance for public health due to the high pneumococcal pneumonia disease burden. The serotype distribution in the disease is important to consider for the impact of vaccination. The currently low proportion of patients falling ill with serotypes included in PCV13 suggests limited potential for prevention from adult PCV13 vaccination. Well-designed and serotype specific randomized controlled trials are important to improve

evidence. The assessment shows that the introduction of pneumococcal vaccination in an adult program is sustainable from a medical and societal perspective.

Forord

Folkehelseinstituttet har utredet kunnskapsgrunnlaget for effekt, sikkerhet og kostnadseffektiviteten av pneumokokkvaksine til eldre. Arbeidet med den systematiske gjennomgangen av vaksinens effekt er gjennomført som et nordisk samarbeid som resulterte i en systematisk oversikt om effekt i 2019, denne ble oppdatert i 2022. En artikkel ble publisert i 2020. Helseøkonomiske analyse er gjort basert på en modell laget i Sverige og resultatet er publisert i en artikkel i 2022.

Metodevurderinger er gjort i tråd med systemet for innføring av nye vaksiner i offentlig regi, som FHI etablerte i 2018 etter oppdrag fra Helse og omsorgsdepartementet.

<https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/>

Systemet for innføring av nye vaksiner er et system som forsøker å bygge på de samme kriterier som Nye Metoder i spesialisthelsetjenesten. Innføring av vaksiner er primært et forbyggende tiltak og kan derfor i noen grad avvike i forhold til hvilke punkter metodevurderingene omfatter. Rapportens resultater har vært [presentert for Faglig referansegruppe](#) for nasjonale vaksinasjonsprogram i 2022.

Folkehelseinstituttet følger en felles framgangsmåte i arbeidet med forskningsoversiktene, dokumentert i håndboka «[Slik oppsummerer vi forskning](#)».

Rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helseforvaltningen til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenesten.

I møtet med den enkelte pasienten må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientens behov og helsepersonells egne kliniske erfaringer.

Vi takker Folkhälsomyndigheten i Sverige for at vi fikk anledning til å få deres helseøkonomiske modell som vi har brukt i dette arbeidet.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Ansvarlig helseøkonomi: Liv S. Nymark

Ansvarlig vaksineeffekt: Brita A. Winje, Jacob D. Berild

Ansvarlig epidemiologi: Brita A. Winje, Trude M. Lyngstad

Are S. Berg
avdelingsdirektør

Lene K. Juvet
prosjektleder

Helseproblemet, dagens praksis og vaksinerne

Pneumokokksykdom

Pneumokokker (*Streptococcus pneumoniae*) er en gram-positiv bakterie omgitt av en polysakkaridkapsel som er bakteriens viktigste virulensfaktor. Over 100 ulike serotyper er kjent og de har ulike sykdomsfremkallende egenskaper. Pneumokokkbakterien kan gi mildere sykdom som mellomørebetennelse og bihulebetennelse eller mer alvorlige sykdomsforløp som lungebetennelser og invasiv sykdom (IPD) med sepsis og meningitt. Så godt som alle tilfeller med invasiv pneumokokksykdom trenger sykehusinnleggelse og mange vil ha behov for intensivbehandling. Invasiv pneumokokksykdom rammer oftest yngre barn og personer med nedsatt immunforsvar på grunn av andre sykdommer eller som følge av alder.

Invasiv pneumokokksykdom er meldingspliktig til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). I årene før covid-19 pandemien ble det meldt rundt 560-600 IPD tilfeller årlig, 330-370 av disse var blant personer i aldersgruppen ≥ 65 år. Under covid-19 pandemien ble antall tilfeller halvert i alle aldersgruppert, som følge av smittevern-tiltak og mindre sirkulasjon av andre luftveispatogener.

Pneumokokkvaksiner

Pneumokokkpolysakkaridvaksine

Pneumokokkvaksiner brukes til å beskytte mot pneumokokkinfeksjoner, ved at kroppens naturlige forsvar produserer antistoffer som bidrar til å beskytte mot pneumokokkinfeksjoner. Pneumokokkvaksinerne beskytter mot de av serotypene som inngår i vaksinerne. 23-valent polysakkaridvaksine (PPV23) består av renset kapselpolysakkarid fra 23 serotyper (tabell 1). PPV23 inducerer ikke antistoffer hos barn < 2 år. Vaksinen beskytter ikke mot kolonisering av pneumokokker i øvre luftveier og fører ikke til immunologisk hukommelse (1).

Vaksinen dekker 65% av pneumokokkserotypene som har gitt invasiv pneumokokksykdom i aldersgruppen ≥ 65 år i Norge i 2020 og 2021.

Pneumokokkonjugatvaksine

Pneumokokkonjugatvaksinene (PKV) består av kapselpolysakkarid kovalent koblet (konjugert) til et bærerprotein (tabell 1). Konjugatvaksiner som er tilgjengelige i Norge i dag har avgiftet mutert difteritoksin (CRM197) som bærerprotein og aluminiumfosfat som adjuvans (1). Konjugatvaksinene stimulerer T-celler og induserer immunologisk hukommelse og slimhinneimmunitet og har effekt på bæring av pneumokokker i halsen (vist hos barn). En revaksinasjon gir boosterrespons. PKV13 er godkjent for bruk fra 6 ukers alder og brukes i dag i barnevaksinasjonsprogrammet (1).

PKV13 dekker 20 % av pneumokokkserotypene som har gitt invasiv pneumokokksykdom i aldersgruppen ≥ 65 år i Norge i 2020 og 2021.

Tabell 1: Forskjeller mellom pneumokokkvaksiner

Pneumokokkpolysakkaridvaksine (PPV23)	Pneumokokkonjugatvaksine (PKV13)
Ikke immunogen hos barn < 2 år	Immunogen hos barn < 2 år
Induserer ikke T-cellemediert immunitet og immunologisk hukommelse	Stimulerer T-celler og induserer immunologisk hukommelse*
Induserer ikke slimhinneimmunitet	Induserer slimhinneimmunitet og har effekt på bæring av pneumokokker i halsen*
Revaksinasjon: immunrespons som ligner primærresponsen, eller lavere ved intervaller < 2-3 år	Revaksinasjon: boosterrespons (raskere og sterkere respons enn primærresponsen)
Serotyper som inngår i PPV23: 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A, 23F, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F	Serotyper som inngår i vaksinen PKV13: 1, 3, 4, 5, 6A**, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F

*vist hos barn

** Den eneste serotypen i PKV som ikke inngår i PPV23

To nye pneumokokkonjugatvaksiner; PKV15 og PKV20 er godkjent for bruk hos personer ≥ 18 år (1). Begge vaksinene beskytter mot serotypene som inngår i PKV13, og dekker i tillegg henholdsvis 2 og 7 serotyper. De nye vaksinene er ikke omtalt i denne metodevurderingen ettersom det foreløpig ikke foreligger studier på kliniske utfallsmål. Kunnskapsgrunnet er begrenset til immunogenisitetsdata med sammenligning av immunresponser («immunobridging») med de etablerte PKV13- og PPV23-vaksinene.

Dagens praksis ved pneumokokkvaksinasjon

Grupper hvor pneumokokkvaksine er dekket av det offentlige:

- For personer uten miltfunksjon, hivpositive og personer som har gjennomgått stamcelletransplantasjon utleveres pneumokokkvaksiner (PKV13, PKV15 og PKV20) på blå resept § 4. Vaksine på blå resept må rekvireres fra Folkehelseinstituttet.
- I barnevaksinasjonsprogrammet gis den 13-valente pneumokokkonjugatvaksinen (PKV13) ved alder 3, 5 og 12 måneder.

Pneumokokkvaksine til eldre anbefales til alle over 65 år i Norge betales av den enkelte til selvkost (vanlig utsalgspris). Pasienten kan i samarbeid med sin lege stå fritt til å velge vaksinetype.

I første del av koronapandemien var det kampanjer for å få flere eldre til å ta pneumokokkvaksine, for å forhindre sykehusinnleggelser forårsaket av pneumokokksykdom. Det ble innkjøpt et større volum av PPV23 av FHI i 2020. Våren 2022 ble FHI sittende med et volum med PPV23 som gikk ut på dato da etterspørsel var lavere enn antatt, og de resterende vaksinene ble tilbudt gratis til alle i målgruppene for vaksinasjon. Høsten 2022 var vaksinen igjen anbefalt til selvkost. Tabell 2 viser antall pneumokokkvaksiner gitt som første dose i perioden 2019 til 2022. De aller fleste vaksinene som blir gitt til eldre er PPV23.

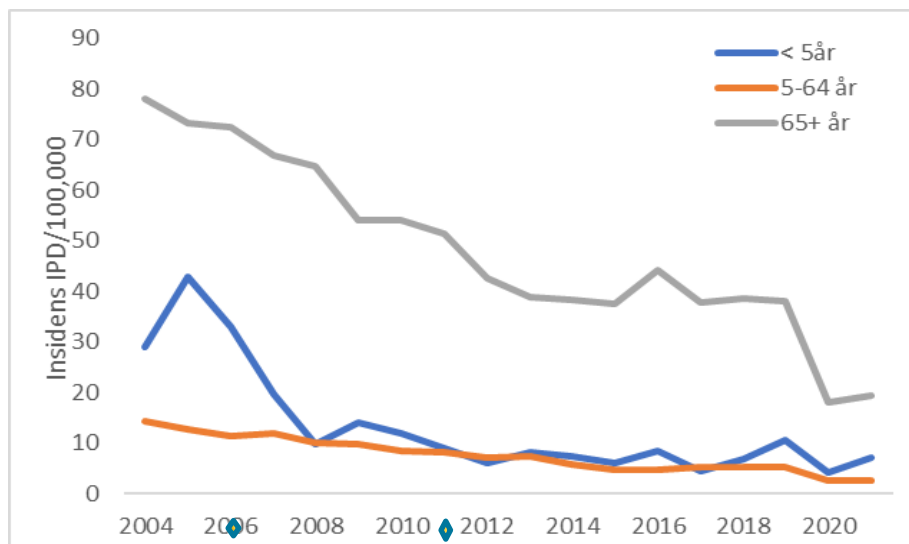
Tabell 2. Første dose pneumokokkvaksine per person 65 år eller mer i 2019-2022.

År	Pneumokokkvaksiner til 65+
2019	22 996
2020	131 824
2021	27 884
2022	44 308

Epidemiologi, alvorlighet og sykdomsbyrde

Insidensen av invasiv pneumokokksykdom

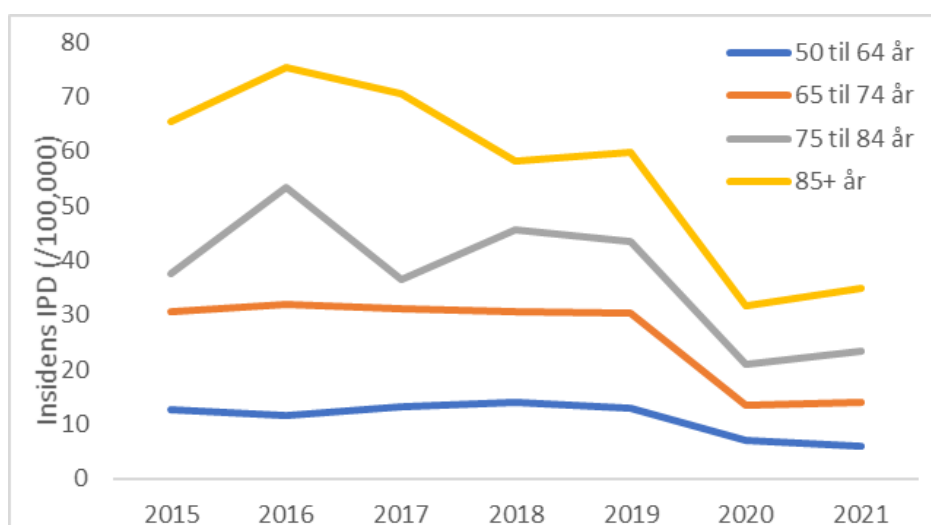
Innføringen av den syv-valente konjugerte pneumokokkvaksinen i det norske Barnevaksinasjonsprogrammet i 2006, og endringen til 13-valent vaksine i 2011 har medført en betydelig reduksjon i alle aldersgrupper i forekomsten av invasiv pneumokokksykdom forårsaket av serotyper som inngår i vaksinen (figur 1). Den indirekte effekten blant uvaksinerte skyldes redusert bæring av pneumokokker hos barn og lavere spredning fra barn til eldre. I aldersgruppen ≥ 65 år har insidensen av invasiv pneumokokksykdom vært relativt stabil i perioden 2013 og frem til 2019. I forbindelse med covid-19 pandemien (2020-2021) var det en betydelig nedgang av meldte tilfeller i alle aldersgrupper. Det er ventet at insidensen vil øke nå som samfunnet er åpnet opp igjen.



Markering på x-aksen indikerer tidspunkt for introduksjon av PKV7 (2006) og senere PKV13 (2011) i det norske Barnevaksinasjonsprogrammet

Figur 1. Aldersgruppefordelt insidens av invasiv pneumokokksykdom (IPD) per 100 000 befolkning, 2004-2021

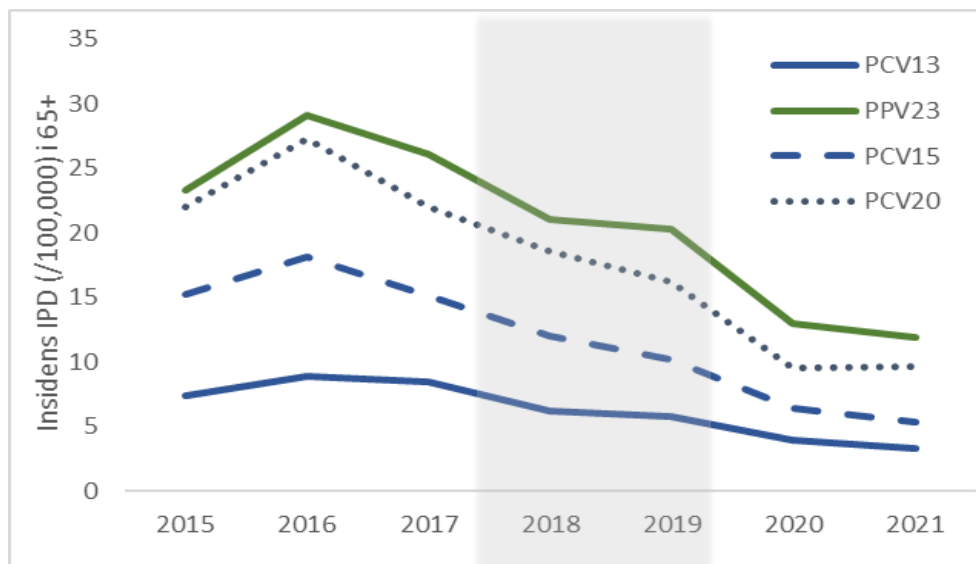
Det er likevel en betydelig restsykdomsbyrde av invasiv pneumokokksykdom hos eldre og forekomsten øker med økende alder (figur 2).



Figur 2. Aldersgruppefordelt insidens av invasiv pneumokokksykdom (IPD) per 100 000 befolkning for personer ≥ 65 år i 2015-2021

Insidensen av invasiv pneumokokksykdom per 100,000 er 2,5 ganger høyere i aldersgruppen 85 år eller eldre sammenlignet med de som er 65 til 74 år gamle. Risikoen er økt også for eldre uten underliggende sykdommer. Risikoen for invasiv pneumokokksykdom hos personer uten underliggende sykdommer er åtte ganger høyere i aldersgruppen ≥ 65 år sammenlignet med personer 5 til 64 år gamle (2).

Stadig færre tilfeller med invasiv pneumokokksykdom er forårsaket av serotyper som inngår i PKV13 (figur 3).



I årene 2018 og 2019 (grå skygge i figuren) er andelen isolat uten kjent serotype opp mot 40%. Dette skyldes omlegging av metode i referanselaboratoriet. Serotype-informasjon må tolkes med varsomhet for disse to årene.

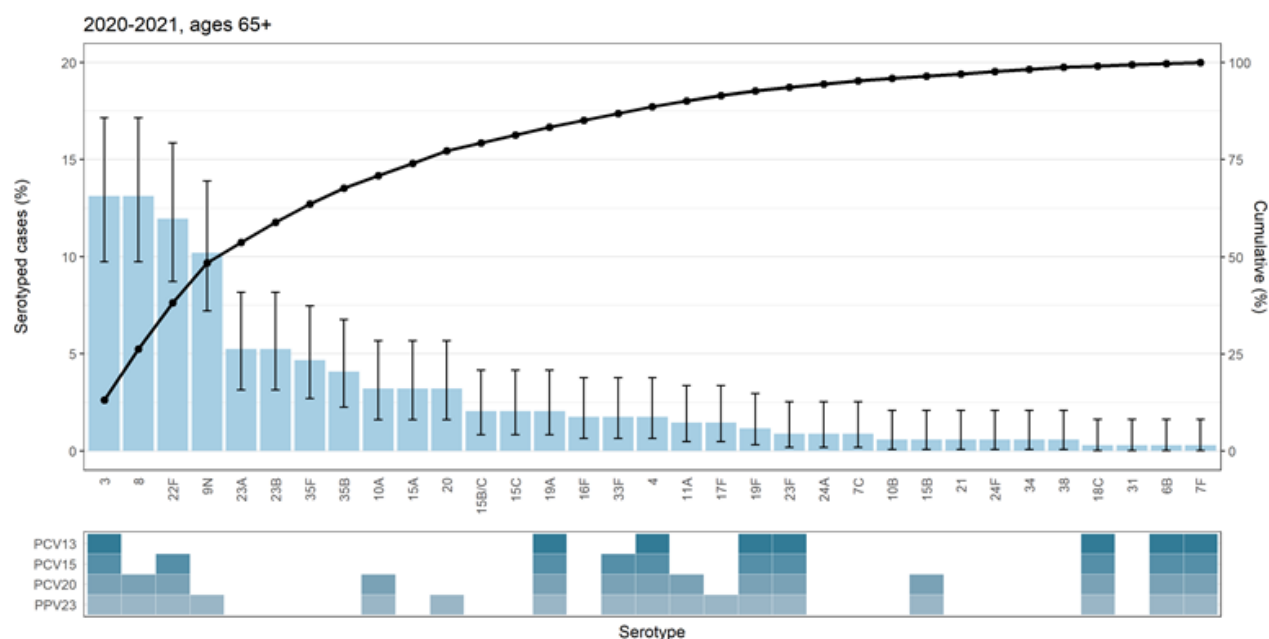
Figur 3. Incidens av invasiv pneumokokksykdom (IPD per 100 000 befolkning fordelt etter vaksinetypen for aldersgruppen ≥ 65 år, 2015-2021

Andelen tilfeller som var forårsaket av PKV13 serotyper utgjorde 20 % i 2020-2021 (tabell 3). Den lave serotypedekningen gjør PKV13 mindre relevant for bruk utenfor barnevaksinasjonsprogrammet. Langt flere tilfeller var forårsaket av serotyper som inngår i de øvrige vaksinene, spesielt PKV20 og PPV23, og viser at det fortsatt er et stort potensial for å forebygge pneumokokksykdom gjennom vaksinasjon.

Tabell 3. Andel av invasiv pneumokokksykdom i aldersgruppen ≥ 65 år som er forårsaket av serotyper som inngår i de ulike vaksinene, 2020-2021 (isolat med serotype, n=346)

Vaksine	n	%
PKV13	68	20
PKV15	109	32
PKV20	178	51
PPV23	229	65

I 2020-2021 ble det identifisert 33 ulike serotyper blant de 346 tilfellene med kjent serotype i aldersgruppen ≥ 65 år. Figur 4 viser hvor stor andel den enkelte serotype utgjør av sykdomstilfellene (venstre y-akse), samt den kumulative andelen (høyre y-akse). Fire serotyper (3, 8, 22F og 9N) utgjorde halvparten av tilfellene, med hhv 45, 45, 41 og 35 tilfeller.

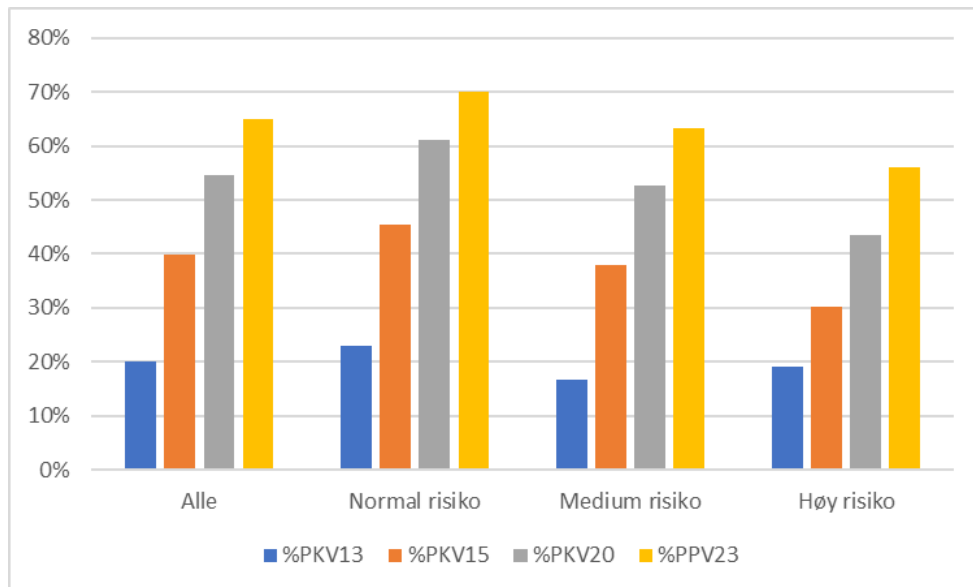


Figur 4. Serotypespesifikk invasiv pneumokokksykdom (andel) i aldersgruppen ≥ 65 år i 2020-2021. Serotyper som inngår i ulike vaksiner er markert i tabellen nederst.

Serotype 3 inngår i alle vaksinene, serotype 22F inngår i alle, med unntak av PKV13, serotype 8 inngår i PKV20 og PPV23, mens serotype 9N kun inngår i PPV23. Andelen sykdomstilfeller forårsaket av Serotype 22F har vært økende i Norge i flere år, men har vist en synkende trend siden 2016. Serotype 8 har økt jevnt i Norge og mange andre land siden 2012.

Invasiv pneumokokksykdom blant personer med underliggende sykdommer

Personer med medisinsk risiko hadde høyere risiko for invasiv pneumokokksykdom i alle aldersgrupper (2). En norsk studie med data fra 2009-2017 viste at i aldersgruppen 5-64 år og ≥ 65 år hadde hhv 41% og 51% av de som ble syke minst en underliggende risikofaktor for invasiv pneumokokksykdom sammenlignet med hhv 16% og 36% i den generelle befolkningen. Den indirekte beskyttelsen fra Barnevaksinasjonsprogramet var lik hos gruppen med og uten medisinsk risiko, men insidensen var høyere blant de med underliggende sykdommer ettersom flere ble syke med serotyper som ikke inngår i vaksinen. Andelen tilfeller forårsaket av serotyper som inngår i PKV13 var lav i alle grupper (figur 5).



Risikogrupperne er gjensidig utelukkende.

Normal risiko, ingen registrerte medisinske risikofaktorer for invasiv pneumokokksykdom

Medium risiko inkluderer cerebrospinalvæskelekkasje, cochlear implantat, kronisk hjerte-, lunge eller leversykdom, diabetes mellitus, annen kreft, alkoholisme og ingen registrerte høyrisiko tilstander.

Høy risiko inkluderer immunsvikttilstander, manglende miltfunksjon, kronisk nyresykdom, nefrotisk syndrom, leukemi, lymfom, generalisert kreft og transplantasjoner.

Figur 5. Andel av invasiv pneumokokksykdom i aldersgruppen ≥ 65 år som er forårsaket av serotyper som inngår i de ulike vaksinene, 2015-2017, fordelt etter risikogruppe (isolat med serotype, $n=977$).

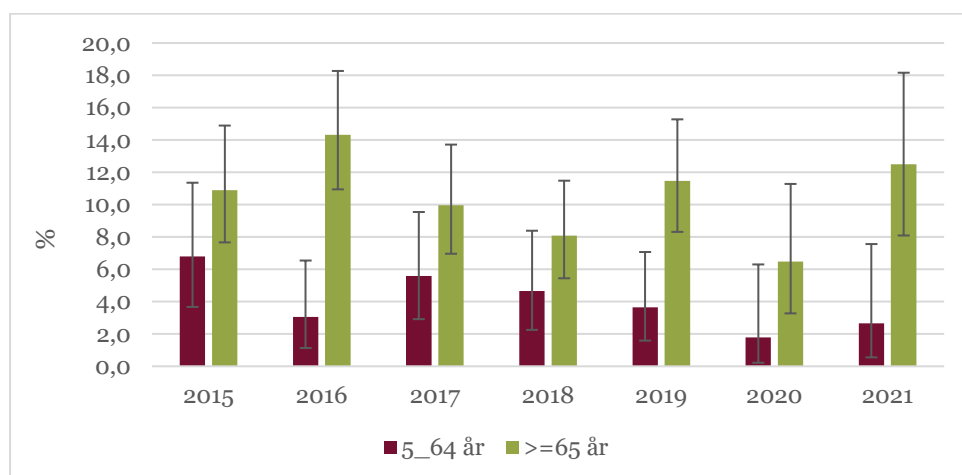
Ikke-invasiv pneumokokksykdom

Avhengig av hvilke diagnostiske metoder som brukes anslås det at 11-32% pneumonier oppstått utenfor sykehus eller institusjon i Europa er forårsaket av pneumokokker. Ved optimal diagnostikk anslås det, basert på 6 ulike europeiske studier, at pneumokokker forårsaker 26% (95% KI 21-30) av pneumoniene hos voksne. Dataene er fra perioden etter innføring av PKV13. Insidensen av ikke-invasiv pneumokokk sykdom for personer 50 år og eldre i Norge er estimert å være 45-46 innleggelses i sykehus per 100 000 (NPR data 2015-2016) (3). En fant at hver episode varte i 6-8 dager og at insidensen økte med økende alder. I tillegg vil det være mange tilfeller med pneumokokk-pneumoni som behandles utenfor sykehus, og som bidrar til å gjøre den samlede byrden høy. Studien understøtter behovet for vaksinasjon særlig blant de som er ≥ 65 år, og indikerer samtidig at personer 50-64 også kan ha nytte av vaksinasjon (3).

Letalitet

Invasiv pneumokokksykdom er alvorlig og selv med behandling er dødeligheten høy. I perioden 2015-2021 ble det meldt totalt 2069 tilfeller med invasiv pneumokokksykdom hos personer ≥ 65 år, hvorav 223 døde innen 30 dager etter diagnosetidspunktet. Død innen 30 dager brukes internasjonalt som et mål på pneumokokk-relatert dødsfall. Letaliteten, dvs andelen tilfeller med invasiv pneumokokksykdom som døde var 10,8% (95 %KI 9,5 til 12,2). Median antall dager fra diagnose til død var 4 dager, med

spredning fra 0 til 27 dager. Letaliteten var noe høyere for aldersgruppen ≥ 75 år, 12,4% (95 % KI 10,6 til 14,4). Letaliteten varierer noe fra år til år (figur 6).



Figur 6. Andelen tilfeller med invasiv pneumokokksykdom som døde (letalitet) innen 30 dager etter diagnose, fordelt på aldersgruppe i 2015 til 2021.

Bærerskap

Pneumokokken har mennesket som sin naturlige vert, og dens økologiske nisje er menneskets nese og hals, nasofarynx. Friske barn som er bærere av pneumokokker er en vesentlig smittekilde for nærkontakter, særlig for eldre og immunsvekkede pasienter (4). Bæring er en forutsetning for sykdom, og endring i bærerskap medfører endring i sykdom. Kunnskap om hvilke serotyper som sirkulerer i bærerskap er viktig for planlegging av vaksinasjon og andre tiltak.

Folkehelseinstituttet har gjennomført bærerstudier for pneumokokker i 2006, 2008, 2013 og 2015 som en del av oppfølgingen av Barnevaksinasjonsprogrammet. Den siste bærerstudien i 2015 viste fortsatt reduksjon i bæring av pneumokokker både generelt og for serotyper som inngår i PKV13 (5). Prevalensen av bæring var høyest hos barn yngre enn to år. Studien viste også at serotype 19A og 3 som inngår i PKV13 fortsatt sirkulerte i bærerskap 4 år etter overgang til PKV13.

Også voksne kan være bærere av pneumokokker, men andelen bærere blant voksne er antatt å være lav (6). For å påvise bærerskap hos voksne er det nødvendig med andre og mer ressurskrevende metoder (7). Det er derfor grunn til å tro at prevalensen av bærerskap hos voksne kan være underestimert (7;8). Det er ikke gjort studier på bærerskap hos voksne og eldre i Norge.

Andre lands anbefalinger om pneumokokkvaksine til eldre

I Europa varierer det noe om hvorvidt land har startet vaksinasjon med pneumokokkvaksine i program. Sverige har nylig startet vaksinasjon av eldre over 75 år med PPV23. Danmark har hatt et midlertidig program til eldre med PPV23 i perioden 2020-2022. Invasiv pneumokokksykdom er en av de vaksineforebyggende sykdommer under EU-

overvåking hos det Europeiske smittevern instituttet (European center for disease prevention and control (ECDC))(9). Tabell 4 viser til andre europeiske land vi gjerne sammenligner oss med sine anbefalinger om pneumokokk-vaksine til eldre (10).

Tabell 4. Andre europeiske land som har anbefalinger om pneumokokk-vaksine til eldre for sesongen 2022/23.

Land	Anbefalinger/Program	Egenbetaling	Vaksinetype
Danmark	Eldre (65+ år) inntil 2022*	Gratis	PPV23 revaksinasjon etter 6 år
Sverige	Eldre (75+ år)	Gratis	PPV23 revaksinasjon etter 6-10 år (ikke fastsatt)
Finland	Ingen anbefaling utover risikogrupper	Egenbetaling	
Island	Eldre (60+ år)	Egenbetaling	PPV23
UK	Eldre (65+ år)	Gratis	PPV23 revaksinasjon etter 5 år
Irland	Eldre (65+ år)	Gratis	PPV23
Nederland	Eldre født mellom 1-1-1953 and 31-12-1956	Gratis	PPV23
Italia	Eldre (65+ år)	Gratis	PKV13 + PPV23 (etter 8 uker)
Spania	Eldre (65+ år)	Gratis	PPV23

* midlertidig program 2020-2022.

<https://www.sst.dk/da/Viden/Vaccination/Vaccination-af-voksne/Tilskud-til-vacciner>

Metode

En systematisk oversikt publisert 2022 (11) og sammenstilt av FHI i et nordisk samarbeid viser til litteratursøk, seleksjon av litteratur, vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier, meta-analyser og GRADE vurderinger. Rapporten dekker publikasjoner om PKV13 og PPV23 på effekt fra 2000 til februar 2021 fra randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier. Rapporten er en oppdatering fra 2019 (12) og er også publisert i et tidsskrift (13). Resultatene fra den systematiske oversikten inkluderer utfallsmålene invasiv pneumokokksykdom og pneumokokk lungebetennelser etter pneumokokkvaksine til eldre.

Inklusjonskriterier

Populasjon:	Friske eldre
Tiltak:	Pnemokokkvaksine (PPV23 og PKV13)
Sammenlikning:	Ingen vaksine eller placebovaksine
Utfall:	Invasiv pneumokokksykdom og pneumokokk-lungebetennelse
Språk:	Engelsk eller Skandinavisk

Studiedesign (i prioritert rekkefølge):

1. Randomisert kontrollerte studier
2. Observasjonstudier (kohorte studier, kasus-kontroll studier og test negative design studier)

Rapporten dekker publikasjoner om vaksineeffekt for både PPV23 og PKV13 og fra randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier publisert mellom 2000 til februar 2021. Søkene ble gjort i databasene Pubmed, Embase, Cinahl, Web of Science, Epistemonikos og Cochrane databases (11-13).

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

For å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimaterne har vi brukt Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (14). Til dette har vi

brukt dataverktøyet GRADEpro, <https://grade.pro.org/>; (tabell 5). Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimatene er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten.

Tabell 5. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten
Middels	Vi har middels tillit til effektestimatet: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav	Vi har svært lav tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Vaksinens nytte – effekt

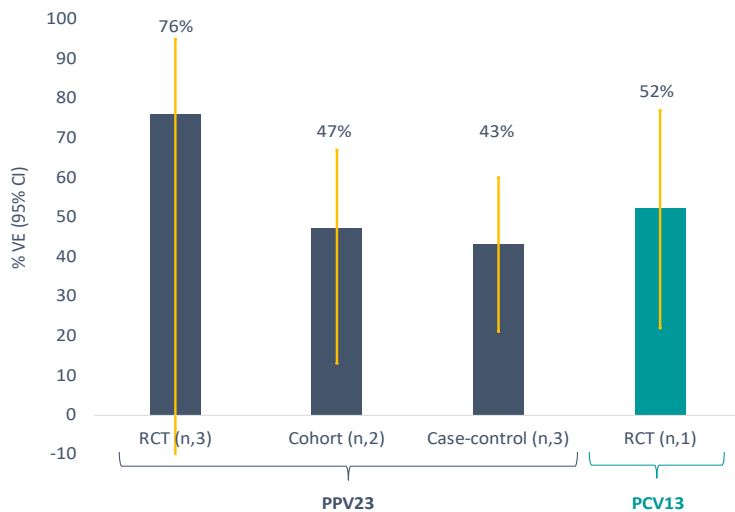
Folkehelseinstituttet har publisert en systematisk kunnskapsoppsummering om effekt av PPV23 og PKV13 hos personer 65 år eller eldre, en oppdatert rapporten er publisert i 2022 (11;13). Totalt 32 publikasjoner er inkludert i den systematiske oversikten: 22 publikasjoner omhandlet effektiviteten av PPV23, ni publikasjoner omhandlet effektivitet til PKV13 og én publikasjon som rapporterte effekten av både PPV23 og PKV13. Ingen studier som sammenlignet effektiviteten til PPV23 og PKV13 i «head-to-head» studier ble funnet.

PKV15 og PKV20 omtales ikke i rapporten, da den helseøkonomiske modellen ble gjort fantes det lite data på klinisk effekt og pris. Begge disse estimatene er viktige inn i en metodevurdering. Kunnskapsgrunnlaget til PKV15 og PKV20 er begrenset til immunogenisitetsdata som sammenlignes med de etablerte PKV13- og PPV23-vaksinene. Vi vet derfor ikke hvor mye bedre de nye PKV er enn PPV23, til eldre ser det foreløpig ut som PPV23 dekker bredere enn PKV20.

Direkte sammenligning av effekt mellom de to vaksinene er vanskelig ettersom effektdata er hentet fra ulike design, perioder og populasjoner. Kunnskapsgrunnlaget for PKV13 er i all hovedsak hentet fra én stor randomisert kontrollert studie, med deltakere som var yngre og friskere enn målgruppene for vaksinasjon, mens kunnskapsgrunnlaget for PPV23 er eldre og er i større grad basert på observasjonelle studier og eldre kontrollerte studier av moderat kvalitet. Det er heller ingen studier som sammenligner vaksinene direkte. Hovedbildet er likevel at beskyttelsen fra PPV23 er på nivå med beskyttelsen fra PKV13 de første årene etter vaksinasjon.

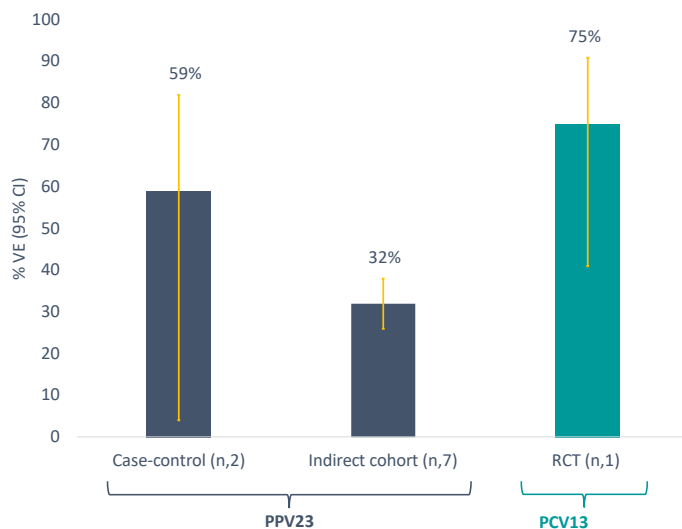
Beskyttelse mot invasiv pneumokokksykdom

Rapporten viser at både PPV23 og PKV13 gir god og generelt sammenlignbar beskyttelse mot invasiv pneumokokksykdom hos eldre (figur 7). Høyere vaksineeffekt i randomiserte kontrollerte studier sammenliknet med observasjonelle studier kan forklares med kortere oppfølgingstid etter vaksinasjon. Fallende immunitet over tid kan ha betydning. PKV13 ser ut til å gi bedre beskyttelse enn PPV23 mot serotyper som inngår i begge vaksinene (figur 8).



Figur 7. Effekt av PPV23 og PKV13 for beskyttelse av invasiv pneumokokksykdom (IPD) hos eldre, alle serotyper.

Tilliten til effektestimaterne for invasiv pneumokokksykdom vurderte vi som middels for PPV23 og høy for PKV13 (tabell 6 og tabell 9).

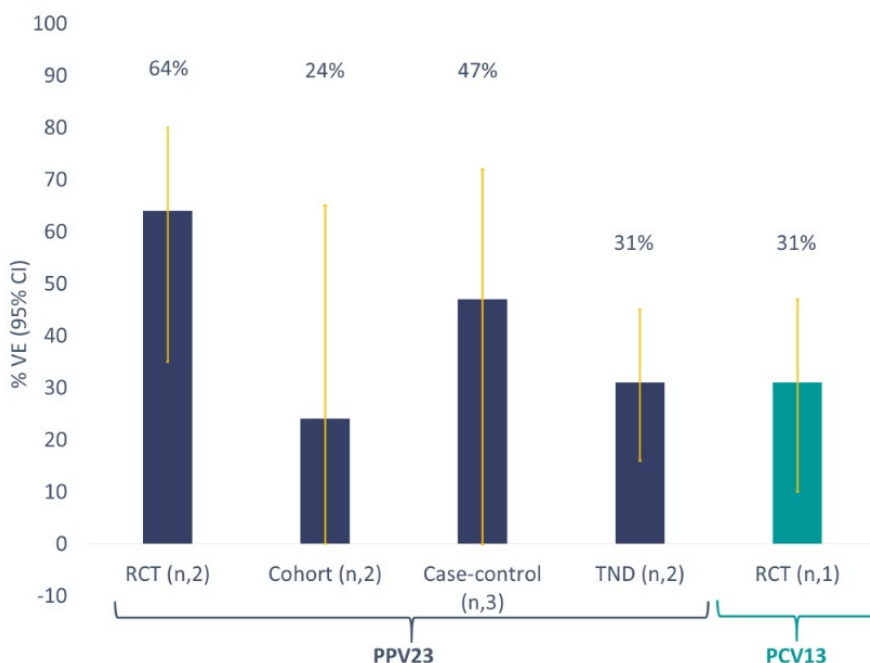


Figur 8. Effekt av PPV23 og PKV13 for beskyttelse av invasiv pneumokokksykdom (IPD) hos eldre, vaksineserotyper.

Tilliten til effektestimaterne for vaksinespesifikk invasiv pneumokokksykdom vurderte vi som lav for PPV23 og høy for PKV13 (tabell 7 og tabell 9). Vi vurderte tilliten til resultatet som lav fordi resultatene baserte seg på 7 observasjonsstudier. Studiene var konsistente seg imellom.

Beskyttelse mot pneumokokk-lungebetennelser

Både PPV23 og PKV13 beskytter mot pneumokokk-lungebetennelse hos eldre (figur 9). Litteraturgjennomgangen viser at PPV23 gir bedre beskyttelse mot pneumokokk-lungebetennelser enn tidligere antatt, og på nivå med PKV13. Beskyttelsen av PPV23 mot ikke-invasiv pneumokokk-lungebetennelser er høyest i aldersgruppen yngre enn 75 år. Resultatene fra to kohort-studier viser sprikende resultater.



Figur 9. Effekt av PPV23 og PKV13 for beskyttelse av pneumokokk lungebetennelser hos eldre, alle serotyper.

Begge vaksinene viser lavere beskyttelse med større variasjon i grupper med underliggende sykdommer, sammenlignet med de uten underliggende sykdommer. Begge vaksinene viser også lavere beskyttelse med økende alder, men her finnes det foreløpig lite data på PKV13.

Tilliten til effektestimaterne for pneumokokk lungebetennelser vurderte vi som middels for PPV23 og høy for PKV13 (tabell 8 og tabell 9).

Varighet av beskyttelse

WHO arbeidsgruppe for pneumokokkvaksiner (SAGE Working group on Pneumococcal Vaccines) har i en litteraturgjennomgang oppdatert frem til 2020 studert varighet av beskyttelse etter pneumokokkvaksinasjon (15). Åtte observasjonelle studier ble identifisert. Beskyttelsen faller de første årene etter vaksinasjon i alle aldersgrupper, med en ytterlig gradvis redusert beskyttelse de påfølgende årene. I Norge anbefales revaksinasjon med PPV23 hvert 6. år som er i samsvar med anbefalinger i andre land. Revaksinasjon med PPV23 vil gi en primærespons.

Kun CAPiTA-studien fra Nederland rapporterer data på varighet av beskyttelse etter PKV13 (16). Studien rapporterte god beskyttelse etter en dose PKV13 i tidligere uvaksinerte eldre ≥ 65 år uten immunsvekkende tilstander. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var i underkant av 4 år. Senere oppfølgingsstudier i CAPiTA indikerer beskyttelse mot invasiv pneumokokksykdom og vaksintype pneumokokk lungebetennelser inntil fem år etter vaksinasjon (17). Det foreligger lite data om behov for revaksinering med PKV. Beskyttelsen fra PKV holder seg lengre enn for PPV23 og intervallet før et behov for ny vaksinasjon vil trolig være lengre. Revaksinasjon med PKV vil trolig gi en booster-respons.

GRADE vurderinger

Nedenfor har vi oppsummert samlet alle GRADE-vurderingene våre for begge pneumokokkvaksiner hver for seg sammenliknet med ingen vaksine.

Tabell 6: GRADE-vurderinger for PPKV23 sammenliknet med ingen vaksine mot IPD (alle serotyper)

GRADE profil for PPV23 IPD alle serotyper (basert på (11))

Setting: Sykehus

Intervention: Pnemokokkvaksine PPV23

Comparison: Kontroll (ingen vaksine)

Patient or population: Friske eldre

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Kontroll	Risk with PPV23				
IPD, alle serotyper RCT	Study population		OR 0.24 (0.05 to 1.18)	2 293 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
	7 per 1000	2 per 1000 (0 to 8 per 1000)				
IPD, alle serotyper Observational studies Cohort studies	Study population		OR 0.53 (0.33 to 0.87)	203 213 ² (2 studies)	⊕⊕○○ LOW	
	2 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)				
IPD, alle serotyper Observational studies Case-control studies	Study population		OR 0.57 (0.40 to 0.79)	1 597 (3 studies)	⊕⊕○○ LOW ^{3,4}	
	454 cases 1143 control					

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Bredt konfidensintervall indikerer både redusert risiko og økt risiko. En studie inkluderte ingen IPD kasus.
2. Referer til personår.
3. Studien av Kim et al brukte kontroller fra sykehus istedenfor kontroller fra asmfunnet generelt. Vi fant ikke noe som tydet på å nedgradere kvaliteten til effektestimatet.
4. Effektestimatet er usikkert, selv om alle estimatene favoriserer vaksine. I² er 44 %, ikke signifikante p-verdi og Tau verdi på 0.04 tyder på moderate heterogenitet. Vi fant ikke noe som tydet på å nedgradere for konsistens på tvers av enkeltstudiene.

Tabell 7: GRADE-vurderinger for PPKV23 sammenliknet med ingen vaksine mot IPD (vaksinespesifikke serotyper)

GRADE profil for PPV23 vaksine spesifiske IPD (basert på (11))

Setting: Sykehus

Intervention: Pnemokokkvaksine PPV23

Comparison: Kontroll (ingen vaksine)

Patient or population: Friske eldre

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Kontroll	Risk with PPV23				
IPD, vaccine specific serotyper Observational studies Case-control studies	Study population 114 cases 395 control		OR 0.41 (0.18 to 0.96)	509 (2 studies)	⊕⊕○○ LOW ¹	
IPD, alle serotyper Observational studies Broome method	Study population 9021 VT-IPD (cases) 3096 nonVT-IPD (control)		OR 0.68 (0.62 to 0.74)	12 117 (7 studies)	⊕⊕○○ LOW ²	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Samlet resultat baserer seg på to studier. I² er 56 %, p-verdi 0.13 og Tau verdi på 0.22 tyder på moderate heterogenitet. Vi fant det ikke tilstrekkelig til å nedgradere for konsistens på tvers av enkeltstudiene.
2. En studie inkluderte flere aldergrupper da det var umulig å ekstrahere data for de over 65 og 75 år. De syv studienes resultater var konsistente på tvers av enkeltstudier og vi fant det ikke tilstrekkelig til å nedgradere.

Tabell 8: GRADE-vurderinger for PPKV23 sammenliknet med ingen vaksine mot pneumokk lungebetennelse (alle serotyper)

GRADE profil for PPV23 pneumokk pnemonier (basert på (11))

Setting: Sykehus

Intervention: Pnemokkkvaksine PPV23

Comparison: Kontroll (ingen vaksine)

Patient or population: Friske eldre

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Kontroll	Risk with PPV23				
Pneumococcal pneumonia RCT	Study population		OR 0.36 (0.2 to 0.65)	1 602 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
	52 per 1000	19 per 1000 (10 to 34)				
Pneumococcal pneumonia Observational studies Cohort studies	Study population		OR 0.76 (0.35 to 1.64)	1 822 443 ² (2 studies)	⊕⊕○○ LOW	
	4 per 1000	3 per 1000 (2 to 7)				
Pneumococcal pneumonia Observational studies Case-control studies	Study population		OR 0.53 (0.28 to 1.01)	3 296 (3 studies)	⊕○○○ VERY LOW ³	
	700 cases	1136 control				
Pneumococcal pneumonia Observational studies Test negative design	Study population		OR 0.69 (0.55 to 0.86)	4 169 (2 studies)	⊕⊕○○ LOW ⁴	
	1 002 with pneumococcal pneumonia (cases), 3 167 with pneumonia of other etiology					

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Vi har nedgradert tiltroen til effekstimetet på grunn av en indirekte effekt. Det samlet resultat baserer seg på to studier, men i hovedsak baserer det seg på en studie som er en populasjonstudie fra Japan hvor deltagerne i studien var eldre på et sykehjem med ca 20 ganger høyere insidens enn samfunnet for øvrig.
2. Referer til personår.
3. Vi nedgarderte tilliten til effekstimetet da det var høy heterogenitet mellom studiene og det er ikke konsistens på tvers av enkeltstudiene.
4. En studie selekterte deltagerne fra en prospektiv kohort studie. Det er ingen grunn til å tro at det påvirker resultatene.

Tabell 9: Utfall GRADE-vurderinger for PKV13 sammenliknet med ingen vaksine mot IPD og pneumokokk lungebetennelse (alle serotyper og vaksineserotyper) (fra (12))

Study characteristics, CAPITA	Community-Acquired Immunization Trial in Adults				
Region, country	The Netherlands				
Design	Parallel-group, double blind, randomized, placebo-controlled trial				
Study period	2008-2013, enrollment 2008-2010				
Population	Adults ≥ 65 years with no previous pneumococcal vaccination, no immunosuppression or immunodeficiency, no known hypersensitivity to vaccination and not living in nursing homes or other long-term care facilities. Included 84 496 participants, mean age 72.8, \pm 5.7 years				
Intervention	PCV13				
Comparator	Placebo				
Outcome	Primary and secondary outcomes: First episode of VT-CAP, NI NB VT-CAP and VT-IPD Post-hoc analyses on pre-specified exploratory outcomes				
Primary and secondary outcomes	Per protocol (PP)		modified Intention To Treat (mITT)		Author, year
	vacc/non-vacc	VE % (95% CI)	vacc/non-vacc	VE % (95% CI)	
Or first episode of disease					
Any IPD	27/56	52 (22 to 71)	34/66	49 (21 to 67)	Bonten et al., 2015
VT-IPD	7/28	75 (41 to 91)	8/33	76 (47 to 90)	
All cause CAP ^I	-	-	747/787 ^I	5 (-5 to 14)	
PnCAP	100/144	31 (10 to 47)	135/174	22 (2 to 39)	
VT-CAP	49/90	46 (22 to 63)	66/106	38 (14 to 55)	
NI NB CAP	66/87	24 (-6 to 46)	90/109	17 (-10 to 38)	
NI NB VT-CAP	33/60	45 (14 to 65)	43/73	41 (13 to 61)	
For any episode of disease					
VT-CAP	53/92	42 (18 to 60)	70/112	38 (15 to 54)	Bonten et al., 2015
Post-hoc analyses (pre-specified, exploratory outcomes)					
Clinical PnCAP (all episodes) ^{II}	-	-	1375/1495	8 (1 to 15)	Gessner et al., 2018
Culture confirmed PnCAP ^{III}	20/41	51 (15 to 73)	24/48	50 (17 to 71)	Webber et al., 2017
Culture confirmed VT-CAP ^{III}	5/20	75 (31 to 93)	5/23	74 (34 to 91)	
Culture confirmed nonVT-CAP ^{III}	50/53	6 (-42 to 37)	60/67	-3 (-46 to 28)	

mITT: modified intention to treat analysis (all confirmed IPD, including subjects who became immunodeficient or immunosuppressed before disease onset); VE: vaccine efficacy; CAP: community acquired pneumonia; Pn: pneumococcal; VT: vaccine serotypes; nonVT: non-vaccine serotypes; NI: non-invasive; NB: non-bacteremic

^I CAP cases met both clinical and radiological protocol-specified criteria

^{II} Clinical PnCAP: a subset of suspected CAP for patients with at least two of seven symptoms. The outcome was included as a pre-requisite for adjudicated CAP

^{III} First episodes of culture confirmed pneumococcal disease

Alle utfallene for PKV13 ble vurdert ved GRADE til å ha høy tillit til effektestimatene (tabell 9), og alle effektestimatene baserer seg på en stor studie (16). Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Sikkerhet

Tre Health Technology Assessments (HTA) har sett på sikkerhet av vaksinasjon med PPV23 og PKV13 til eldre, en tysk HTA (18), en Belgisk HTA (19) og en fra HTA fra USA(20). Sikkerhetsdata fra studier av PPV23 og PKV13 til eldre har ikke vist noen sammenhenger mellom vaksine og alvorlige hendelser. En stor amerikansk gjennomgang konkluderte med ingen økt risiko for kardiovaskulær eller cerebrovaskulære hendelser hos vaksinerte voksne i alderen 65 år og eldre (20). For de ulike risikogrupperne finnes det lite sikkerhetsdata fra kliniske studier, men vaksinene er allerede i bruk i stort omfang som også må tas med i betraktningen, da de fleste vestlige land som har vaksinasjon av eldre med pneumokokkvaksine og har god overvåkning. PKV13 brukes allerede i barnevaksinasjonsprogrammet og er gitt i over 600 millioner doser globalt, og PPV23 anbefales til risikogrupper og eldre, og er gitt i over 175 millioner doser globalt. I Norge er det hos eldre over 65 år registret totalt 56 meldinger om bivirkning av pneumokokkvaksiner (2019-2022), hvor kun 8 er registret som alvorlige meldinger (tall fra Legemiddelverket). Siden 2019 er det gitt over 230 000 doser pneumokokkvaksiner til målgruppen over 65 år. Både PPV23 og PKV13 regnes for å være sikre vaksiner.

Noen forbigående reaksjon kan forekomme:

- Lokale og systemiske reaksjoner forekommer etter vaksinasjon med både PKV13 og PPV23
- Muskelsmerter forekommer hyppigere etter PPV23 enn PKV13, mens andre reaksjoner har sammenlignbar hyppighet
- Eldre (> 65 år) har færre lokale og systemiske reaksjoner enn yngre
- Revaksinasjon etter mindre enn 5 år er assosiert med økt hyppighet av lokale reaksjoner enn etter første vaksinasjon. Revaksinasjon etter mer enn 5 år er tolerabelt, og ytterligere revaksinasjon ser ikke ut til å gi økt hyppighet av lokale reaksjoner

Invasiv pneumokokksykdom er meldingspliktig til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Fortsatt registrering trengs for å overvåke bruk av pneumokokkvaksinering i fremtiden.

Organisatoriske aspekter

Utredning av vokseenvaksinasjonsprogram i Norge

I 2018 leverte FHI en utredning om vokseenvaksinasjonsprogram som var svar på tildeingsbrev nr. 1 for 2018 fra Helse og Omsorgsdepartementet (21), og i 2021 ba Stortinget regjeringen om å utrede hvordan et vokseenvaksinasjonsprogram kan gjennomføres. Dette arbeidet har dessverre blitt forsinket som følge av pandemien (22).

FHIs utredning av vokseenvaksinasjonsprogram ble sendt HOD 31.10.18. FHI foreslår å etablere et vokseenvaksinasjonsprogram som bl.a. inkluderer:

- Vaksine mot sesonginfluensa
- Vaksine mot pneumokokksykdom
- Grunnvaksinasjon til de som mangler det, inkl. vaksiner til flyktninger og asylsøkere (eksempelvis MMR-vaksinasjon)
- Oppfriskningsvaksinasjon mot difteri, tetanus, kikhoste og polio hvert 10 år.

Rapporten ble sendt inn 2018, før koronapandemien og massevaksinasjon med Covid-19 vaksine. Covid-19 vaksine vil også være en aktuell vaksine til et vokseenvaksinasjonsprogram.

Utredningen foreslår anbefalinger om hvilke vaksiner som er aktuelle for voksne og risikogrupper i et vaksinasjonsprogram, samt hvilke premisser som må ligge til grunn for et vaksinasjonsprogram for voksne, inkludert aktuelle vaksinasjonstilbydere og hvilke regelverksendringer som anses som nødvendige.

FHI anbefalte i 2018 at vaksinasjonsprogrammet for voksne organiseres slik som influensaprogrammet var organisert. Dette innebar i hovedsak at ansvaret følger grunnlaget i smittevernloven og forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram: FHI er ansvarlig for vaksinasjonsprogrammets overordnede drift, anbefalinger, nasjonal informasjon og oppfølging av dekning, sikkerhet og effekt. Kommunehelsetjenesten er ansvarlig for å organisere tilbud om vaksinasjon, informere og følge opp lokalt.

Organiseringen av vaksiner i et program

Kommunene har ansvar for å sørge for et vaksinasjonstilbud til befolkningen (23), og tilbudet skal organiseres slik at man oppnår høyest mulig vaksinasjonsdekning. Utover Barnevaksinasjonsprogrammet står kommunen fritt til å bestemme hvordan tilbudet skal organiseres, herunder hvem som skal være vaksinetilbydere (tabell 10). Kommunen har også ansvar for å informere sine innbyggere om hvor de kan få de anbefalte vaksinene. Hvordan vaksinasjonstilbudet i et voksevakinasjonsprogram bør organiseres og hvor mange tilbydere det er behov for vil variere fra kommune til kommune. Kommunene må ha et koordinerende ansvar for tilbudet, og sørge for tilstrekkelig kapasitet og tilgjengelighet, eventuelt ved å inngå avtaler med private aktører. Etter koronapandemien har kommunene god erfaring i å gi mange vaksiner på kort tid.

Tabell 10. Beskrivelse av kommunale vaksinasjonstilbydere.

Kommunale vaksinasjonstilbydere	Beskrivelse
Helsestasjon	Barnevaksinasjonsprogrammet gjennomføres i sin helhet i helsestasjons- og skolehelsetjenesten. De fleste kommuner valgte å tilby det midlertidige vaksinasjonsprogrammet HPV-vaksine til unge kvinner ved helsestasjon eller helsestasjon for unge.
Helsestasjon for voksne/eldre.	Noen kommuner har etablert helsestasjon for voksne eller eldre. Helsestasjonene driftes av helsepersonell som antas å ha erfaring med vaksiner og vaksinasjon.
Fastleger	Fastlegene er en viktig del av kommunehelsetjenesten. Om lag 80 % av norske kommuner benytter fastlegene til å tilby vaksiner gjennom influensavaksinasjonsprogrammet. Svært mange fikk også oppfriskningsdoser av koronavaksiner hos fastlegen. Litt under 20 % av kommunene valgte å tilby det midlertidige vaksinasjonsprogrammet HPV-vaksine til unge kvinner gjennom fastleger.
Smittevernkontor/ vaksinasjonskontor	En del av landets kommuner valgte å tilby det midlertidige vaksinasjonsprogrammet HPV-vaksine til unge kvinner ved smittevernkontor. Flere kommuner tilbyr influensavaksinasjon ved smittevernkontor. Svært mange kommuner opprettet midlertidige vaksinasjonskontorer/sentre under koronapandemien.
Hjemmesykepleien	Mange kommuner lar hjemmesykepleier tilby influensavaksinasjon og koronavaksiner til brukerne.

Hvilke vaksinasjonstilbydere som benyttes i den enkelte kommune vil variere ut fra kommunens egne ressurser og vaksinasjonstilbydernes tilgjengelighet og kompetanse. Kommunen har ansvar for bestilling av vaksiner til program fra FHI og forskriftsmessig lagring av vaksiner. I hvilken grad det blir nødvendig med økt kapasitet for lagring og oppbevaring av vaksiner vil avhenge av omfanget av et vaksinasjonsprogram. Det vil trolig være nødvendig med økt kapasitet for dette hos de fleste tilbyderne. Under

koronapandemien ble det opprettet egne avtaler med de regionale helseforetakene for å håndtere lagring av vaksiner. Fastleger er avgjørende for å identifisere medisinsk risiko for sine pasienter og dermed behovet for og sikkerhet av vaksinasjon. Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram § 6 annet ledd, åpner for at kommunene kan inngå avtale med private aktører om gjennomføring av vaksineringen (tabell 11). Hvorvidt apotekene kan bli en aktuell avtalepartner for kommunene er et spørsmål som krever en overordnet gjennomgang av lovverk/praksis for hvilke tjenester som kan tilbys i apotek. En forutsetning er at målgruppene får tjenesten til samme betingelser som hos kommunale aktører.

Kommunene må ha et koordinerende ansvar for tilbudet, og sørge for tilstrekkelig kapasitet og tilgjengelighet, eventuelt ved å inngå avtaler med private aktører.

Tabell 11. Beskrivelse av private vaksinasjonstilbydere

Private vaksinasjonstilbydere	Beskrivelse
Apotek	Noen apotek startet i 2017 å tilby influensavaksiner og fra 2018 også vaksiner av øvrige vaksiner (med resept fra lege). Apotekene må inngå avtale med kommunene hvis de skal være en tilbyder av vaksine i vaksinasjonsprogrammet. Farmasøyter har rekvisisjonsrett for influensavaksinen og har midlertidig rekvisisjonsrett for koronavaksine (1.1.22 – 1.7.23). Uten en forskriftsendring kan derfor ikke apotek være en helt selvstendig part, selv om de inngår en avtale med kommunen.
Vaksinasjons-klinikker	Vaksinasjonsklinikker tilbyr i stor grad reisevaksinasjon, og vaksiner som oppfriskningsdoser, kombinasjonsvaksine mot Hepatitt A og B, influensavaksine og vaksine mot skogflått-encefalitt. Noen av landets kommuner valgte å tilby koronavaksiner som ikke var i vaksinasjonsprogrammet samt det midlertidige vaksinasjonsprogrammet HPV-vaksine til unge kvinner ved lokale vaksinasjonsklinikker. Vaksinasjonsklinikker må inngå avtale med kommunene hvis de skal være en tilbyder av vaksinasjonsprogrammet.
Bedrifts-helsetjenesten	Bedriftshelsetjenesten tilbyr hovedsakelig yrkes- og reisevaksinasjon som inkluderer oppfriskningsvaksinasjon, kombinasjonsvaksine mot Hepatitt A og B, influensavaksine og vaksinasjon mot skogflått-encefalitt. Bedriftshelsetjenesten må inngå avtale med kommunene hvis de skal være en tilbyder av vaksinasjonsprogrammet.

FHI anbefaler at kommunene kan organisere vaksinasjonen slik de finner det mest hensiktsmessig for å oppnå høyest mulig vaksinasjonsdekning.

Nedenfor følger momenter fra vår tilbakemelding til HOD i 2018 som kan ha innvirkning på organisering av vaksinasjonstilbudet.

Det er kommunens ansvar å sikre at de aktører de inngår avtale med i et vaksinasjonsprogram har anledning til å tilby denne type helsetjenester og at den faglige standarden er forsvarlig og innenfor regelverket. Avtalene bør kunne bidra til å øke vaksinasjonsdekningen blant risikogrupperne som helhet og fremme prinsippet om likhet i helse. Kommunene har også ansvar for å holde oversikt over den praktiske gjennomføringen, dekningsgraden og kvaliteten på tilbudet i sin kommune. Dette er enklere med få og homogene tilbydere. Utfordringen er at det kan resultere i liten fleksibilitet eller redusert tilgjengelighet for noen målgrupper. En utvidelse av eksisterende vaksinasjonsarbeid kan kreve økt bemanning, trolig mer fleksible åpningstider, mer lagerplass og noen steder større lokaler. Flere ulike tilbydere vil trolig være nødvendig i større kommuner.

Beskrevet i vår tilbakemelding til HOD gjennomførte FHI i samarbeid med Respons Analyse en spørreundersøkelse i befolkningen i september 2018. Formålet var å avdekke hvilke preferanser befolkningen har når det gjelder vaksinasjonstilbydere. De fleste som er 65 år eller eldre svarte at de ønsker å ta vaksiner hos fastlege (77 %) eller på helsestasjon (23 %). Hos de yngre aldersgruppene var foretrukket vaksinasjonssted i større grad helsestasjonen. Fastlege er den foretrukne vaksinasjonstilbyderen for alle aldersgrupper i den voksne del av befolkningen.

Helseøkonomisk evaluering

METODE

Generelt

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Det overordnede målet med helseøkonomisk evaluering er mest helse av de ressursene vi har tilgjengelig. Dette gjøres som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell. En modellbasert helseøkonomisk analyse er spesielt relevant når et helsetiltak er mer effektivt og samtidig mer kostbart sammenlignet med andre relevante intervensjoner, eller dagens praksis.

Økonomiske vurderinger av helsetjenester undersøker et helsetiltak og undersøker forholdet mellom gevinster for pasienter og samfunn med hensyn på ressursbruken. Hensikten med analysene er å finne ut hva som er den rimeligste måten å oppnå resultater på for et gitt tiltak, samt gi et grunnlag for offentlig debatt og politiske beslutninger på tvers av pasientgrupper, mellom ulike helsetiltak.

Nye tiltak i helsetjenesten i Norge bør vurderes ut fra tre prioriteringskriterier (24):

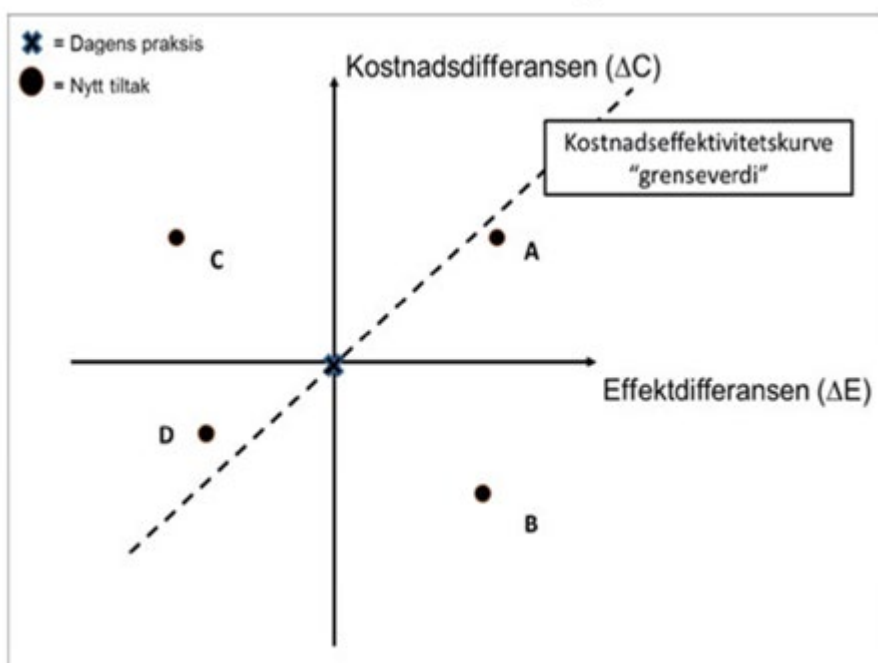
- nyttekriteriet
- ressurskriteriet
- alvorlighetskriteriet

De samme tre prioriteringskriteriene ble også besluttet at skulle brukes i helse og omsorgstjenesten (25). I tråd med dagens praksis beregnes en kostnad-effektbrøk som vurderer tiltaket opp mot alternativkostnaden. I helsetjenesten er det ønskelig at et tiltaks nytte er beskrevet gjennom dets bidrag til å gi mottakerne av tjenestene flere gode leveår. Nyten bør baseres seg på systematisert kunnskap om tiltakets effekt og tilhørende nytte bør ligge til grunn for beslutninger.

Begrepet gode leveår er igjen tett knyttet til helsereelatert livskvalitet, noe som også gjenspeiles i at det operasjonaliseres som såkalte kvalitetsjusterte leveår (QALY) per ekstra helseeffekter av det foreslåtte tiltaket, sammenlignet med dagens standardbehandling. Kvalitetsjusterte leveår (QALY) i tråd med dagens praksis brukes som et uttrykk for gode leveår. Resultatene uttrykkes i form av inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker («incremental cost-effectiveness ratios» (ICERs)). Inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker (ICER), betyr ekstrakostnader per ekstra helseeffekter av det foreslåtte tiltaket, sammenlignet med dagens standardbehandling.

ICER er derfor en måleenhet for kostnader:

$$ICER = \frac{\text{Kostnad nytt tiltak} - \text{Kostnad dagens praksis}}{\text{Effekt nytt tiltak} - \text{Effekt dagens praksis}}$$



Figur 10. Kostnadseffektivitetsplan. Dagens praksis er plassert i origo (kryss). Det er 4 områder i dette planet, illustrert ved fire punkter A til D. Hvis det nye tiltaket koster mer og er mer effektivt, vil det plassere seg i A og en vil utarbeide en kostnadseffektivitetsratio (ICER). For B området er det nye tiltaket en dominerende strategi (koster mindre og er mer effektivt; gjerne beskrevet som en dominant strategi), i C området blir det nye tiltaket dominert av beste praksis (koster mer og er mindre effektivt), mens en situasjon som i D området, vil det nye tiltaket være mindre kostbart, men også mindre effektivt.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighet skal kvantifiseres gjennom å måle absolutt prognosetap (APT), altså hvor mange gode leveår som tapes ved fravær av den behandling som vurderes (det vil si med dagens standardbehandling). Absolutt prognosetap angis således ved tapte QALYs. Ved høy alvorlighet har Magnussen-utvalget antydnet at det skal aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (26). Nytekriteriet og alvorlighetskriteriet er gitt en beskrivelse til bruk på klinisk nivå og en kvantitativ form til bruk i metodevurderinger på gruppenivå. Legemiddelverket og FHI benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgrad på gruppenivå for relevant pasientpopulasjon.

Meld. St. 34 (2015 – 2016) (26) legger, i tråd med Norheim-utvalgets forslag, gode leveår til grunn som en slik måleenhet for nytte på gruppenivå. På samme måte som for

nyttekriteriet legges det til grunn at alvorlighet operasjonaliseres gjennom begrepet tap av gode leveår (absolutt prognosetap).

Et godt leveår tilsvarer et leveår med god helse. Begrepet fanger dermed opp både endringer i levetid og endringer i helserelatert livskvalitet. Gode leveår målt ved kvalitetsjusterte leveår (QALY) brukes i dag for å beskrive nytte i vurderinger om innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Det er også tenkt at systemet for vurderinger av vaksiner i offentlig regi skal bruke QALY.

Resultatet fra en kostnadseffektivitetsanalyse, uttrykt ved kostnad per ekstra effekt, kan gi informasjon til beslutningstakere om intervensjonen bør tas i bruk eller ikke. Helseeffekt av tiltaket kan måles på ulike måter: vunnet levetid, unngåtte komplikasjoner, unngåtte tilfeller av sykdom eller andre sykdomsspesifikke mål.

En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenliknende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Den vurderte intervensjonen sammenlikner man som regel med dagens praksis. Analysen som beregner kostnaden per inkrementelle helseeffekt kaller vi for en kostnadseffektivitetsanalyse.

Når effektdokumentasjonen tyder på at den nye intervensjonen har en bedre effekt og samtidig er mer kostbar enn dagens praksis, bør man vurdere om de eventuelle inkrementelle kostnader ved å innføre tiltaket står i et rimelig forhold til helsegevinsten.

Folkehelseinstituttet har nylig publisert (27) en helseøkonomisk studie om kostnadseffektiviteten av pneumokokkvaksine til eldre. Fremgangsmåten og metode er beskrevet i detalj i artikkelen. To hypotetiske kohorter; personer 65 år eller personer 75 år ble fulgt i fem år. Resultatene er basert på en beslutningstremodell, som var utviklet av Folkehelsemyndighetene i Sverige (28;29), der en estimert kostnadseffektivitet av henholdsvis vaksinasjon med PPV23 og PKV13 sammenlignet med dagens ikke-vaksinasjonsstrategi.

Den helseøkonomiske modellen er en enkel statistisk beslutningstremodell, hvor individer beveger seg mellom ulike helsetilstander og behandlinger (28;29). Av befolkningen som kommer inn i modellen blir en andel vaksinert, som tilsvarer vaksinasjonsdekningsgraden, mens noen forblir uvaksinerte. Så er det tre helsetilstander som individet kan overføres til, invasiv pneumokokksykdom (IPD), pneumokokk lungebetennelse og frisk. Personer som havner i tilstanden IPD blir innlagt på sykehus, mens individer som ender opp med pneumokokk lungebetennelse enten er innlagt på sykehus eller tatt hånd om hjemme. Etter behandling ender alle individer opp i tilstanden frisk eller pneumokokkrelatert død.

I modellen følges kohorten over en tidshorisont på 5 år, med en tidssyklus på ett år. Valget av relativt kort tidshorisont er basert på usikkerheten i utviklingen av epidemiologien til pneumokokkserotyper. Endringer av pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonprogrammet ved nye konjugatvaksiner med flere serotyper kan påvirke epidemiologien i hele befolkningen. Når serotypene inngår i en vaksine synker den i samfunnet, og da kan andre serotyper bli mer vanlige, såkalt serotypeerstatning. Det er

vanskelig å vurdere i hvilken grad vaksinasjon med PKV13 vil gi ytterligere flokkbeskyttelse hos eldre ved en eventuell innføring av konjugatvaksine i et voksent vaksinasjonsprogram. Effektene av en eventuell flokkbeskyttelse er ikke tatt inn i den helseøkonomiske vurderingen. Kostnader og effekter er diskontert med fire prosent årlig, i henhold til anbefalinger fra Legemiddelverket (30).

Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for estimering av budsjettkonsekvenser i hurtig metodevurdering av vaksiner (31) henviser til Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering (30) av legemidler. Det anbefales at det gjøres analyser med legemidlenes maksimalpris (maks-AUP). Maksimal utsalgspris fra apotek (AUP) tar utgangspunkt i fastsatt maksimal innkjøpspris (AIP), tillagt maksimal apotekavanse og merverdiavgift. Prisene skal inkludere merverdiavgift (mva) som er tilfellet med maks-AUP (32). Vi forutsetter imidlertid den situasjon som gjør seg gjeldende per nå, at Folkehelseinstituttet er innkjøper og står for forsendelse av vaksiner når de blir tilbudt i vaksinasjonsprogram. Dermed bortfaller apotekavanse. Vi har derfor i kostnad-effekt analysen tatt utgangspunkt i AIP (som oppgis eksklusiv mva), men i budsjettberegningssmodellen tillegger vi mva (AIP+mva).

RESULTATER

Standardanalyse — inkrementelle kostnad-effekt-estimer

Kostnadene og helsegevinstene (målt i kvalitetsjusterte leveår oppnådd (QALY)) ble sammenlignet i to hypotetiske kohorter; personer 65 år, eller personer 75 år. Studien presenterer resultatene av kost-nytte-analyser av å inkludere PPV23 eller PKV13 mot invasiv pneumokokksykdom og pneumokokk-pneumoni i et norsk voksendvaksinasjonsprogram (27). Vaksinedekning ble antatt å være 75 % i disse aldersgruppene. Resultatene ble presentert fra et helsetjenesteperspektiv og konklusjoner ble gjort med hensyn på antatt terskelverdi for kostnadseffektive intervensjoner i Norge som ligger i spennet mellom NOK 275 000 til 825 000 avhengig av alvorlighet (24). Ved den høyeste betalingsvilligheten forutsetter det alvorlig sykdom i henhold til prioriteringsmeldingen. For forebyggende helsetiltak er dette noe mer utfordrende å regne på, siden ikke alle som får vaksiner ville ha fått alvorlig utfall. Beregning av prognosetap ved forebygging skal gjøres for en pasient som får sykdommen det forebygges mot, ikke for en person som får det forebyggende tiltaket (24). Hvis en i dette tilfellet ser på IPD som er sepsis og meningitt etter pneumokokksykdom er det høy alvorlighet (10-15 % dødelighetsrate, figur 6). Vi anser derfor at terskelverdien for alvorlig sykdom for pneumokokkvaksine vil være NOK 825 000.

Norske 30-dagers dødelighetsdata etter IPD-diagnose ble hentet fra MSIS og Statistisk sentralbyrå i kombinasjon. Det er variasjon over tid i norske dødelighetsdataene. Vi valgte å bruke gjennomsnittsestimater i aldersgruppene 65-74 år (fra 2015-2017) da det er mer representativt enn å bruke anslag fra ett årskull. 10 % ble brukt i analysen for både 65-års- og 75-årskullene.

Kohortstørrelse er 31 925 for 75 åringer i 2015 (hentet fra SSB). Med utgangspunkt i disse antagelsene og forutsetningene som er beskrevet i artikkelen (27), tydet resultatene på at det er stor sannsynlighet for at vaksiner med PPV23 vil være kostnadseffektivt sett fra et helsetjenesteperspektiv i 75 årskullet, da ICER (9 467 kr per vunnet QALY) er lav og faller under den nedre ende av den akseptable kostnadseffektivitets terskelen som finnes i Norge (tabell 12).

Kohortstørrelse er 55 614 for 65 åringer i 2015 hentet fra SSB. Det er stor sannsynlighet for at vaksiner med PPV23 vil være kostnadseffektivt sett fra et helsetjenesteperspektiv i 65 årskullet, da ICER (780 206 kr per vunnet QALY) faller innenfor den akseptable kostnadseffektivitetsterskelen som finnes i Norge for alvorlig sykdom. Det er en rekke faktorer å ta hensyn til når man tolker resultatene, og usikkerheten i de ulike parameterne kan påvirke resultatene.

Tabell 12: Forventede totale kostnader og effekter for PPV23 ved de to alternative kohortene med AIP uten rabatt med 75 % vaksinasjonsdekning.

Intervensjon	Behandlingskostnader uten vaksine (NOK)	Kostnader vaksine (NOK)	Behandlingskostnader med vaksine (NOK)	Inkrementelle kostnader (NOK)	Effekt (QALY)	ICER (kostnad per QALY)
PPV23, 75-åringer	87 761 248	17 396 092	68 619 246	146 579	15,48	NOK 9 467
PPV23, 65-åringer	103 418 206	30 304 347	84 918 692	12 412 345	15,91	NOK 780 206

Ved endring av vaksinasjonsdekningen fra 75 % til 50 % for den 65-årige kohorten vil dette gi en innvirkning ICER (NOK 780 206) i base-case versus NOK 1 736 657/EUR 176 849.

PPV23-vaksinasjon vil føre til en total nedgang i antall IPD-tilfeller med 30 % og en nedgang på 19 % for lungebetennelse tilfellene blant 65-åringene. Blant den 75 år gamle kohorten vil IPD-tilfellene bli redusert med 30 % mens lungebetennelse tilfellene vil reduseres med 15 %.

Analyser med PKV13

PKV13 vil være kostnadseffektivt sett fra et helsetjenesteperspektiv hos personer over 75 år (ICER på NOK 436 412 per vunnet QALY). Endringen er basert på at PKV13 vaksinen er mer kostbar og har andre vaksineeffekt-estimer enn PPV23. Hos personer over 65 år, vil vaksinerings med PKV13 ikke ansees som kostnadseffektivt med en ICER på NOK 1 504 034 per vunnet QALY.

Sensitivitetsanalyser

Vaksinedekning

En endret vaksinasjonsdekning vil endre kostnadseffektiviteten i analysene. I våre analyser om vaksinasjon mot pneumokokksykdom antar vi en vaksinedekning på 75 %. Ved en lavere vaksinedekning, på 50 %, vil dette gi en innvirkning på kostnadseffektiviteten (tabell 13). Når vaksinedekningen blir lavere, vil det bli flere pneumokokktilfeller og de totale behandlingkostnadene blir større.

Ved endring av vaksinasjonsdekningen fra 75 % til 50 % for den 75-årige kohorten vil dette gi en innvirkning på ICER fra NOK 9 467 ved PPK23 vaksinen til NOK 596 365. Tilsvarende ved endring av vaksinasjonsdekningen 75 % til 50 % for den 65-årige kohorten vil dette gi en innvirkning på ICER fra NOK 780 206 ved PPK23 vaksinen til NOK 1 736 657. En endring av vaksinasjonsdekningen fra 75 % til 50 % vil påvirke ICER for

65-årskullet til NOK 2 800 795 for PKV13 vaksinen og for 75-åringskohorten vil det resultere i en kostnad per oppnådd QALY på NOK 1 220 815.

Tabell 13: Sensitivitetsanalyse med resultat av lavere dekningsdekning (50 %) på vaksинens kostnadseffektivitetsratioer for alderskohortene.

Intervensjon	Vaksinedekning	ICER
PPV23, 75- åringer	50 %	NOK 596 365
PPV23, 65- åringer	50 %	NOK 1 736 657
PKV13, 75- åringer	50 %	NOK 1 220 815
PKV13, 65- åringer	50 %	NOK 2 800 795

Rabaterte vaksiner

Det er ingen sikker kostnadseffektivitetsterskel i Norge, men ved å innføre et vaksinasjonsprogram mot pneumokokksykdom for 65-åringer i Norge vil den trolig falle godt under den nedre enden av den akseptable kostnadseffektivitetsterskelen som finnes i Norge, da det antas at det ved et program vil bli mulighet for å få rabatterte vaksiner (tabell 14).

En rabatt på 25 % vil resultere i en kostnadsbesparende strategi (dominant - det vil si at vaksinasjon er både bedre for helsetjenesten og kostnadsbesparende sammenlignet med ingen vaksinasjon) for 75-åringen for PPV23, mens strategien vil falle innenfor de akseptable områdene for 65-åringene hvis vi antar den høyeste kostnadseffektivitetsterskelen som finnes i Norge (tabell 14). En rabatt på 75 % vil imidlertid resultere i en dominerende strategi for 75-åringen ved PKV13, mens strategien vil falle innenfor de akseptable områdene for 65-åringen dersom en rabatt på 75 % ble brukt (se tabell 14).

Tabell 14: Sensitivitetsanalyse med resultater av rabatter på vaksинens kostnader og kostnadseffektivitetsratioer for de to alderskohortene.

Intervensjon	Rabatt på vaksine	ICER
PPV23, 75- åringer	25 %	Dominant
	50 %	Dominant
	75 %	Dominant
PPV23, 65- åringer	25 %	NOK 622 556
	50 %	NOK 464 881
	75 %	NOK 307 232
PKV13, 75- åringer	25 %	NOK 236 688
	50 %	NOK 36 948
	75 %	Dominant
PKV13, 65- åringer	25 %	NOK 1 165 428
	50 %	NOK 826 795
	75 %	NOK 488 189

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. Budsjettvirkninger for helsetjenesten i et nasjonalt perspektiv ønskes belyst. Anbefalt tidshorisont for legemidler er fem år (30). For andre produkter vil tidshorisonten variere avhengig av produktets økonomiske levetid eller avskrivningstid.

Der er tatt utgangspunkt i kostnad-effekt analysen hvor et årskull følges i 5 år. Budsjettberegningsmodellen inkluderer også andre prisforutsetninger og rabatterte priser som vises i vedlegg 2. I henhold til Legemiddelverkets retningslinje for helseøkonomisk evalueringer viser vi en 5 års horisont på de budsjettmessige konsekvensene av vaksinasjon (30). Vi viser budsjettkonsekvenser av å vaksinere ett årskull første år.

De årlige budsjettmessige konsekvensene ved å vaksinere et årskull av eldre på 75 år eller 65 år (basert på tall fra Statistisk sentralbyrå, 2021, se vedlegg) med en vaksinedekning på 75 % og ved vaksinepris AIP+mva for henholdsvis PPV23 og PPV13 er vist i tabell 15 og ligger på fra 29 millioner kroner PPV23 til 75-årig kohort til 51 millioner kroner for PKV13 til 65-årig kohort. Prisen inkluderer administrasjon av vaksinen (se vedlegg 1).

Tabell 15. Budsjettkonsekvenser for pnemokokkvaksine til 65- og 75- åringer i kroner for hver av vaksinene per år. Ett årskull følges over fem år.

Intervensjon	Alder	Vaksinepris AIP+mva	Vaksinepris 25 % rabatt AIP+mva	Vaksinepris 50 % rabatt AIP+mva	Vaksinepris 75 % rabatt AIP+mva
PPV23	75 år	28 714 347	27 246 848	24 265 097	21 283 347
PPV23	65 år	36 187 366	32 870 113	29 552 860	26 235 606
PKV13	75 år	40 665 592	35 074 593	29 483 594	23 892 595
PKV13	65 år	51 416 888	44 292 254	37 167 621	30 042 987

Hvis alle over 65 eller 75 år skal vaksineres må en ta høyde for en innhentingsvaksinasjon (catch-up-vaksinasjon) som vil gi økte utgifter. Se tabell 2 for hvor mange over 65 år som allerede har tatt vaksine fra 2019 til 2022. Som beskrevet i introduksjonen antar vi at eldre som får PPV23 vaksinen må revaksineres etter 6-10 år (1). Dette er ikke tatt med i vår analyse av budsjettkonsekvenser. Dette fordi vi antar at det innen 5 år er kommet bedre dokumentasjon av effekt og sikkerhet hos eldre på nye pneumokokkvaksiner, disse må vurderes på nytt og samlet i et lengre perspektiv. Når en vaksine blir innført i et vaksinasjonsprogram er ikke det ensbetydende med at staten dekker hele beløpet for vaksinen og administrering av vaksinen.

Etiske vurderinger

Alle de inkluderte studiene var evaluert og godkjent av de respektives lands etiske komitéer. Ingen egne etiske eller juridiske vurderinger ble gjort i denne metodevurderingen.

Det er syv vaksineforebyggende infeksjoner som fortsatt er en utfordring for voksne i den vestlige verden ifølge Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Combined Immunization Schedule Work Group (33). Disse infeksjoner gir høy sykkelighet og dødelighet knyttet til den enkelte person, og er infeksjonene som er forårsaket av influensaviruset, Varicella Zoster, Human Papillomavirus, Pneumokokk (*Streptococcus pneumoniae*), hepatitt B-virus (HBV), meningokokker (*Neisseria meningitidis*), *Haemophilus influenzae* type b og Covid-19.

De fleste lungebetennelser (pneumonier) skyldes pneumokokker, og ved lungebetennelser vil en i stor utstrekning bruke antibiotika. I en del land er mange pneumokokkstammer resistente mot penicillin, og da må man bruke andre typer antibiotika. Foreløpig kan vi regne med at pneumokokker her i landet er penicillinfølsomme, men det er en viss risiko for at problemet også skal spre seg til Norge. Det at alvorlig pneumokokk-infeksjon kan forebygges med vaksine, vil derfor også bidra til å hindre utvikling av antibiotika resistens.

Kostnadene ved pneumokokk lungebetennelse er vist å være rundt 4,9 milliarder dollar årlig i USA, hvis en også tar hensyn til antimikrobiell resistens vil kostnadene øke med ytterligere 324 millioner dollar årlig (34).

Folkehelseinstituttet vurderer at en innføring av pneumokokk-vaksinasjon i et voksenprogram er holdbart i et medisinsk og samfunnsmessig perspektiv. Nyttene av pneumokokkvaksine oppveier klart risikoen og det er nok vitenskapelig støtte for at vaksinene er trygge. Et viktig argument for et vaksinasjonsprogram er muligheten for å gi sårbare personer beskyttelse mot alvorlig sykdom som kan føre til død eller varige men. Om tilbudet inngikk i et vaksinasjonsprogram vil det være likt over hele landet med tanke på kostnader (både for vaksinen og setting av vaksinen) for den enkelte. Det er også stor sannsynlighet for at et voksevakinasjonsprogram vil føre til høyere vaksinasjonsdekning enn nåværende praksis da det vil gi en betydelig bedre mulighet for å identifisere de uvaksinerte og dermed en påfølgende oppfølging hos eldre som ikke er vaksinert.

Diskusjon

Hovedfunn og diskusjon av vaksinenes effekt og sikkerhet

Hovedfunnene fra den systematiske oppsummeringen

Totalt er 32 publikasjoner inkludert i de systematiske oversiktene som metodevurderingen baserer seg på (11-13); 22 publikasjoner om PPV23 vaksineeffekt, ni publikasjoner om PKV13 vaksineeffekt og én publikasjon som rapporterer både PPV23- og PKV13 vaksineeffekt. Ingen studie sammenlignet effektiviteten av PPV23 og PKV13 mot hverandre. En stor studie av høy kvalitet med generelt friske eldre viser en vaksineeffekt (VE) på 75 % av PKV13 mot vaksinespesifikke serotyper og en VE 31% ved alle vaksinetyper.

Vaksineeffekten av PPV23 er basert på studier av moderat kvalitet og flere observasjonsstudier. Forskjeller i populasjoner, studiedesign og tid siden vaksinasjon gjør det vanskelig å oppsummere et enkelt tall for vaksineeffekt for begge vaksinene.

Vaksineeffektiviteten til PPV23 i forebygging av invasiv pneumokokksykdom ligner på estimatene som har blitt rapportert for vaksineeffekt av PKV13. Vaksineeffekter rapportert på tvers av observasjonsstudier og økologiske studier av overvåkingsdata for den generelle eldre befolkningen var konsistente. PKV13 ser ut til å gi bedre beskyttelse enn PPV23 mot invasiv pneumokokksykdom for serotyper som er felles for PKV13 og PPV23. PPV23 gir en beskyttelsen mot flere serotyper.

PPV23-vaksinasjon vil føre til en total nedgang i antall IPD-tilfeller med 30 % og en nedgang på 19 % for lungebetennelse tilfellene blant 65-åringene. Blant den 75 år gamle kohorten vil IPD-tilfellene bli redusert med 30 % mens lungebetennelse tilfellene vil reduseres med 15 %.

Sammenligning med funn fra andre systematiske oppsummeringer

Vaksineeffektiviteten til PPV23 og PKV13 i forebygging av invasiv pneumokokksykdom var i samsvar med tidligere systematiske oversikter (18). To nye pågående metaanalyser som ser på forebygging av invasiv pneumokokksykdom med pneumokokkvaksiner har publisert abstrakt over sine resultater på IPD og pneumokokkpneumoni (35;36).

Metaanalysen mot invasiv sykdom (36) viser at begge pneumokokkvaksinene er effektive mot vaksinespesifikk IPD. Funn fra observasjonsstudier støttet PKV13 vaksineeffekt mot vaksinespesifikke pneumokokkpneumonier i RCTen (VE 63 % (95 % KI: 31-80)) (35). Forskjeller i studiedesignet gjorde at den eksakte størrelsen på PPV23 vaksineeffekten mot pneumokokkpneumonier og vaksinespesifikke pneumokokkpneumonier var vanskelig å vurdere. I en stor ny oppfølgingsstudie fra California (Kaiser

Permanente) med et robust pediatrik PKV13-immuniseringsprogram, var PKV13-vaksinasjon av voksne i alderen 65 år eller eldre assosiert med betydelige reduksjoner i sykehusinnleggelser for lungebetennelse (37). Vaksineringsprogram av eldre voksne med PKV kan gi bredere folkehelsegevinst mot lungebetennelsesykehusinnleggelser.

Det er begrensede data i litteraturen for vaksinasjonseffekter spesifikt mot aldersgruppen 75 år eller eldre som tidligere har vært uvaksinert mot pneumokokker. Beskyttende effektestimatene for denne aldersgruppen har derfor noe grad av usikkerhet. De fleste studiene som er inkludert i denne oversikten baserer seg på deltagere i studiene som er over 60 år og eldre. I hvor stor grad nye data vil ha betydning for å muliggjøre vitenskapelig bedre funderte estimater og fremtidige justeringer av den helseøkonomiske modellen må diskuteres. Selv om søket er noe gammelt (snart 2 år) er vi ikke kjent med store studier på disse to vaksinene som vil endre resultatene våre. Vaksinene har i mange land vært gitt i vaksinasjonsprogram, og mye kunnskap viser at vaksiner er svært sikre og med få bivirkninger.

PKV15 og PKV20 er nylig godkjente vaksiner til alle over 18 år basert på immunogenisitetsdata. Nye studier forventes spesielt på de nye vaksinene fremover, og det antas at PKV13 i fremtiden ikke vil være tilgjengelig for salg.

Hovedfunn og diskusjon fra den helseøkonomiske evalueringen

Vi har gjennomført helseøkonomiske evalueringer av en innføring av pneumokokkvaksinasjon til 65- eller 75-åringer i et voksevakinasjons-program, sammenlignet med ingen vaksiner. Modellen ser på to utfallsmålene invasiv pneumokokksykdom (IPD) og pneumokokk lungebetennelse. Resultatene fra basisanalysene viser at en introduksjon av vaksiner betyr en kostnad per oppnådd QALY på 9 467 NOK for 75 åringer og en kostnad per oppnådd QALY på 780 206 NOK for 65-åringer gitt vaksinasjon med PPV23. Hvis det i stedet skulle gis vaksinasjon med PKV13 vil det bety en kostnad per oppnådd QALY på 436 412 NOK for 75 årige kohorten, og en kostnad per oppnådd QALY på 1 504 034 NOK for den 65 årige kohorten.

Resultatene er robuste i sensitivitetsanalyser og variablene som påvirker kostnaden per QALY mest er pris på vaksinen – jo lavere pris på vaksiner, jo lavere er kostnaden per QALY. Ved lavere vaksinedekning blir kostanden per QALY høyere. Andelen pneumokokk lungebetennelse som er forårsaket av pneumokokktyper ser ikke ut til å påvirke kostnaden per QALY.

Det er ingen offisiell kostnadseffektivitetsterskel i Norge, men en ICER på mellom NOK 275 000 og NOK 825 000 avhengig av alvorlighet anses for å være kostnadseffektivt. Forutsatt en betalingsvillighet ved alvorlig sykdom er vaksinasjon av 75-årige kohorten å betrakte kostnadseffektive i en norsk setting. Forutsatt ved samme betalingsvillighet er vaksinasjon av 65-årige kohorten å betrakte kostnadseffektive i en norsk setting ved vaksinasjon med PPV23, men ikke med PKV13 med mindre vaksineprisen er betydelig redusert (mer enn 50 % reduksjon). Resultatene av sensitivitetsanalyse illustrerte at prisen på vaksinene hadde stor innvirkning på resultatene, og ved rabatter ble flere av scenariene kostnadsbesparende (dominante).

Ved den høyeste betalingsvilligheten forutsetter det alvorlig sykdom i henhold til prioriteringsmeldingen (24;31). For forebyggende helsetiltak er dette noe mer utfordrende å regne på, siden vaksiner kan ha effekt på andre enn den som mottar vaksine (f eks mindre smitte i samfunnet). Pneumokokkvaksine er et særlig godt eksempel på at det kan være utfordrende å regne på prognosetap, som er forutsetningen for å kategorisere alvorlighet av en sykdom. Legemiddelverkets veileder (31) ønsker å veie alvorlighet til forskjellig tilstander opp mot andre tiltak. Hvis en i dette tilfellet kun ser på IPD som er sepsis og meningitt etter pneumokokksykdom er det høy alvorlighet (10-15 % dødelighetsrate). Men hvis en ser på pneumoni og eventuelt ørebetennelse (Akutt otitis media (AOM)), blir tilstanden mindre alvorlig. Av praktiske årsaker har vi ikke regnet på og tatt hensyn til prognosetap, men anser sykdommen likevel som alvorlig og vi anser at PPV23 er kostnadseffektiv for både 65-åringer og 75-åringer.

Dødelighetstallene som er brukt i den helseøkonomiske modellen er basert på norske gjennomsnittstall for dødelighet på 10 % for både 65 åringer og 75 åringer etter pneumokokksykdom. Data fra Norge viser at det var noe høyere for aldersgruppen ≥ 75 år, 12,4% (95 % KI 10,6 til 14,4) og er høyere enn det vi har lagt inn i den helseøkonomiske analyser. Sensitivitetsanalyser viser at de kun i noen grad påvirker kostnadseffektivitetsratioen (høyere mortalitet gir noe lavere ICER). Den svenske helseøkonomiske vurderingen bruke et høyere dødelighetstall for de over 75 år (29). En ny meta-analyse fra 2021 har sett på sykdomsbyrden av pneumokokksykdom i noen europeiske land (38). Samlet dødelighet uansett alder var 11 % (95 % KI 10 %-12 %), 12 % (95 % KI 10 %-14 %) og 8 % (95 % KI 3%-16%) for henholdsvis Spania, Italia og Portugal. Forskjellene mellom landene var ikke statistisk signifikante. Andre effekter av vaksinasjon mot pneumokokker er også blitt vist. PPV23 har vist å redusere risikoen for noen uønskede kardiovaskulære hendelser, spesielt akutt hjerteinfarkt i den vaksinerte befolkningen, spesielt for individer i alderen ≥ 65 år (20;39).

En forutsetning for denne helseøkonomiske analysen var at serotypespesifikk forekomst av tall for IPD i alderen 65-84 år har vært stabile i Norge i årene 2015-2018, etter at generell vaksinasjon av barn mot pneumokokker ble innført i 2006, og hvor PKV13 ble gitt fra 2011. Om den underliggende norske epidemiologiske situasjonen endres, kan det være nødvendig å justere og oppdatere den helseøkonomiske analysen med nye data. Nye pneumokokkvaksiner er også introdusert på det norske markedet, men foreløpig er det sparsomt med studier på vaksineeffekt hos eldre. Den nye konjugat vaksinen (PKV20) anses i nyere helseøkonomiske analyser å være lik med hensyn på vaksineeffekt som PKV13 (40-42). Nye analyser i Norge bør derfor vurderes for de nye pneumokokkvaksinene når nye studier viser god effekt og sikkerhet hos eldre.

Vår helseøkonomiske analyse har en relativt kort tidshorisont (5 år), fordi det er rimelig å forvente en serotype-erstatning i fremtiden, noe som vil redusere validiteten til resultatene av denne analysen. En lengre tidshorisont vil sannsynligvis gi et gunstigere resultat for universell vaksinasjon av eldre, men vi mener at det for tiden ikke finnes data av tilstrekkelig god kvalitet for en slik analyse. I den helseøkonomiske analysen ble det lagt til grunn en antakelse om en felles middelvei for vaksinasjonseffekt (vaksineeffekt) mot serotypene av *Streptococcus pneumoniae* inkludert i de studerte

vaksinene. Dette er en forenkling fordi vaksineeffekten i virkeligheten er litt forskjellig for forskjellige serotyper; særlig vaksineeffekten mot serotype 3 er redusert sammenlignet med andre serotyper (43). I beregningene så vi bort fra all kryssimmunitet og regnet derfor med $VE=0$ for alle serotyper av *Streptococcus pneumoniae* som ikke er inkludert i vaksinen. Det er imidlertid en viss kryssimmunitet i virkeligheten, men dette er av begrenset klinisk betydning og kan heller ikke beregnes med noen grad av presisjon. Derfor har vi valgt å se bort fra denne effekten.

I vår helseøkonomiske analyse har vi sett på vaksinering av et årskull av gangen, enten 65-årige kohorten eller den 75-årige kohorten. En eventuell opphentingsvaksine til alle over hver av disse to kohortene har vi ikke regnet på, en del av de over 65 er vaksinert de siste årene (tabell 2). Kostnadene for å vaksinere den 75-årige kohorten er sannsynligvis lavere enn antatt, da mange er vaksinert. Vår analyse viser at å vaksinere alle nye 65-åringer er kostnadseffektivt, og at vaksinasjon av denne aldergruppen når langt flere i målgruppen (sammenlignet med 75-årige kohort). Dette vil hindre et større antall dødsfall, sykehusinnleggelses og alvorlig sykdom.

På grunn av de betydelige forskjellene mellom land når det gjelder deres helsevesen og pris på vaksiner, samt diskonteringsrenter og anvendt tidshorisont, er det ikke alltid så enkelt å sammenligne resultater fra kostnadseffektivitetsstudier fra andre land. Våre resultater er midlertid i tråd med andre helseøkonomiske evalueringen av pneumokokkvaksinene fra land vi sammenligner oss med (18;19;28;29). Sverige kom til at det var kostnadseffektivt å vaksinere 75 års kohorten. I Danmark kom de til at det var kostnadseffektivt å vaksinere 65 år og eldre (44), de hadde sett på kostnadene i et samfunnsperspektiv. Den danske kost-nytte vurderingen var laget i samarbeid med produsent av vaksinen.

Det er også viktig å merke seg at ved en lavere vaksinedekning (i scenarioene har vi sett på endringen fra 75 % til 50 % vaksinedekning) hadde dette en negativ innvirkning på den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen som da økte. Organisering av tilbudet må sikre at aktuelle målgrupper får lik tilgang til vaksinasjon og øvrige tiltak for å oppnå og opprettholde en høy vaksinedekning. Ved egenbetaling som nå, er vaksinasjonsdekningen lav, noe vi også kjenner til fra influensavaksinasjons-programmet hvor dekningen går opp hvis vaksinen er gratis. I Danmark var det innen november 2020, mindre enn åtte måneder etter introduksjonen av det universelle aldersbaserte pneumokokkvaksinasjonsprogrammet for personer i alderen 65 år og over, oppnådd en vaksinasjonsdekning i denne aldersgruppen på 59 % (44). Studien understreker viktigheten av å ha kriterier som er enkle for målgruppen, som muligheten for å motta PPSV23-vaksinasjon samtidig med influensavaksinasjon for personer over 65 år, og et økende offentlig fokus på å forebygge luftveissykdommer ved pneumokokkvaksinasjon under koronapandemien. I Danmark oppnådde de vesentlig høyere dekning med full refusjon av kostnadene av vaksinen (og administrering av vaksinen) og enkle alderskriterier enn med en redusert kostnad på vaksine til utvalgte risikogrupper slik de hadde tidligere (44).

Konklusjon

Denne metodevurderingen viser at et universelt PPV23-vaksinasjonsprogram mot pneumokokksykdom for 75-åringer i en norsk setting vil gi helsegevinster til en akseptabel kostnad, noe som gjør dette vaksinasjonsalternativet til en kostnadseffektiv strategi. Et universelt PPV23-vaksinasjonsprogram mot pneumokokksykdom for 65-årskull vil trolig være kostnadseffektivt i en norsk setting, forutsatt en terskelskala mellom NOK 275 000 per QALY og NOK 825 000 pr QALY. Ved et scenario med PKV13-vaksinasjonsprogram vil vaksinasjonsprogram mot pneumokokksykdom kun være kostnadseffektivt i en norsk setting for 75-åringer eller hos 65-åringen ved rabatterte vaksinepriser. Den lave serotypedeckningen gjør PKV13 mindre relevant for bruk til eldre i Norge. Folkehelseinstituttet vurderer at en innføring av pneumokokk-vaksinasjon i et voksenprogram er holdbart i et medisinsk faglig og samfunnsmessig perspektiv. Nyttan av pneumokokkvaksine oppveier klart risikoen og det er nok vitenskapelig støtte for at vaksinene er trygge. Om tilbudet inngikk i et voksevakinasjonsprogram vil tilbudet være likt over hele landet med tanke på kostnader for den enkelte. Vår analyse viser at å vaksinere alle nye 65-åringer er kostnadseffektivt, og at vaksinasjon av denne aldergruppen når mange flere i målgruppen (sammenlignet med 75-årige kohort). Dette vil hindre et større antall dødsfall, sykehusinnleggelses og alvorlig sykdom.

Referanser

1. Vaksineveilederen FHI. Pneumokokkvaksine - veileder for helsepersonell.[cited]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon---veileder-fo/>
2. Winje BA, Vestrheim DF, White RA, Steens A. The Risk of Invasive Pneumococcal Disease Differs between Risk Groups in Norway Following Widespread Use of the 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Children. *Microorganisms* 2021;9(8).
3. Lyngstad TM, Kristoffersen AB, Winje BA, Steens A. Estimation of the incidence of hospitalization for non-invasive pneumococcal pneumonia in the Norwegian population aged 50 years and older. *Epidemiol Infect* 2022;150:1-21.
4. Wyllie AL, Rümke LW, Arp K, Bosch A, Bruin JP, Rots NY, et al. Molecular surveillance on *Streptococcus pneumoniae* carriage in non-elderly adults; little evidence for pneumococcal circulation independent from the reservoir in children. *Sci Rep* 2016;6:34888.
5. Løvlie A, Vestrheim DF, Aaberge IS, Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):29.
6. Smith EL, Wheeler I, Adler H, Ferreira DM, Sá-Leão R, Abdullahi O, et al. Upper airways colonisation of *Streptococcus pneumoniae* in adults aged 60 years and older: A systematic review of prevalence and individual participant data meta-analysis of risk factors. *J Infect* 2020;81(4):540-8.
7. Arguedas A, Trzciński K, O'Brien KL, Ferreira DM, Wyllie AL, Weinberger D, et al. Upper respiratory tract colonization with *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Expert Rev Vaccines* 2020;19(4):353-66.
8. Krone CL, van de Groep K, Trzciński K, Sanders EA, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions. *Lancet Respir Med* 2014;2(2):141-53.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine-preventable diseases under EU surveillance. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/immunisation-vaccines/facts/vaccine-preventable-diseases>
10. ECDC Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA [cited]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>

11. Winje BA, Berild JD, Vestrheim DF, Denison E, Lepp T, Roth A, Valentiner-Branth P, Slotved HC, Storsaeter J. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – a second update of the literature. Norwegian institute of public health. Oslo; 2022. Report No.: ISBN digital: 978-82-8406-053-8.; 2022. Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/efficacy-and-effectiveness-of-pneumococcal-vaccination-in-adults.pdf>
12. Winje BA, Berild JD, Vestrheim DF, Denison E, Lepp T, Roth A, Valentiner-Branth P, Slotved HC, Storsæter J. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – an update of the literature. [Effekt av pneumokokkvaksine hos eldre]. 2019. Report 2019 Oslo: Norwegian Institute of Public Health. Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/efficacy-and-effectiveness-of-pneumococcal-vaccination-in-adults.pdf>
13. Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, et al. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. *Pathogens* 2020;9(4).
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336(7650):924-6.
15. World Health Organization. Considerations for pneumococcal vaccination in older adults. *Weekly epidemiological record* [Internet]. 2021 May 30, 2022; 23(96):[217-28 pp.]. [cited].
16. 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.
17. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine* 2018;36(11):1477-83.
18. 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. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59(12):1623-57.
19. Blommaert A, Hanquet G, Willem L, Theeten H, Thiry N, Bilcke J, Verhaegen J, Beutels P. Use of pneumococcal vaccines in the elderly: an economic evaluation. *Health Technology Assessment (HTA)* Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 274. D/2016/10.273/79. 2016.
20. Gidengil C, Goetz MB, Maglione M, Newberry SJ, Chen P, O'Hollaren K, Qureshi N SK, Ruelaz Maher A, Akinniranye O, Kim TM, Jimoh O, Xenakis L, Kong W,, Xu Z HO, Larkin J, Motala A, Hempel S. Comparative Effectiveness Review No. 244. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00010-I.) AHRQ Publication No. 21-EHC024. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2021. DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER244>. 2021.

21. Aaberge I. Vaksinasjonsprogram for voksne - FHIs utredning og anbefaling. Presentasjon på Vaksiendagene 2022.
<https://www.fhi.no/contentassets/893cc5b588cd464eb7abe2e9df2b556d/vedlegg/presentasjoner-dag-2/12.05---12.20-aaberge-vaksinasjonsprogram-for-voksne.pdf>[cited].
22. Innstilling fra helse- og omsorgskomiteen om representantforslag om et vaksinasjonsprogram for voksne og risikogrupper for å minimere smitte og styrke folkehelsen. 2021. Available from:
<https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Publikasjoner/Innstillinger/Stortinget/2020-2021/inns-202021-211s/?all=true>
23. Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram
<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-10-02-1229>[cited].
24. Åpent og rettferdig – prioriteringer i helsetjenesten. Norges offentlige utredninger 2014: 12[cited]. Available from:
<https://www.regjeringen.no/contentassets/16a0834c9c3e43fab452ae1b6d8cd3f6/no/pdfs/nou201420140012000dddpdfs.pdf>
25. Det viktigste først— Prinsipper for prioritering i den kommunale helse- og omsorgstjenesten og for offentlig finansierte tannhelsetjenester. NOU 2018: 16. <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nou-2018-16/id2622153/sec1>[cited].
26. På ramme alvor. Alvorlighet og prioritering, 2015 (Magnussen-utvalget)
https://www.regjeringen.no/contentassets/d5da48ca5d1a4b128c72fc5daa3b4fd8/paa_ramme_alvor.pdf[cited].
27. Nymark LS, Berild JD, Lyngstad TM, Winje BA, Vestrheim DF, Aaberge I, et al. Cost-utility analysis of the universal pneumococcal vaccination programme for older adults in Norway. Hum Vaccin Immunother 2022;2101333.
28. Hälsoekonomisk utvärdering av pneumokockvaccination som ett särskilt vaccinationsprogram för personer 75 år och äldre. 2021. Folkhälsomyndigheten Sverige. Available from:
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/h/halsoekonomisk-utvardering-av-pneumokockvaccination-som-ett-sarskilt-vaccinationsprogram-for-personer-75-ar-och-aldre/>
29. Wolff E, Storsaeter J, Örtqvist Å, Naucler P, Larsson S, Lepp T, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly in Sweden. Vaccine 2020;38(32):4988-95.
30. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021. Statens legemiddelverk. Available from:
<https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>
31. Dokumentasjonskrav ved hurtig metodevurdering av vaksiner. 2019. Statens legemiddelverk. Available from:
<https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/vaksiner>
32. Håndtering av enhetspriser for legemidler og prinsipper for rutiner for prisinformasjon. Rapport utarbeidet av arbeidsgruppe for enhetspriser, 2017-2018. Utgitt av HELSE NORD RHF, HELSE MIDT-NORGE RHF,

- HELSE VEST RHF og HELSE SØR-ØST RHF. 2018. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Andre%20dokumenter/Rapport-Ha%CC%8Andtering-av-enhetspriser.pdf>
33. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, McNally V, Cineas S, Ault K. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(7):229-33.
 34. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008–2014. *BMC Health Services Research* 2018;18(1):715.
 35. Childs L, Kobayashi M, Farrar JL, Pilishvili T. The Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines against Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;8(Supplement_1):S130-S1.
 36. Farrar JL, Kobayashi M, Childs L, Pilishvili T. Systematic Review and Meta-Analysis of Pneumococcal Vaccine Effectiveness against Invasive Pneumococcal Disease among Adults. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;8(Supplement_1):S134-S5.
 37. Hsiao A, Hansen J, Timbol J, Lewis N, Isturiz R, Alexander-Parrish R, et al. Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Hospitalizations for All-Cause Pneumonia Among Older US Adults Who Were Vaccinated and Not Vaccinated With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA Netw Open* 2022;5(3):e221111.
 38. Navarro-Torné A, Montuori EA, Kossyvaki V, Méndez C. Burden of pneumococcal disease among adults in Southern Europe (Spain, Portugal, Italy, and Greece): a systematic review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2021;17(10):3670-86.
 39. Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;99:204-13.
 40. Mugwagwa T, Averin A, Atwood M, Sato R, Vyse A, Campling J, et al. Public health and budgetary impact of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults in England. *Expert Review of Vaccines* 2022;21(9):1331-41.
 41. TLV. Apexxnar (20-valent pneumokockvaccin). Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. 2022. Available from: https://www.tlv.se/download/18.23f886f9182e8fb868e3a025/1662123678934/bes220825_apexxnar_underlag.pdf
 42. Olsen J, Schnack H, Skovdal M, Vietri J, Mikkelsen MB, Poulsen PB. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23. *J Med Econ* 2022;25(1):1240-54.
 43. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(3):313-21.
 44. Birck AM, Nordin Christensen L, Pedersen MH, Olsen J, Johnson KD, Bencina G, et al. Health economic evaluation of introducing a PPSV23-

based vaccination programme to adults aged 65 and above, and an extension to the 60-64 age group in Denmark. *Expert Rev Vaccines* 2021;20(10):1327-37.

Vedlegg

Vedlegg 1. Budsjettkonsekvenser

Tabell A1. Inputdata for 65 år kohort og vaksinepriser.

Beskrivelse	Input	Kilde
Antal personer (n) i en kohorte, 2021 tall	44131	Statistisk sentralbyrå, 2021 + antagelse om 75% dekning
Vaksinering (Fastlege gebyr*2+injeksjonsgebyr)	kr 486,00	Normaltariff for avtalespesialister, 2021-2022
PKV13 vaksinepris AUP (inkl. mva)	kr 698,20	Legemiddelsøk, Statens legemiddelverk, April 2022
PVV23 vaksinepris AUP (inkl. mva)	kr 344,40	Legemiddelsøk, Statens legemiddelverk, April 2022
PKV13 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 25% rabatt	kr 523,65	Beregning
PVV23 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 25% rabatt	kr 258,30	Beregning
PKV13 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 50% rabatt	kr 349,10	Beregning
PVV23 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 50% rabatt	kr 172,20	Beregning
PKV13 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 75% rabatt	kr 174,55	Beregning
PVV23 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 75% rabatt	kr 86,10	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva) +mva	kr 646	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva) +mva	kr 300,68	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP+mva og 25% rabatt	kr 484,33	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP+mva og 25% rabatt	kr 225,51	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP+mva og 50% rabatt	kr 322,89	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP+mva og 50% rabatt	kr 150,34	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP+mva og 75% rabatt	kr 161,44	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP+mva og 75% rabatt	kr 75,17	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva)	kr 516,62	Legemiddelsøk, Statens legemiddelverk, April 2022
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva)	kr 240,54	Legemiddelsøk, Statens legemiddelverk, April 2022
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 25% rabatt	kr 387,47	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 25% rabatt	kr 180,41	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 50% rabatt	kr 258,31	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 50% rabatt	kr 120,27	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 75% rabatt	kr 129,16	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 75% rabatt	kr 60,14	Beregning
informasjonskostnader	kr 1 250 000	Intern kommunikasjon, FHI
Utensing	kr 220 809	Intern kommunikasjon, FHI

Tabell A2. Inputdata for 75-år kohort.

Beskrivelse	Input	Kilde
Antal personer (n) i en kohorte, 2021 tall	34631	Statistisk sentralbyrå, 2021 + antagelse om 75% dekning
Vaksinering (Fastlege gebyr*2+injeksjonsgebyr)	kr 486,00	Normaltariff for avtalespesialister, 2021-2022
PKV13 vaksinepris AUP (inkl. mva)	kr 698,20	Legemiddelsøk, Statens legemiddelverk, April 2022
PVV23 vaksinepris AUP (inkl. mva)	kr 344,40	Legemiddelsøk, Statens legemiddelverk, April 2022
PKV13 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 25% rabatt	kr 523,65	Beregning
PVV23 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 25% rabatt	kr 258,30	Beregning
PKV13 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 50% rabatt	kr 349,10	Beregning
PVV23 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 50% rabatt	kr 172,20	Beregning
PKV13 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 75% rabatt	kr 174,55	Beregning
PVV23 vaksinepris AUP (inkl. mva) og 75% rabatt	kr 86,10	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva) +mva	kr 646	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva) +mva	kr 300,68	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP+mva og 25% rabatt	kr 484,33	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP+mva og 25% rabatt	kr 225,51	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP+mva og 50% rabatt	kr 322,89	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP+mva og 50% rabatt	kr 150,34	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP+mva og 75% rabatt	kr 161,44	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP+mva og 75% rabatt	kr 75,17	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva)	kr 516,62	Legemiddelsøk, Statens legemiddelverk, April 2022
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva)	kr 240,54	Legemiddelsøk, Statens legemiddelverk, April 2022
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 25% rabatt	kr 387,47	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 25% rabatt	kr 180,41	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 50% rabatt	kr 258,31	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 50% rabatt	kr 120,27	Beregning
PKV13 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 75% rabatt	kr 129,16	Beregning
PVV23 vaksinepris AIP (eksl. mva) og 75% rabatt	kr 60,14	Beregning
informasjonskostnader	kr 1 250 000	Intern kommunikation, FHI
Utssending	kr 220 809	Intern kommunikation, FHI

Tabell A3. Budsjettkonsekvenser for pnemokokkvaksinasjon av 65 år kohort

PPV23												
	AIP (eksl. mva) og				AIP+mva	Vaksinepris	Vaksinepris	Vaksinepris	AUP (inkl. mva)	Vaksinepris AUP (inkl.	Vaksinepris AUP	Vaksinepris AUP
	AIP (eksl. mva)	25% rabatt	50% rabatt	75% rabatt		AIP+mva og 25% rabatt	AIP+mva og 50% rabatt	AIP+mva og 75% rabatt		mva) og 25% rabatt	(inkl. mva) og 50% rabatt	(inkl. mva) og 75% rabatt
År 1 - et årskull som følges i 5 år												
Vaksinepris for en kohorte (75% dekning)	kr 10 615 211	kr 7 961 408	kr 5 307 605	kr 2 653 803	kr 13 269 013	kr 9 951 760	kr 6 634 507	kr 3 317 253	kr 15 198 630	kr 11 398 973	kr 7 599 315	kr 3 799 658
Vaksineringskostnader for en kohorte (75% dekning)	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545
Informasjonskostnader	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000
Utsendingskostnader	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809
Total	kr 33 533 564	kr 30 879 761	kr 28 225 958	kr 25 572 156	kr 36 187 366	kr 32 870 113	kr 29 552 860	kr 26 235 606	kr 38 116 983	kr 34 317 326	kr 30 517 668	kr 26 718 011

PCV13												
	AIP (eksl. mva) og				AIP+mva	Ved vaksinepris	Ved vaksinepris	Ved vaksinepris	AUP (inkl. mva)	Vaksinepris AUP (inkl.	Vaksinepris AUP	Vaksinepris AUP
	AIP (eksl. mva)	25% rabatt	50% rabatt	75% rabatt		AIP+mva og 25% rabatt	AIP+mva og 50% rabatt	AIP+mva og 75% rabatt		mva) og 25% rabatt	(inkl. mva) og 50% rabatt	(inkl. mva) og 75% rabatt
År 1 - et årskull som følges i 5 år												
Vaksinepris for en kohorte (75% dekning)	kr 22 798 828	kr 17 099 121	kr 11 399 414	kr 5 699 707	kr 28 498 535	kr 21 373 901	kr 14 249 268	kr 7 124 634	kr 22 798 828	kr 23 109 067	kr 15 406 045	kr 7 703 022
Vaksineringskostnader for en kohorte (75% dekning)	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545	kr 21 447 545
Informasjonskostnader	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000
Utsendingskostnader	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809
Total	kr 45 717 181	kr 40 017 474	kr 34 317 767	kr 28 618 060	kr 51 416 888	kr 44 292 254	kr 37 167 621	kr 30 042 987	kr 45 717 181	kr 46 027 420	kr 38 324 398	kr 30 621 376

Tabell A4. Budsjettkonsekvenser for pnemokokkvaksinasjon av 75 år kohort

PPV23												
	AIP (eksl. mva)	Vaksinepris AIP og 25% rabatt	Vaksinepris AIP og 50% rabatt	Vaksinepris AIP og 75% rabatt	AIP+mva	Vaksinepris AIP+mva og 25% rabatt	Vaksinepris AIP+mva og 50% rabatt	Vaksinepris AIP+mva og 75% rabatt	AUP (inkl. mva)	Vaksinepris AUP (inkl. mva) og 25% rabatt	Vaksinepris AUP (inkl. mva) og 50% rabatt	Vaksinepris AUP (inkl. mva) og 75% rabatt
År 1 - et årskull som følges i 5 år												
Vaksinepris for en kohorte (75% dekning)	kr 8 330 201	kr 6 247 651	kr 4 165 100	kr 2 082 550	kr 10 412 751	kr 8 945 252	kr 5 963 501	kr 2 981 751	kr 11 927 003	kr 8 945 252	kr 5 963 501	kr 2 981 751
Vaksineringskostnader for en kohorte (75% dekning)	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788
Informasjonskostnader	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000
Utsendingskostnader	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809
Total	kr 26 631 797	kr 24 549 247	kr 22 466 697	kr 20 384 146	kr 28 714 347	kr 27 246 848	kr 24 265 097	kr 21 283 347	kr 30 228 599	kr 27 246 848	kr 24 265 097	kr 21 283 347

PCV13												
	AIP (eksl. mva)	Vaksinepris AIP og 25% rabatt	Vaksinepris AIP og 50% rabatt	Vaksinepris AIP og 75% rabatt	AIP+mva	Vaksinepris AIP+mva og 25% rabatt	Vaksinepris AIP+mva og 50% rabatt	Vaksinepris AIP+mva og 75% rabatt	AUP (inkl. mva)	Vaksinepris AUP (inkl. mva) og 25% rabatt	Vaksinepris AUP (inkl. mva) og 50% rabatt	Vaksinepris AUP (inkl. mva) og 75% rabatt
År 1 - et årskull som følges i 5 år												
Vaksinepris for en kohorte (75% dekning)	kr 17 891 196	kr 13 418 397	kr 8 945 598	kr 4 472 799	kr 22 363 995	kr 16 772 997	kr 11 181 998	kr 5 590 999	kr 24 179 539	kr 18 134 654	kr 12 089 769	kr 6 044 885
Vaksineringskostnader for en kohorte (75% dekning)	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788	kr 16 830 788
Informasjonskostnader	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000	kr 1 250 000
Utsendingskostnader	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809	kr 220 809
Total	kr 36 192 793	kr 31 719 993	kr 27 247 194	kr 22 774 395	kr 40 665 592	kr 35 074 593	kr 29 483 594	kr 23 892 595	kr 42 481 135	kr 36 436 250	kr 30 391 366	kr 24 346 481

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2023
Postboks 222 Skøyen
0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
www.fhi.no