

Forslag om metodevurdering av vaksiner

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til en metodevurderinger på vaksiner vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt før innsending. (e-post)

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):

- Forslagsstiller har fylt ut punkt 16 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på vaksiner. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at det ikke gis oppdrag om en metodevurdering.

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

MSD Norge AS

Navn på kontaktperson:

Kristin Kittelsen

Telefonnummer:

98 83 40 58

E-postadresse:

kristin.kittelsen@merck.com

Dato og sted:

Drammen, 24. juni 2020

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

MSD Norge fremmer forslag om fullstendig metodevurdering av innføring av varicellavaksinasjon i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Vurdering av innføring av en ny vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet følger prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Det foreligger omfattende dokumentasjonsgrunnlag som muliggjør gjennomføring av full metodevurdering for varicellavaksinasjon. Dokumentasjonsgrunnlaget inkluderer nasjonale registerstudier som estimerer sykdomsbyrden, ressursbruk, og kostnader i helsetjenesten forbundet med behandling av varicellapasienter i Norge. Effekt og sikkerhet av varicellavaksinasjon er godt dokumentert både i kliniske studier og observasjonsstudier fra land som har innført vaksinasjon i program. MSD har utarbeidet en kost-nytte analyse av den helseøkonomiske effekten av innføring av varicellavaksine i det norske barnevaksinasjonsprogrammet.

2. Kort beskrivelse av vaksinen som foreslås vurdert:

Varicella-vaksiner består av levende, svekkede virus som induserer immunrespons mot varicella zostervirus. Vaksinen administreres i én eller to-dose regime basert på gjeldende retningslinjer. I Norge er vaksinerne godkjent som monovalent vaksine eller tetravalent vaksine i kombinasjon med meslingvirus, parotittvirus og rubellavirus (MMR-V).

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode (r), andre forebyggende tiltak, vaksiner brukes nå? Status for vaksinen (effekt, behandling, forlenget levetid etc.) Vil vaksinen som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Beskrivelse av dagens tilbud

Vaksine mot vannkopper inngår per i dag ikke i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. I henhold til Folkehelseinstituttets vaksinasjonsveileder anbefales følgende seronegative personer varicellavaksinasjon:

- Personer med alvorlig underliggende sykdom som medfører risiko for alvorlig vannkoppesykdom. Dette inkluderer personer som skal starte immunsupprimerende behandling eller har behandlingspause, og personer som skal gjennomgå organtransplantasjon.
- Ikke-immune nærkontakter til personer som har risiko for alvorlig forløp av varicella hvis de smittes. Nærkontakter omfatter foreldre, søsken og helsepersonell.
- HIVpositive personer uten immunsvikt som ikke har gjennomgått varicella.
- Friske, ikke-immune tenåringer og voksne, spesielt kvinner som planlegger å bli gravide.
- Ikke-immune personer som har vært utsatt for vannkoppesmitte (posteksponeringsprofylakse).

Status for vaksinene

Vaksiner mot vannkopper har vært tilgjengelige siden 1984¹. Det eksisterer betydelig evidensgrunnlag på langsiktig effekt og sikkerhet av varicellavaksinasjon både fra kliniske studier og observasjonsstudier fra programbruk. En systematisk kunnskapsoppsummering fra 2016 rapporterte følgende effekt (vaccine effectiveness) av varicellavaksinasjon for en dose: 81% (95% KI 78-84%) mot klinisk varicella uavhengig av alvorlighetsgrad og 98% (95% KI 97-99%) mot moderat og alvorlig varicella. Effectiveness for to doser er beregnet på 92% (95% KI 88%-95%)².

En rekke internasjonale organisasjoner anbefaler evaluering av varicellavaksinasjon for inklusjon i program. Det gjelder blant annet European center for disease control (ECDC), US Center for disease control and prevention (CDC), World health organization (WHO) og nasjonal referansegruppe for vaksinasjon i Tyskland (STIKO). Flere land har innført vaksinen i program (USA, Australia, Canada, Japan, Hong Kong, Israel) og i Europa er det følgende land som har implementert varicellavaksinasjon i program: Finland, Island, Tyskland, Italia, Spania, Hellas, Luxemburg, Latvia, Østerrike*, Kypros*)³.

ECDC anbefaler hvert land å evaluere inklusjon av varicellavaksinasjon i program basert på lokal epidemiologi, helseøkonomi og samfunnseffekt. ECDC anser vaksinene som sterkt immunogene, effektive og med god sikkerhetsprofil til forebygging av varicellasykdom⁴.

*vaksinene finansieres ikke av det offentlige

Vil vaksinen som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?

Ved en inklusjon av varicellavaksine i det norske barnevaksinasjonsprogrammet for kommende fødselskohorter vil metoden på lengre sikt fortrenge dagens praksis for risikogrupper.

4. Hva gjelder forslaget? Ja Nei
- En helt ny vaksine?

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert vaksine? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere vaksiner? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er vaksinen tatt i bruk for denne indikasjonen? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – vaksinen tatt i bruk i vaksinasjonsprogram | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja, vaksiner har refusjon på §4 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Vaksinene har refusjon igjennom blåreseptforskriften §4 for følgende grupper:

- personer som har gjennomgått stamcelletransplantasjon
- personer med immunsvikt

5. Hva omfatter forslaget - vaksinen (flere kryss mulig)?

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Blå resept § 4 | <input type="checkbox"/> |
| Nasjonale vaksinasjonsprogram | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Beskriv | <input type="checkbox"/> |

MSD Norge fremmer forslag om at varicellavaksinasjon inkluderes i det norske barnevaksinasjonsprogrammet.

6. Vaksinens bruksområde:

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| I nasjonalt vaksinasjonsprogram | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Til smitteutsatte ved utbrudd i Norge | <input type="checkbox"/> |
| Pre/Post-eksponering | <input type="checkbox"/> |
| Allmennfarlig smittsom sykdom | <input type="checkbox"/> |
| Annet | <input type="checkbox"/> |
|
Spesialisthelsetjenesten | <input type="checkbox"/> |
| Primærhelsetjenesten | <input type="checkbox"/> |

7. Hvilke målgrupper gjelder vaksinen, og hvilke personer/pasienter berøres? (Får vaksinen evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

I Norge kan varicellavaksine gis i henhold til dagens program ved 15 måneders konsultasjon på helsestasjon (første dose) og 2.klasse eller 6.klasse i grunnskolen (andre dose) eller ved 18 måneders konsultasjon (andre dose). Varicellavaksinasjon kan administreres samtidig med andre vaksiner som er inkludert på disse tidspunktene i norsk barnevaksinasjonsprogram.

8. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt (virkninger på befolkningsnivå)	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>
Etiske	<input checked="" type="checkbox"/>
Juridiske	<input checked="" type="checkbox"/>

9. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen av vaksinene, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

En fullstendig metodevurdering av varicellavaksinasjon vil innebære en gjennomgang av alle aspektene beskrevet i punkt 8. Flere av disse aspektene er allerede utredet av Folkehelseinstituttet.

Sykdomsbyrde

Varicella (vannkopper) og herpes zoster (helvetesild) forårsakes av varicella zoster-virus. Primærinfeksjon forårsaker vanligvis hos barn en mild sykdom med utslett (vannkopper), hos voksne kan det gi mer alvorlig forløp. Etter primærinfeksjon holdes viruset latent i dorsalrotsganglionene. Reaktivering av latent virus fører til herpes zoster (helvetesild). Ved voksen alder har 90%-95% av befolkningen gjennomgått vannkopper⁵. Varicellainfeksjon i Norge er assosiert med betydelig ressursbruk i både primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten. I primærhelsetjenesten er det registrert i gjennomsnitt 14 299 varicellakonsultasjoner årlig hvorav 79,3% er konsultasjoner hos barn <10 år. Insidensen er høyest hos barn <1 år med 2 654 tilfeller per 100 000 i primærhelsetjenesten årlig⁶. Gjennomsnittlig antall sykehusinnleggelser med varicella per år er ca. 433 med median liggetid på 3 dager. Blant sykehusinnlagte pasienter, er 91% friske uten komorbiditeter. Dødelighet som følge av varicella er anslått å være 0,06 per 100 000. Videre utgjør varicellainfeksjon en betydelig risiko for gravide og fosteret⁶. Varicellavirus kan overføres fra mor til foster gjennom hele svangerskapet. Det er ca. 2% risiko for fosterskader ved vannkopper før 20. svangerskapsuke. Vannkopper hos mor i siste uke før eller like etter fødselen kan gi neonatal varicella hos den nyfødte med meget alvorlig forløp med høy dødelighet.

Klinisk effekt, varighet av beskyttelse og sikkerhet av vaksinen

Skal vurderes ut fra eksisterende dokumentasjon fra kliniske studier og post-marketing studier hvor vaksinen er brukt i program.

Kostnader/ressursbruk

Varicellasykdom er forbundet med betydelig ressursbruk i norsk helsetjeneste. Kostnader i primær- og spesialisthelsetjenesten i Norge er anslått til 23,2 millioner kroner per år¹. Det inkluderer ca. 14 300 konsultasjoner i primærhelsetjenesten samt ca. 433 konsultasjoner i spesialisthelsetjenesten per år⁶.

Kostnadseffektivitet

Det foreligger ingen analyser som dokumenterer kostnadseffektivitet av varicellavaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. MSD har utviklet en helseøkonomisk modell som analyserer kostnadseffektiviteten for intervensjonen i et norsk perspektiv¹¹.

Underproblemstillinger

- Effekten av varicellavaksinasjon på herpes zoster (HZ). Det foreligger oppdaterte data som viser ingen økning i insidens av HZ i land som innførte varicellavaksinasjon⁷.
- Det kan være behov for å utrede de juridiske, etiske og organisatoriske aspektene ved en innføring av en ny vaksine i program.

10. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen av vaksinen som foreslås bør gjennomføres:

Varicellainfeksjon er forbundet med stor sykdomsbyrde og betydelig ressursbruk i helsetjenesten i Norge. Dersom man også inkluderer foresattes produktivitetstap og fravær fra arbeid som følge av syke barn øker kostnadene ytterligere⁸. Det er tilgjengelig flere vaksiner med markedsføringstillatelse i Norge som allerede er tatt i bruk i program i andre land. Det foreligger betydelig evidensgrunnlag på effekt og sikkerhet av varicellavaksinasjon i program. Tilgjengelig dokumentasjonsgrunnlag muliggjør gjennomføring av full metodevurdering^{8-9,11}.

11. Kommenter vaksinen som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden vaksinen er ment for

Sykdomsbyrde og alvorlighet ved varicellainfeksjon i Norge er utredet av FHI. Vurdering av innføring av en ny vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet følger prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk. Som beskrevet i seksjon 9 er varicellainfeksjon assosiert med en betydelig sykdomsbyrde. Til tross for lav mortalitet, har sykdommen høy morbiditet og kan ha særlig alvorlig forløp for utsatte risikogrupper som immunsupprimerte og gravide.

Forventet effekt

Vennligst se punkt 3 om vaksinsens effekt og sikkerhet. Det er tidligere gjennomført en matematisk modellingsstudie av FHI som kartlagt effekter av universell varicellavaksinasjon i Norge¹⁰. I tillegg vil MSD sende inn en helseøkonomisk evaluering av varicellavaksinasjon i Norge.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Se punkt 3 vedrørende vaksinsens effekt og sikkerhet samt preparatomtale for varicellavaksinene.

Varivax preparatomtale:
<https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=7dbb0a63-b39e-4e62-98d1-2497bf738539&searchquery=varivax&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>

Proquad preparatomtale:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/proquad-epar-product-information_en.pdf

Totalt antall pasienter i Norge vaksinen er aktuell for

Fødselskohort 55 000 per år (SSB)

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Varicellavaksinasjon kan inkluderes i eksisterende besøk for barn ved helsetasjon og skolehelsetjeneste. Varicellavaksinasjon kan være aktuell ved følgende alder: 15 måneder, 18 måneder, 2. klasse og 6. klasse.

Ressursbruk på helsetasjon

Basert på ulike scenarier i den helseøkonomiske analysen vil det kunne være behov for økt ressursbruk av helsesykepleier på helsetasjon/skolehelsetjeneste ved vaksinasjon og oppfølging relatert til vaksinasjonen.

Ressursbruk i primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten

Gitt den store sykdomsbyrden opptar varicellainfeksjonene også en betydelig andel av ressursene i helsetjenesten.

Ressursbruk totalt i primær- og spesialisthelsetjenesten er anslått til 23,2 millioner kroner per år. Det inkluderer ca. 14300 konsultasjoner i primærhelsetjenesten samt ca. 433 konsultasjoner i spesialisthelsetjenesten årlig⁶.

Unngått varicellainfeksjon vil redusere ressursbruken betydelig. For primærhelsetjenesten anslås det 221 varicellakonsultasjoner per 100 000 innbyggere, for spesialisthelsetjenesten 7,3 tilfeller per 100 000 innbyggere. Den høyeste insidensen av bruk av helsetjenesten var observert hos barn i ett-års alder, henholdsvis 2 465 per 100 000 i primærhelsetjenesten og 78,1 tilfeller per 100 000 i spesialisthelsetjenesten⁶.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Varicellavaksinasjon inkluderes i alle gjeldende retningslinjer/lovverk og materiell som gir føringer for det norske barnevaksinasjonsprogrammet.

12. Oppgi referanser til dokumentasjon om vaksinens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

1. Haugnes, H., Flem, E., Wisløff, T., (2019) Healthcare costs associated with varicella and herpes zoster in Norway - Vaccine Vol 37, NO 29, pp. 3779-3784; doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.063
2. Marin M., et al., (2016). Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. Pediatrics). Pediatrics 2016, pp.137 (3); doi: 10.1542/peds.2015-3741
3. European Centre for Disease Prevention and control; vaccine scheduler; <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=11&SelectedCountryIdByDisease=-1> (tilgang 10.juni 2020)
4. European Centre for Disease Prevention and Control; (2015) <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>. (tilgang 08.juni 2020)
5. Smittevernveilederen <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/varicella-vannkopper-og-herpes-zost/> (tilgang 8. juni 2020)
6. Mirinaviciute et al., (2017) Varicella-related primary health care visits, hospitalization and mortality in Norway 2008-2014, Pediatr Infect Dis J. 2017. 36(11):1032-1038. doi: 10.1097/INF.0000000000001656
7. Harpaz et al., (2019) Do varicella vaccination programs change the epidemiology of herpes zoster? Expert Rev Vaccines, Vol.8, NO. 8, pp. 793–811 doi: 10.1080/14760584.2019.1646129
8. Banz, K et al., (2004). The burden of varicella in Germany. Potential risks and economic impact. Eur. J Health Econ. 5, pp. 46-53.
9. Meszner, Z., et al., (2017) Economic Burden of Varicella in Children in Hungary, 2011-2015. BMC Infect Dis. 17: pp. 495 doi: 10.1186/s12879-017-2575-6
10. Marchetti S, et al., (2018) Modeling the impact of combined vaccination programs against varicella and herpes zoster in Norway. Vaccine; Vol. 36(8): pp.1116-1125, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.038
11. Wolfson L, et al., (2019), Cost-effectiveness analysis of universal varicella vaccination in Turkey using a dynamic transmission model. PLoS ONE 14(8):e0220921 doi: 10.1371/journal.pone.0220921

13. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende vaksinen (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Vennligst se punkt 14

14. Status for markedsføringstillatelse (MT): (Når forventes MT? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

Varicella-vaksiner med godkjent markedsføringstillatelse i Norge:

Handelsnavn: **ProQuad**
Virkestoff: Meslingvirus, levende, svekket / Parotittvirus, levende, svekket / Rubellavirus (levende, svekket) / Varicella zoster-virus, levende, svekket
MT_innehaver: MSD Vaccins

Handelsnavn: **Priorix Tetra**
Virkestoff: Meslingvirus, levende, svekket / Rubellavirus (levende, svekket) / Parotittvirus, levende, svekket / Varicella zoster-virus, levende, svekket
MT-innehaver: GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Handelsnavn: **Varivax**
Virkestoff: Varicella zoster-virus, levende, svekket
MT-innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V

Handelsnavn: **Varilrix**
Virkestoff: Varicella zoster-virus, levende, svekket
MT-innehaver: GlaxoSmithKline AS

15. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

16. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av vaksinen som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til vaksinen eller aktører som har interesser i vaksinen.)

Forslagstiller, MSD Norge er en del av Merck Inc. som produserer og distribuerer vaksinene Varivax og Proquad.