

Vurdering af Medicinsk teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination

Svar på høring til MTV af influenzavaccination

Sundhedsstyrelsen

Udarbejdet af Mette Bøgelund og Jens Olsen

8. marts 2021

1 Indledning

Økonomikapitlet (kapitel 5) og bilag 6-9 er blevet sendt i høring. Der er modtaget to høringssvar. Dette notat indeholder svar på det ene høringssvar, som er udarbejdet firmaet NHTA på opdrag af Sanofi, der producerer og sælger en højdosis-influenzavaccine.

Notatet er bygget op, således at vi har indsat en kommentar fra høringsdokumentet, og så har vi svaret på kommentaren umiddelbart nedenunder markeret med gult.

2 Svar på høringskommentarer

NHTA vurderer, at det overordnet er en god analyse, der sagligt og gennemsigtigt redegør for problemstillingerne og de konkrete fund. Imidlertid er der en række forhold i kapitel 5 (Økonomi) der er særligt bekymrende, og som giver resultater som ikke stemmer overens med de øvrige konklusioner i kapitel 4 samt den øvrige litteratur. Derfor er vores høringssvar primært rettet mod dette kapitel. Vi vurderer, at den sundhedsøkonomiske analyses resultater ikke er

troværdige, eftersom der er stor diskrepans mellem modellens resultater for vaccineeffekt og Sundhedsstyrelsens egen vurdering af vaccineeffekt i kapitel 4.

Problemstillingen kan overordnes opsummeres i følgende punkter:

- Sundhedsstyrelsen sammenfatter i kapitel 4, at evidensgennemgangen viser, at højdosisvaccinen generelt ser ud til at have den højeste effekt blandt de analyserede vacciner til ældre over 65 år.

- I den sundhedsøkonomiske analyse er konklusionen derimod, at den adjuverede 3-valente influenzavaccine har en langt højere effekt end både højdosis-vaccinen og inaktiverede 4-valente influenzavaccine til ældre over 65 år. Der er ikke et rationale bag denne antagelse, og antagelsen understøttes hverken af Sundhedsstyrelsens identificerede evidens samt øvrig sundhedsøkonomisk evidens.

Svar: Sundhedsstyrelsen har vurderet, hvilke scenarier, der skulle præsenteres i den sundhedsøkonomiske analyse. For de scenarier har vi efter aftale med Sundhedsstyrelsen baseret beregningerne på de odds ratios/risk ratios, som vi har modtaget fra Sundhedsstyrelsen inden modelleringen startede. Vi har i rapporten præciseret, at der er forskellige usikkerhedsvurderinger knyttet til vaccine-effektiviteterne.

- Den sundhedsøkonomiske analyse er generelt mangelfuld med begrænset argumentation og lav gennemsigtighed. Helt centrale begreber er desuden misforstået og forklaret forkert. Flere af konklusionerne i den sundhedsøkonomiske analyse kan enten ikke forsvares eller er direkte misvisende. På baggrund af den anvendte tilgang samt usikkerhed i estimerne, kan der ikke drages konklusioner om omkostningseffektiviteten af de inkluderede vacciner. Den indbyrdes omkostningseffektivitet som der konkluderes på, er heller ikke meningsfuld, da de anvendte data og resultater ikke understøtter Sundhedsstyrelsens fund og konklusioner i kapitel 4. Ifølge Sundhedsstyrelsen svarer den observerede effekt af højdosis-vaccinen til en absolut reduktion i antallet af influenzatilfælde på 4 færre per 1000 personer. For 3-valent adjuveret inaktiveret influenzavaccine svarer effekten til 0 færre per 1000 personer. Dette betyder at QALY-gevinsten ved at anvende højdosis-vaccinen bør være betydeligt højere end 3-valent adjuveret vaccine. I den sundhedsøkonomiske model er det omvendte tilfældet, hvor 3-valent adjuveret vaccine resulterer i en QALY-gevinst som er mere end 4 gange så høj som højdosis-vaccinen. Dette understøtter ikke fundene i litteraturen og konklusionerne i kapitel 4, og derfor er de præsenterede resultater hverken retvisende eller meningsfulde.

Svar: Vi har anvendt en konsistent metode i tæt samarbejde med Sundhedsstyrelsen, og er derfor ikke enig i ovenstående vurdering. I øvrigt henviser vi til de mere konkrete kommentarer nedenfor.

Kommentarer til kapitel 5 - økonomi

Generelle kommentarer

I modsætning til de øvrige kapitler er dette kapitel præget af meget sparsom redegørelse og argumentation. Det er derfor svært at få en forståelse for hvad der konkret er gjort, samt hvorfor det vurderes at tilgangen og resultaterne er valide. Desuden skal det pointeres, at der er

centrale udfordringer og misforståelser i analysen.

Svar: I tæt samarbejde med Sundhedsstyrelsen har vi udvalgt specifikke resultater, der er blevet præsenteret. Kapitlets omfang og detaljeringsgrad er ligeledes afstemt med Sundhedsstyrelsen og er inspireret af rapporteringen i Sundhedsstyrelsens MTV fra 2019 vedr. HPV-vaccination af drenge. Andre antagelser og resultater er dokumenteret i selvstændige notater og i modellen.

Kildehenvisninger i bilaget er ikke korrekte, hvilket gør det svært at finde de rigtige referencer. I flere tilfælde indgår referencen slet ikke i referencelisten.

Svar: Referencerne er indsat.

QALYs er et centralt begreb i denne analyse, men begrebet bliver forklaret forkert gennem rapporten. Begreberne kvalitetsjusterede leveår (QALYs) og livskvalitet (utility) sammenblandes på trods af at det er to meget forskellige elementer. Denne misforståelse af begrebet resulterer i uigennemsigthed i rapporten, eftersom det er uklart om det er livskvalitet eller QALYs der beskrives ved de konkrete problemstillinger.

Svar: Vi beklager, at der få steder i rapporten er anvendt ordet QALY i stedet for utility. Det er rettet. Der er dog en tæt sammenhæng mellem begrebet utility og QALY, og begreberne er anvendt korrekt i de sundhedsøkonomiske beregninger. Endvidere har der i jeres kommentarer indsnegget sig en misforståelse af begreberne en QALY og ICER, se de konkrete bemærkninger nedenfor.

På side 97 defineres en QALY som et mål mellem 0 og 1, hvilket ikke er korrekt.

Svar: En QALY (ental) er ét kvalitetsjusteret leveår, som kan have en værdi på max 1 og værdien 0, hvis man er død, så jo det er korrekt. I opgørelser som i denne rapport, tæller man hvor mange kvalitetsjusterede leveår, man i alt vinder ved at indføre et nyt vaccineprogram.

QALYs er et produkt - et produkt af en given livskvalitetsvægt (utility) og (leve)tiden med denne livskvalitet.

Svar: Enig.

Livskvalitet (utility) er begrænset til at være maksimalt 1 (perfekt helbred), mens QALYs ingen teoretisk øvre grænse har. Praktisk er antallet af QALYs naturligvis begrænset af menneskets levetid. Samme problemstilling gør sig gældende på side 168 i bilaget, hvor QALY-tabet også defineres som et mål mellem 0 og 1. Dette er jf. ovenstående også forkert. I samme afsnit defineres QALYs som en persons livskvalitet på et givent tidspunkt, hvilket ikke er korrekt. Utility er derimod en persons livskvalitet på et givent tidspunkt. Denne beskrivelse er ligeledes forkert i faktaboksen på side 100 i rapporten.

I en sundhedsøkonomisk analyse er det helt centralt at skelne mellem utility-tabet (tabet i livskvalitet på grund af en given faktor og QALY-tabet (tiden målt i år med denne nedgang i livskvalitet).

Svar: Vi beklager, at der er skrevet QALY i stedet for utility få steder i rapporten. Det er rettet. En QALY (ental) er dog et udtryk for ét kvalitetsjusteret leveår, som kan have en værdi mellem 0 og 1. Derfor er der også flere steder i rapporten, hvor der på korrekt vis refereres til QALY og ikke utility. Fx i bilag, hvor det korte ubehag ved influenza (utility) er omregnet til værdien set over ét år (QALY).

Det er uklart hvad den sundhedsøkonomiske litteratursøgning skal bidrage med i denne analyse, eftersom den hovedsageligt ikke fokuserer på de relevante problemstillinger.

Svar: Vi er uenige i denne vurdering. Samtidig vil vi gerne bemærke, at det er uhyre vanskeligt at sammenligne resultater fra sundhedsøkonomiske analyser på tværs af undersøgelser. Et helt centralt element i en sundhedsøkonomisk analyse er prisen på produktet. To undersøgelser, hvor det alene er prisen, der ændres, kan således komme frem til forskellige konklusioner. Derfor siger det ikke noget om kvaliteten af den analyse, der er gennemført, hvis den kommer til et andet resultat end de studier, der er fundet i litteraturen.

Litteraturgennemgangen fokuserer primært på om det er omkostningseffektivt at vaccinere vs. ikke at vaccinere, hvilket ikke er relevant i forhold til hovedparten af de fokuserede spørgsmål. Dermed er der relevante studier og evidens som man ikke identificerer i litteratursøgningen. Vi har f.eks. identificeret tre relevante sundhedsøkonomiske analyser for højdosis-vaccinen. Se venligst opsummeringen af disse studier i Bilag 1: Sundhedsøkonomiske studier for højdosisvaccinen. Det er uklart hvorfor man ikke har inkluderet de nye typer vacciner såsom højdosisvacciner i den sundhedsøkonomiske litteraturgennemgang. Der beskrives på s. 162 i bilaget, at der ikke er gennemført studier med de nye typer vacciner, der undersøges i denne MTV. Dette er imidlertid ikke korrekt, eftersom disse studier omfattes af evidensgennemgangen i kapitel 4. Det virker besynderligt, at man ikke inkluderer disse vacciner i litteratursøgningen, når man efterfølgende anvender de publicerede data for disse vacciner i den sundhedsøkonomiske model. I litteraturgennemgangen er der identificeret fire primærstudier, der estimerer QALY-tabet forbundet med influenza. To af disse studier er fra England, ét er fra Belgien, og ét er fra Spanien. I afsnittet sammenlignes QALY-tabet direkte mellem studierne. Som beskrevet i ovenstående afsnit, så er QALY-tabet produktet af ændringen i livskvalitet (utility) og tiden med denne livskvalitetsnedgang. Livskvalitetsvægte (utilities) er både landespecifikke og måleinstrumentspecifikke, fordi borgere i et givent land har særlige præferencer for helbredsstadier, samt at valget af måleinstrument har stor betydning for den resulterende livskvalitetsvægt. Derfor er det ikke meningsfuldt at sammenligne QALY-tab på tværs af studier uden først at forholde sig til om måleinstrumenterne kan sammenlignes samt hvilke landespecifikke livskvalitetsnormer, der danner grundlag for resultatet.

Svar: Naturligvis er der usikkerhed forbundet med sammenligning af studierne. Men alle landene er vestlige lande, hvor præferencerne er relativt ens og derfor vurderes det at være acceptabelt at sammenligne på tværs af disse lande.

De tre studier, som nævnes ovenfor, blev ekskluderet fra litteraturgennemgangen, da de alle tre var inkluderet i reviewet af D'Angiolella et al. (jf. inklusionskriteriet: Primærstudier, herunder

cost-effectiveness-studier, omhandlende samme type af økonomiske analyser, og som ikke er inkluderet i de identificerede systematiske reviews). De er således medtaget i konklusionerne.

Modelantagelser og parameterestimer for influenzamodellen

Kontaktmatricen er baseret på en kontaktmatrix fra Holland, som er estimeret i et studie fra 2008. I studiet er aldersgrupperne imidlertid stratificeret på en anden måde end i denne MTV, og det er derfor uklart hvordan man har udregnet de konkrete antal kontakter, anvendt i denne MTV. Der mangler en redegørelse af dette for at læseren kan forstå analysen. Der beskrives, at man for de yngste børn har øget antallet af kontakter sammenlignet med primærkilden. Der mangler dog en redegørelse for hvordan man er kommet frem til de konkrete tal der anvendes for de yngste børn. Til slut mangler der en redegørelse for, hvorfor man vurderer, at en kontaktmatrice baseret på hollandske borgere i 2005-2006 er repræsentativ for danske borgere i 2020. Kontaktmatricen har stor betydning for analysens resultater, og derfor er det centralt at der er gennemsigthed i metoden.

Svar: Kontaktmatricen er analyseret og justeringerne dokumenteret i et separat notat i tæt samarbejde med Sundhedsstyrelsen. Der fandtes ikke på tidspunktet for analysen en kontaktmatrix for Danmark.

Vaccineeffektivitet

Der beskrives, at data for vaccineeffektivitet for de nye vacciner i analyse spørgsmål 1-5 i den økonomiske model er baseret på data fra Sundhedsstyrelsen. Dette er misvisende, og der mangler en redegørelse for dette helt centrale punkt.

Svar: Det er korrekt, at vi har baseret vaccineeffektiviteten på data fra Sundhedsstyrelsen.

Vaccineeffektiviteten er naturligvis altafgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske model, og vi vurderer, at den måde data er anvendt på i modellen resulterer i meget misvisende resultater. I den sundhedsøkonomiske model er vaccineeffektiviteten, ud fra hvordan modellen er beskrevet, den eneste variabel, der driver forskellen i antallet af influenzatilfælde vs. standardvaccinen i de fokuserede spørgsmål 1, 4, og 5 (borgere over 65 år). Dette betyder, at hvis man antager at vaccineeffektiviteten, sammenlignet med standardvaccinen, er ens for inaktiveret 4-valent influenzavaccine, 3-valent adjuveret influenzavaccine, og højdosis influenzavaccine, så er QALY gevinsten og den økonomiske gevinst den samme for alle disse vacciner, og den eneste forskel er prisen på vaccinerne. Dette illustrerer, at denne variabel er altafhørende for modellens resultater.

Svar: Det er korrekt, at vaccineeffektiviteten er afgørende for resultaterne, og vi har beregnet dem baseret på OR/RR data fra litteraturgennemgangen efter aftale med Sundhedsstyrelsen.

I modellen anvendes målet laboratorieverificeret influenza som proxy for vaccineeffektiviteten. For de fokuserede spørgsmål 4 og 5 har man anvendt de estimer, som Sundhedsstyrelsen identificerede i litteraturgennemgangen i kapitel 4 (dvs. ikke Sundhedsstyrelsens egne estimer).

Svar: Det er korrekt og efter aftale med Sundhedsstyrelsen.

Man har derefter udregnet den reciproke værdi af disse estimater, og anvendt dette som faktoren til vaccineeffektivitet (s. 174 i bilag). Som det fremgår af Tabel 1, antages vaccineeffektiviteten for 3-valent adjuveret influenzavaccine at være 2,7 gange så høj som standardvaccinen, mens den for højdosis-vaccinen kun antages at være 1,32 gange højere end standardvaccinen.

Svar: Det er korrekt og efter aftale med Sundhedsstyrelsen.

Resultaterne strider direkte med Sundhedsstyrelsens egne konklusioner i kapitel 4, hvor Sundhedsstyrelsen skriver følgende:

- Fokuserede spørgsmål 4 (3-valent adjuveret inaktiveret influenzavaccine til ældre som er fyldt 65 år): - ”Resultaterne indikerer, at der var færre influenzatilfælde blandt personer der modtog den adjuverede vaccine sammenlignet med den inaktiverede vaccine (OR: 0,37, 95% CI: 0,14-0,98, $p = 0,04$). Målt i absolutte tal svarer dette dog til, at der er nul færre per 1.000 personer som får influenza (95% CI: 1 færre til 0 færre), hvorfor det er usikkert i hvor høj grad der er tale om en klinisk målbar effekt. Tiltroen til estimatet er meget lavt, grundet risiko for bias samt upræcise effekt-estimater (kun data fra ét studie).”

Svar: Vi har efter aftale med Sundhedsstyrelsen anvendt værdien på 0,37 i den sundhedsøkonomiske analyse. Vi har indsat en sætning om usikkerheden ved vaccine-effektiviteterne.

- Fokuserede spørgsmål 4 (højdosis influenzavaccine til ældre som er fyldt 65 år):
- Resultaterne for det vigtige udfaldsmål laboratorieverificeret influenza stammer fra to randomiserede forsøg. Resultaterne viser, at en højdosis vaccine reducerer forekomsten af laboratorieverificeret influenza. I absolutte tal svarer dette til en reduktion på 4 færre per 1.000 personer (95 % CI: 6 færre - 2 færre) (RR: 0,76, 95 % CI: 0,64-0,90, $p = 0,001$). Tiltroen til estimatet er højt.

Svar: Vi har efter aftale med Sundhedsstyrelsen anvendt værdien på 0,76 i den sundhedsøkonomiske analyse. Vi har indsat en sætning om tiltroen til vaccine-effektiviteterne.

Sundhedsstyrelsen konkluderer, baseret på litteraturgennemgangen, en generelt højere effekt af højdosis-vaccinen sammenlignet med 3-valent adjuveret inaktiveret influenzavaccine, mens man i modellen antager at effekten af en 3-valent adjuveret inaktiveret influenzavaccine er mere end dobbelt så høj som højdosisvaccinen sammenlignet med standardvaccinen.

Metoden anvendt til at modellere vaccineeffektivitet i den sundhedsøkonomiske analyse giver således ikke meningsfulde resultater.

Svar: Vi er uenige i, at metoden ikke giver meningsfulde resultater. Resultaterne er alene forbundet med en forskellig grad af usikkerhed, og vi har anvendt værdier baseret på Sundhedsstyrelsens gennemgang. Vi har tilføjet tekst om, at der er forskellige usikkerheder forbundet med de to vacciner.

Desuden er estimatet for den 3-valente adjuverede influenzavaccine en Odds Ratio (OR) med et meget bredt konfidensinterval, mens estimatet for højdosis-vaccinen er en Relativ Risiko (RR)

med et noget smallere konfidensinterval. Bredden af konfidensintervallerne afgør Sundhedsstyrelsens fortolkning af estimaterne. Desuden forholder forfatterne af den sundhedsøkonomiske analyse sig ikke til, at OR og RR ikke dækker over det samme, og ikke kan sammenlignes og anvendes 1:1 i modellen.

Svar: Vi har indsat tekst, der forholder sig til Sundhedsstyrelsens vurdering af estimaterne. I øvrige svarer OR og RR til hinanden ved små værdier, og derfor er det vurderet som acceptabelt at bruge værdierne på samme måde i analysen.

Priser på vacciner

I rapporten beskrives der, at priser på vacciner er baseret på information fra Statens Serum Institut. Visse af vaccinerne er ikke på markedet endnu, og derfor er priserne forbundet med usikkerhed. Vi anerkender, at dette naturligvis er en usikkerhed, der ikke kan håndteres. Dette betyder imidlertid blot, at man skal være særligt varsom med at drage konklusioner på baggrund af dette. En lille ændring i prisen kan potentielt ændre analysens konklusionen.

Svar: Det er vi enige i. Men vi har de gældende priser, og det er dem, der ligger til grund for analysen. Prisen er naturligvis afgørende for konklusionen om omkostningseffektivitet.

QALY-værdier

I rapporten på side 107 skrives følgende: "QALY-værdier er baseret på den præsenterede litteratursøgning." Som det fremgår i ovenstående, blev der i litteraturgennemgangen identificeret fire primærstudier, der estimerer QALY-tabet forbundet med influenza. Intet sted i analysen begrundes det, hvorfor man har udvalgt de specifikke værdier. Der tages hverken stilling til hvorvidt kilden er repræsentativ for QALY-tabet forbundet med influenzainfektion for danske patienter samt validiteten af det anvendte måleinstrument. De anvendte livskvalitetsvægte stammer fra Belgien, og måleinstrumentet (SF-12v2) er ikke nær så velvalideret som EQ-5D.

Svar: Værdierne er udvalgt på baggrund af litteratursøgningen. Vi har tilføjet en begrundelse for, at estimaterne kan anvendes i Danmark.

Desuden anvendes der en anden separat kilde til at estimere QALY-tabet ved at modtage en influenzavaccine. Denne kilde (Evans et al.) er ikke beskrevet i litteraturgennemgangen, og kan ikke genfindes i referencelisten. Samme problemstilling gør sig gældende for denne, eftersom der ikke redegøres for hvorvidt den er repræsentativ for danske patienter.

Svar: Kilden er tilføjet til referencelisten. Der er endvidere tilføjet en vurdering af, at værdien kan overføres til danske forhold.

Det er desuden uklart hvordan livskvalitetsestimaterne i Tabel 2 (misvisende kaldet QALY) anvendes i modellen.

Svar: Vi har skrevet en tekst om, hvordan estimaterne for livskvalitet benyttes i modellen. Der er tale om QALY og QALY-tab, hvorfor betegnelserne ikke er misvisende,

Ud fra modelbeskrivelsen er det umiddelbart kun QALY-tabet ved influenza som afgør de resulterende forskelle i QALYs mellem vaccinerne i de fokuserede spørgsmål 1, 4, og 5. Det må derfor antages, at utilities udelukkende anvendes til at modellere den samlede QALY-gevinst, og QALY-tabet så fratrækkes dette. Metoden er dog ikke beskrevet, og det er derfor ikke muligt at forstå de enkelte trin. Ligeledes er det uklart hvordan man skal fortolke estimatet for livskvalitet (utility) uden influenza (i Tabel 2 misvisende kaldt QALY uden influenza).

Svar: Tabel 2 i bilaget viser QALY uden influenza, nemlig den utility (livskvalitet), man har i gennemsnit over 1 år, hvor man ikke har influenza. Tilsvarende viser de andre værdier i samme tabel QALY-tabet ved influenza (beregnet over 1 år), ved indlæggelse med influenza og et QALY-tab ved at få influenza-vaccinen.

Det er uklart hvor estimatet stammer fra, hvad det dækker over, samt hvordan det anvendes i modellen. Hvis man sammenligner direkte med værdierne i Tabel 3, så kan det tolkes som om, at livskvaliteten for en borger over 65 år er højere, hvis man har influenza ($0,88 - 0,0055 = 0,87$) end den gennemsnitlige livskvalitet man har i aldersgruppen 65+ i Danmark (0,79).

Svar: Tallene er anvendt konsistent i modellen og ikke som fortolket ovenfor.

Den gennemsnitlige livskvalitet i Danmark, som fremgår af Tabel 3 er baseret på en kilde, som ikke indgår i referencelisten. I denne kilde er aldersgrupperne stratificeret på anden vis end i denne MTV, og det er ikke beskrevet, hvordan man har omregnet dette til brug i denne MTV. Eftersom det er uklart hvordan disse utilities anvendes i den sundhedsøkonomiske model, er det ikke muligt at vurdere hvorvidt dette har central betydning for resultaterne.

Svar: Livskvaliteten fra kilden er naturligvis benyttet til at beregne en livskvalitet for hver aldersgruppe separat ved at vægte i forhold til befolkningens størrelse i hvert aldersinterval. På grund af, at Sundhedsstyrelsen ønskede et sundhedsøkonomisk kapitel af en begrænset længde, er disse detaljer ikke indskrevet i rapporten.

Resultater af den sundhedsøkonomiske analyse

Der er præsenteret meget få resultater i analysen, og flere af resultaterne er præsenteret i en form, der gør dem svære at fortolke. For eksempel præsenteres QALY-gevinsterne og omkostningerne per patient ikke i analysen. Dette gør det svært at forstå og validere de præsenterede resultater. En ICER er altid udtrykt per patient/borger, og det er derfor svært at forstå hvorfor omkostninger og QALY gevinster kun præsenteres på populationsniveau.

Svar: Præsentationen er aftalt med Sundhedsstyrelsen. Det må være en misforståelse, at ICER altid udtrykkes per patient/borger, se fx MTV for HPV vaccine, tabel 7 side 91.

Samtidig er det umuligt at få en forståelse af hvilke omkostningselementer der driver både omkostningerne samt forskellen i omkostninger, når dette ikke er præsenteret. Alt sammen elementer som sædvanligvis præsenteres i sundhedsøkonomiske analyser for at skabe gennemsigtighed.

Svar: Tekstens længde og indhold af nøje afstemt med Sundhedsstyrelsen vel vidende, at kapitlet er del af en større rapport, der skal være af en tilpas længde. Vi har tilføjet bemærkning om, hvad der driver forskellen i omkostninger. Da prisen på vaccinen af konkurrencehensyn skal holdes fortrolig, har det ikke været muligt at vise en yderligere opdeling på omkostningselementer.

Hovedresultater

Resultaterne understøtter problemstillingen beskrevet i ovenstående afsnit af vaccineeffektiviteten. Resultaterne viser, at adjuveret 3-valent reducerer antallet af personer med influenza i højere grad end både cellebaseret 4-valent og højdosis 3-valent. Dette skyldes naturligvis en antagelse om højere vaccineeffektivitet for adjuveret 3-valent end de øvrige vacciner i den sundhedsøkonomiske model. Resultatet strider dog direkte mod konklusionerne i kapitel 4, som beskrevet i ovenstående afsnit. Derfor er resultaterne ikke meningsfulde.

Svar: Vi har efter aftalt med Sundhedsstyrelsen anvendt det centrale resultat for vaccineeffektiviteten. Vi har tilføjet en vurdering af estimaternes usikkerhed i rapporten.

QALY-gevinsten er udelukkende afhængig af reduktionen i antallet af patienter med influenza, og omkostningseffektivitetsratioen (ICERen) er afhængig af QALY gevinsten. Derfor er de præsenterede ICERs i denne analyse ikke meningsfulde, og der kan ikke drages konklusioner om omkostningseffektivitet på baggrund af disse.

Svar: Naturligvis afhænger QALY-gevinsten af antallet af personer med influenza. Givet, at vi efter aftale har anvendt det centrale resultat for vaccineeffektiviteten, kan man godt kan drage konklusion om omkostningseffektiviteten på baggrund af disse. Vi har dog tilføjet en vurdering af estimaternes usikkerhed.

Følsomhedsanalyser

I analysen er der kun udarbejdet envejs følsomhedsanalyser. Dette betyder, at man varierer én parameter ad gangen og vurderer hvordan dette påvirker resultatet. Sædvanlig sundhedsøkonomisk praksis er, at man også udarbejder flervejs-, og/eller probabilistiske følsomhedsanalyser, som vurderer betydningen af at variere flere eller alle parametre på én gang. En antagelse om, at det kun er én parameter der kan varieres ad gangen, er ikke realistisk. Selv en lille ændring i flere parametre på samme tid kan have stor betydning for resultatet. I følsomhedsanalyserne varierer man alle de udvalgte parametrene, undtagen influenzatilfælde, med 20%. Der redegøres ikke for hvorfor denne tilgang vælges, og hvorfor 20% er en repræsentativ varians for alle de parametre der analyseres. I sundhedsøkonomiske modeller er sædvanlig praksis at anvende usikkerheden omkring estimatet, som identificeret i studiet (præsenteret ved konfidensintervaller). En varians på 20% kan være enten urealistisk høj, eller urealistisk lav afhængig af den konkrete variabel. Derfor kan man ikke konkludere om resultaterne er robuste uden at forholde sig til dette.

Desuden har man ikke udarbejdet følsomhedsanalyser for den vigtigste parameter, som er vaccineeffektiviteten. Det forekommer besynderligt, at noget så centralt ikke evalueres i følsomhedsanalysen. Alle centrale parametre skal undersøges i en følsomhedsanalyse for at identificere, hvad analysen er særligt følsom overfor. Disse følsomhedsanalyser kan derfor ikke

anvendes til at drage konklusioner ud fra, som forfatterne ellers gør i afsnit 5.4.4 og 5.4.5 på side 118. Resultaterne af følsomhedsanalyserne præsenteres ikke direkte, men der præsenteres kun hvor stor en del af "analyserne" der er omkostningseffektive ved forskellige niveauer for betalingsvillighed. Dette gør det umuligt at vurdere den reelle påvirkning på omkostningerne, QALYs, og ICERen ved at ændre de analyserede parametre. Følsomhedsanalysens formål er at skabe gennemsigtighed i en analyses generelle usikkerhed samt illustrere hvilke parametre, som analysen er særligt følsom over for; dette bliver ikke gjort i denne analyse.

Svar: Der er gennemført følsomhedsanalyser efter aftale med Sundhedsstyrelsen. Vi har tilføjet tekst om, at resultatet for højdosis-vaccinen er mere sikkert end resultatet for den adjuverede vaccine på grund af spredningen på vaccineeffekten.

Bilag 1: Sundhedsøkonomiske studier for højdosisvaccinen

Der er blevet identificeret tre forskellige studier der undersøger omkostningseffektiviteten af højdosisvaccinen. I alle tre studier er ICERen af højdosisvaccinen betydeligt lavere end estimeret i denne analyse. I to af studierne var højdosisvaccinen både mere effektiv og forbundet med lavere samlede omkostninger (dominant). På trods af at forskellige analyser naturligvis aldrig kan sammenlignes én til én, understreger den meget store forskel i konklusionerne problemerne med analysen i denne MTV.

Svar: Den helt centrale parameter i en sundhedsøkonomisk analyse er prisen på vaccinen. Det er derfor vanskeligt at sammenligne resultater af sundhedsøkonomiske analyser uden at gå i detaljer med prisforskellen på vaccinerne i de undersøgte scenarier.