

Smittevern og resistens i metodevurderinger

Utredning av hvordan smittevernhensyn og
antimikrobiell resistens (AMR) skal ivaretas i
metodevurderinger ved vurdering av offentlig
finansiering

Dato: 27.06.2019

Innledning og mandat

I tildelingsbrev for 2018 fra Helse- og omsorgsdepartementet og brev av 18. juni 2018 fikk Statens legemiddelverk oppdrag om å utrede nærmere hvordan smittevernhensyn og antimikrobiell resistens (AMR) skal ivaretas i metodevurderinger ved vurdering av offentlig finansiering. Statens legemiddelverk skulle lede utredningsarbeidet, men også trekke inn andre etater, herunder Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet, de regionale helseforetakene og relevante aktører som Legemiddelindustrien.

Bakgrunnen for oppdraget er at det har kommet flere kostbare medikamenter mot smittsomme kroniske sykdommer på markedet de siste årene samt økning i infeksjoner med antibiotikaresistente bakterier. I forbindelse med dette er det gjort flere metodevurderinger til behandling av smittsomme sykdommer, særlig for nye legemidler til behandling av hepatitt C. En utfordring ved metodevurdering av smittsomme sykdommer er å ta hensyn til indirekte effekter av et tiltak. Indirekte effekter kan være både positive og negative. Eksempelvis vil flokkimmunitet gi en positiv tilleggseffekt av et gitt tiltak ved at personer som ikke får tiltaket også får beskyttelse. På den annen side kan en reduksjon i antall smittebærere i befolkningen øke gjennomsnittsalderen for sykdomsutbrudd, noe som kan gi negative helseeffekter dersom sykdommen rammer eldre pasienter hardere (for eksempel vannkopper og kuma). Når det gjelder AMR vil for eksempel et nytt antibiotikum i en eksisterende klasse kunne fremskynde resistensutvikling og slik medføre negative indirekte effekter, mens et nytt smalspektret antibiotikum som har effekt mot kun ett patogen kan erstatte et bredspektret antibiotikum og gi positive indirekte effekter.

Indirekte effekter har foreløpig ikke eksplisitt blitt tatt hensyn til i metodevurderinger av legemidler. I noen tilfeller vil imidlertid vurderinger av de indirekte effektene være av sentral betydning for effekten av et tiltak, og ved å inkludere dette vil man dermed få bedre beslutningsgrunnlag.

Det ble nedsatt en arbeidsgruppe bestående av representanter fra Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet:

Canan Bayar - Seniorrådgiver i Statens legemiddelverk
Frode Forland – Fagdirektør i Folkehelseinstituttet
Christina Kvalheim - Seniorrådgiver i Statens legemiddelverk
Espen Movik – Seniorrådgiver i Folkehelseinstituttet
Jan Abel Olsen – Forsker, Folkehelseinstituttet
Kristian Samdal - Seniorrådgiver i Statens legemiddelverk
Christine Årdal – Seniorrådgiver i Folkehelseinstituttet
Morten Aaserud - Fagdirektør i Statens legemiddelverk

Arbeidsgruppens mandat:

«Utredningen skal vurdere om, når og eventuelt hvordan smittevern hensyn skal inngå i hurtige og fullstendige metodevurderinger på gruppenivå. Det vil være relevant å vurdere både hvordan det kan tas hensyn til helsegevinster for personer utenfor pasientgruppen som følge av redusert smittefare, herunder redusert risiko for resmitte, samt helsegevinster ved unngått smitte for den enkelte ved forebyggende behandling. Utredningen må også vurdere om og eventuelt hvordan resistensrisiko skal tillegges vekt i metodevurderinger. Utredningen skal inneholde et konkret forslag til tekstlig omtale som skal kunne inngå i "Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler».

I forbindelse med Stortingets behandling av Prioriteringsmeldingen kommenterte Helse- og omsorgskomiteen følgende tilknyttet behandling av smittsomme sykdommer: "Komiteen viser til at antibiotikaresistens er en trussel mot moderne medisin. Ved vurdering av eksisterende og nye antivirale midler, vaksiner og antibiotika må resistensrisiko tillegges vekt. Valg av behandlingsmetoder skal ikke påvirke resistensutvikling negativt, og man skal tilstrebe å bruke metoder som reduserer risikoen for antimikrobiell resistensutvikling."

Innholdsfortegnelse

Innhold

INNLEDNING OG MANDAT	2
1 BAKGRUNN.....	5
2 HVA ER SPESIELT MED SMITTEVERN OG RESISTENS I METODEVURDERINGER?	6
3 AVGRENSNINGER.....	7
4 SMITTEVERN.....	8
4.1 Smitteverntiltak	9
4.2 Relevante analyser	9
4.3 Alvorlighetsberegninger	10
4.4 Systemet i Norge	11
5 RESISTENS.....	11
5.1 Tiltak for å begrense resistensutvikling	11
5.2 Relevante analyser	12
5.3 Alvorlighetsberegninger	14
5.4 Systemet i Norge	14
6 ANBEFALINGER.....	15
6.1 Generelle anbefalinger.....	15
6.2 Anbefalinger til retningslinjer	16
7 VIDERE UTREDNINGER.....	16
8 APPENDIKS.....	17
REFERANSER.....	19

1 Bakgrunn

Smittevernlovens formål er å verne befolkningen mot smittsomme sykdommer ved å forebygge dem og motvirke at de overføres i befolkningen, samt motvirke at slike sykdommer føres inn i Norge eller føres ut av Norge til andre land. Forskrift om smittevern i helsetjenesten pålegger helseinstitusjoner å ha et infeksjonskontrollprogram. Dette gjelder både sykehus, sykehjem, dagkirurgiske klinikker og opptreningsinstitusjoner. Et infeksjonskontrollprogram er en plan som omfatter alle nødvendige tiltak for å forebygge at infeksjoner oppstår i helseinstitusjoner og for håndtering og oppfølging av utbrudd av infeksjoner. Dette omfatter smitteverntiltak som basale smittevernrutiner¹ og bruk av medisinsk utstyr, samt rengjøring, desinfeksjon og sterilisering av disse. Slike tiltak påvirker smittevern *direkte*. Smittevern kan også påvirkes *indirekte* ved å redusere antall smittebærere i befolkningen gjennom vaksinerings (flokkimmunitet) og bruk av legemidler (populasjonsbeskyttelse).

Antimikrobiell resistens (AMR) hos bakterier, virus, sopp og parasitter utvikles som en del av en naturlig evolusjonsprosess i mikrobens møte med miljøet, men hvis tilgjengelige antimikrobielle midler blir ineffektive, utgjør det en trussel mot vår framtidige helse. For å bremse utvikling av resistens er det behov for en kombinasjon av tiltak som for eksempel effektivt smittevern (inkludert vaksinerings), rasjonell bruk av tilgjengelige antibiotika, og stimulering til utvikling av nye antibiotika.

Dagens retningslinjer for metodevurderinger tar ikke eksplisitte hensyn til hverken smittevern eller AMR. Generelt skal metodevurderinger være i tråd med vedtatte prioriteringskriterier for norsk helsetjeneste (1, 2). Det innebærer at også tiltak som inkluderer smittevernhensyn og resistensrisiko skal vurderes ut fra: 1) nytte i form av helsegevinster, målt ved de samlede QALY gevinster for alle berørte parter; 2) ressursbruk, målt ved kostnader og kostnadsbesparelser i et utvidet helsetjenesteperspektiv, og; 3) alvorlighet målt ved absolutt prognosetap.

Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (3) vil bli oppdatert med relevant informasjon på bakgrunn av denne rapporten. Tilsvarende vil Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (4) bli revidert. Oppdateringene vil gjøres separat for de respektive etater.

Norge er ikke alene om å vurdere hvordan smittevern og AMR kan tas hensyn til i metodevurderinger (5, 6). Storbritannia og Sverige har i tillegg pågående pilotprosjekter vedrørende finansieringsmodeller for nye antibiotika.(7, 8).

¹ Skal hindre smittespredning til og mellom pasienter, men også fra pasienter til helsepersonell etter prinsippet om at alle kroppsvæsker, ikke-intakt hud og slimhinner kan inneholde smittestoffer. Omtales også som standardtiltak eller basale sykehushygieniske prinsipper.

2 Hva er spesielt med smittevern og resistens i metodevurderinger?

Mange av spørsmålene som gjelder smittevern lar seg ikke fullt ut besvare med statiske modeller i den klassiske kunnskapsbaserte metode, og passer således heller ikke inn i formen for hurtige eller fullstendige metodevurderinger. I dette dokumentet skriver vi om flokkbeskyttelse og alvorlighet knyttet til tapte leveår, eller alvorlighet uttrykt i absolutt prognosetap, men i tillegg til å relatere alvorlighet til enkeltindivider, bør alvorlighet også vurderes i forhold til samlet sykdomsbyrde for samfunnet.

For å vurdere alvorlighet (målt som sykdomsbyrde for samfunnet) av en infeksjonssykdom er spredningsfare en relevant variabel (uttrykt i R_0 , Basic reproduction rate, som angir hvor mange nye tilfeller smittes av en syk). Dette kan variere fra f.eks. meslinger med til $R_0 = 12$ til andre sykdommer som ubehandlet HIV med $R_0 = 4$, til langt ned mot $R_0 = 0$ ved en effektivt behandlet HIV infeksjon, - som altså i praksis ikke lenger er smitteførende. Dette muliggjør behandling som effektivt tiltak for å utrydde sykdommen. Planer for utrydding av Hepatitt C er et annet eksempel på mulig sykdomseliminasjon ved behandling. WHO har nå satt som mål å utrydde hepatitt C innen år 2030. I Norge er målet å redusere forekomst med 90% innen 2023, og ingen skal bli syke og dø etter det.

En annen faktor er mikrobens virulens, egenskaper ved mikroorganismen som gjør at den er mer eller mindre aggressiv med tanke på å fremkalle sykdom eller utvikle resistens mot antimikrobiell behandling.

En tredje størrelse er 'Case fatality rate', hvor mange som dør av de som blir smittet. For Ebola er det f.eks. fremdeles ca 60% dødelighet knyttet til det pågående utbruddet i Kongo.

Det er forskjell på å bli infisert og å bli syk. Mange potensielt patogene bakterier og virus er med oss i asymptomatisk bærerskap, og det finnes både beskyttende og disponerende faktorer som påvirker risikoen for at en infeksjon fører til sykdom. Personlige beskyttende faktorer kan være godt kosthold og god ernæringstilstand, og fra miljøet som rein luft og gode sanitære forhold. Egenskaper ved personen knyttet til genetikk og mottakelighet for sykdom er relevante, og det motsatte, disponerende faktorer kan være knyttet til dårlige sosioøkonomiske forhold eller effekter av uteklime og inneklime. Man regner i dag at det årlig er ca. 7 millioner dødsfall på grunn av luftforurensing. Mange av disse skjer nettopp i et samvirke med mikrobielle agens, ved at man blir mer utsatt for infeksjoner. Relevant er også arbeidsmiljøfaktorer som for eksempel sveiserøyk som gjør at man er utsatt for eksempelvis invasiv pneumokokksykdom.

Noe av dette kan tas hensyn til ved å benytte dynamiske modeller i metodevurderinger som ofte er bedret egnet enn statiske modeller til å modellere smittsomme sykdommers sykdomsforløp.. Dynamiske modeller er også bedre egnet til å verdsette *indirekte* effekter av et tiltak: Personer som ikke har fått tiltaket kan få beskyttelse mot en smittsom sykdom ved at andre personer har fått tiltaket, og derved redusert smitterisikoen (flokkbeskyttelse).

Det vil alltid være usikkerhet i kunnskapsgrunnlaget, - relevant for smittevern som for mange av de andre faktorene som inngår i et beslutningsgrunnlag. Usikkerheter bør så langt mulig identifiseres og kvantifiseres i den grad det er mulig og nyttig.

Usikkerhet kan være knyttet til f.eks. diagnose, prøvesvar, valg og målretting av behandling, organisering av tjenestene, kommunikasjon (inkludert kommunikasjon om nytte og risiko), pasienterfaringer og prognose. Usikkerhet knytter seg også til den forskningsmessige dimensjonen av kunnskapsproduksjonen som f.eks. mulige bias-faktorer ved forskerne på grunn av forskjeller i tilnærming til vitenskap, de faglige vurderingene, de sosiale vurderingene, måten de kommuniserer sine funn på og den kulturelle kontekst. Det kan være vanskelig å ekstrapolere kunnskap fra dyr til mennesker, eller data fra laboratoriebaserste studier til virkeligheten, og å tolke og generalisere studier om årsaker, spredning og risiko gjennomført under spesifikke betingelser.

For å begrense AMR er det aktuelt med tiltak knyttet til forskrivningspraksis i helsetjenesten, pasienters reisevaner, overføring av resistensmekanismer gjennom helseinstitusjoner og miljø, bruk av bredspektrede vs. smalspektrede behandlingsregimer, mangel på overvåkingsdata og manglende økonomiske incentiver til å utvikle nye antimikrobielle midler. Resistente infeksjoner er heldigvis fremdeles relativt sjeldne i Norge.

Det er behov for utvikle flere nye antimikrobielle midler for å forhindre AMR, men markedet fungerer ikke optimalt når det gjelder innovasjon. Nye antimikrobielle midler vil gjerne bli brukt i siste linje for å hindre utvikling av resistens. Salget av nye antimikrobielle legemidler blir derfor ofte lavt. Med høye utviklingskostnader for legemiddelindustrien gir dette manglende økonomiske incentiver for industrien til å utvikle nye antimikrobielle midler.

3 Avgrensninger

Kunnskapsgrunnlaget for å vurdere effekter knyttet til smitteverntiltak og AMR er mangelfullt. Dette skyldes dels at man av etiske grunner ikke kan utføre eksperimenter med spredning av smittsomme sykdommer. Under utbrudd og epidemier oppstår naturlige eksperimenter, og man kan sammenligne innsatser over tid, ulike populasjoner og i ulike geografiske områder. Smittevernloven nevner en rekke tiltak på samfunnsnivå for å hindre spredning av epidemier som møteforbud, stenging av virksomhet, begrensning i kommunikasjon, isolering og smittesanering. Slike tiltak faller utenfor mandatet til denne utredningen. En enkel kostnad-nytte analyse vil ofte være mangelfull for å vurdere AMR- og smitteverntiltak på befolkningsnivå. Andre prinsipper og kunnskapsunderlag må vurderes, som føre-var-prinsippet, nytte for den enkelte vs. nytte for hele befolkningen, juridiske forhold, forhold knyttet til den aktuelle kontekst, samt usikkerhet i vurderingsgrunnlaget omkring framtidige konsekvenser. Behandling av en infeksjon vil ha nytte for de som mottar behandlingen, men kan også påvirke andre. Vaksinasjon er til nytte for de vaksinerte, men reduserer også smitterisiko for de som ikke er vaksinert. Smittevern kan ikke lenger håndteres bare som et nasjonalt anliggende. Mikrober og mikrobiom reiser sammen med mat, dyr og mennesker som daglig flytter seg rundt på kloden. Det gamle skillet mellom smittsomme og ikke-smittsomme sykdommer er i ferd med å viskes ut som følge av bedre kunnskap om sykdommers årsaker og virkninger på genetisk nivå. Det vaksineres mot kreft, kroniske sykdommer behandles med cytostatika og immunterapi, antibiotika brukes som forebygging av infeksjoner som kan føre til kreft og for å kunne tåle behandling mot kreft, og infeksjoner behandles med antiflogistika.

Spørsmål knyttet til AMR er ikke bare aktuelle for gamle og nye antimikrobielle midler, men gjelder også helsetjenestens øvrige tiltak knyttet til forebygging, diagnostikk, smittevern i primær- og spesialisthelsetjenesten, dyrehelse og matproduksjon.

Nytten av antimikrobielle midler er avhengig av sykdommens prognose, nåværende resistenssituasjon, tilgjengelige behandlingsalternativer og smitterisiko, men også av potensiell framtidig resistensutvikling.

De langsiktige effektene knyttet til smittevernberedskap, som mulighet for behandling av andre alvorlige sykdommer eller komplikasjoner, bør vurderes opp mot den kortsiktige nytte for en pasient med en pågående infeksjon. Det finnes ingen enkel metodikk for hvordan slike faktorer skal estimeres og beregnes i metodevurderinger.

Problemstillingene er meget omfattende og komplekse. Dersom en skal ta hensyn til ovennevnte problemstillinger kreves en vesentlig bredere tilnærming enn dagens metodevurderinger som gjøres for klart definerte pasientpopulasjoner i et utvidet helsetjeneste perspektiv. Dersom alle de relevante problemstillingene skal inkluderes fordrer dette en mer omfattende metodisk tilnærming som i større grad er i tråd med Finansdepartementets anbefalinger med hensyn til samfunnsøkonomiske analyser (9). Det vil likevel være problematisk å identifisere og kvantifisere alle eventuelle nyttevirksomheter. En slik utredning vil også kreve betydelig mer ressurser og ta lengre tid.

Når det gjelder smittevernhensyn mener arbeidsgruppen det er fornuftig, i første omgang, å konsentrere seg om metodevurderinger av legemidler (inkludert vaksiner) hvor indirekte effekter er relevante. De samme hensynene er relevante også for metodevurdering av medisinsk utstyr, men dette blir ikke vurdert i denne rapporten.

- Arbeidsgruppen har avgrenset omfanget av smittevern i denne rapporten til hurtig og fullstendige metodevurderinger av legemidler (inkludert vaksiner)

Når det gjelder AMR viser vi til Helse- og omsorgskomiteens kommentarer under Stortingets behandling av Prioriteringsmeldingen: «*Ved vurdering av eksisterende og nye antivirale midler, vaksiner og antibiotika må resistensrisiko tillegges vekt*».

- Arbeidsgruppen har avgrenset omfanget av AMR i denne rapporten til hurtig og fullstendige metodevurderinger av legemidler (inkludert vaksiner).

4 Smittevern

Helseøkonomiske analyser benytter modeller for å vurdere forholdet mellom ressursbruk og helseeffekter. Modellering av smittsomme sykdommer krever i visse tilfeller andre modelltyper enn statiske modeller som er standard i helseøkonomiske analyser. Statiske modeller antar at risikoen for å få en smittsom sykdom er konstant i befolkningen og fanger derfor ikke opp indirekte effekter ved et tiltak der antall personer som kan påføre smitte i befolkningen reduseres. I forbindelse med modellering av smittsomme sykdommer holder ofte ikke denne antagelsen, og man må bruke andre modelltyper som tar hensyn til at risikoen for smitte i befolkningen avhenger av antall smittede personer i befolkningen. Dette innebærer bruk av dynamiske modeller som kan ta hensyn til både direkte og indirekte effekter ved smittsomme sykdommer. Dersom man skal modellere sykdommen mest mulig korrekt ved å ta hensyn til flokkbeskyttelse, reinfeksjon osv. må dynamiske modeller benyttes.

Dynamiske modeller er ofte betydelig mer komplekse enn statiske modeller, og det er derfor viktig å skille mellom når statiske modeller kan brukes, og når det bør/skal brukes dynamiske modeller (eksempler på dette er vist i appendiks). Et slikt skille er viktig av hensyn til ressursbruk både for de

som leverer dokumentasjon til metodevurderinger og for de som vurderer dokumentasjonen. I flere tilfeller kan statiske modeller dessuten gi tilsvarende resultater som dynamiske modeller ved modellering av smittsomme sykdommer. Eksempler på dette er dersom tiltaket er rettet mot små grupper av individer som ikke vil påvirke den generelle smittefaren i befolkningen, eller dersom tiltaket ikke forhindrer sirkulasjon av patogenet (10). En relevant studie som diskuterer når dynamiske og statiske modeller bør benyttes som beslutningsgrunnlag for vurdering av smittsomme sykdommer, er artikkelen til Jit og Brisson, «Modelling the Epidemiology of Infectious Diseases for Decision Analysis», fra 2011 (11).

4.1 Smitteverntiltak

Godt smittevern bidrar til bedre pasientsikkerhet og er en forutsetning for å begrense utbrudd og spredning av smittsomme sykdommer i samfunnet og i helsetjenesten. Det er også avgjørende for å håndtere utfordringen med antimikrobiell resistens, særlig ved å begrense spredning av resistente mikrober, forebygge infeksjoner og dermed redusere behovet for antibiotikabehandling. Det er mange ulike typer smitteverntiltak, og disse kan grupperes i følgende kategorier:

- basale smittevernrutiner
- behandling og sanering av infeksjoner
- vaksinasjon

Norge skal lansere en handlingsplan (2019 til 2023) for å forebygge helsetjenesteassosierte infeksjoner (HAI) og antibiotikaresistens i helsetjenesten. I følge Folkehelseinstituttet har til enhver tid omtrent én av tjue pasienter i sykehus og sykehjem en HAI, og nesten 30 % av antibiotika gitt i sykehus blir gitt for å behandle HAI. Planen omtaler også at smittevernhensyn bør tas i metodevurderinger av nye legemidler.

4.2 Relevante analyser

Krav til hvilke hensyn som bør/skal tas i forbindelse med modellering av smittsomme sykdommer bygger i stor grad på anbefalinger fra en arbeidsgruppe nedsatt av International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) og Society for Medical Decision Making (SMDM). Arbeidsgruppen besto av representanter fra akademien, legemiddelindustrien og myndigheter fra mange land og resulterte i artikkelen; Pitman et al. «Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5» fra 2012 (10).

Dynamiske modeller er nødvendig for å inkludere både direkte og indirekte effekter ved vurdering av tiltak rettet mot smittsomme sykdommer, og bør benyttes dersom et tiltak forventes å endre risikoen for å få en smittsom sykdom ved at tiltaket:

- 1) påvirker sykdomsspredning i målgruppen
- 2) endrer forekomsten av resistensgener

Eksempler på punkt 1:

Tiltak som reduserer antall individer i befolkningen som er mottakelige for sykdommen (f. eks. massevaksinasjon), reduserer kontakt mellom individer (f. eks. stenge skoler under epidemier), reduserer varigheten av smittsomhet (f.eks. antivirale midler), reduserer ulike muligheter for smitteoverføring (f.eks., antiretrovirale midler) eller reduserer risikoatferd i befolkningen.

Eksempler på punkt 2:

Tiltak som reduserer seleksjonspress på ulike bakterier, dvs. press til å utvikle mekanismer som er resistente mot ett eller flere antibiotika. Ved bruk av antibiotika endrer miljøet seg, seleksjonspresset øker og bakterier som utvikler resistensmekanismer overlever og kan spre seg. Bakterier deles inn i to ulike grupper, hhv. Gram-positive og Gram-negative bakterier. Et bredspektret antibiotikum vil drepe både Gram-negative og –positive bakterier. For å unngå utvikling av resistens er det viktig å benytte et antibiotikum med så smalt spekter som mulig og aller helst behandle ut i fra svar på hvilket patogen som forårsaker pasientens infeksjon.

Statistiske modeller benyttes hovedsakelig når flokkbeskyttelse ikke er relevant, dvs. dersom tiltaket ikke påvirker risikoen for å få en smittsom sykdom i nevneverdig grad. I forbindelse med smittsomme sykdommer kan dette være tilfelle dersom tiltaket retter seg mot små pasientgrupper, eller dersom effekten av tiltaket er veldig liten. Statistiske modeller kan også brukes selv om indirekte effekter er relevante å inkludere dersom det kan dokumenteres at de indirekte effekter ikke gir negative helseeffekter og at det heller ikke er risiko for at andre helseskadelige agens utvikler seg hyppigere som følge av tiltaket som vurderes (replacement effects). Bruk av statistiske modeller i slike tilfeller vil underestimere de potensielle helsegevinstene, og dermed gi et for høyt anslag på kostnaden per QALY av et tiltak.

4.3 Alvorlighetsberegninger

I metodevurderinger skal prioriteringskriteriet alvorlighet angis ved absolutt prognosetap (APT). I Prioriteringsmeldingen (1) og Retningslinjene for innsendelse av dokumentasjon for hurtige metodevurderinger av legemidler² (3, 12) skilles det mellom beregning av APT ved hhv. behandlende og forebyggende tiltak hvor det skal brukes to ulike beregningsprinsipper. Valg av beregningsprinsipp kan ha betydning for vurderingen av hva samfunnet vil være villig til å betale for tiltaket.

I metodevurderinger av behandlende tiltak der tiltaket har en smitteverneffekt, rettes tiltaket mot to grupper; De som mottar tiltaket og får en direkte helseeffekt, og de som ikke mottar tiltaket, men som får en indirekte helseeffekt ved unngått smitte. For første gruppe beregnes APT for den aktuelle sykdommen som behandles (behandlende prinsipp). For andre gruppe beregnes APT som forebyggende prinsipp, og alvorlighetsgraden baseres på sykdommen det forebygges mot (den samme) blant kun de som unngår å rammes av sykdommen. APT blir mao. lik i de to tilfellene.

Det er derfor tilstrekkelig å beregne en APT for sykdommen det behandles mot, og samfunnets betalingsvillighet vil være lik for begge grupper.

I metodevurderinger av forebyggende tiltak, vil forebyggingsprinsippet benyttes ved beregning av APT for begge grupper.

² Retningslinjene er basert på Prioriteringsmeldingen og Stortingets tilslutning til denne.

4.4 Systemet i Norge

I Norge utføres det jevnlig metodevurderinger der det kan være relevant å ta hensyn til smittevern:

1) Legemidler, f.eks antivirale legemidler, antibiotika

Statens legemiddelverk utfører hurtig metodevurderinger av legemidler. Det er frem til nå ikke tatt hensyn til indirekte effekter på andre enn den behandlede i aktuelle hurtig metodevurderinger (eks tidligere hepatitt C utredninger).

Folkehelseinstituttet utfører fullstendige metodevurderinger av legemidler. Det er frem til nå ikke tatt hensyn til indirekte effekter på andre enn den behandlede i fullstendige metodevurderinger.

2) Vaksiner. Nytt system for innføring av vaksiner i offentlig regi er nylig satt i drift (13).

Det er Legemiddelverket som skal utføre hurtig metodevurderinger av vaksiner i nært samarbeid med FHI. Legemiddelverket har foreløpig liten erfaring fra metodevurdering av vaksiner. I retningsgivende notat for dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av vaksiner er det lagt opp til at det skal tas hensyn til indirekte effekter av vaksinen, men det er ikke lagt konkrete føringer for hvordan dette skal gjøres eller hvorvidt det skal benyttes dynamiske modeller.

Folkehelseinstituttet utfører fullstendige metodevurderinger av vaksiner. FHI har erfaring og kompetanse på bruk av dynamiske modeller til modellering av smittsomme sykdommer, og har tatt hensyn til indirekte effekter ved å benytte slike modeller i helseøkonomiske evalueringer av vaksiner som for eksempel HPV vaksine og rotavirus vaksine.

5 Resistens

AMR oppstår når mikroorganismer som bakterier, sopp og parasitter utvikler resistens og dette fører til at behandling med antimikrobielle legemidler mister sin effekt. AMR er et voksende problem som truer folkehelsen ved at behandlingsmulighetene av infeksjoner reduseres. Dette fører til lengre og mer alvorlige sykdommer for pasienter, økende kostnader for helsevesenet, og økt dødelighet. AMR er også en trussel mot helsevesenets mulighet for å tilby mer avanserte behandlinger som for eksempel kirurgi og kreftbehandlinger som kjemoterapi og immunterapi. For å ta hensyn til AMR i metodevurderinger kreves det at man gjør vurderinger utover det som er standard i dagens metodevurderinger.

5.1 Tiltak for å begrense resistensutvikling

For å hindre utvikling og spredning av resistente mikrober kreves det tiltak på tvers av fem områder:

1. Effektive smittevernrutiner for å unngå infeksjon
2. Tilgang til det best egnede antibiotikumet slik at pasienten kan kureres og risiko for videre smitte reduseres
3. Rasjonell bruk av antimikrobielle midler for å hindre at resistensutvikling ikke fremskyndes
4. Utvikling av nye antimikrobielle midler mot resistente mikrober
5. Overvåkning for å prioritere tiltak.

Den positive direkte effekten av bruk av antimikrobielle midler er at pasienten (person eller dyr) blir behandlet. Samtidig kan bruk av antimikrobielle midler gi negative indirekte effekter. Det finnes sterk

evidens for at overforbruk av antimikrobielle midler fører til resistensutvikling, men det er lite spesifikk kunnskap om hvor raskt det vil skje og hvordan det vil arte seg. Derfor må AMR kontrolleres gjennom mange tiltak. Eksempler kan være å foreskrive antimikrobielle midler kun etter en bekreftet infeksjon, å øke bruk av smalspektrede antibiotika (for å unngå seleksjonspress på normalflora), og å unngå bruk av antimikrobielle midler som kan fremskynde resistens mot andre midler (kryssresistens).

5.2 Relevante analyser

Det er gjort flere omfattende utredninger om hvordan AMR kan implementeres i metodevurderinger, blant annet gjennom et samarbeid mellom helseøkonomiske forskningsmiljøer ved universitetene i York og Sheffield i England (EEPRU)(5). Office of Health Economics (OHE) i England har også publisert en rapport med tilsvarende problemstilling (14). Flere av anbefalingene i utredningene er overlappende, og denne rapporten bygger videre på disse. Dette gjelder særlig hvilke tilleggsvurderinger som bør gjøres for å vurdere nytten av nye behandlinger der AMR er relevant og inkludere i metodevurderinger.

For metodevurderinger der AMR er relevant kan følgende nytteaspekter i prinsippet verdsettes/kvantifiseres (5):

Verdien av mangfold av behandlingsalternativ (Diversity value):

Nytten av å ha *flere behandlingsalternativ* for å redusere seleksjonspress og bevare effekten av eksisterende antimikrobiell behandling

Verdien av smittereduksjon (Transmission value):

Nytten av å *forhindre spredning* av patogener i befolkningen ved at det er tilleggseffekter for hele befolkningen ved å behandle enkeltindivider (flokkbeskyttelse).

Verdien av å muliggjøre annen behandling (Enablement value):

Nytten som er knyttet til at antibiotika kan *muliggjøre annen behandling* (for eksempel kirurgi og kjemoterapi)

Spektrumverdi (Spectrum value):

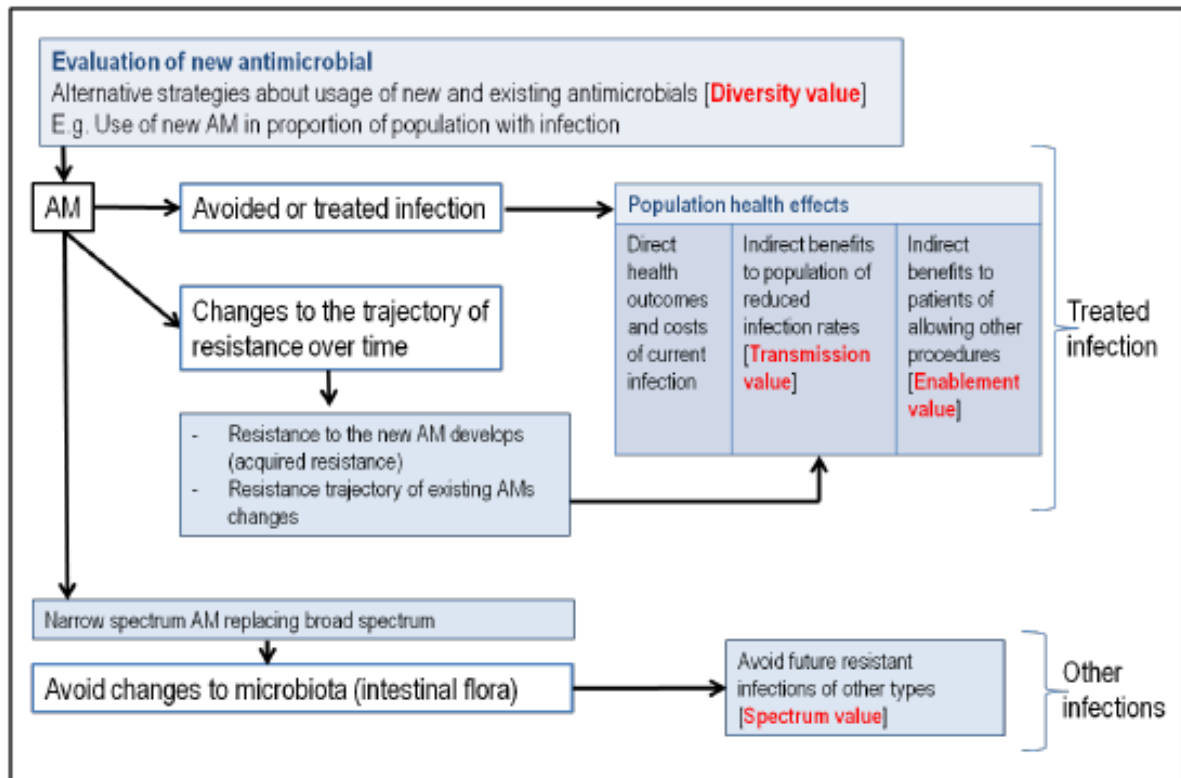
Nytten av å erstatte bredspektret antimikrobiell behandling med *smalspektret* antimikrobiell behandling (mer målrettet behandling)

Beredskapsverdi (Insurance value):

Nytten av å ha effektiv antimikrobiell behandling tilgjengelig ved *plutselige og store utbrudd* av patogener som er resistente mot eksisterende antimikrobiell behandling.

En oversikt over hvordan disse nyttevurderingene påvirker helseeffekter på befolkningsnivå er vist i figuren under (5).

Box 3: Attributes of value for antimicrobials reflected in population health effects



Det er imidlertid utfordringer knyttet til å kvantifisere disse nytteaspektene for praktisk bruk i metodevurderinger, anbefalingene er derfor teoretiske/prinsipielle. For mer detaljerte beskrivelser av hvordan dette kan gjøres refereres det til EEPUR.

Det er også andre metodologiske utfordringer ved å inkludere AMR i metodevurderinger. Dette er eksempelvis knyttet til å definere relevante pasientpopulasjoner, komparatorer og tidsperspektiv i analysene. Dersom man skal inkludere de ovennevnte anbefalingene i metodevurderinger, vil det for mange sentrale parametre i modellen også være mangelfulle/ikke eksisterende data.

I rapporten fra OHE presenteres det hvordan man kan beregne kostnad per QALY ved å ta hensyn til AMR i helseøkonomiske analyser basert på en artikkel fra Morton et al. (6). Kort oppsummert kan kostnad per QALY prinsipielt beregnes på følgende måte:

- Forskjeller i direkte kostnader mellom de aktuelle behandlingsalternativene beregnes som ved dagens metodevurderinger
- I tillegg beregnes det kostnadsforskjeller relatert til å redusere smitte i befolkningen (transmission value) samt å opprettholde effekten av eksisterende antibiotikabehandling (diversity value)
- Forskjeller i direkte nytte mellom de aktuelle behandlingsalternativene beregnes som ved dagens metodevurderinger
- I tillegg beregnes det nytteeffekter relatert til å redusere smitte i befolkningen (transmission value) samt å opprettholde effekten av eksisterende antibiotikabehandling (diversity value)

Verdien av smittereduksjon kan i stor grad tas hensyn til ved å benytte dynamiske modeller. Å predikere hvordan effekten av eksisterende antibiotikabehandling vil påvirkes, samt hvilke følger dette eventuelt kan få, er mer problematisk. Dette vil blant annet avhenge av resistensforhold for de øvrige legemidlene som er tilgjengelige for å behandle den aktuelle infeksjonen. For mer detaljert beskrivelse av fremgangsmåten refereres det til rapporten fra OHE og artikkelen til Morton et al.

Når det gjelder verdien av å muliggjøre annen behandling (enablement value), spektrumverdi (spectrum value) og beredskapsverdi (insurance value), som rapporten fra EEPRU omtaler, har arbeidsgruppen ikke funnet eksempler på hvordan disse kan kvantifiseres i praksis.

5.3 Alvorlighetsberegninger

Ved metodevurderinger av tiltak der AMR inngår, bør følgende prinsipper gjelde ved beregning av APT/vurdering av alvorlighet:

For pasienter som får den *direkte effekten* av tiltaket bør APT beregnes for sykdommen/tilstanden som tiltaket er ment å behandle (evt. forebygge, dersom det er forebyggende tiltak).

For pasienter som får effekten som er knyttet til *smittevern*, bør APT beregnes/vurderes som angitt i kap. 4.3.

Det er vanskelig å knytte alvorlighetsberegninger opp mot verdien av mangfold av behandlingsalternativer, verdien av å muliggjøre annen behandling, spektrumverdi og beredskapsverdi.

5.4 Systemet i Norge

I Norge utføres det metodevurderinger der det kan være relevant å ta hensyn til AMR:

Legemidler, f.eks. antivirale legemidler, antibiotika og vaksiner

Statens legemiddelverk utfører hurtig metodevurderinger av legemidler (inkludert vaksiner). Det er frem til nå ikke tatt hensyn til potensiell resistensutvikling i hurtig metodevurderinger (eks. antivirale legemidler til hepatitt C). Legemiddelverket har kun gjort forenklede vurderinger av antibiotika.

Folkehelseinstituttet utfører fullstendige metodevurderinger av legemidler (inkludert vaksiner). Det er frem til nå ikke tatt hensyn til potensiell resistensutvikling i fullstendige metodevurderinger.

Morton et al. (6) har undersøkt hvordan metodevurderinger på antibiotika utføres i en rekke EU land, og hvorvidt de tar hensyn til indirekte effekter som smittevern og antibiotikaresistens. Relevante rapporter fra åtte institusjoner for fem ulike antibiotika ble gjennomgått. Bortsett fra i ett tilfelle (HAS' (Frankrike) vurdering av kolistimetatnatrium) der resistens ble vurdert og tallfestet, er resistensproblematikken (spredning av resistente bakterier) kun nevnt kort, eller fordelen med ny virkningsmekanisme (som bl.a. kan hindre kryssresistens) beskrevet kort. Det konkluderes med at det er en bevissthet hos utrederinstanser rundt de spesielle forholdene knyttet til metodevurdering av antibiotika og at disse i noen grad diskuteres kvalitativt. Standard metoder inkluderer imidlertid ikke noe verktøy som kan ta hensyn til tilleggsverdiene ved nye antibiotika på en systematisk måte.

6 anbefalinger

6.1 Generelle anbefalinger

Arbeidsgruppen er positive til å i større grad ta hensyn til smittevern og AMR i metodevurderinger. Dette reflekteres i våre anbefalinger til tillegg i retningslinjene for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. Se kapittel 6.2 under. Det er imidlertid utfordringer knyttet til praktisk gjennomføring av dette:

- Dynamiske modellers transparens
- Dynamiske modellers kompleksitet
- Begrenset kompetanse på utvikling og vurdering av dynamiske modeller
- Datagrunnlag og metodikk for verdsetting av de ulike nytteaspektene knyttet til nye antimikrobielle midler og virkninger på resistens.
- Antatt betydelig økt ressursbruk for innsender/firma og utrederinstanser

Arbeidsgruppen foreslår derfor at det innføres en prøveperiode med de foreslåtte anbefalingene i retningslinjene (kapittel 6.2). Prøveperioden bør ha en «varighet» på 3-5 metodevurderinger. Prøveperioden vil gi erfaring med utfordringene nevnt i kulepunktene over.

Det er begrenset faglig kompetanse når det gjelder å vurdere dynamiske modeller i metodevurderinger. Arbeidsgruppen mener derfor det vil være hensiktsmessig å vurdere samarbeid med internasjonale fagmiljøer.

Når det gjelder vurderinger av nye antimikrobielle midler kan en metodevurdering potensielt bli veldig kompleks. For antimikrobielle midler bør det før bestilling av dokumentasjon fra firma gjennomføres en grundig forprosess for å definere fornuftig omfang av metodevurdering. Folkehelseinstituttet og Legemiddelverket bør avklare omfanget sammen. I denne prosessen bør også fagekspert, kliniske eksperter, firma og eventuelt andre relevante aktører involveres. Hensikten med dette vil være å bestemme type metodevurdering (fullstendig vs. hurtig) og spesifisere ønsket dokumentasjon. Utfallet av en slik prosess kan også være at enkelte nye antimikrobielle midler kan vurderes tatt i bruk etter en forenklet vurdering, eventuelt uten metodevurdering. Dette kan være aktuelt i noen tilfeller ved potensielt livreddende behandling.

6.2 Anbefalinger til retningslinjer

«3.5 Antimikrobiell resistens. Det er per i dag ikke mulig å kvantifisere alle virkninger på nytte og ressursbruk ved introduksjon av nye antimikrobielle midler. Virkningene knyttet til resistens skal beskrives i størst mulig grad, men ikke modelleres.»

«7.7 Smittevern. Eventuelle helseeffekter og ressursbruk hos andre enn den som mottar tiltaket bør som hovedregel inkluderes. Se kapittel 10 for nærmere omtale. Vekter for livskvalitet angis i kapittel 7. Effektene hos andre som inkluderes i analysen skal være tilstrekkelig begrunnet og dokumentert. Dersom effekter hos andre enn den som mottar tiltaket ikke er inkludert, skal dette begrunnes.»

«10.4 Modellering av flokkbeskyttelse. Dersom helseeffekter og ressursbruk hos andre enn de som får tiltaket skal modelleres, er det nødvendig å benytte *dynamiske modeller*. Ved bruk av dynamiske modeller må modellen gjøres så transparent som mulig og modellen bør suppleres med en visuell presentasjon av modellstruktur. Forutsetninger som ligger til grunn for modellen bør presenteres grundig. Dette innebærer å underbygge forutsetningenes plausibilitet samt kildene som ligger til grunn. Resultater fra modellen bør også presenteres ved ulike scenarioer heller enn som ett enkelt resultat.

Statiske modeller benyttes hovedsakelig når flokkbeskyttelse ikke er relevant, dvs. dersom tiltaket ikke påvirker risikoen for å få en smittsom sykdom i nevneverdig grad. I forbindelse med smittsomme sykdommer kan dette være tilfelle dersom tiltaket retter seg mot små pasientgrupper, eller dersom effekten av tiltaket er veldig liten. Statiske modeller kan også brukes selv om indirekte effekter er relevante å inkludere dersom det kan dokumenteres at de indirekte effekter ikke gir negative helseeffekter og at det heller ikke er risiko for at andre helseskadelige agens utvikler seg hyppigere som følge av tiltaket som vurderes (replacement effects). Bruk av statiske modeller i slike tilfeller vil underestimere de potensielle helsegevinstene, og dermed gi et for høyt anslag på kostnaden per QALY av et tiltak. Hvis dynamiske modeller ikke brukes skal det begrunnes og det skal sannsynliggjøres at helseeffektene ikke er negative. Helseeffektene må uansett beskrives»

«11.7 Flokkbeskyttelse. Det skal beregnes APT for sykdommen som behandles»

«11.8 Antimikrobielle midler med resistensproblematikk. Det skal beregnes APT for sykdommen som behandles»

7 Videre utredninger

- Etter at den foreslåtte prøveperioden (kap. 6.1) er gjennomført, bør erfaringene fra metodevurderingene oppsummeres og retningslinjene endres om nødvendig.
- Pågående internasjonalt arbeid:
 - FHI er gjennom EU Joint Action på AMR og helsetjenesteassosierte infeksjoner involvert i et arbeid som har til hensikt å blant annet stimulere til utvikling av nye antibiotika. Dette omfatter både å se på nye finansieringsordninger, og andre mekanismer for å sikre innovasjon og tilgang (15).

8 Appendiks

Figurene under er hentet fra retningslinjer for helseøkonomiske evalueringer av vaksiner utgitt av WHO (16). Figurene viser flytdiagram for når det bør benyttes statiske eller dynamiske modeller, samt i hvor stor grad man kan stole på resultater fra statiske modeller i forskjellige situasjoner.

Figure 3: Flow chart to help determine when dynamic or static models are appropriate

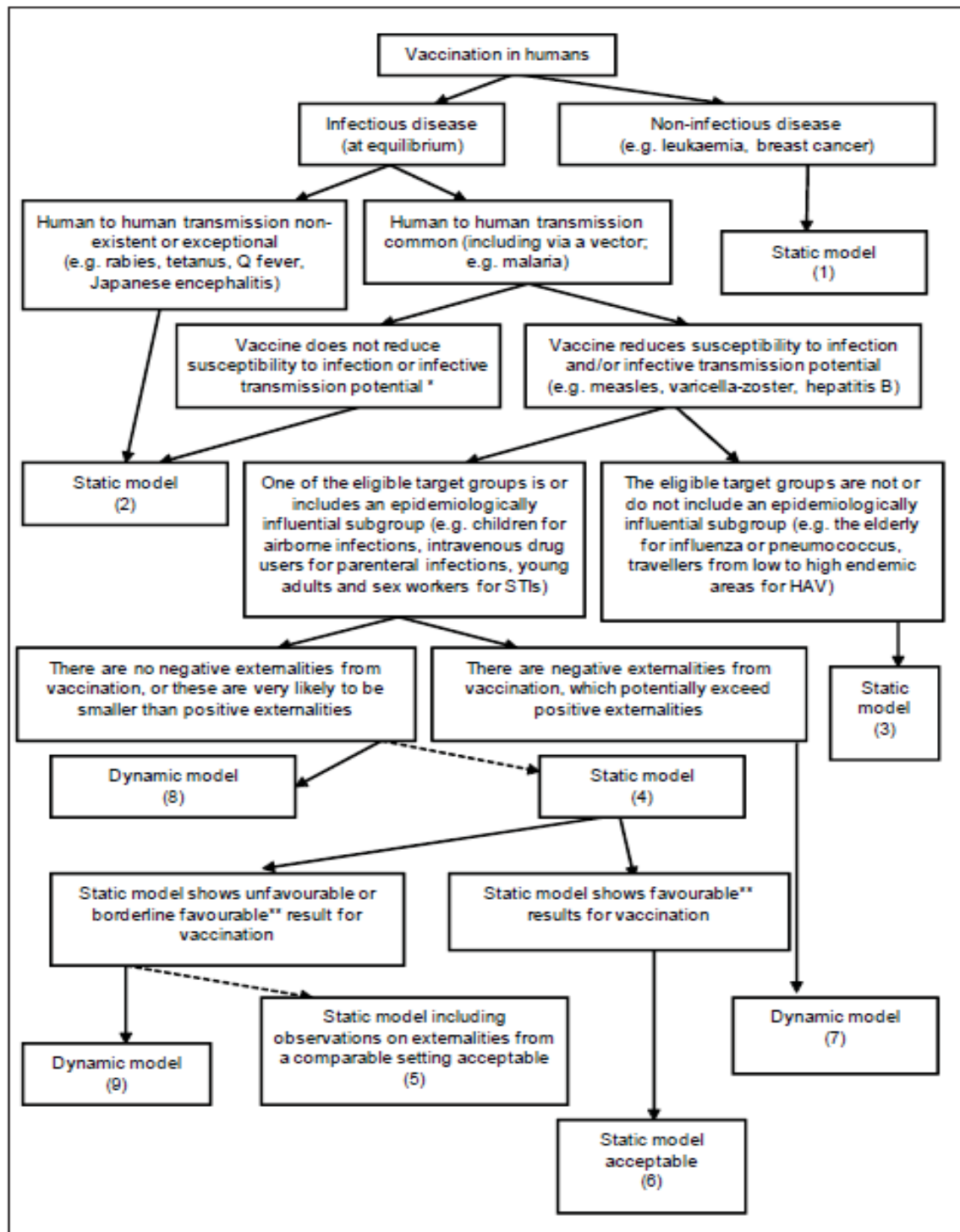


Table 7: The acceptability of static versus dynamic models depending on pathogen (and epidemic situation), target group and vaccine effectiveness

Flow chart model choice number	Confidence in decision if based on a static model strong/weak/unacceptable	Examples of vaccination programmes in this part of the flow chart (non-exhaustive)	References to studies with corresponding "good" model choice (d)
1	Strong: non-infectious disease	Therapeutic vaccines against cancer (under development)	
	Strong: absence of evidence of herd immunity and other indirect effects (e.g. environmental pathogens like tetanus)	Rabies, tetanus, Q fever, Japanese encephalitis, (current) rotavirus vaccines (see Note to Fig. 3)	(100-103)
3	Strong: target group not influential for transmission	Hepatitis A vaccination of health care workers, pneumococcal and influenza vaccination of the elderly and working adults, varicella-zoster vaccination for adolescents and adults	(104;105) (106-108)
4	Weak: depends on the results (leading to 5 and 6), dynamic model would be preferable	Pneumococcal, pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccination for children, adolescents and adults, human papilloma virus vaccination for girls	
5	Weak: depends on transferability of results between comparable settings (e.g. applying real world observations from US to Europe and Asia), dynamic model would be preferable	Pneumococcal conjugate vaccination for children, influenza vaccination for children	(109;110)
6	Strong: cost-effectiveness is attractive and known to be underestimated, dynamic model would remain preferable to allow an incremental analysis of all potential options of vaccination	HPV vaccination of a single cohort of girls; influenza vaccination for children, hepatitis B vaccination for adults in low endemic areas	(111;112)
7	Unacceptable: negative indirect effects could outweigh positive indirect effects, dynamic model is required	Childhood varicella-zoster, measles, mumps, rubella vaccination	(111) (113)
8, 9	There is preference for using dynamic models, especially if both targeted and universal strategies are feasible options requiring comparison	HPV vaccination of multiple cohorts of girls (e.g. 12-18 years) versus a single cohort (e.g. 12 years) or other multiple cohorts (e.g. 12-17 years), HPV vaccination of boys and girls versus girls alone, childhood HBV vaccination versus injecting intravenous drug user vaccination in low endemic countries	(114-116)

- ^a Population group of adults currently targeted with pneumococcal polysaccharide vaccines, which do not protect against nasopharyngeal carriage and hence do not induce herd immunity.
- ^b Population group of children <2y currently targeted with pneumococcal conjugate vaccines, which protect against nasopharyngeal carriage and hence induce herd immunity.
- ^c if targeted vaccination is cost-effective versus no vaccination, and universal vaccination is also cost-effective versus no vaccination, then an important and relevant question for policy is whether universal versus targeted vaccination would be cost-effective. If the impact of herd immunity has not been observed in empirical studies for at least targeted vaccination, then a static model would not be helpful to advise on this question.
- ^d the references given here are to indicate that these papers made a choice about their model that corresponds to the given choice number. This does not necessarily imply that this guide endorses these studies in their entirety.

Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015-2016) Verdier i pasientens helsetjeneste. 2016 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>].
2. NOU 2018:16 Det viktigste først.
3. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
4. Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. 2014 [Available from: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>].
5. Rothery, C., et al. Framework for Value Assessment of New Antimicrobials. 2018 [Available from: <http://www.eepru.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/eepru-report-amr-oct-2018-059.pdf>].
6. Morton, A. How should the value attributes of novel antibiotics be considered in reimbursement decision making? 2019.
7. World Health Organization. Meeting Report Antibiotic Shortages: Magnitude, Causes and Possible Solutions. Norwegian Directorate of Health, Oslo, Norway 10-11 December 2018. 2019 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311288/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.02-eng.pdf?ua=1>].
8. Rex J. Solutions for Antimicrobial Resistance. 2019 [Available from: <http://amr.solutions/blog/the-uk-commits-to-a-delinked-antibiotic-purchase-model>].
9. Direktoratet for økonomistyring. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. 2018 [Available from: <https://dfo.no/filer/Fagomr%C3%A5der/Utreddinger/Veileder-i-samfunnsokonomiske-analyser.pdf>].
10. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. Value Health. 2012;15(6):828-34.
11. Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. Pharmacoeconomics. 2011;29(5):371-86.
12. Statens legemiddelverk. Beregning av absolutt prognosetap i hurtig metodevurderinger av legemidler – bruke beregningsprinsippet for behandling eller forebygging? 2019 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/APT-%20behandling%20eller%20forebygging_310119.pdf].
13. Folkehelseinstituttet. Innføring av nye vaksiner. 2019 [Available from: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/>].
14. Neri, M. et al. HTA and Payment Mechanisms for New Drugs to Tackle AMR. 2019.
15. EU-JAMRAI. Prioritizing and implementing research and innovation for public health needs. 2019 [Available from: <https://eu-jamrai.eu/our-work/our-work-prioritizing-and-implementing-research-and-innovation-for-public-health-needs/>].
16. WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. 2008 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69981/WHO_IVB_08.14_eng.pdf;jsessionid=09B22647C99A4356156FEF7D17C06BA6?sequence=1].