

Betina Højgaard

# Cost-benefit analyse af fremtidige vaccineberedskaber over for kopper i Danmark

Imvanex<sup>®</sup> versus den nuværende danske koppevaccine

A

K

R

O

K

O

*Cost-benefit analyse af fremtidige vaccineberedskaber over for kopper i Danmark – Imvanex® versus nuværende danske koppevaccine*

Publikationen kan hentes på [www.kora.dk](http://www.kora.dk)

© KORA og forfatteren, 2015

Mindre uddrag, herunder figurer, tabeller og citater, er tilladt med tydelig kildeangivelse. Skrifter, der omtaler, anmelder, citerer eller henviser til nærværende, bedes sendt til KORA.

© Omslag: Mega Design og Monokrom

Udgiver: KORA

ISBN: 978-87-7509-876-7

Projekt: 10973

**KORA**  
**Det Nationale Institut for**  
**Kommuners og Regioners Analyse og Forskning**

KORA er en uafhængig statslig institution, hvis formål er at fremme kvalitetsudvikling samt bedre ressourceanvendelse og styring i den offentlige sektor.



Det Nationale Institut  
for Kommuners og Regioners  
Analyse og Forskning

Købmagergade 22  
1150 København K  
E-mail: [kora@kora.dk](mailto:kora@kora.dk)  
Telefon: 444 555 00

# Forord

På opdrag fra Sundhedsstyrelsen har KORA i første halvår 2015 gennemført tre cost-benefit analyser for fremtidige vaccineberedskaber over for kopper i Danmark. Dette notat beskriver resultaterne af analyserne.

Projektet er gennemført af seniorprojektleder Betina Højgaard, og professor Jakob Kjellberg fra KORA har læst internt review på notatet.

Betina Højgaard  
August 2015

# Indhold

Resumé .....	5
Formål.....	5
Metode og forudsætninger .....	5
Resultat.....	6
1 Baggrund og formål .....	8
1.1 Koppesygdom .....	8
1.2 Koppevaccine i Danmark .....	9
1.3 Formål .....	10
1.3.1 Afgrænsning .....	10
2 Metode .....	12
2.1 De to vacciner, vaccinationsmetoder og vaccinelager .....	12
2.1.1 SSI-vaccine .....	12
2.1.2 Imvanex® .....	13
2.1.3 Vaccinelager .....	13
2.2 Effektparametre .....	14
2.2.1 Tid til indsættelse af effekt .....	14
2.2.2 Effekt .....	15
2.2.3 Bivirkninger .....	15
2.3 Omkostninger .....	20
2.4 Analyserne .....	21
3 Resultat .....	22
Litteratur .....	25
Bilag 1 Statens Seruminstutts lager af koppevaccine.....	27

# Resumé

Koppesygdhed blev erklæret udryddet af WHO i 1980. Et udbrud af koppesygdhed i Danmark kan derfor kun ske enten efter et ukontrolleret udslip fra et af de to WHO-kontrollerede højsikkerhedslaboratorier, som i dag opbevarer koppevirus, eller efter bevidst spredning af koppevirus som led i et biologisk angreb.

Der findes ingen specifik behandling af kopper, og dødeligheden er ca. 30 %. I en udbrudssituation vil isolation af syge og karantæne af muligt smittede kunne hæmme smittespredningen, mens vaccination vil kunne reducere antallet af kopper-syge og døde betydeligt. Nærværende notat omhandler vaccinationsdelen i forbindelse med håndtering af en situation, hvor der foreligger en sandsynlig trussel eller et verificeret koppeudbrud.

Danmarks nuværende vaccineberedskab over for kopper består af koppevaccine fra Statens Serum Institut (i den videre tekst omtalt som SSI-vaccine). SSI-vaccinen er en såkaldt første generation koppevaccine, som er den type vaccine, der tidligere er anvendt til vaccination i Danmark, inden koppesygdommen blev udryddet. Vaccinen består af levende virus (vaccinia virus). Det skønnes, at ca. 17 % af den danske befolkning har en kontraindikation mod SSI-vaccine i et førhændelsesscenarie. Det vil sige i en situation, hvor der ikke er verificeret forekomst af koppesygdhed. I en udbrudssituation er der imidlertid ingen kontraindikationer mod SSI-vaccinen.

Siden udarbejdelsen af den danske koppeberedskabsplan i 2004 er Imvanex<sup>®</sup> blevet godkendt i Europa til brug under "særlige omstændigheder". Imvanex<sup>®</sup> er en tredje generation koppevaccine, som i modsætning til SSI-vaccinen ikke kan replikere (kopiere) sig selv i menneskeceller, og der er ikke i samme grad af kontraindikationer for denne.

Det fremtidige vaccineberedskab over for kopper i Danmark vil således enten kunne bestå af SSI-vaccine eller Imvanex<sup>®</sup> – eller alternativt en kombineret anvendelse af begge vacciner.

## Formål

Formålet med dette notat er at analysere nettogevinsten ved forskellige fremtidige vaccineberedskaber over for kopper i Danmark, hvor SSI-vaccine og/eller Imvanex<sup>®</sup> indgår.

Der foretages i alt tre analyser med udgangspunkt i de trusselsbilleder, der er opstillet i den danske koppeplan fra 2004. I alle tre analyser er referencescenariet udelukkende anvendelse af SSI-vaccinen, mens alternativscenariet er, at der enten kun anvendes Imvanex<sup>®</sup>, eller at der anvendes en kombination af Imvanex<sup>®</sup> og SSI-vaccine. De tre analyser er skitseret i Tabel 0.1. Som det fremgår af tabellen, er der i alle tre analyser tale om et efterhændelsesscenarie, dvs. der er en sandsynlig trussel eller verificeret koppesygdhed i eller udenfor Danmark.

## Metode og forudsætninger

Der er foretaget en litteraturbaseret cost-benefit analyse, hvor effekten og omkostningerne ved de forskellige alternativer er søgt afdækket ved brug af estimater fra litteraturen. Det er i analysen antaget, at staten ønsker at bevare og vedligeholde lageret af SSI-vaccine, selvom der indkøbes Imvanex<sup>®</sup> til vaccination af dele af befolkningen.

På effektsiden vurderes der ikke at være forskel på de to vacciner i forhold til tid til effektens indsættelse og effektstørrelsen. Bivirkningsprofilen er imidlertid forskellig mellem de to vacciner, idet SSI-vaccinen har mere udtalte bivirkninger end Imvanex<sup>®</sup>. Blandt de alvorlige bivirk-

ninger ved SSI-vaccinen kan nævnes betændelse i hjertesækken (myopericarditis), hjernebetændelse (encephalitis), generaliseret vaccinia (fremkomst af vaccinepustler (dvs. små, gule blærer) på andre steder på kroppen end på vaccinationsstedet) og dødsfald. På grund af for stor usikkerhed i forhold til bivirkningsprofilerne omkring forekomst og sværhedsgrad af forbigående sygdomstilfælde, og set i lyset af at der er tale om en efterhændelsessituation, hvor forbigående sygdomstilfælde synes at kunne accepteres, er det kun antallet af dødsfald som følge af bivirkninger ved SSI-vaccinen, som er medtaget i analysen (der er ikke registreret dødsfald ved Imvanex®).

**Table 0.1** Oversigt over de tre inkluderede cost-benefit analyser

	Reference-scenariet	Alternativscenariet	Population som modtager vaccinationen
<b>Analyse 1</b> Sandsynlig trussel (niveau 2 i koppeberedskabsplanen)	SSI-vaccine	Imvanex®	Frontlinjesundhedspersonale. Jf. appendiks 6A i koppeberedskabsplanen (1) antages det, at 500 personer skal vaccineres.
<b>Analyse 2</b> Verificeret koppesygdhed uden for Danmark (niveau 3 i koppeberedskabsplanen)	SSI-vaccine	Imvanex®	Større del af sundhedspersonalet. Jf. appendiks 6A i koppeberedskabsplanen (1) antages det, at 5.000 personer skal vaccineres.
<b>Analyse 3</b> Kopper i Danmark – geografisk afgrænset udbrud og vaccination (niveau 4a i koppeberedskabsplanen)	SSI-vaccine	Parallel anvendelse, hvor SSI-vaccine gives til de fleste af borgerne, mens Imvanex® gives til befolkningsgrupper med forhøjet risiko for alvorlige bivirkninger af SSI-vaccinen.	Alt sundhedspersonale og nøglepersoner i andre sektorer samt "ringvaccination" omkring indekscasene. Jf. tal indhentet i juli 2014 i forbindelse med planlægning af pandemi-vaccinegaranti antages det, at 500.000 personer skal vaccineres.

I analyse 1 og 2 antages det, at det kun vil være personer uden kontraindikation mod SSI-vaccine, som modtager SSI-vaccinen, hvorfor antallet af dødsfald som følge af bivirkninger er baseret på estimatet for personer uden kontraindikation mod SSI-vaccine, dvs. 1,4 dødsfald pr. 1 million vaccinerede. I analyse 3 anvendes modsat estimatet for personer med kontraindikation mod SSI-vaccine, hvilket er 2,2 dødsfald pr. 1 million vaccinerede.

På omkostningssiden indgår kun omkostninger i forhold til indkøb af Imvanex®, da der ikke vurderes at være nævneværdige forskelle mellem de to vacciner i forhold til opbevarings- og håndteringsomkostninger samt de direkte vaccinationsomkostninger ekskl. selve vaccinen. Der er anvendt en pris for Imvanex® på 200 kr. pr. dosis (der skal bruges to doser pr. vaccineret person), hvilket skal ses som en minimumspris.

Tidshorisonten for analysen er 100 år, og det er antaget, at indkøb af Imvanex® kun skal foretages én gang i den periode. Risikoen for et koppeudbrud vurderes at være meget lav (ca. én hændelse pr. 200.000 år), hvorfor effekten af koppevaccination og dertilhørende bivirkninger som følge af den valgte tidshorisont for analysen på 100 år reduceres med 1/2000.

## Resultat

Analyserne viser, at inklusion af Imvanex® i koppevaccinationsprogrammet vil medføre en ekstra omkostning på henholdsvis 200.000 kr., 2 mio. kr. og 34 mio. kr. i de tre analyser, mens antallet af reducerede dødsfald som følge af bivirkninger ved SSI-vaccinen er meget beskedent. Den meget lave risiko for forekomst af koppesygdhed i eller uden for Danmark sammenholdt med det forholdsvis beskedne antal dødsfald som følge af bivirkninger ved SSI-vaccinen medfører, at omkostningerne pr. reduceret dødsfald bliver enormt store. Omkostningerne pr. reduce-

ret dødsfald er således 571 mia. kr. i analyse 1 og 2, mens de er 364 mia. kr. i analyse 3. Omkostningseffekttestimatet er det samme for analyse 1 og 2, da der er anvendt det samme effekttestimat (1,4 dødsfald pr. 1 million vaccinerede personer).

Sundhedsøkonomiske analyser foretages traditionelt som omkostningseffektanalyser, og kun i sjældne tilfælde foretages der cost-benefit analyser. En pragmatisk værdisætning af effektsiden af ovenstående omkostningseffektanalyse ved brug af Transportministeriets værdi af et statistisk liv på 17,4 mio. kr. (2015-priser) viser imidlertid, at det i alle tre analyser er forbundet med en betragtelig meromkostning at lade Imvanex<sup>®</sup> indgå i vaccinationsprogrammet, jf. Tabel 0.2.

**Tabel 0.2** Cost-benefit analyse – Trafikministeriets værdi af et statistisk liv på 17,4 mio. kr. (2015-priser) er anvendt til værdisætning af effektsiden

	Population (antal personer)	Scenarie*	Omkostninger til indkøb af Imvanex <sup>®</sup>	Antal dødsfald som følge af bivirkninger (tidshorisont 100 år)	Omkostninger som følge af dødsfald	Difference i omkostninger mellem alternativ- og referencescenariet
<b>Analyse 1</b>	500	Reference-scenariet	-	0,00000035	6 kr.	<b>199.994. kr.</b>
		Alternativ-scenariet	200.000 kr.	-	-	
<b>Analyse 2</b>	5.000	Reference-scenariet	-	0,00000035	61 kr.	<b>1.999.939 kr.</b>
		Alternativ-scenariet	2 mio. kr.	-	-	
<b>Analyse 3</b>	**500.000	Reference-scenariet	-	0,0000935	1.627 kr.	<b>33.998.373 kr.</b>
		Alternativ-scenariet	34 mio. kr.	-	-	

\* Referencescenariet er i alle tre analyser SSI-vaccinen. Alternativscenariet i analyse 1 og 2 er Imvanex<sup>®</sup>, mens det i analyse 3 er, at der gives Imvanex<sup>®</sup> til de 17 % med kontraindikation mod SSI-vaccine, mens resten af populationen modtager SSI-vaccinen.

\*\* I denne analyse ses der reelt kun på de 17 % med kontraindikation mod SSI-vaccine i populationen (85.000 personer), da de 83 % af populationen, som ikke har en kontraindikation mod SSI-vaccine, i begge scenarier vil modtage SSI-vaccinen.

Det skal understreges, at estimerne er behæftet med usikkerhed. Især estimatet vedrørende antallet af dødsfald for personer med kontraindikation mod SSI-vaccine er behæftet med stor usikkerhed, idet denne gruppe personer typisk ikke er repræsenteret i data i litteraturen, da der her typisk er tale om førhændelsesvaccinationsforløb. I beregningerne i analyse 3 er det antaget, at vaccination med SSI-vaccine hos personer med kontraindikation mod SSI-vaccine vil medføre 2,2 dødsfald pr. 1 million vaccinerede. Hvis vi tager udgangspunkt i Trafikministeriets estimat på 17,4 mio. kr. for et statistisk liv, vil der skulle forekomme 23,0 dødsfald pr. 1 million vaccinerede for, at omkostningerne ved SSI-vaccinen overskrider omkostningerne ved Imvanex<sup>®</sup> – dvs. en over 10 gange så høj dødelighed som antaget i analyserne.

Der er ingen tvivl om, at SSI-vaccinen har en dårligere bivirkningsprofil end Imvanex<sup>®</sup>. Ses der udelukkende på antallet af relaterede dødsfald til bivirkningerne, synes størrelsesomfanget af disse imidlertid ikke at opveje de meromkostninger, der er forbundet med indkøb af Imvanex<sup>®</sup>. Den estimerede omkostningsforskel er imidlertid overvurderet, idet den manglende inklusion af ikke-dødsfaldsrelaterede bivirkninger i analysen bevirker, at omkostningerne til SSI-vaccinen er undervurderet. Set i lyset af, at der er tale om en efterhændelsessituation, må der imidlertid forventes at være større accept af forbigående sygdomstilfælde, hvorfor det centrale effektmål i denne situation må være antal dødsfald.

# 1 Baggrund og formål

Koppesygdhed har tidligere medført store epidemier med mange syge og døde, men som resultat af mange års intensiv vaccinationskampagne erklærede WHO i 1980 kopper for udryddet. Koppevirus findes i dag kun opbevaret i to WHO-kontrollerede højsikkerhedslaboratorier i henholdsvis USA og Rusland (1). Et udbrud af koppesygdhed i Danmark kan således kun ske enten efter et ukontrolleret udslip fra et af de to laboratorier eller efter bevidst spredning af koppevirus som led i et biologisk angreb.

Konsekvenserne af et udbrud af koppesygdhed i Danmark vil være meget store, da hovedparten af befolkningen ikke har immunitet eller kun svag immunitet som følge af vaccination før 1976, hvor rutinemæssig vaccination af børn ophørte i Danmark. I en udbrudssituation vil isolation af syge og karantæne af muligt smittede kunne hæmme smittespredningen, mens vaccination vil kunne reducere antallet af kopper syge og døde betydeligt. Sundhedsstyrelsen udgav i 2004 en koppeplan (1), som beskriver, hvorledes vaccination af hele befolkningen kan gennemføres rettidigt, såfremt man skulle stå over for et udbrud af koppesygdhed.

Den danske strategi i relation til håndtering af koppesygdhed er baseret på, at den vurderede risiko for koppeudbrud er meget lille. Center for Biosikring og Bioberedskab (CBB) vurderer således, at risikoen for et koppeudbrud er 1 hændelse pr. ca. 200.000 år (oplysning modtaget fra CBB i august 2015). Risikoen er baseret på biomedicinsk trusselsanalyse og tilgængelig efterretning. Vaccination mod kopper i Danmark vil således kun blive iværksat, såfremt der foreligger en sandsynlig trussel eller et verificeret koppeudbrud (dvs. i en efterhændelsessituation) – og dermed kun anvendt i en national beredskabssituation, f.eks. vaccination af fx dansk militærpersonale til udsendelse til brændpunkter. Den danske strategi i relation til håndtering af koppesygdhed er, jf. Sundhedsstyrelsens koppeplan (1), en scenariebaseret vaccinationsstrategi, hvor der selv ved sandsynlig trussel eller verificeret koppesygdhed udenfor Danmark kun anbefales vaccination af et begrænset antal beredskabs- og sundhedspersonale.

I en beredskabssituation vil vaccination ikke kunne stå alene, hvorfor andre tiltag vil blive taget i anvendelse for at inddæmme og kontrollere et koppeudbrud, herunder isolation af syge og karantæne af muligt smittede kontakter. Nærværende analyse er afgrænset til kun at omhandle vaccinationsdelen i forbindelse med håndtering af en situation, hvor der foreligger en sandsynlig trussel eller et verificeret koppeudbrud.

## 1.1 Koppesygdhed

Kopper forårsages af virussen *variola*. Sygdommen er meget smitsom og spredes ved dråber, som indåndes, samt i mindre grad ved kontakt med inficeret tøj og sengelinned. Tiden fra smitte til symptomer (også kaldet inkubationsperioden) er oftest 12-14 dage. Kopper smitter først fra det tidspunkt, hvor udslættet bryder ud. De første symptomer på sygdommen inkluderer feber, træthed og hovedpine. Efter 2-4 dage med disse symptomer ses et udslæt begyndende som små røde prikker på tungen og mundslimhinden, der efterfølgende spredes på arme, ben, i ansigtet og senere på kroppen. Udslættet udvikler sig efterfølgende til blærer. Blærerne går fra at være væskefyldte til at udvikle sig til runde pusholdige blærer, som til sidst bliver tiltagende skorpedækkede. De fleste blærer vil være skorpedækkede 10-14 dage efter udslættets debut. Sygdommen er smitsom fra de tidligste symptomer, indtil alle skorper er faldet af. De fleste skorper vil typisk være faldet af 3 uger efter debut af udslættet (1). Der findes ingen specifik behandling af kopper, og dødeligheden er ca. 30 % (1).



**Figur 1.1** Pige fra Bangladesh med kopper



Kilde: (2).

## 1.2 Koppevaccine i Danmark

Danmarks nuværende vaccineberedskab over for kopper består af koppevaccine fra Statens Serum Institut (i den videre tekst omtalt som SSI-vaccine). SSI-vaccinen er en såkaldt første generation koppevaccine, som blev anvendt ved WHO's udryddelseskampagne<sup>1</sup>. Statens Serum Institut har siden udryddelseskampagnen opbevaret et lager af SSI-vaccine, som de løbende har vedligeholdt og kvalitetssikret.

Siden udarbejdelsen af den danske koppeberedskabsplan i 2004 (1) er Imvanex<sup>®</sup> blevet godkendt i Europa til brug under "særlige omstændigheder" (3)<sup>2</sup>. Imvanex<sup>®</sup> er en tredje generation koppevaccine.

Modsat Imvanex<sup>®</sup>, der er godkendt efter nutidens høje standarder, er SSI-vaccinen ikke godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency – EMA) og vil heller ikke kunne blive det på grund af manglende *God Fremstillingspraksis* (Good Manufacturing Practice – GMP)<sup>3</sup>. Trods den manglende godkendelse vil der imidlertid være hjemmel i Læge-

---

<sup>1</sup> De koppevacciner, der blev anvendt under WHO's intensive koppeudryddelseskampagne kaldes første generation vacciner. Disse vacciner blev fremstillet ved dyrkning i hud i levende dyr (fx kalve, får og vandbøfler), i kalvelymfe eller i chorioallantoisk membran fra befrugtede hønseæg. Anden generation koppevaccinerne blev udviklet i slutningen af udryddelseskampagnen eller herefter. I modsætning til første generation vaccinerne bliver anden generation vaccinerne produceret ved moderne celledyrkningsteknikker. Anden generation koppevacciner bruger de samme koppevaccinestammer, der er anvendt til fremstilling af første generation vacciner, eller klonal virus plaque oprenset fra de traditionelle vaccinelagre. Tredje generation koppevacciner udgør mere svækkede vaccinestammer, der har tabt evnen til at formere sig – replikere sig – i humane celler. Anden og tredje generation vacciner fremstilles ved hjælp af moderne celledyrkningsteknikker og aktuelle standarder for god fremstillingspraksis (Good Manufacturing Practice – GMP) (4,12).

<sup>2</sup> Vaccinen har markedsføringstilladelse i USA under navnet Imvamune<sup>®</sup>.

<sup>3</sup> GMP er den del af kvalitetssikringen, som sikrer, at lægemidler og mellemprodukter til stadighed produceres og kontrolleres i overensstemmelse med de kvalitetskrav, der er gældende for lægemidlernes tilsligtede anvendelse.

middelovens § 32<sup>4</sup> til midlertidigt at tillade udlevering af SSI-vaccine, hvis der er en sandsynlig trussel eller verificeret koppesygdning i Danmark.

Det fremtidige vaccineberedskab over for kopper i Danmark vil således kunne bestå af enten SSI-vaccine eller Imvanex<sup>®</sup> – alternativt en kombineret anvendelse af begge vacciner.

### 1.3 Formål

Formålet med dette notat er at analysere nettogevinsten ved forskellige fremtidige vaccineberedskaber over for kopper i Danmark, hvor SSI-vaccine og/eller Imvanex<sup>®</sup> indgår.

Der foretages i alt tre analyser med udgangspunkt i de trusselsbilleder, der er opsat i den danske koppeplan fra 2004 (1). Referencescenariet er i alle tre analyser udelukkende anvendelse af SSI-vaccine, mens alternativscenariet er, at der enten kun anvendes Imvanex<sup>®</sup>, eller at der anvendes en kombination af Imvanex<sup>®</sup> og SSI-vaccine. De tre analyser er skitseret i Tabel 1.1. Som det fremgår af tabellen, er der i alle tre analyser tale om et efterhændelsesscenarie, dvs. der er en sandsynlig trussel eller verificeret koppesygdning i eller udenfor Danmark.

Det antages, at der ved vaccination af op til 5.000 personer kun vil blive anvendt Imvanex<sup>®</sup> i alternativscenariet, da det af logistiske grunde vil være uhensigtsmæssigt at skulle håndtere to vacciner (analyse 1 og 2).

**Tabel 1.1** Oversigt over de tre inkluderede cost-benefit analyser

	Reference-scenariet	Alternativscenariet	Population som modtager vaccinationen
<b>Analyse 1</b> Sandsynlig trussel (niveau 2 i koppeberedskabsplanen)	SSI-vaccine	Imvanex <sup>®</sup>	Frontlinje sundhedspersonale. Jf. appendiks 6A i koppeberedskabsplanen (1) antages det, at 500 personer skal vaccineres.
<b>Analyse 2</b> Verificeret koppesygdning uden for Danmark (niveau 3 i koppeberedskabsplanen)	SSI-vaccine	Imvanex <sup>®</sup>	Større del af sundhedspersonalet. Jf. appendiks 6A i koppeberedskabsplanen (1) antages det, at 5.000 personer skal vaccineres.
<b>Analyse 3</b> Kopper i Danmark – geografisk afgrænset udbrud og vaccination (niveau 4a i koppeberedskabsplanen)	SSI-vaccine	Parallel anvendelse, hvor SSI-vaccine gives til de fleste af borgerne, mens Imvanex <sup>®</sup> gives til befolkningsgrupper med forhøjet risiko for alvorlige bivirkninger af SSI-vaccinen.	Alt sundhedspersonale og nøglepersoner i andre sektorer samt "ringvaccination" omkring indekscasene. Jf. tal indhentet i juli 2014 i forbindelse med planlægning af pandemi-vaccinegaranti antages det, at 500.000 personer skal vaccineres.

#### 1.3.1 Afgrænsning

I den klassiske samfundsøkonomiske cost-benefit analyse (CBA) vil samtlige fordele (benefits) og omkostninger af de analyserede tiltag søges værdisæt. Det vil sige alt af værdi for samfundet, herunder også eventuelle ikke-markedsomsatte goder (fx ubehag og smerter i forbindelse med vaccinationen), bliver inkluderet. Nærværende analyse er imidlertid afgrænset til kun at

<sup>4</sup> Lægemedellovens § 32 giver Sundhedsstyrelsen hjemmel til midlertidigt at tillade udlevering af et lægemiddel, selvom lægemidlet ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse: "Hvis der foreligger mistanke om eller bekræftelse på spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, kan Sundhedsstyrelsen midlertidigt tillade udlevering af et lægemiddel, uanset at lægemidlet ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse (Lovbekendtgørelse af 20-04-2013 nr. 506 om lægemidler § 32). Det følger endvidere, at "Hensynet bag bestemmelsen er at sikre befolkningen adgang til relevante lægemidler i akutte situationer, uanset om de pågældende lægemidler er godkendt i Danmark. Bestemmelsen retter sig især imod bioterrorisme samt naturligt opstået pandemi, som f.eks. SARS og fugleinfluenza. Bestemmelsen er tiltænkt situationer, hvor der opstår et akut behov for at handle" (Lovbemærkning til § 32).

inkludere dødsfald, kopperilfælde og bivirkninger som effektmål og kun inkludere vaccinationsrelaterede omkostninger. Begrundelsen herfor er, at formålet med analysen er at estimere nettogevinsten ved, at SSI-vaccine, Imvanex® eller kombineret anvendelse af begge vacciner indgår i vaccineberedskabet over for kopper, og ikke at estimere de samlede samfundsøkonomiske konsekvenser ved at have et vaccineberedskab for kopper i Danmark.

## 2 Metode

Der er foretaget en litteraturbaseret cost-benefit analyse, hvor effekten og omkostningerne ved de forskellige alternativer er søgt afdækket ved brug af estimater fra litteraturen.

Analysen består i store træk af følgende tre trin:

1. I første trin kortlægges vaccinelager og vaccinationsmetode
2. I andet trin estimeres relevante effekt- og omkostningsparametre
3. I tredje trin beregnes nettogevinsten i de tre analyser

### 2.1 De to vacciner, vaccinationsmetoder og vaccinelager

#### 2.1.1 SSI-vaccine

SSI-vaccine består af levende virus (vaccinia virus) der er en slægtning til koppevirus. Vaccinen er en såkaldt første generation koppevaccine. Den er fremstillet ud fra to forskellige stammer, Ecuador- og Københavnerstammen. Ecuadorstammen er baseret på New York City Board of Health (NYCBH) stammen, mens oprindelsen af Københavnerstammen ikke kendes. Det var kun Københavnerstammen, som indgik i det tidligere vaccinationsprogram fra 1950 frem til 1970'erne i Danmark (4). Nærværende analyse af SSI-vaccinen omhandler kun Ecuadorstammen (begrundelse herfor se afsnit 2.1.3).

Selve vaccinationen med SSI-vaccine foretages ved anvendelse af en speciel vaccinationsteknik kaldet scarification, hvor vaccinen ridses ind i den yderste del af huden på overarm/skulder ved brug af en lancet. Vaccinationen fremkalder en lokal infektion (pustel) og medfører en synlig hudreaktion (anslag), der kan benyttes som indikator for, at vaccinationen har resulteret i immunitet. Eftersom vaccinen består af levende virus, er der risiko for, at infektionen kan spredes til andre steder på kroppen end dér, hvor vaccinationen bliver givet – eller til andre personer. Selve vaccinationsstedet bliver derfor tildækket med forbinding efter vaccinationen, og tæt kropslig kontakt med andre bør undlades, indtil skorpen på huden er faldet af. Der efterlades ofte et mindre ar, hvor vaccinationen er givet (1).

SSI-vaccinen har en række kontraindikationer mod vaccination gældende for et førhændelses-scenarie. Af produktresumeeet fremgår, at personer og husstandskontakter med nedsat immunforsvar, infektiøs eller allergisk øjensygdom, eksem, allergisk hudlidelse eller anden hudlidelse, herunder solskoldethed, forbrændinger, børnesår, skoldkopper, kontakteksem, helvedesild og herpes, betændelse som følge af hud-mod-hud friktion, fnat, psoriasis og udbredt akne ikke bør vaccineres, før hudområderne er helet op (appendiks 6B i (1)). Sundhedsstyrelsen skønner, at ca. 17 % af den danske befolkning har kontraindikation mod SSI-vaccinen.

Kontraindikationerne mod SSI-vaccinen er gældende for et førhændelsscenario, dvs. for en situation uden trussel om koppeudbrud eller verificeret koppesygdhed, men hvor fokus var på total global udryddelse af kopper gennem vaccination af en rask befolkning med lavt trusselsniveau. I en udbrudssituation (efterhændelsscenario) vil vaccination fortrinsvis blive tilbudt personer, som har haft eksponering for koppesmitte, og hvor det vurderes, at risikoen for infektion er høj. I denne situation er der ingen kontraindikation mod SSI-vaccine. Det vil sige, at såfremt der har været eksponering for koppesmitte, og risikoen for infektion vurderes meget høj, bør vaccination også tilbydes grupper som fx immunsupprimerede, gravide og individer med hudlidelser (jf. appendiks 4D i (1)). Dette skyldes, at disse grupper, som har kontraindikation mod SSI-vaccinen i et førhændelsscenario, også er de grupper, hvor koppesygdhed forløber mest alvorligt og med højest dødelighed.

### 2.1.2 Imvanex®

Imvanex® indeholder en levende modificeret form for vaccinia virus kaldet "vaccinia Ankara". I modsætning til SSI-vaccinen kan Imvanex® ikke replikere sig selv i menneskeceller, men fordi vaccinen ligner koppeviruset, kan de antistoffer, der produceres mod denne virus, også beskytte mod kopper. Vaccinationen gives i form af en injektion under huden. Personer, der ikke tidligere er blevet vaccineret mod kopper, skal have to 0,5 ml doser af vaccinen, hvor anden dosis gives mindst 28 dage efter den første (5). Da Imvanex® ikke er replikerbar, induceres der ikke på samme måde som ved SSI-vaccinen et synligt anslag ved positiv effekt. Imvanex® er godkendt under "særlige omstændigheder" til vaccination mod koppevirus af den almene, voksne befolkning, herunder også immunsvækkede personer som fx hiv-smittede samt personer med hudlidelsen atopisk dermatitis (3).

### 2.1.3 Vaccinelager

Statens Seruminstitut råder over råmateriale (bulk af vaccinia virus) til fremstilling af koppevaccine i en mængde, der kan tilgodes den samlede danske befolkning. SSI's lager af koppevaccine fremgår af Bilag 1. Som det fremgår, har SSI både lagret København- og Ecuadorstammer af vaccinia virus. Ecuadorstammen har en væsentlig bedre effekt og bivirkningsprofil end Københavnerstammen (4). I nærværende analyse medtages kun Ecuadorstammen, da SSI har mere end ½ mio. doser af Ecuadorstammen til rådighed, hvilket er det maksimale antal doser, der anvendes i de tre analyser.

SSI-vaccinen opbevares i en nitrogentank ved -80 °C. Indledningsvis er der blevet klargjort 30.000 doser. SSI er endvidere i besiddelse af 1,2 mio. doser drug substance, dvs. koncentreret bulk, som i 2001 blev frigivet til beredskabsvaccine. Vaccinen skal fortyndes, styrkebestemmes og påfyldes inden endelig frigivelse. Grundet SSI's igangværende frasalg af deres vaccineproduktion er der usikkerhed omkring, hvor lang tid processen med klargøring af 500.000 doser vil vare (som der vil være behov for i analyse 3), men det forventes ikke at kunne gøres inden for 1 uge.

Danmark har p.t. ingen lager af Imvanex®. I analyserne forudsættes det, at der er et lager af Imvanex® på det angivne antal doser, der skal bruges. Grunden til dette er, at leveringstiden på Imvanex® er for lang til, at en garanti på levering er relevant. Under normale omstændigheder vil leveringstiden fra bestilling til modtagelse af vaccinen (source capacity) være ca. 12 måneder. Produktionstiden vil imidlertid kunne forkortes til 6 måneder, hvis råmaterialet allerede er til rådighed hos producenten (produktionstid 3 måneder og yderligere 3 måneder til kvalitetstest af vaccinen). Hvis Imvanex® reelt skal indgå i et fremtidigt vaccineberedskab over for kopper, kræver det således, at der er indkøbt et lager af Imvanex®.

Holdbarheden af Imvanex® afhænger af, ved hvilken temperatur vaccinen opbevares. Ved opbevaring ved -20 °C er holdbarheden 2 år, mens den er over 2 år ved -50 °C. Produktet forventes imidlertid også at være stabilt i 5 år ved -50 °C, men det skal godkendes på 'real time' data. Holdbarheden er minimum 5 år ved opbevaring ved -80 °C. Det forventes imidlertid, at holdbarheden vil være mere end 10 år ved opbevaring ved -80 °C, men det skal godkendes på 'real time' data. En frysetørret udgave af Imvanex® har for nylig vist positive resultater i et enkelt fase-2 forsøg (6). Resultaterne viser, at den frysetørrede udgave fremkalder en tilsvarende antistofrespons som den flydende-frosne udgave. Den frosne udgave forventes at have længere holdbarhed. Inden årets udgang forventes produktionsprocessen for den frysetørrede udgave at være overført til en kommerciel linje.

Det skal afslutningsvis noteres, at det i analyserne er antaget, at staten ønsker at bevare og vedligeholde SSI's vaccinelager, selvom der indkøbes Imvanex® til vaccination af dele af befolkningen.

## 2.2 Effektparametre

Der findes ingen kliniske studier, som direkte har sammenlignet effekten af Imvanex<sup>®</sup> med SSI-vaccinen. Ved udgangen af 2017 forventes data fra et fase-III studie af immunogeniciteten (den forventede effektivitet) af Imvanex<sup>®</sup> sammenlignet med den konventionelle koppevaccine ACAM2000 (3).

Imvanex<sup>®</sup> er udviklet efter udryddelse af koppesygdommen og har derfor ikke været anvendt over for koppevirus, men er undersøgt og vurderet efter nutidens høje standarder for godkendelse af lægemidler. Effektivitet og bivirkningsprofil af Imvanex<sup>®</sup> er således baseret på EMAs vurderingsrapport (3). SSI-vaccinen har ikke undergået samme undersøgelser og vurdering, men har derimod bevist sin virkning i forbindelse med udryddelsen af koppesygdom i Danmark. Effektivitet og bivirkningsprofil af SSI-vaccinen er således baseret på publicerede kliniske data fra WHO's koppeudryddelseskampagne samt på data fra to koppevaccinationsprogrammer i USA fra begyndelsen af dette århundrede. Det må anses for sandsynligt, at en række af de problematikker, der fremhæves i EMAs vurdering af Imvanex<sup>®</sup>, også vil fremgå for SSI-vaccinen, såfremt den gennemgår en tilsvarende vurdering i dag. I den videre lægemiddelfaglige vurdering er der taget for højde for dette, således at disse forhold hverken regnes som en fordel eller en ulempe i relation til begge vacciner.

Overordnet indgår følgende effektparametre i beregningen af effekten af de to vacciner:

- Tid for indsættelse af effekt
- Niveau for beskyttelse
- Bivirkningsprofil

Nedenstående afsnit beskriver de inkluderede effektparametre.

### 2.2.1 Tid til indsættelse af effekt

Ved vaccination aktiveres immunforsvaret til at danne antistoffer og dermed til at beskytte personen over for den pågældende sygdom. Den vaccinerede person vil således ikke med det samme efter vaccinationen være beskyttet mod kopper, men først være det efter et stykke tid, når immunforsvaret har dannet nok antistoffer. I forhold til indtrædelse af beskyttelse på baggrund af vaccination skelnes der mellem *tilstrækkelig* og *optimal beskyttelse*. *Tilstrækkelig beskyttelse* indtræder på det tidspunkt, hvorfra person er beskyttet mod den pågældende sygdom, mens *optimal beskyttelse* (dvs. dannelse af den maksimale antistofmængde) vil foreligge på et senere tidspunkt. I relation til koppevaccination i en beredskabssituation er det tiden frem til tilstrækkelig beskyttelse, der er interessant, hvorfor nærværende cost-benefit analyse tager udgangspunkt i tid til *tilstrækkelig beskyttelse*.

De traditionelle koppevacciner, herunder SSI-vaccinen, har vist at have optimal beskyttelse efter 28 dage (7), mens tilstrækkelig beskyttelse indsætter efter 6-8 dage (8). Af produktresuméet for SSI-vaccinen fremgår endvidere, at vaccinen – efter mulig eksponering for koppevirus – kan have effekt, såfremt den gives inden for de første 3-4 dage (jf. appendiks 4D i (1)). Vaccination 4-5 dage efter eksponering beskytter ikke nødvendigvis mod kopper, men kan medvirke til at gøre sygdomsforløbet mildere og dermed beskytte mod dødsfald som følge af sygdommen (9).

Ved SSI-vaccinen kan *anslaget* benyttes som indikator for, om vaccinationen har resulteret i immunitet. Imvanex<sup>®</sup> efterlader ikke på samme måde en synlig indikation af, om der er opnået immunitet, hvorfor den umiddelbare metode til at undersøge immunresponsen på vaccinationen vil være måling af antistoftitre hos de vaccinerede personer. Måling af antistoftitre i humane

studier underestimerer imidlertid beskyttelsen. Studier af første generation vaccinerne har således vist, at der trods forekomst af et *anslag* ikke er målbare vaccinia-specifikke antistoffer 7 dage efter vaccinationen, men at disse først observeres 13-15 dage efter (10). For at kunne vurdere, hvornår Imvanex® yder beskyttelse efter administration, er det derfor nødvendigt at anvende virus *challenge studier*. Kliniske studier med eksponering er imidlertid selvsagt ikke etisk forsvarlige, hvorfor challenge studier af Imvanex® er baseret på dyreforsøg. Virus challenge studier af Imvanex® på mus har vist tilstrækkelig beskyttelse kun 4 dage efter første vaccination. Ikke desto mindre skal anden dosis gives efter minimum 28 dage for at opnå optimal beskyttelse (3). Et Imvanex® 2-dosis vaccinationsprogram er således et resultat af et ønske om opnåelse af maksimal immunforsvarsrespons, mens 1 dosis vil give tilstrækkelig beskyttelse. Endvidere tyder data fra mus på, at vaccination med Imvanex® 2 dage efter eksponering stadig kan beskytte mod dødsfald som følge af sygdommen (11). Dyreforsøg anses normalt for relevante ved studier af vacciner, men det skal dog understreges, at der bør anvendes et vist forsigtighedsprincip ved brug af dyreforsøg til vurdering af vacciners effekt på mennesker grundet fx forskelle i immunrespons og -kinetik hos henholdsvis mennesker og dyr.

På baggrund af den foreliggende litteratur vurderes det således sandsynligt, at Imvanex® ikke er ringere end SSI-vaccine hvad angår tid for indsættelse af beskyttelse. I nærværende analyser antages det således, at der ikke er forskel mellem de to vacciner i forhold til tid til indsættelse af effekt.

### 2.2.2 Effekt

SSI-vaccinen har tidligere bevist sin effekt i forbindelse med WHO's koppeudryddelseskampagne (12). Grundet manglende eksponeringsstudier er det mere kompliceret at sætte tal på effekten af Imvanex®, hvorfor der er ikke samme dokumentation for effekten af Imvanex®. Dyreforsøg med mus har imidlertid vist, at 99 % af dyrene var beskyttet efter administration af kun én dosis vaccine. Endvidere har parakliniske undersøgelser vist, at personer, der først er vaccineret med Imvanex® og dernæst vaccineres med traditionel koppevaccine, ikke vil få det klassiske anslag, fordi Imvanex® har forårsaget en immunrespons, der forhindrer dette (3,13).

Ud fra litteraturen antages det, at Imvanex® ikke er ringere end SSI-vaccinen hvad angår niveau af beskyttelse. I nærværende analyser antages det således, at der ikke er forskel i effekt mellem de to vacciner.

### 2.2.3 Bivirkninger

Første generation vacciner som SSI-vaccinen har mere udtalte bivirkninger end tredje generation vacciner som Imvanex®. Af produktresumet for SSI-vaccinen fremgår følgende almindelige bivirkninger: høj feber samt hævelse og ømhed af de regionale lymfeglandler (appendiks 6B i (1)). Disse reaktioner forsvinder som regel inden for 2-3 uger. Af mindre almindelige bivirkninger er utilsigtet autoinokulation af vaccinevirus fra vaccinationsstedet til andre steder på kroppen, fx øjenlåg, mund og næse, mens eczema vaccinatum, progressiv vaccinia, generaliseret vaccinia og encephalitis (hjernebetændelse) nævnes som sjældne bivirkninger (< 1/1000) (appendiks 6B i (1)).

Hyppigheden af post-vaccinale komplikationer ved første generation vaccinerne afhænger af den anvendte vaccinstamme (12). Bivirkningerne er således væsentligt større for Københavner- end Ecuadorstammen (4). Jævnfør afsnit 2.1.3 omhandler nærværende analyser kun Ecuadorstammen. Der findes umiddelbart ikke danske data for bivirkningsprofilen af Ecuadorstammen, da det kun var Københavnerstammen, der indgik i det tidligere vaccinationsprogram i 1950-70'erne (4). Internationalt er forekomsten af alvorlige bivirkninger under den intensive udryddelseskampagne blevet vurderet i de senere år, bl.a. i reviews af Aragón et al. (14) og

Kretzschmar et al. (15). Ligeledes har Baggs et al. (16) kigget på frekvensen af milde og moderate bivirkninger blandt 936 voksne, der blev koppevaccineret i 2001-2002. NYCBH-stammen, som Ecuadorstammen er baseret på, indgår i disse analyser. De fleste oplysninger om NYCBH-stammevaccinerne er baseret på data fra Dryvax-vaccinen, som er blevet intensivt anvendt i vaccinationskampagner i USA (12).

I de følgende afsnit beskrives bivirkningerne ved de to vacciner SSI og Imvanex®. For SSI-vaccinen er beskrivelsen af bivirkningerne opdelt i:

- Milde og moderate bivirkninger
- Bivirkningsdata fra præ-udryddelsesperioden
- Bivirkningsdata fra post-udryddelsesperioden

Bivirkninger ved Imvanex® er mindre og beskrives samlet. Afslutningsvis sammenfattes, hvilke bivirkningsestimater der inddrages i analyserne.

### **Milde og moderate bivirkninger ved SSI-vaccinen**

Forekomsten af milde og moderate bivirkninger ved SSI-vaccinen er ikke veldokumenterede eller -afrapporterede under præ-udryddelsesperioden. I et nyere studie af Baggs et al. (16) gennemført i 2001-2002 afrapporteres milde og moderate bivirkninger i forbindelse med vaccination med NYCBH-stammen. Data baseret på 936 af de 1.006 vaccinerede personer (93 %) viser, at det mest almindelige rapporterede bivirkning var kløe på vaccinationsstedet (data baseret på udfyldelse af dagbøger). Endvidere rapporteres der om ledsmerter, muskelsmerter, træthed, hævelse på vaccinationsstedet, kløe på kroppen, mavesmerter, hævede eller ømme lymfeknuder, smerte på injektionsstedet, hovedpine, rygsmerter og feber som følge af vaccinationen. Den fundne øgede andel af personer med ledsmerter, mavesmerter, rygsmerter og vejrtrækningsbesvær var uventet i forhold til tidligere viden om de milde og moderate bivirkninger ved NYCBH-stammen. Endvidere viser studiet, at tidligere ikke-vaccinerede personer under 30 år oplever flere symptomer ved vaccinationen end tidligere vaccinerede. Frey et al. (17) finder ligeledes i deres studie af fortynding af Dryvax, at op til en tredjedel af de vaccinerede personer, som følge af vaccinationen, blev så syge, at de gik glip af skole, arbejde, fritidsaktiviteter eller oplevede søvnproblemer.

Grundet dels manglende eksakte data for de milde og moderate bivirkninger ved SSI-vaccinen, dels sværhedsgraden af disse, er de milde og moderate bivirkninger ikke inkluderet i det anvendte bivirkningsestimat.

### **Bivirkningsdata fra præ-udryddelsesperioden**

*Center for Disease Control and Prevention* (CDC) i USA foretog i 1968 to omfattende undersøgelser af bivirkninger efter rutinemæssig koppevaccination med Dryvax. Det første studie var baseret på passiv rapportering af patienter med mistanke om komplikationer som følge af koppevaccination til 7 separate nationale overvågningssystemer (18). Den anden undersøgelse var baseret på et aktivt overvågningssystem, hvor alle læger i 10 stater prospektivt blev bedt om at registrere de bivirkninger ved koppevaccinen, de så i praksis (19). Data fra sidstnævnte undersøgelse anses for at være mere præcise som følge af den aktive rapportering (20).

Tabel 2.1 angiver det rapporterede antal bivirkninger forbundet med primær- og revaccination på baggrund af data fra det aktive overvågningsprogram. Af tabellen fremgår, at antallet af bivirkninger ved vaccination med Dryvax er betragtelige, samt at antallet af bivirkninger efter revaccination var meget lavere end for primær vaccination (med undtagelse af progressiv vaccinia).



**Tabel 2.1** Antal rapporterede bivirkninger forbundet med primær- og revaccination med Dryvax pr. 1 million vaccinerede borgere efter aldersgruppe. Data er baseret på et aktivt overvågningsprogram blandt læger i 10 delstater i USA, 1968

Tilfælde	Primær vaccination					Revaccination				
	<1 år	1-4 år	5-19 år	≥20 år	Samlet antal <sup>†</sup>	<1 år	1-4 år	5-19 år	≥20 år	Samlet antal <sup>†</sup>
Utilsigtet inokulation <sup>§</sup>	507,0	577,3	371,2	606,1	529,2	- <sup>††</sup>	109,1	47,7	25,0	42,1
Generaliseret vaccinia <sup>¶</sup>	394,4	233,4	139,7	212,1	241,5	-	-	9,9	9,1	9,0
Eczema vaccinatum	14,1	44,2	34,9	30,3	38,5	-	-	2,0	4,5	3,0
Progressiv vaccinia <sup>**</sup>	- <sup>††</sup>	3,2	-	-	1,5	-	-	-	6,8	3,0
Post-vaccinial encephalitis	42,3	9,5	8,7	-	12,3	-	-	-	4,5	2,0
Dødsfald <sup>§§</sup>	5	0,5	0,5	Ukendt	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>1.549</b>	<b>1.262</b>	<b>856</b>	<b>1.515</b>	<b>1.254</b>	<b>-</b>	<b>200</b>	<b>86</b>	<b>114</b>	<b>108</b>

<sup>†</sup> Samlet antal for hver bivirkning inkl. personer med ukendt alder.

<sup>§</sup> Opført som utilsigtet implantation.

<sup>¶</sup> Generaliseret vaccinia omfattede i dette studie sandsynligvis mange med immunrespons eller allergiske udslæt, der er forbundet med vaccination, i modsætning til udslæt forårsaget af sand vaccinia viræmi.

<sup>\*\*</sup> Progressiv vaccinia opført som nekrotiserende vaccinationsreaktioner.

<sup>††</sup> Der blev ikke identificeret tilfælde af denne bivirkning under 10-delstatsundersøgelsen i 1968.

<sup>§§</sup> Dødsfald som følge af alle bivirkninger.

<sup>¶¶</sup> Samlede antal bivirkninger efter aldersgruppe inkluderer også bivirkninger, som ikke er metaget i denne tabel, herunder alvorlige lokale reaktioner, bakteriel superinfektion på vaccinationsstedet og erythema multiforme.

Kilde: Tabellen er taget fra (20), som har tilpasset tabellen fra (19).

Kretzschmar et al. (15) har ligeledes på baggrund af historiske vaccinationsdata for forskellige vaccinationsstammer af første generation koppevacciner estimeret hyppigheden af post-vaccinial encephalitis (eftervaccinationshjernebetændelse) og død efter henholdsvis primær- og revaccination. For NYCBH-stammen viser analyserne, at post-vaccinial encephalitis forekommer i 2,9 tilfælde pr. 1 million vaccinerede med den højeste forekomst hos børn ≤1 år (ca. 4 tilfælde pr. 1 million vaccinerede: 95 % CI, 0-14). Endvidere estimerer Kretzschmar et al. (15), at antallet af dødsfald relateret til post-vaccinial encephalitis i forbindelse med NYCBH-vaccination er 1,2 dødsfald pr. 1 million vaccinerede (95 % CI, 0-14), og at der samlet må forventes 1,4 dødsfald pr. 1 million vaccinerede (95 % CI, 0-6). Resultaterne viser endvidere, at dødeligheden forventes at være højest hos børn yngre end 1 år (2,2 døde pr. 1 million vaccinerede: 95 % CI, 0-10) og lavest hos børn på ca. 2 år. Ældre børn og voksne forventes at have en let øget dødelighed. Som forklaring til den underliggende årsag til den observerede aldersafhængighed i omfanget af bivirkninger nævner Kretzschmar et al. (15) modningen af immunsystemet i barndommen og aldersafhængig forekomst af visse sygdomme, der forringer immunforsvaret. Analyserne viser imidlertid også, at støtten til aldersafhængighed i data ikke er stærk, og at der er stor usikkerhed omkring estimerne angivet i form af store konfidensintervaller. Analysen viser endvidere, at antallet af dødsfald efter revaccination er meget lavere end ved primær vaccination. Afslutningsvis skal det påpeges, at der forekommer stor heterogenitet af bivirkninger i fundene mellem de forskellige anvendte studier og i forhold til, hvilken tidsperiode de er fra.

### Bivirkningsdata fra post-udryddelsesperioden

Som følge af terrorangrebet den 11. september 2001 og den vurderede øgede terrortrussel og dertilhørende frygt for angreb med biologiske våben blev der i 2002 indført to koppevaccinationsprogrammer i USA. Begge vaccinationsprogrammer benyttede Dryvax-vaccinen. Det ene program, kaldet Department of Health and Human Services (DHHS) programmet, havde til formål at immunisere en kohorte af sundhedspersonale og 'first line' respondenter, der skulle reagere i tilfælde af et udbrud af kopper. Det andet og noget større program, kaldet Depart-

ment of Defence (DoD) programmet, havde til formål at vaccinere militærfolk. I begge programmer blev kun personer på 18 år eller derover vaccineret.

Evalueringen af de to programmer viser, at hyppigheden af bivirkninger er lavere end det historisk forventede niveau (21). Tabel 2.2 viser forekomsten af alvorlige bivirkninger i forbindelse med DoD- og DHHS-programmerne. Forklaringen på den lavere forekomst af bivirkninger sammenlignet med de historiske data skyldes sandsynligvis, at der blev foretaget en omhyggelig screening forud for vaccinationerne i forhold til kontraindikation omfattende vaccineuddannelse, øget brug af beskyttende bandager til dækning af vaccinationsstedet samt det faktum, at sundhedstilstanden i den vaccinerede population gennemsnitligt var bedre end den generelle populations sundhedstilstand (15,21). I hvert af de to programmer er der registreret ét tilfælde af hjernebetændelse (encephalitis), hvor den ene person er helt helbredt, mens den anden har vedvarende hukommelsestab (21).

**Tabel 2.2** Alvorlige bivirkninger efter vaccination med Dryvax, USA, 2002-2005

Bivirkninger	Department of Defence (DoD) program (n=730.580) januar 2005*		Department of Health and Human Services (DHHS) program (n=40.422) januar 2004†	
	Antal	Incidens pr. million	Antal	Incidens pr. million
Myo-/pericarditis	86	117,71	21	519,52
Postvaccinial encephalitis	1	1,37	1	24,74
Eczeman vaccinator	0	0,00	0	0,00
Generaliseret vaccinia	43	58,86	3	74,22
Progressiv vaccinia	0	0,00	0	0,00
Dødsfald	0	0,00	0	0,00
Føtal vaccinia	0	0,00	0	0,00
Kontakt transmission	52	71,18	0	0,00
Auto-inoculation (nonocular)	62	84,86	20	494,78
Ocular vaccinia	16	21,90	3	74,22

\* 71 % primærvaccination; 89 % mænd; median alder: 28,5 år.

† 36 % primær vaccination; 36 % mænd; median alder: 47,1 år.

Kilde: Tabellen er taget fra (20), som har tilpasset tabellen på basis af tabeller i (21).

### Myopericarditis

Som det fremgår af tabellen, viste studierne af DoD- og DHHS-programmerne en hidtil ukendt øget risiko for myopericarditis (betændelse i hjertesækken) som følge af vaccination med Dryvax. På baggrund af data fra DoD-programmet vurderes incidensen for myopericarditis at være næsten 7,5 gange større hos primærvaccinerede personer end forventet. Blandt revaccinerede ses der derimod ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af myopericarditis<sup>5</sup>. Et af tilfældene havde dødelig udgang, men der kunne ikke fastslås en sammenhæng til vaccinationen. Forekomsten af myopericarditis var uforholdsmæssig stor blandt mænd (22). Blandt 66 af personerne med myopericarditis, der efterfølgende er blevet intensivt fulgt, har alle genvundet normal hjertefunktion (12). De under DHHS-programmet rapporterede 21 myopericarditis-tilfælde forekommer i 86 % af tilfældene hos revaccinerede og i 67 % af tilfældene blandt kvinder. I 14 % af tilfældene var der vedvarende milde symptomer, som fortsatte i ca. 40 uger efter diagnosen (12).

<sup>5</sup> Over en 30-dages observationsperiode var den observerede incidens for perimyocarditis 16,11 pr. 100.000 primær vaccinerede, hvilket skal sammenholdes med en forventede incidens blandt ikke-vaccineret militærpersonale i aktiv tjeneste på 2,16 pr. 100.000 ikke-vaccinerede. Forekomsten af perimyocarditis blandt revaccinerede var på 2,07 pr. 100.000 vaccinerede (22).

Ligesom det er tilfældet med hjernebetændelse som følge af koppevaccination, er der ingen screeningskriterier i forhold til at reducere myopericarditis (14). Myopericarditis må normalt forventes at have et mildt og selvbegrænsende forløb, men den fuldstændige kliniske betydning vil ikke være kendt, før potentielle langsigtede konsekvenser bliver evalueret. Endvidere skal det understreges, at generaliserbarheden af resultaterne fra DoD- og DHHS-programmerne er begrænset på grund af den meget selekterede population (22).

### **Bivirkninger ved Imvanex®**

Vaccinia-viruset i Imvanex® manglende evne til at replikere sig i den vaccinerede person betyder, at virussen ikke er i stand til at sprede sig i personen, hvorfor de alvorlige bivirkninger, der ses ved replikerende vacciner som SSI-vaccinen, ikke forekommer her. Der forekommer således ingen advarsler om sikkerhed i produktresumeeet for Imvanex®. De hyppigste bivirkninger ved Imvanex® (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter) er hovedpine, myalgi (muskelsmerter), kvalme, træthed og reaktioner på injektionsstedet (smerte, rødme, hævelse, hærdning og kløe) (5).

På nuværende tidspunkt er Imvanex® blevet givet til mere end 7.500 mennesker uden væsentlige sikkerhedsproblemer, herunder 1.000 personer med atopisk dermatitis eller hiv-smittede. Licensudstedelsen fra Det Europæiske Lægemiddelagentur omfatter en vurdering af 13 afsluttede kliniske forsøg med 3.432 af disse personer (23). Der er således ikke identificeret tilfælde af myopericarditis efter vaccination med Imvanex®. En fuldstændig vurdering af den potentielle risiko for myopericarditis er imidlertid ikke mulig på grund af udelukkelsen af deltagere med kendt hjertesygdom og kardielle risikofaktorer i kliniske studier, det begrænsede samlede antal modtagere af Imvanex® og usikkerheder relateret til de fysiologiske ændringer, der følger med myopericarditis (20). Det kan i den sammenhæng nævnes, at der p.t. pågår et fase-III studie, der undersøger sikkerheden af modificeret vaccinia Ankara (MVA) i forhold til hjertesygdomme hos 3.000 forsøgspersoner sammenlignet med placebo (24).

De studier, der danner grundlag for godkendelse af et lægemiddel, er typisk ikke store nok til at identificere sjældne bivirkninger med sikkerhed. Således er sjældne bivirkninger mindre godt karakteriseret for nyere lægemidler end for lægemidler, der har været på markedet i længere tid. På grund af det forholdsvis lille antal personer, der er blevet vaccineret med Imvanex®, kan det derfor ikke udelukkes, at Imvanex® kan have sjældne, alvorlige bivirkninger, som blot ikke er blevet observeret endnu. Omfanget af bivirkninger og kontraindikationer må dog forventes at være langt mindre for Imvanex® grundet den manglende evne til at replikere sig selv i den humane celle. Endvidere kan det nævnes, at sikkerheden af Imvanex® ikke er klarlagt hos personer under 18 år.

### **Anvendte bivirkningsestimater**

Af ovenstående gennemgang af bivirkningerne ved de to vacciner fremgår det, at SSI-vaccinen har langt alvorligere bivirkninger end Imvanex®. De kraftige bivirkninger ved første generation koppevacciner var netop grunden til, at man verden over ophørte med rutinemæssig vaccination mod kopper i 1970'erne. Det konkrete bivirkningsmønster af SSI-vaccinen er imidlertid vanskeligt at forudsige. I dag er befolkningen således anderledes end den, der blev vaccineret i 1960'erne og 1970'erne – dels var det primært børn, der blev vaccineret, dels har en større andel af befolkningen i dag immundefekter, allergier eller andre kontraindikationer, hvilket trods den forbedrede screening må forventes at øge forekomsten af alvorlige bivirkninger efter vaccinationen (25). Omvendt er der i dag en højere levestandard, men hvorvidt det har en betydning, er uklart. Dette udfordrer anvendelsen af estimater afledt af historiske data i et moderne samfund. Anvendelsen af historiske data problematiseres yderligere af, at nærværende cost-benefit analyse er baseret på et efterhændelsesscenarie, hvor både personer med kontraindikation mod SSI-vaccine og børn, unge og voksne vil skulle vaccineres. Generaliserbarhe-

den af bivirkningsdataene i de to nyere amerikanske DoD- og DHHS-vaccinationsprogrammer må ligeledes antages at være begrænset, da der her er tale om en meget selekteret gruppe af raske patienter. På trods af de nævnte begrænsninger i ovennævnte undersøgelser af bivirkningerne ved NYCBH-stammen udgør de imidlertid den bedst tilgængelige viden i forhold til bivirkninger ved SSI-vaccinen, herunder i forhold til at skabe et datagrundlag for beregningerne af omkostningerne ved bivirkninger af SSI-vaccine.

Som følge af usikkerheden i forhold til bivirkningsprofilerne og set i lyset af, at der er tale om en efterhændelsessituation, hvor forbigående sygdomstilfælde kan accepteres, inkluderes kun antallet af dødsfald som følge af alle bivirkninger i bivirkningsestimerne – og dermed ikke sygdomsforløb som følge af vaccinen. Endvidere antages bivirkningsprofilen at være den samme for børn og voksne, og den antages at være aldersuafhængig. Analysen skelner heller ikke mellem primær- og revaccinationer, dvs. der anvendes et fælles estimat for alle.

**Tabel 2.3** Anvendte estimater for frekvensen af dødsfald som følge af alle bivirkninger pr. 1 million vaccinerede

	SSI-vaccine	Imvanex®
Har ikke kontraindikation mod SSI-vaccine	1,4	0
Har kontraindikation mod SSI-vaccine	2,2	-

Kilde: Baseret på estimater fra Kretzschmar 2006 (15).

I forhold til SSI-vaccinen benyttes estimaterne fra Kretzschmar et al. (15). I Tabel 2.3 antages det således, at dødeligheden blandt personer, som ikke har kontraindikation mod SSI-vaccine vil være 1,4 dødsfald pr. 1 million vaccinerede personer. Dødeligheden blandt personer, som har kontraindikation mod SSI-vaccine, er ikke direkte mulig at udlede fra litteraturen, da data er baseret på et førhændelsesforløb, hvor disse personer ikke blev vaccineret. I mangel af bedre anvendes Kretzschmar et al.'s estimat for dødeligheden blandt børn < 1 år. I forhold til Imvanex® er der ikke registreret alvorlige bivirkninger, herunder dødsfald, hvorfor dødsfald som følge af alle bivirkninger i analysen antages at være nul.

## 2.3 Omkostninger

På grund af den forholdsvis lange leveringstid på Imvanex® forudsættes det i analyserne, jf. afsnit 2.1.3, at der er et lager af Imvanex® på det i analyserne angivne antal doser. Hvad omkostningerne vil blive i forhold til anskaffelse af et antal doser Imvanex®, er behæftet med stor usikkerhed, da der ikke findes en listepriis for Imvanex®. Prisen må således forventes at afhænge af den ønskede volumen samt betingelserne og vilkårene for leveringen. Af Hendersen og Artia (26) fremgår det, at USA har købt 20 mio. doser Imvanex® til en samlet pris af US\$ 505 millioner, svarende til ca. 169 kr. pr. dosis (US\$ 25,25 pr. dosis). Bavarian Nordic har i imidlertid oplyst, at prisen i en dansk kontekst må forventes at ligge et stykke over denne pris, da USA har fået en fordelagtig pris som følge af, at de har investeret milliarder i udvikling af vaccinen. I nærværende analyse antages det således, at prisen pr. dosis Imvanex® er 200 kr. Det skal bemærkes, at der skal indkøbes 2 doser pr. vaccineret person – dette også selvom analysens opgørelse af effekten tager udgangspunkt i *tilstrækkelig beskyttelse*, hvilket kun kræver én vaccination med Imvanex®, da man altid vil fuldende en påbegyndt vaccination.

Opbevaring af 85.000 doser Imvanex®, som det er krævet i analyse 3, vil kræve anskaffelse af 6 Panasonic VIP fryserne (728 liter). Listepriisen for en sådan fryser er ca. 95.000 kr., og den har en levetid på ca. 12-13 år.

Den danske stat er allerede i besiddelse af SSI-vaccinen, hvorfor det kun er vedligeholdelses- og opbevaringsomkostningerne, der er relevante i forhold hertil. SSI-vaccinen opbevares i dag ved -80° C i en nitrogentank. Grundet det igangværende frasalg af vaccineproduktionen på SSI kender man ikke de fremtidige (og heller ikke de tidligere) omkostninger forbundet med vedligeholdelse og opbevaring af SSI-vaccine, samt hvor mange ressourcer der vil skulle bruges til klargøring af Ecuador-doserne i analyse 3.

Forskellene i opbevarings- og håndteringsomkostninger mellem Imvanex® og SSI-vaccinen skønnes at være negligerbare sammenlignet med de andre omkostninger, der indgår i analysen, og de øvrige usikkerheder der generelt er i forhold til analysen. Ligeledes skønnes forskellen i de direkte vaccinationsudgifter ekskl. selve vaccinen (fx oplæring, vaccinationsudstyr og materiale) at være beskedne. Endelig indgår omkostninger til behandling af eventuelle bivirkninger ikke i analysen.

**Tabel 2.4** Oversigt over inkluderede omkostninger

	Imvanex®	SSI-vaccinen
<b>Vaccine anskaffelsesomkostninger</b>		
Pris pr. dosis vaccine	200 kr.*	0
<b>Opbevarings- og håndteringsomkostninger</b>	Forskellen mellem de to vacciner skønnes at være negligerbar	
<b>Direkte vaccinationsudgifter ekskl. selve vaccinen</b>	Forskellen mellem de to vacciner skønnes at være negligerbar	

\* Der skal indkøbes 2 doser pr. vaccineret person.

De inkluderede omkostninger i analysen er jf. Tabel 2.4 kun anskaffelsesomkostningerne i forhold til Imvanex®. I analysen antages det endvidere, at holdbarheden af Imvanex® og SSI-vaccine er livslang, dvs. analysen regner med en engangsudgift til indkøb af Imvanex®.

## 2.4 Analyserne

Formålet med de tre cost-benefit analyser er at estimere nettogevinsten mellem de skitserede scenarier i analyserne (se Tabel 1.1 for skitsering af analyserne). Det vil sige, at omkostninger og effekter, som vurderes til ikke at være forskellige mellem de to scenarier, ikke er forsøgt kvantificeret i analyserne. I analyse 3 betyder det eksempelvis, at analysen reelt kun fokuserer på de 17 % personer i populationen med kontraindikation mod SSI-vaccine, da de 83 % af populationen, som ikke har kontraindikation mod SSI-vaccine i begge scenarier vil modtage SSI-vaccine.

Dødsfald som følge af bivirkninger ved SSI-vaccinen indgår som den eneste effektparameter i analyserne, da der – jf. afsnit 2.2.1 og 2.2.2 – ikke er forskel mellem de to vacciner i forhold til tid til indsættelse af effekt og effektstørrelse. På omkostningssiden indgår kun omkostninger i forhold til indkøb af Imvanex®, da der ikke vurderes at være nævneværdige forskelle mellem de to vacciner i forhold til de øvrige omkostningskomponenter. Analyserne anvender en tidshorisont på 100 år.

I analyse 1 og 2 antages det, at det kun vil være personer, som ikke har kontraindikation mod SSI-vaccine, der vil modtage SSI-vaccinen, hvorfor antallet af dødsfald som følge af bivirkninger er baseret på estimatet for personer med ikke kontraindikation mod SSI-vaccine, dvs. 1,4 dødsfald pr. 1 million vaccinerede (jf. Tabel 2.3). I analyse 3 anvendes modsat estimatet for personer med kontraindikation mod SSI-vaccine, dvs. 2,2 dødsfald pr. 1 million vaccinerede.

### 3 Resultat

Det skal indledningsvis pointeres, at der i alle tre analyser er tale om et efterhændelsesscenario, dvs. der er tale om en situation, hvor der er en sandsynlig trussel eller verificeret koppe-sygdom i eller udenfor Danmark. Risikoen for, at en sådan situation skulle indtræffe i Danmark, vurderes imidlertid af Center for Biosikring og -Bioberedskab til at være meget lille (1 hændelse pr. ca. 200.000 år).

Netop fordi der i nærværende analyse er tale om en beredskabssituation, tager effekttopgørelserne udgangspunkt i tid til tilstrækkelig beskyttelse og ikke i optimal beskyttelse. På baggrund af effektestimater fra litteraturen antages det i analysen, at der ikke er forskel mellem SSI-vaccine og Imvanex<sup>®</sup> i forhold til tid til indsættelse af effekt og effektstørrelse. Dødsfald som følge af bivirkninger ved SSI-vaccinen indgår dermed som den eneste effektparameter i analyserne.

**Tabel 3.1** Oversigt over forskellen i effekt og omkostninger mellem de to scenarier samt omkostningseffekttestimatet

	Population (antal personer)	Scenarie*	Omkostninger til indkøb af Imvanex <sup>®</sup>	Antal dødsfald som følge af bivirkninger (tidshorisont 200.000 år)	Antal dødsfald som følge af bivirkninger (tidshorisont 100 år)	Omkostning pr. reduceret dødsfald ved, at Imvanex <sup>®</sup> indgår i vaccinationsprogrammet
<b>Analyse 1</b>	500	Reference-scenariet	-	0,0007	0,00000035	<b>571 mia. kr.</b>
		Alternativ-scenariet	200.000 kr.	-	-	
<b>Analyse 2</b>	5.000	Reference-scenariet	-	0,007	0,0000035	<b>571 mia. kr.</b>
		Alternativ-scenariet	2 mio. kr.	-	-	
<b>Analyse 3</b>	**500.000	Reference-scenariet	-	0,187	0,0000935	<b>364 mia. kr.</b>
		Alternativ-scenariet	34 mio. kr.	-	-	

\* Referencescenariet er i alle tre analyser SSI-vaccinen. Alternativscenariet i analyse 1 og 2 er Imvanex<sup>®</sup>, mens det i analyse 3 er, at der gives Imvanex<sup>®</sup> til de 17 % af populationen med kontraindikation mod SSI-vaccine, mens resten af populationen modtager SSI-vaccine.

\*\* I denne analyse ses der reelt kun på de 17 % af populationen med kontraindikation mod SSI-vaccine (85.000 personer), da de 83 % af population som ikke har kontraindikation mod SSI-vaccine i begge scenarier vil modtage SSI-vaccine.

Tabel 3.1 viser for hver af de tre analyser forskellen i effekt og omkostninger mellem de to scenarier samt omkostningseffekttestimatet. Omkostningseffekttestimatet er opgjort som omkostningerne pr. reduceret dødsfald ved, at Imvanex<sup>®</sup> indgår i vaccinationsprogrammet (alternativscenariet). Omkostningseffekttestimatet er beregnet ved brug af en tidshorisont på 100 år. Tabellen viser, at inklusion af Imvanex<sup>®</sup> i koppevaccinationsprogrammet vil medføre en ekstra omkostning på henholdsvis 200.000 kr., 2 mio. kr. og 34 mio. kr. i de tre analyser, mens antallet af reducerede dødsfald som følge af bivirkninger ved SSI-vaccinen er meget beskedne. Den meget lave risiko for forekomst af kopper sygdom i eller udenfor Danmark sammenholdt med det forholdsvis beskedne antal dødsfald som følge af bivirkninger ved SSI-vaccinen medfører, at omkostningerne pr. reduceret dødsfald bliver enormt store. Omkostningerne pr. reduceret dødsfald er således 571 mia. kr. i analyse 1 og 2, mens de er 364 mia. kr. i analyse 3. Omkostningseffekttestimatet er det samme for analyse 1 og 2, da der er anvendt det samme effekttestimat (1,4 dødsfald pr. 1 million vaccinerede personer, jf. Tabel 2.3), mens effektestima-

tet for personer med kontraindikation mod SSI-vaccine er anvendt i analyse 3 (2,2 dødsfald pr. 1 million vaccinerede personer, jf. Tabel 2.3).

Sundhedsøkonomiske analyser foretages traditionelt som omkostningseffektanalyser, og kun i sjældne tilfælde foretages der cost-benefit analyser. De angivne estimater i Tabel 3.1 for omkostningerne pr. reduceret dødsfald, når Imvanex<sup>®</sup> indgår i vaccinationsprogrammet, er således et omkostningseffekttestimat. Transportministeriets værdi af et statistisk liv på 15 mio. kr. (2007-priser) (27), som svarer til 17,4 mio. kr. (2015-priser), kan imidlertid anvendes pragmatisk til værdisætning af effektsiden i den skitserede omkostningseffektanalyse i Tabel 3.1 og dermed til at opgøre nettoomkostningerne for de tre analyser. Resultatet heraf er vist i Tabel 3.2. Tabellen viser, at det i alle tre analyser er forbundet med en betragtelig meromkostning at lade Imvanex<sup>®</sup> indgå i vaccinationsprogrammet.

**Tabel 3.2** Cost-benefit analyse – Trafikministeriets værdi af et statistisk liv på 17,4 mio. kr. (2015-priser) er anvendt til værdisætning af effektsiden

	Population (antal personer)	Scenarie*	Omkostninger til indkøb af Imvanex <sup>®</sup>	Antal dødsfald som følge af bivirkninger (tidshorisont 100 år)	Omkostninger som følge af dødsfald	Difference i omkostninger mellem alternativ- og referencescenariet
<b>Analyse 1</b>	500	Reference-scenariet	-	0,00000035	6 kr.	<b>199.994. kr.</b>
		Alternativ-scenariet	200.000 kr.	-	-	
<b>Analyse 2</b>	5.000	Reference-scenariet	-	0,00000035	61 kr.	<b>1.999.939 kr.</b>
		Alternativ-scenariet	2 mio. kr.	-	-	
<b>Analyse 3</b>	**500.000	Reference-scenariet	-	0,0000935	1.627 kr.	<b>33.998.373 kr.</b>
		Alternativ-scenariet	34 mio. kr.	-	-	

\* Referencescenariet er i alle tre analyser SSI-vaccine. Alternativscenariet i analyse 1 og 2 er Imvanex<sup>®</sup>, mens det i analyse 3 er, at der gives Imvanex<sup>®</sup> til de 17 % af populationen med kontraindikation mod SSI-vaccine, mens resten af populationen modtager SSI-vaccine.

\*\* I denne analyse ses der reelt kun på de 17 % af populationen med kontraindikation mod SSI-vaccine (85.000 personer), da de 83 % af populationen, som ikke har kontraindikation mod SSI-vaccine, i begge scenarier vil modtage SSI-vaccine.

Det skal understreges, at det kun er dødsfald som følge af bivirkninger, der er inkluderet i analyserne, mens omkostninger til sygdom som følge af bivirkninger ikke er medtaget. SSI-vaccinen har imidlertid væsentligt mere udtalte bivirkninger end Imvanex<sup>®</sup>, hvorfor der også må forventes at være væsentligt flere omkostninger forbundet med SSI-vaccine i forhold til ikke-dødsfaldsrelaterede bivirkninger. Myopericarditis, post-vaccinal encephalitis, eczema vaccinatium samt generaliseret og progressiv vaccinia er således kendte bivirkninger af SSI-vaccinen (jf. Tabel 2.1 og Tabel 2.2), men bivirkninger der kun i sjældne tilfælde vil føre til dødsfald. I denne analyse har det ikke været muligt at inkludere ikke-dødsfaldsrelaterede bivirkninger i omkostningerne på grund af for stor usikkerhed omkring de enkelte estimater i forhold til hyp-pighed og alvorlighed. Udeladelsen af behandlingsudgifter og tabt arbejdsfortjeneste som følge af bivirkningsrelateret sygdom i analyserne medfører imidlertid, at omkostningerne ved SSI-vaccinen er undervurderet. En opgørelse af ressourceforbruget i forhold til hjerterelaterede bivirkninger i USA ved det tidligere omtalte DHHS-vaccinationsprogram i 2003 viser således, at disse udgør en betragtelig mængde (28). Det er dog ikke muligt direkte at overføre estimaterne herfra til denne analyse, da resultaterne dels er baseret på en selekteret gruppe, dels er der tale om en førhændelsessituation. Alt andet lige må behandlingsomfanget af bivirkninger, her-

under prøvetagninger og kontrolbesøg, forventes at være større i en førhændelsessituation end i en efterhændelsessituation. Et yderligere argument for ikke direkte at inkludere ikke-dødsfaldsrelaterede bivirkninger i omkostningerne er, at der i en efterhændelsessituation vil være større accept af forbigående sygdomstilfælde, hvorfor det centrale effektmål i denne situation må være antal dødsfald – til forskel fra i en førhændelsessituation, hvor de ikke-dødsfaldsrelaterede bivirkninger er helt centrale, da vi her vaccinerer raske borgere, som har en meget lille sandsynlighed for at blive udsat for koppesmitte.

Især estimatet vedrørende antallet af dødsfald blandt personer med kontraindikation mod SSI-vaccine er behæftet med stor usikkerhed, idet denne gruppe personer ofte ikke er repræsenteret i data i litteraturen, fordi der her typisk er tale om førhændelsesvaccinationsforløb. I beregningerne i analyse 3 er det antaget, at vaccination med SSI-vaccine hos personer med kontraindikation mod SSI-vaccine vil medføre 2,2 dødsfald pr. 1 million vaccinerede. Hvis vi tager udgangspunkt i Trafikministeriets estimat på 17,4 mio. kr. for et statistisk liv, vil der skulle forekomme 23,0 dødsfald pr. 1 million vaccinerede for, at omkostningerne til SSI-vaccinen overskrider omkostningerne til Imvanex® – dvs. over 10 gange så høj en dødelighed som antaget i analyserne.

Der er ingen tvivl om, at SSI-vaccinen har en dårligere bivirkningsprofil end Imvanex®. Ses der udelukkende på antallet af dødsfald relateret til bivirkningerne, synes størrelsesordenen imidlertid ikke at opveje de meromkostninger, der er forbundet med indkøb af Imvanex®. Da forskellen i ikke-dødsfaldsrelaterede bivirkninger mellem de to vacciner er ukendt, er det på baggrund af nærværende analyse ikke muligt at vurdere, om omkostningerne hertil vil være større eller mindre end de beregnede meromkostninger ved Imvanex®. Det skal afslutningsvis påpeges, at den anvendte pris for Imvanex® – på grund af manglende listepriis – er behæftet med stor usikkerhed, og den anvendte pris skal derfor ses som en minimumspris.



## Litteratur

- (1) Sundhedsstyrelsen. Operationel plan ved trussel om eller forekomst af koppeudbrud i eller uden for Danmark. København, 2004.
- (2) CDC/Hicks J. Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), photo identification number #3265. Available at: [http://da.wikipedia.org/wiki/Kopper#/media/File:Child\\_with\\_Smallpox\\_Bangladesh.jpg](http://da.wikipedia.org/wiki/Kopper#/media/File:Child_with_Smallpox_Bangladesh.jpg). Accessed May 2015.
- (3) European Medicines Agency. Assessment report Imvanex. EMA/369203/2013. London, 2013.
- (4) Knudsen BW. Koppevaccinens historie på Statens Serum Institut. København. [U.å.].
- (5) European Medicines Agency. EPAR – sammendrag for offentligheden. EMA/490156/2013. Imvanex levende modificeret vaccinia virus Ankara. London, 2013.
- (6) Frey SE, Wald A, Edupuganti S, Jackson LA, Stapleton JT, El Sahly H, et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. *Vaccine*, 2015.
- (7) Frey SE, Newman FK, Yan L, Belshe RB. Response to smallpox vaccine in persons immunized in the distant past. *JAMA* 2003; 289(24):3295-3299.
- (8) ACAM2000 Smallpox Vaccine. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC). Briefing Document. 2007.
- (9) Fulginiti VA, Papier A, Lane JM, Neff JM, Henderson DA. Smallpox vaccination: a review, part I. Background, vaccination technique, normal vaccination and revaccination, and expected normal reactions. *Clin Infect Dis* 2003 Jul 15; 37(2):241-250.
- (10) Kennedy JS, Frey SE, Yan L, Rothman AL, Cruz J, Newman FK, et al. Induction of human T cell-mediated immune responses after primary and secondary smallpox vaccination. *J Infect Dis* 2004 Oct 1; 190(7):1286-1294.
- (11) Samuelsson C, Hausmann J, Lauterbach H, Schmidt M, Akira S, Wagner H, et al. Survival of lethal poxvirus infection in mice depends on TLR9, and therapeutic vaccination provides protection. *J Clin Invest* 2008 May; 118(5):1776-1784.
- (12) World Health Organization. Summary reports on first, second and third generation smallpox vaccines. 2013.
- (13) Frey SE, Newman FK, Kennedy JS, Sobek V, Ennis FA, Hill H, et al. Clinical and immunologic responses to multiple doses of IMVAMUNE® (Modified Vaccinia Ankara) followed by Dryvax® challenge. *Vaccine* 2007; 25(51):8562-8573.
- (14) Aragon TJ, Ulrich S, Fernyak S, Rutherford GW. Risks of serious complications and death from smallpox vaccination: a systematic review of the United States experience, 1963-1968. *BMC Public Health* 2003 Aug; 11;3:26.
- (15) Kretzschmar M, Wallinga J, Teunis P, Xing S, Mikolajczyk R. Frequency of adverse events after vaccination with different vaccinia strains. *PLoS Med* 2006 Aug; 3(8):e272.

- (16) Baggs J, Chen RT, Damon IK, Rotz L, Allen C, Fullerton KE, et al. Safety profile of smallpox vaccine: insights from the laboratory worker smallpox vaccination program. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 15; 40(8):1133-1140.
- (17) Frey SE, Couch RB, Tacket CO, Treanor JJ, Wolff M, Newman FK, et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002; 346(17):1265-1274.
- (18) Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968: national surveillance in the United States. *N Engl J Med* 1969; 281(22):1201-1208.
- (19) Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar J. Complications of smallpox vaccination, 1968: results of ten statewide surveys. *J Infect Dis* 1970; 22(4):303-309.
- (20) Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, Meaney-Delman D, Guarnizo JT, Beigi RH, et al. Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. *MMWR Recomm Rep* 2015 Feb 20; 64(RR-02):1-26.
- (21) Poland GA, Grabenstein JD, Neff JM. The US smallpox vaccination program: a review of a large modern era smallpox vaccination implementation program. *Vaccine* 2005; 23(17):2078-2081.
- (22) Arness MK, Eckart RE, Love SS, Atwood JE, Wells TS, Engler RJ, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination. *Am J Epidemiol* 2004 Oct 1; 160(7):642-651.
- (23) Bice S, Yeskey K. Poxvirus Countermeasures during an Emergency in the United States. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* 2015; 9(02):121-126.
- (24) Zitzmann-Roth E, von Sonnenburg F, de la Motte S, Arndtz-Wiedemann N, von Krempelhuber A, Uebler N, et al. Cardiac Safety of Modified Vaccinia Ankara for Vaccination against Smallpox in a Young, Healthy Study Population. *PLOS ONE* 2015; 10(4):e0122653.
- (25) Lane JM, Goldstein J. Evaluation of 21st-century risks of smallpox vaccination and policy options. *Ann Intern Med* 2003; 138(6):488-493.
- (26) Henderson DA, Artia I. *The Smallpox Threat: A Time to Reconsider Global Policy. Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science* 2014; 12(3):117-121.
- (27) Transportministeriet. *Værdisætning af transportens eksterne omkostninger*. 2010; version 3. København.
- (28) Ortega-Sanchez IR, Sniadack MM, Mootrey GT. Economics of cardiac adverse events after smallpox vaccination: lessons from the 2003 US Vaccination Program. *Clin Infect Dis* 2008 Mar 15; 46 Suppl 3:S168-78.

# Bilag 1 Statens Seruminstits lager af koppevaccine

SSI har følgende mængde koppevaccine:

- Equadorstammen, 135.000 doser, drug product, dvs. klargjort til brug og opbevaret ved minus 80° C. Tidligere frigivet til beredskabsvaccine. Skal styrkebestemmes inden anvendelse. Vaccinen har tidligere været anvendt til primær vaccination.
- Equadorstammen, 1.200.000 doser, drug substance, dvs. koncentreret bulk, der i 2001 blev frigivet til beredskabsvaccine. Vaccinen skal fortyndes, styrkebestemmes og påfyldes inden endelig frigivelse. Vaccinen har tidligere været anvendt til primær vaccination.
- Equadorstammen, 1.900.000 doser, drug substance, dvs. koncentreret bulk. Vaccinen skal fortyndes, styrkebestemmes og påfyldes inden frigivelse. Vaccinen har ikke tidligere været anvendt til primær vaccination.
- Københavnerstammen, 30.000 doser, bulk. Styrken ligger under anbefalet styrke, og der vil sandsynligvis skulle ske koncentrering inden påfyldning etc. med henblik på eventuelt frigivelse.
- Københavnerstammen, 2.900.000 doser, drug substance, dvs. koncentreret bulk. Vaccinen skal fortyndes, styrkebestemmes og påfyldes inden frigivelse. Vaccinen har ikke tidligere været anvendt til primær vaccination.

De angivne antal doser er inkl. spild ved færdigforarbejdning.



**Det Nationale Institut  
for Kommuner og Regioners  
Analyse og Forskning**

Købmagergade 22  
1150 København K  
E-mail: [kora@kora.dk](mailto:kora@kora.dk)  
Telefon: 444 555 00