

Peer-review af Medicinsk teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination.

Høringsversion 18.11.2020

Opbygning og indhold af MTV'en

MTV'en består af en rapport på 147 sider og referencer på 20 sider, samt i alt 9 bilag på 178 sider. Rapporten består af en introduktion (kapitel 1), der beskriver formål, som afgrænser at fokus for rapporten er at belyse en række aspekter ved en evt udvidelse af influenzavaccinationsprogrammet, og beskriver de anvendte metoder samt det nuværende influenzavaccinationsprogram. Kapitel 2 beskriver den influenzarelaterede sygdomsbyrde i Danmark og epidemiologien de seneste 6 influenzasæsoner, særligt hos de målgrupper der påtænkes inkluderet i et udvidet influenzavaccinationsprogram. Desuden beskrives den nuværende udbredelse af influenzavaccination i Danmark samt effektiviteten heraf. Kapitel 3 beskriver teknologien, i form af de vaccintyper der anvendes mod influenza, deres virkning og bivirkninger samt sikkerhed for særlige målgrupper. Kapitel 4 indeholder evidensgennemgang af de relevante vacciners effekt og sikkerhed i kliniske forsøg, hvor GRADE metoden er anvendt. Der stilles en række fokuserede spørgsmål til litteraturen som søges relevant besvaret via en systematisk litteratursøgning, og litteraturen beskrives og vurderes i forhold til bias, samt fremstilles i evidenstabeller. Kapitel 5 indeholder en sundhedsøkonomisk litteraturgennemgang og modellering af konsekvenserne ved at ændre influenzavaccinationsprogrammet, herunder beregninger af omkostninger for de mulige scenarier. Kapitel 6 består af en målgruppeanalyse af dels de eksisterende målgrupper, samt evt nye målgrupper, undersøgt vha fem fokusgruppesamtaler og 19 interviews af i alt 53 personer med det formål at belyse disses viden om influenzavaccination og deres holdninger til såvel det nuværende influenzavaccinationsprogram samt evt ændringer heri. Kapitel 7 diskuterer en række etiske problemstillinger i forbindelse med et udvidet og differentieret influenzavaccinationsprogram i forhold til skadevirkninger, social ulighed og ressourceforbrug. Kapitel 8 beskriver de organisatoriske forhold omkring de foreslåede ændringer i influenzavaccinationsprogrammet, både de praktiske forhold omkring hvem der skal foretage vaccinationerne og hvordan det evt skal indgå i børnevaccinationsprogrammet, samt information til målgrupperne. Kapitel 9 beskriver projektorganisationen om MTV'en i form af arbejdsgruppen og bidragydere til de forskellige kapitler. De 9 bilag består af søgeprotokol samt primær og sekundær litteratur, fokuserede spørgsmål (PICO's) og udfaldsmål, metaanalyser, flowcharts fra litteratursøgningen, en bias-risikovurdering (ROBINS-I), litteraturgennemgang vedr sundhedøkonomi og antagelser samt modellering over antal influenzatilfælde i forskellige scenarier.

Opbygning og indhold af MTV'en er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens "Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering" og i stil med andre lignende MTV'er om ændringer i vaccinationsprogrammet, fx Vaccination mod Rotavirus (SST 2012). Der mangler en samlet konklusion, men det er formentlig tiltænkt indsat sammen med sammenfatningen, der vil blive skrevet efter høringsfasen, forhåbentlig også med en engelsk oversættelse.

Introduktionen mangler en formulering af præcise MTV spørgsmål, hvilket ville have været klagende i forhold til hvad det er der skal beskrives nærmere i de enkelte kapitler. Kapitel 4 hvor der gennemgås litteratur og kapitel 5 omkring sundhedsøkonomiske konsekvenser indeholder begge en række af fokuserede spørgsmål, hvilket er helt relevant, og det er også i disse kapitler det er mest påkrævet. Men det fremgår ikke om disse spørgsmål er en del af

kommissoriet eller udviklet af forfatterne til kapitlet. Både kapitel 2, 3 og især kapitel 6 om borgerperspektivet, men også kapitel 7 og 8 kunne med fordel have haft MTV-spørgsmål der skulle afklares, hvilket muligvis også har været tilfældet, men det er ikke beskrevet. De stillede spørgsmål til litteraturen og sundhedsøkonomien er alle relevante og velbesvarede hvor det er muligt, og de vurderes at have høj betydning for såvel klinikere som beslutningstagere. Der er ikke angivet en referencegruppe i kapitel 9, dette har der muligvis ikke været til denne MTV, eller måske kommer det også senere når det er klart hvem der har bidraget i høringsfasen. Det vil være naturligt det fremgår hvilke videnskabelige selskaber og faglige organisationer der har været involverede samt, hvem der beslutter hvilke af MTV'ens anbefalinger der skal følges.

Anvendt metode

De anvendte metoder i de forskellige elementer i MTV'en er overordnet set helt relevante og i tråd med god praksis på området. Kapitel 2 benytter sig af en narrativ metode til at gennemgå generelle aspekter vedr influenza epidemiologi og sygelighed blandt forskellige grupper i Danmark. Der beskrives relevante forebyggelsestiltag og nuværende anbefalinger for influenzavaccination, samt data på vaccinationsdækningen de seneste 10 år. Det gøres elegant og let forståeligt fraset et par figurer der er taget med to gange, og det er den bedste metode til at give dette indledende overblik.

Kapitel 3 gennemgår de forskellige influenzavaccinetyper og deres virkning, bivirkning og sikkerheden generelt i et lærebogsagtigt format der mere eller mindre kunne være taget fra et lægemiddelleksikon. Det gøres sagligt og med en god oversigt i form af tabeller, og er trods det noget tekniske præg relativt letlæseligt og forståeligt og det er en helt relevant metode til at beskrive dette helt centrale element for vurderingen af evt ændring i influenzavaccinationsprogrammet.

Kapitel 4 vurderer evidensen vha en systematisk litteratursøgning og evidensvurderinger, og anvender GRADE metoden iht SST Metodehåndbog. Det er en helt relevant metode til systematisk litteraturvurdering, man kunne også have anvendt PRISMA men GRADE indbefatter en vurdering af den videnskabelige værdi, hvilket er hensigtsmæssigt i en MTV som denne, om end nogle af disse vurderinger pga de kriterier der er sat, kommer til at fremstå ret negativt ladede, til trods for relativt god evidens, se kommentar under ændringsforslag. Søgeprotokol og PICO's er relevant beskrevet i bilag og udfaldsmål beskrevet i forestplots hvor der også er indsat vurderinger af bias. Der er lavet et meget stort og flot arbejde med at gennemgå en stor litteraturmængde mhp at besvare de 8 fokuserede spørgsmål, og det lykkes rigtigt godt, der hvor der er tilgængelig litteratur på området.

Metoderne anvendt i kapitel 5 om økonomi har jeg ikke den store baggrund for at vurdere, men umiddelbart ser det ud til at de væsentlige elementer i en Cost-Effectiveness Analyse er indeholdt jvf RCMPCA (Sanders, JAMA, 2016). Begreber og modeller er relevant beskrevet og litteraturen er gennemgået om end det er uklart beskrevet hvor systematisk det har været. Der er stillet de samme 8 meget relevante spørgsmål som i kap 4, og de er søgt besvaret med sundhedsøkonomiske analyser, dog er det knapt så klart hvor i kapitlet de er besvaret, sammenlignet med kap 4 hvor hvert spørgsmål adresseres separat. Det kunne være hensigtsmæssigt med en tydeliggørelse af hvor og på hvilken måde MTV spørgsmålene er besvarede. De anvendte antagelser fremtræder rimelige, og resultaterne vurderes brugbare i forhold til at kunne vurdere omkostningseffektivitet af de tiltag der overvejes.

Målgruppeanalysen i kapitel 6 anvender kvalitativ metode, men beskriver ikke metoden særligt detaljeret. Det fremgår således ikke hvem der har interviewet respondenterne, er interviews optaget og transkriberet, er der brugt en interviewguide, og hvordan er data blevet tematisk analyseret (eg. Braun & Clarkes)? Men der er opnået relevante besvarelser fra de målgrupper det har været hensigten at nå, dvs forældre til 0-6 årige, ældre +65 år, gravide i 2. og 3. trimester, personer med kronisk sygdom og sundhedspersonale. Alle rekrutteret gennem Userneeds Danmarkspanel, med den selektionsbias der nu er kendt for dette panel. Der fremstilles relevant viden om de holdninger, der er givet udtryk for, både i forhold til de eksisterende vacciner og evt ændringer i vaccinationsprogrammet. Der inddrages ikke anden relevant litteratur på området, selv om det må formodes der kunne være anden kvalitativ litteratur der kunne anvendes til at besvare formålet med at afdække borgerperspektivet. Der stilles dog ingen specifikke MTV-spørgsmål i dette afsnit, så det er heller ikke helt klart hvad det præcist var dette afsnit skulle dække.

Kapitel 7 om etik er meget kortfattet og det fremgår ikke hvem der er forfatter. Det er lidt uklart hvilken metode der er anvendt, og der er ikke angivet MTV-spørgsmål der ønskes besvaret, men målsætningen er at gennemgå de etiske overvejelser der relaterer sig til en evt udvidelse og differentiering af influenzavaccinationsprogrammet, herunder skadevirkninger, solidarisk vaccination og ulighed i sundhed. Det lykkes godt at beskrive relevante refleksioner over de temaer, om end der ikke forekommer nogen inddragelse af relevant litteratur, eller beskrives hvilke principper der lægges til grund for analysen. Der identificeres ingen betydelige etiske problemstillinger i forhold til de foreslåede ændringer i vaccinationsprogrammet, fraset en mulig ændret ressourcefordeling som kan tage ressourcer fra andre områder. Tværtimod påpeges at ændringerne kan føre til reduceret ulighed i sundhed via flokimmunitet. Det er relevante overvejelser, men der mangler flere refleksioner over de temaer der rejses i kap 6 hvor forældre beskriver overvejelser om byrder for børn i form af stik og bivirkninger overfor selve sygdommen, som ikke opleves alvorlig. Desuden er der en etisk problematik omkring hvorvidt sundhedspersonale kan nægte at tage imod vaccination og fortsat passe ekstremt sårbare patienter, hvilket berøres overfladisk med en diskussion af paternalisme overfor autonomi. Der er brug for en mere detaljeret beskrivelse af metoder og anden litteratur om emnet, samt en gennemgribende etisk analyse af vaccination af sundhedspersonale og især evt fravalg heraf, jvf væsentlig bemærkning nr 4.

Kapitel 8 om organisation er uden angivet forfatter og beskriver ikke valg af metode, og det er uklart hvad der ligger til grund for den vurdering af de organisatoriske forhold der lægges frem. Der er ikke fremlagt MTV spørgsmål der søges besvaret, og der indgår ikke en relevant litteraturgennemgang, selv om det må formodes at der foreligger litteratur om de organisatoriske forhold i lande der har de foreslåede ændringer i brug allerede. Men der er relevante beskrivelser af de organisatoriske forhold omkring betydningen af en ændret praksis på området især i forhold til inklusion i børnevaccinationsprogrammet, og vaccination af sundhedspersonale om end sidstnævnte gruppe mest karakteriseres ved generel udbredelse allerede og stor opbakning på ledelsesniveau, mens de organisatoriske forhold vedr at sikre, at alt relevant personale får en vaccine i løbet af en kort periode i efteråret, ikke er beskrevet i detaljer, men burde tages ind som overvejelser. Herudover bør der være en vurdering af de organisatoriske udfordringer, der kan være omkring at sikre, at personale det er særligt væsentligt er vaccinerede, rent faktisk bliver det relevant og desuden lovligt registrerede som vaccinerede, jvf væsentlig bemærkning nr 4.

Væsentligheden og validiteten af MTV'ens samlede vurdering

Der foreligger ikke en samlet vurdering på nuværende tidspunkt, og den er derfor ikke valideret, men vurderes gerne når den foreligger.

MTV'ens svagheder og forslag til ændringer

Væsentlige bemærkninger:

1. Det kunne have været mere hensigtsmæssigt at stille separate MTV spørgsmål til de relevante metodemæssige tilgange, fx de sundhedsøkonomiske forhold, fremfor at søge de samme spørgsmål belyst gennem evidensgennemgang og sundhedsøkonomisk analyse.
2. Det kunne være en styrke at de forskellige elementer af rapporten gjorde brug af nogle af de metodemæssige checklister der er anbefalede indenfor de metoder der er anvendt, fx PRISMA til litteraturgennemgangen, eller SST's egen checkliste til systematiske reviews. Desuden RCMPRCA til cost-benefit analyser og SRQR til kvalitative analyser. Det vil give læseren et hurtigt overblik og vise at alle relevante forhold er taget i betragtning.
3. Det kunne være hensigtsmæssigt med en forklaring til de 4 begreber der anvendes om tiltro til estimerne i den systematiske litteraturgennemgang: Høj, moderat, lav og meget lav. Det fremgår selvfølgelig af metodehåndbogen der henvises til, men det ville alligevel være en fordel for læseren at især begrebet 'Moderat' karakteriseres nærmere, fx på side 44. Fx er der i tabel 13 flere gode studier med høj styrke og signifikans som kun kategoriseres Moderat, da evidensen kun hviler på et enkelt studie. Sådant er kriterierne sat, men det kunne være brugbart at få tydeliggjort, at der ikke desto mindre er tale om betydelig evidens, hvilket jo også afspejler sig i vurderingen, der beskriver, at der sandsynligvis er en sammenhæng. Hvis de 38.256 personer i Gravensteins studier i stedet havde været fordelt på to studier, ville tiltroen i stedet blive Høj.
4. Der er behov for en supplerende etisk diskussion af, hvorvidt det vil være væsentligt at overveje de etiske implikationer af at takke nej til vaccinen, såfremt der indføres influenzavaccination som et generelt tiltag for sundhedspersonale. Endvidere om det er relevant, at afkræve personale at tage imod vaccine for at kunne udføre bestemte jobfunktioner, eller i det hele taget få adgang til at arbejde på hospital, som det er praksis i andre lande. I givet fald vil der også være en række implikationer i forhold til GDPR omkring registrering af ansatte der er blevet hhv ikke blevet vaccinerede.

Mindre væsentlige bemærkninger:

1. Kap 2 s. 29-31: Fig 5+6 er taget med to gange
2. S 31: Tabel 4 har de nyeste årstal øverst hvilket forekommer ulogisk, men vil umiddelbart forvente årstalsrækken nedad, og kommer derfor let til at mistolke det derhen at antallet af vaccinerede er faldende
3. s 51 midt: 'Dødelighed' i stedet for 'dødelig'
4. s 96 nederst: 'effekten' i stedet for 'affekten'