

Ett samordnat vaccinationsarbete

– för effektivare hantering av kommande vacciner

Del 2: Bilagor

*Betänkande av
Vaccinationsprogramsutredningen*

Stockholm 2024



STATENS OFFENTLIGA
UTREDNINGAR

SOU 2024:2

SOU och Ds finns på [regeringen.se](https://www.regeringen.se) under Rättsliga dokument.

Svara på remiss – hur och varför
Statsrådsberedningen, SB PM 2021:1.

Information för dem som ska svara på remiss finns tillgänglig på [regeringen.se/remisser](https://www.regeringen.se/remisser).

Layout: Kommittéservice, Regeringskansliet

Omslag: Elanders Sverige AB

Tryck och remisshantering: Elanders Sverige AB, Stockholm 2024

ISBN 978-91-525-0832-9 (tryck)

ISBN 978-91-525-0833-6 (pdf)

ISSN 0375-250X

Innehåll

Del 1

Sammanfattning	19
1 Författningsförslag	35
1.1 Förslag till lag om ändring i smittskyddslagen (2004:168).....	35
1.2 Förslag till lag om ändring i lagen (2012:453) om register över nationella vaccinationsprogram m.m.	39
1.3 Förslag till förordning om vaccinationsregister.....	42
1.4 Förslag till förordning om ändring i smittskyddsförordningen (2004:255).....	43
2 Vaccinationsområdet – en orientering	47
2.1 Vaccinationer – ett komplext område med många aktörer.....	47
2.2 Olika sätt att vaccineras och att finansiera vaccinationer.....	48
2.2.1 Vaccinationsmöjligheter.....	48
2.2.2 Finansiering av vaccinationer.....	49
2.3 Nuvarande nationella vaccinationsprogram	49
2.4 Reglering med relevans för vacciner och vaccinationer.....	50
2.4.1 Smittskyddslagen.....	50
2.4.2 Lag om register över nationella vaccinationsprogram.....	51
2.4.3 Hälso- och sjukvårdslagen	52
2.4.4 Läkemedelslagen.....	52

2.4.5	Lagen om läkemedelsförmåner	53
2.4.6	Lag om handel med läkemedel	54
2.4.7	Patientsäkerhetslagen.....	54
2.4.8	Skollagen.....	55
2.4.9	Arbetsmiljölagen	55
2.5	Aktörer inom vaccinationsområdet.....	56
2.5.1	Statliga myndigheter	56
2.5.2	och regional verksamhet	58
2.5.3	Andra aktörer	61
3	Folkhälsopolitiken och vaccinationer samt andra relevanta processer	63
3.1	Den svenska folkhälsopolitiken.....	63
3.2	Vaccinationer i folkhälsopolitiken.....	64
3.3	Agenda 2030 för hållbar utveckling.....	64
3.4	God och jämlik hälsa	65
3.5	Det förebyggande arbetet i hälso- och sjukvårdslagstiftningen.....	66
3.6	Jämlik vård	67
3.7	Etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvården	68
3.8	Nationell samordning för screening.....	68
3.9	NT-rådet	70
4	Erfarenheter från covid-19.....	73
4.1	Utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap.....	73
4.2	Utredningen om tillgång till vaccin mot covid-19	74
4.3	Utredningen Författningsberedskap inför framtida pandemier och Utredningen om stärkt framtida smittskydd.....	75
4.4	Utredning om en utvärdering av genomförande av vaccinering mot sjukdomen covid-19.....	76

4.5	E-hälsomyndighetens uppdrag om förlängd förvaltning av covidbevis.....	77
4.6	Vård- och omsorgsanalys rapport om riktade vaccinationsinsatser	78
4.7	Riksrevisionens rapport Det nationella smittskyddet – inte anpassat för en storskalig smittspridning.....	79
4.8	Rapporter från Folkhälsomyndigheten	80
4.8.1	Folkhälsomyndighetens regeringsuppdrag att ta fram en nationell plan för vaccination mot covid-19.....	80
4.8.2	Folkhälsomyndighetens regeringsuppdrag att genomföra och redovisa arbetet med vaccin mot covid-19.....	80
4.8.3	Folkhälsomyndighetens rapporter Utrikesfödda och covid-19 samt Covid-19 vaccinationstäckning och födelseland	81
5	Nuvarande beslutsordning för nationella vaccinationsprogram	83
5.1	Bakgrund till den nya ordningen	83
5.2	Nuvarande ordning.....	84
5.3	Syfte och skälen till den nya ordningen.....	85
5.3.1	Vaccinationer bidrar till folkhälsan	85
5.3.2	Övergripande syfte för den nya ordningen.....	85
5.3.3	Behov av en ny ordning och bärande grundprinciper	86
5.3.4	Förutsättningar och kriterier för nationella vaccinationsprogram.....	89
5.3.5	Huvudmannaskap och finansiering	93
5.4	Arbetet med att genomföra den nya ordningen.....	95
5.5	Beslutsordning för nationella vaccinationsprogram.....	96
5.5.1	Folkhälsomyndighetens arbete.....	96
5.5.2	Beredningen på Regeringskansliet och regeringens beslut.....	99

5.6	Folkhälsomyndighetens rekommendationer för vaccination	101
6	Folkhälsomyndighetens prövningar av nationella vaccinationsprogram	103
6.1	Prövningar som genomförts enligt nuvarande ordning	103
6.2	Närmare om prövningarna.....	104
6.2.1	Hepatit B-vaccination till barn.....	104
6.2.2	Rotavirus för barn.....	105
6.2.3	Humant papillomvirus (HPV) till pojkar.....	105
6.2.4	Tidigare rekommendationer för vaccination mot hepatit B, tuberkulos, influensa och pneumokocker.....	106
6.3	Vilka vaccinationsprogram står på tur för prövning?	108
7	Det nationella vaccinationsregistret	109
7.1	Kort om det nationella vaccinationsregistret.....	109
7.2	Bakgrund till nuvarande ordning.....	110
7.2.1	Behovet av ett nationellt register för vaccinationer.....	110
7.2.2	Överväganden om registrets omfattning.....	112
7.2.3	Överväganden i fråga om behandling av personuppgifter och sekretess	113
7.2.4	Förändringar med anledning av covid-19	114
7.3	Nuvarande funktion	116
7.3.1	Registret i dag.....	116
7.3.2	Rapportering till det nationella vaccinationsregistret	117
8	Uppföljning av vaccinationer	121
8.1	Olika syften med en vaccination	121
8.2	Uppföljning av vaccinationer i dag.....	122
8.3	Önskemål om fler uppgifter om vaccinationer.....	125

9	Personuppgiftsbehandling i det nationella vaccinationsregistret	129
9.1	Personuppgiftsbehandling och rätten till personlig integritet	129
9.1.1	Rätten till respekt för privatlivet och personlig integritet	129
9.1.2	Dataskyddsförordningen	130
9.1.3	2 kap. 6 § regeringsformen	132
9.1.4	Dataskyddslagen	132
9.2	Dataskyddsförordningens grundläggande bestämmelser ...	133
9.2.1	Personuppgift	133
9.2.2	Behandling	133
9.2.3	Rättslig grund	133
9.2.4	Ändamål med behandlingen	136
9.2.5	Känsliga personuppgifter	138
9.2.6	Personnummer och samordningsnummer	140
9.2.7	Skyddsåtgärder	140
9.2.8	Den registrerades rättigheter	141
9.3	Personuppgiftsbehandlingen i det nationella vaccinationsregistret	141
9.3.1	En översyn i samband med dataskyddsförordningens ikraftträdande	141
9.3.2	Behandling	142
9.3.3	Rättslig grund	142
9.3.4	Ändamålen med personuppgiftsbehandlingen ...	143
9.3.5	Känsliga personuppgifter	143
9.3.6	Skyddsåtgärder	144
9.3.7	Den registrerades rättigheter	147
9.4	Särskilda krav på normgivning vid behandling av personuppgifter i register	148
10	Offentlighet och sekretess – särskilt om statistiksekretessen	151
10.1	Offentlighet och sekretess	151
10.2	Sekretess till skydd för uppgifter om hälsa	152

10.3	Statistiksekretessen	153
10.3.1	Utlämnande för forskningsändamål	155
10.3.2	Utlämnande för statistikändamål.....	156
10.3.3	Indirekt hänförliga personuppgifter	157
10.3.4	Sekretessbrytande bestämmelser.....	158
11	Andra register inom hälso- och sjukvårdsområdet.....	161
11.1	Särskilda registerförfattningar	161
11.2	Patientjournal	162
11.3	Kvalitetsregister.....	162
11.4	Nationella läkemedelslistan	163
11.5	Hälsodataregister.....	164
11.5.1	Vad som avses med framställning av statistik	165
11.5.2	Vad som avses med <i>uppföljning, kvalitetssäkring och utvärdering</i>	165
11.5.3	Vad som avses med <i>forskning</i>	166
11.5.4	Vad som avses med <i>epidemiologiska undersökningar</i>	166
11.5.5	Läkemedelsregistret	167
11.6	SmiNet	167
12	Hälsodata i förändring.....	169
12.1	Europeiska hälsodataområdet.....	169
12.2	Patientrörlighet inom EES.....	170
12.3	Utredningen om e-recept och patientöversikter inom EES.....	171
12.4	Utredningen om sekundäranvändning av hälsodata.....	172
12.5	Utredningen om infrastruktur för hälsodata som nationellt intresse	173
12.6	Utredningen om hälsodataregister	173
12.7	Nästa steg för nationella läkemedelslistan	173
12.8	Förstudien om digitalt vaccinationskort.....	174

13	Nationella vaccinationsprogram och uppföljning av vaccinationer i Norden	175
13.1	Stora likheter men också skillnader inom Norden	175
13.2	Norge.....	176
13.2.1	Nationella vaccinationsprogram.....	176
13.2.2	Beslutsprocess och kriterier.....	176
13.2.3	Uppdrag att utveckla processen för införande av nya vacciner	178
13.2.4	Uppföljning av vaccinationsprogram samt vaccinationsregistret SYSVAK	178
13.3	Finland.....	180
13.3.1	Nationellt vaccinationsprogram	180
13.3.2	Beslutsprocess och kriterier	181
13.3.3	Uppföljning av vaccinationsprogram samt vaccinationsregister	182
13.4	Danmark.....	183
13.4.1	Nationellt vaccinationsprogram	183
13.4.2	Beslutsprocess och kriterier.....	184
13.4.3	Uppföljning av vaccinationsprogram samt det danska vaccinationsregistret DDV.....	185
13.5	Island	186
13.5.1	Nationellt vaccinationsprogram	186
13.5.2	Beslutsprocess och kriterier.....	187
13.5.3	Uppföljning av vaccinationsprogram samt vaccinationsregister	187
14	Analys av kriteriet om samhällsekonomisk kostnadseffektivitet	189
14.1	Uppdraget.....	189
14.2	”Samhällsekonomisk” eller ”hälsoekonomisk” analys – val av begrepp.....	189
14.3	Hur har de hälsoekonomiska utvärderingarna av nationella vaccinationsprogram genomförts.....	190
14.4	Hur har bedömningen av kostnadseffektivitet gjorts.....	196

14.5	Vaccinpriser i de hälsoekonomiska utvärderingarna	202
14.6	Befintliga nationella vaccinationsprogram	205
14.7	Rekommendationer för det hälsoekonomiska beslutsunderlaget	206
15	Analys – nuvarande ordning och beslutsprocess för nationella vaccinationsprogram	211
15.1	Är ordningen för nationella vaccinationsprogram ändamålsenlig och effektiv	211
15.2	Kommande vaccinutveckling	219
15.3	Nuvarande förutsättningar och kriterier.....	221
15.4	Beslutsprocessen.....	228
15.5	Det samlade vaccinationsarbetet i Sverige	233
16	Överväganden och förslag – reglering av nationella vaccinationsprogram i smittskyddslagen	237
16.1	Definition och mål för nationella vaccinationsprogram regleras i lag.....	237
16.2	Förutsättningarna för nationella vaccinationsprogram kan tas bort	238
16.3	Det behövs ingen indelning i allmänna och särskilda vaccinationsprogram.....	239
16.4	Kriterierna för nationella vaccinationsprogram utvecklas	241
16.5	Nationella vaccinationsprogram när kriterierna inte uppfylls.....	246
16.6	Vilka är skyldiga att erbjuda vaccinationer enligt de nationella vaccinationsprogrammen	248
16.7	Vaccinationer i förskoleklass	249
16.7.1	Vem ansvarar i dag	249
16.7.2	Överväganden och förslag	250
16.8	Ett samordnat vaccinationsarbete	251

16.9	Ett tydligare livsloppsperspektiv i våra vaccinationsprogram	258
16.10	Vissa bedömningar om Folkhälsomyndighetens nuvarande roll samt arbetsgivares ansvar för vaccinationer.....	260
16.11	Bemyndiganden.....	262
16.12	Nödvändiga följdändringar i smittskyddsförordningen.....	263
17	Den ekonomiska regleringen för de nationella vaccinationsprogrammen.....	265
17.1	Uppdraget.....	265
17.2	Hur har den ekonomiska regleringen fungerat	265
17.3	Fördelar och nackdelar med nuvarande ordning.....	271
17.4	Vilka förutsättningar finns för att utveckla den nuvarande ordningen	272
18	Analys – det nationella vaccinationsregistret	279
18.1	Fler vaccinationer i det nationella vaccinationsregistret.....	279
18.1.1	Uppdraget	279
18.1.2	Vissa grundläggande aspekter att beakta.....	279
18.1.3	Fler offentligt organiserade vaccinationsinsatser bör ingå i det nationella vaccinationsregistret	285
18.2	Fler uppgifter i det nationella vaccinationsregistret	294
18.2.1	Uppdraget	294
18.2.2	Det finns behov av fler variabler i det nationella vaccinationsregistret	294
18.2.3	Ytterligare variabler som utredningen diskuterat och övervägt	299
18.3	En större flexibilitet i registrets rättsliga reglering	300
18.3.1	Uppgiftskatalogen	300
18.3.2	Olika variabler är olika viktiga för olika vaccinationer	301

18.4	Förutsättningar för en god funktionalitet	301
18.4.1	Krav i fråga om metoden för rapportering	302
18.4.2	Krav i fråga om tidpunkt för rapportering	303
19	Överväganden och förslag – det nationella vaccinationsregistret	305
19.1	Lagens namn	305
19.2	Tillämpningsområdet för vaccinationsregisterlagen utökas	306
19.3	Regionala vaccinationsprogram i det nationella vaccinationsregistret.....	308
19.4	Lagens ändamålsbestämmelse ska justeras.....	311
19.5	Lagens uppgiftskatalog ska bli mindre detaljerad och lagen ska kompletteras med en ny förordning	312
19.6	Krav på skyndsam rapportering och vårdgivarens uppgiftsskyldighet	314
19.7	Bemyndiganden	315
19.8	En ny förordning ska närmare reglera vissa aspekter av personuppgiftsbehandlingen	318
19.9	Förslagen överensstämmer med dataskyddsförordningens krav men regleringen bör i vissa avseenden moderniseras	321
20	Läkemedelsverkets informationsbehov	323
20.1	Uppdraget	323
20.2	Bakgrund och rättsliga utgångspunkter	323
20.2.1	Läkemedelsverkets hemställningar och den tillfälliga sekretessbrytande bestämmelsen.....	323
20.2.2	Övervakning av läkemedels effekt och säkerhet ...	325
20.2.3	Informationsutbyte mellan myndigheter	328
20.3	Alternativa lösningar för Läkemedelsverkets informationsbehov	329
20.3.1	Utredningens utgångspunkter	329

20.3.2	Det är inte aktuellt att införa en sekretessbrytande bestämmelse	329
20.3.3	Sekretessgenombrott genom samtycke från den enskilde.....	331
20.3.4	Nationella läkemedelslistan som informationskälla.....	333
20.3.5	Vaccinationskort i enlighet med E-hälsomyndigheten och Folkhälsomyndighetens förstudie.....	335
20.3.6	En egen informationsinsamling hos Läkemedelsverket	336
20.4	Utredningens sammanfattade slutsatser.....	337
21	Integritetsanalys.....	341
21.1	Antalet personuppgifter kommer att öka och delvis få en annan karaktär	341
21.2	Ändamålen med personuppgiftsbehandlingen.....	342
21.3	Integritetsrisker.....	344
21.4	Skyddsåtgärder	345
21.5	Begränsningen i rätten att göra invändningar	346
21.6	Normgivningsnivå.....	346
21.7	Förslagen är proportionerliga och överensstämmer med kraven i dataskyddsförordningen och regeringsformen.....	348
22	Ikraftträdande och övergångsbestämmelser	351
22.1	Ikraftträdande	351
22.1.1	Smittskyddslagen (2004:168).....	351
22.1.2	Lagen (2012:453) om register över nationella vaccinationsprogram m.m.	352
22.2	Övergångsbestämmelser.....	352
22.2.1	Smittskyddslagen.....	352
22.2.2	Lagen om register över nationella vaccinationsprogram m.m.	353

23	Konsekvensbeskrivningar	355
23.1	Övergripande konsekvenser av förslagen	355
23.2	Konsekvenser och kostnader.....	356
23.2.1	Samlade kostnader för statsbudgeten	356
23.2.2	Finansiering	357
23.2.3	Myndigheter	357
23.2.4	Regioner.....	361
23.2.5	Kommuner.....	364
23.3	Konsekvenser för företag inkl. små företag.....	369
23.4	Effekter för arbetet med jämlik hälsa, jämställd hälsa och integrationspolitiska målet.....	370
23.5	Förslagets betydelse för olika sektorer, mål m.m.....	372
23.6	Förslagets förhållande till EU-rätten	373
23.7	En fördjupad analys av administration kopplad till det nationella vaccinationsregistret	375
24	Författningskommentar	379
24.1	Förslaget till lag om ändring i smittskyddslagen (2004:168)	379
24.2	Förslaget till lag om ändring i lagen (2012:453) om register över nationella vaccinationsprogram m.m.....	386
24.3	Förslaget till förordning om vaccinationsregister	391
24.4	Förslaget till förordning om ändring i smittskyddsförordningen (2004:255)	393
	Referenser.....	397
	Bilaga	
Bilaga 1	Kommittédirektiv 2022:109.....	413

Del 2, Bilagor

Bilaga 2	Vaccinutvecklingen – av docent Ingrid Uhnöo 25 augusti 2023.....	433
Bilaga 3	Hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram på Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket och Folkhälsomyndigheten – rapport från TLV.....	511
Bilaga 4	Etisk bedömning av nationella vaccinationer Underlag till vaccinationsprogramsutredningen (S 2022:13) <i>Smer 2023:3</i>	561

25 augusti 2023

Vaccinutvecklingen – av docent Ingrid Uhnöo

Introduktion

En del av vaccinationsprogramutredningens uppdrag är att belysa vaccinutvecklingen och att inventera vilka nya vacciner som på kort och lång sikt kan bli aktuella för introduktion i nationella vaccinationsprogram vilket redovisas i denna bilaga. De nya vaccinprodukterna har i många fall en mer begränsad målgrupp än t.ex. traditionella barnvacciner och lämpar sig mer för att inkluderas i vaccinationsprogram riktade till definierade riskgrupper. Nya vacciner är i regel väsentligt dyrare än de vacciner som används idag. Det finns därför anledning att belysa vad som kännetecknar de vacciner som nyligen introducerats och de som kan väntas i framtiden.

Tillgängliga nya och äldre vacciner beskrivs liksom den nationella och globala sjukdomsburden som kan påverkas av vaccination. Nya vaccinationsstrategier som vinner insteg i världen behöver också analyseras för inkludering i program såsom vaccination av gravida kvinnor för att skydda nyfödda och spädbarn och livslång (*life course*) vaccination, dvs uppföljning av vaccinationsprogrammen genom hela livet då få vacciner genererar livslång immunitet.

Syftet med framställningen i denna bilaga är att ge en samlad bild av vaccinutvecklingen och de nya vaccinteknologierna som banar väg för nästa generations vacciner. Beskrivningen av nya vacciner fokuserar på produkter som har betydelse för svenska förhållanden, men belyses också ur ett globalt perspektiv.

Vaccinteknologier

Ny kunskap inom immunologi och ny teknik för att framställa vacciner har skapat helt nya möjligheter jämfört med tidigare situation. Vetenskapliga framsteg inom molekylär biologi, genetik, immunologi med utveckling av nya verktyg har lett till etablering av nya teknologiska vaccinplattformar. Coronapandemin har haft stor betydelse för tempot i vaccinutvecklingen då ansträngningarna för att ta fram ett vaccin mot det nya coronaviruset SARS-CoV-2 satte hård press på hela forskarsamhället och vaccintillverkare över hela världen. Vaccinutvecklingen skedde i raketfart och nya teknologier fick ett genombrott på flera plan. De allra första covid-19 vaccinerna, mRNA-vaccinerna, byggde på en helt ny teknik där vaccinerna tillverkas inne i människokroppens celler istället för i stora vaccinfabriker. Andra genetiska vacciner som virala vektor-baserade vaccin blev också essentiella vaccinkoncept i pandemin. De nya teknologierna vidareutvecklas och förbättras samt appliceras nu på andra infektionssjukdomar. I detta avsnitt beskrivs de traditionella och de nya teknikerna med sina fördelar och nackdelar.

Vaccinteknologiska plattformar

Vacciner kan delas in i olika typer men ytterst fungerar de enligt samma princip. Det är att stimulera ett immunsvaret som känner igen en sjukdomsframkallande organism eller delar av den och att efterlikna immunsvaret vid naturlig infektion. Immunsvaret efter infektion innefattar antikroppar mot smittämnet som produceras av den klass av vita blodkroppar som kallas B-celler (humoral immunförsvaret). De viktigaste antikropparna är de som fungerar genom att neutralisera (blockera) smittämnet. En annan klass av vita blodkroppar, T-celler, kontrollerar infektionsförloppet genom att eliminera infekterade celler (cellulära immunförsvaret). T-celler finns av två slag, CD8+ (mördarceller) känner igen och kan döda virusinfekterade celler och CD4+ (hjälpceller) utsöndrar signalsubstanser och hjälper B-celler att producera antikroppar. Ett immunologiskt minne av smittämnet/vaccinet induceras i form av långlivade specifika B- och T-minnesceller. Om man senare utsätts för verklig smitta aktiveras minnet och kroppen kan snabbt producera antikroppar och immunförsvarsceller som oskadliggör smittämnet innan sjukdomen hinner utvecklas.

Vacciner innehåller ett *antigen(er)* vilket är den aktiva beståndsdel i vaccinet som ska framkalla ett immunsvaret mot smittämnet. Antigenet kan ges i form av ett levande försvagat eller avdödat smittämne eller delar (subenheter) av smittämnet. Kroppens immunförsvaret identifierar de antigener som finns i vaccinet och börjar producera antikroppar och immunceller.

Det finns multipla vaccinteknologier med i huvudsak två etablerade typer av vacciner, levande försvagade vacciner och inaktiverade/subenhets vacciner. Det finns omfattande och lång erfarenhet hos människa av vacciner framställda med dessa traditionella teknologier och många godkända produkter. Vaccinerna tillverkas i fabriker. De nya plattformarna för covid-19-vacciner som utvecklades, testades och godkändes rekordsnabbt utgörs av mRNA-vaccin och virala vektorvacciner. Dessa genetiska vacciner innehåller inte antigen utan en genetisk kod/instruktion till kroppens celler att producera antigenet/proteinet, så i detta fall är det kroppens egna celler som är vaccinfabriker.

Etablerade vaccinteknologiska plattformar

- Levande försvagade vacciner

Levande försvagade vacciner innehåller hela virus eller bakterier som försvagats så att de inte orsakar sjukdom utan endast en mild infektion. Försvagning av smittämnet kan åstadkommas genom upprepade odlingar i cellkultur eller genom att virus och bakterier modifieras med genteknik. Att det är en levande mikroorganism innebär att immunsvaret liknar det vid en naturlig infektion och stimulerar ett brett och långverkande immunsvaret innefattande alla komponenter av immunförsvaret som antikroppar och T-celler. Det är förklaringen till att behovet av påfyllningsdoser är mindre än för andra vaccintyper.

Exempel på godkända levande försvagade vacciner är MPR-vaccinet (mot mässling, påssjuka och röda hund), rotavirusvacciner som ges oralt och ett av vaccinerna mot influensa som ges till barn via nässpray. Smittkoppsvaccinet, som utrotade sjukdomen, var det första godkända levande försvagade virusvaccinet som användes i världen.

Nackdelar med denna vaccintyp är att det finns en potentiell risk att virus reverterar dvs. blir virulent igen och orsakar sjukdomen. Ett annat problem kan vara otillräcklig försvagning av vaccinet. Levande försvagade vacciner är kontraindicerade för immunsupprimerade individer och gravida kvinnor. Rigorösa

regler gäller för vaccintillverkning på grund av hanteringen med levande virus och kräver den högsta säkerhetsnivån på laboratoriet.

- Inaktiverade helvirusvaccin

Inaktiverade vaccin tillverkas genom att bakterier eller virus odlas upp och sedan avdödas med bestrålning eller på kemisk väg (t.ex. formalin eller β -propiolakton). Vaccinerna kan bestå av hela mikroorganismer eller framrenade inaktiverade delar av dessa (subenhets-vacciner, se nedan). Exempel på godkända inaktiverade helvirusvacciner är poliovaccin, TBE-vaccin och hepatit A vaccin. Dessa vacciner inducerar ett svagare immunsvår än levande försvagade vacciner. I regel finns behov av immunstimulerande ämnen (adjuvans) (t.ex. aluminium) och vanligen krävs påfyllnadsdoser för upprätthållande av skydd över tid.

- Subenhetsvaccin

Vacciner kan innehålla endast utvalda delar av bakterier eller virus som man vet inducerar ett skyddande immunsvår. Exempel på godkända subenhetsvacciner är vacciner mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) och pneumokocker som innehåller delar (polysackarider) av bakterier, medan vacciner mot hepatit B och influensa innehåller delar (proteiner) av virus. Delarna extraheras och renas fram efter odling av mikroorganismerna eller så tillverkas proteiner med rekombinant DNA-teknik (se nedan). Vissa vacciner innehåller inaktiverade toxiner (toxoider) som är produkter från bakterier. De tillverkas genom att bakterier odlas och det bildade toxinet renas fram och inaktiveras på kemisk väg. Exempel på sådana vaccin är difteri- och stelkrampsvaccin. Subenhetsvaccin genererar ett sämre immunsvår än levande försvagade vaccin varför immunstimulerande ämnen i regel behövs. Vaccinerna inducerar främst ett antikroppssvår, men med nya adjuvans kan det cellulära immunsvåret förstärkas. Upprepade påfyllnadsdoser krävs för upprätthållande av skydd över tid.

- Rekombinanta proteinvacciner och VLP

Rekombinant DNA är i dag en väletablerad teknik som underlättat utveckling, design och produktion av protein subenhetsvacciner [1]. Rekombinanta vacciner produceras genom att använda virus, bakterier eller jästceller. En DNA-sekvens som kodar för det önskade proteinet/antigenet från smittämnet infogas i produktionscellerna som sedan odlas upp varvid antigenet uttrycks. Ett exempel är tillverkningen av hepatit B vaccinet där den genetiska koden för den immunogena komponenten på virusytan (surface (S)-antigen) sätts in i en jästsvamp (*Saccharomyces*) som sedan odlas upp och producerar S-antigen. Därefter renas antigenet fram och blandas med olika hjälpämnen till ett vaccin. Idag finns olika expressionssystem som kan producera stora mängder protein t.ex. baculovirus-insektcell-systemet som använts för att tillverka ett godkänt vaccin mot humant papillomvirus (HPV) (Cervarix®) och ett covid-19 vaccin (Nuvaxovid®).

Under vaccintillverkningen bildar vissa proteiner spontant sfäriska viruslika partiklar (VLP) som liknar ett virus, men inte innehåller någon arvsmassa och inte kan orsaka en infektion. VLP är mer immunogena än separata proteiner. Exempel på VLP-vacciner är de godkända vaccinerna mot hepatit B och mot HPV.

- Polysackaridvaccin och konjugerade vaccin

Det finns två typer av polysackaridvaccin, det ena baserat på rena polysackarider och det andra på polysackarider kopplade till ett bärarprotein (konjugerade vaccin). Bärarproteinet utgörs vanligen av

difteritoxid eller tetanustoxid. Fördelen med konjugerade vaccin är att de inducerar ett kvalitativt bättre immunsvär med ett T-cells beroende immunsvär. Konjugerade vaccin inducerar i motsats till rena polysackaridvaccin ett immunologiskt minne, ett mer långvarigt skydd samt har effekt mot bärarskap av bakterier i näsan. Rena polysackaridvaccin fungerar inte hos barn yngre än två år och sämre hos personer med nedsatt immunsvär. Exempel är pneumokockvacciner med Pneumovax® som rent polysackaridvaccin och Prevenar13® som konjugerat polysackaridvaccin. Med tanke på fördelarna kommer alla nya framtida polysackaridvaccin med största sannolikhet att vara konjugerade.

Nya vaccinteknologiska plattformar

- Nukleinsyrevacciner

mRNA-vaccin

De senaste 20 årens forskningsframsteg har gjort det möjligt att utveckla RNA-baserade vacciner [2]. Budbärar (messenger)-RNA (mRNA), upptäckt 1961, har som funktion att från kroppens arvsmassa (DNA) ge instruktioner till cellen att göra proteiner. De första mRNA-vaccinerna som godkänkts (december 2020) är covid-19 vaccinerna. Baserat på tidigare forskning hade man identifierat spik-proteinet på SARS-CoV-2 yta som det immundominanta proteinet som via en receptor (ACE2, *angiotensin converting enzyme 2*) binder till och tar sig in i kroppen celler. Majoriteten av covid-19 vacciner har fokuserat på att inducera neutraliserande antikroppar mot spik-proteinet för att blockera virusets bindning till cellreceptorn och på så sätt förhindra infektion. mRNA-vaccin innehåller den genetiska RNA-sekvensen som kodar för virusets spik-protein. och är förpackat i en lipid-nanopartikel (LNP). mRNA:t är kemiskt modifierat för att öka dess stabilitet och minska immunreaktiviteten. LPN förhindrar nedbrytning av RNA-molekylen under transporten till cellen, ökar cellupptaget och har en immunstärkande effekt. Väl inne i kroppen utnyttjas cellens proteinfabriker (ribosomer) för att översätta den genetiska koden till antigenet (spik-protein). Spik-proteinet tillverkas och uttrycks på cellens yta där det triggar igång ett immunsvär med induktion av neutraliserande antikroppar och T-celler. RNA:t bryts sedan ner via cellulära processer kort efter vaccination (inom 2–3 dagar). Det finns två mRNA-vacciner godkända i EU, Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) [3] och Spikevax® (Moderna) [4] som under coronapandemin har använts i miljontals doser. En nackdel med teknologin är att RNA är en bräcklig molekyl och kräver en stringent kylkedja för transport och lagring (-20 till -70°C).

Fördelar med mRNA-vacciner är att de framställs syntetiskt i laboratorier och därmed finns inga risker för kontamination, cellderiverade föroreningar eller infektion. Vaccinerna kan produceras snabbt, till låg kostnad och i stora kvantiteter. Det är en flexibel plattform då RNA-sekvensen enkelt kan ändras och anpassas till olika virusvarianter med mutationer i spik-genen. Detta illustreras av de bivalenta covid-19 vaccinerna som snabbt utvecklats under pandemin mot en SARS-CoV-2 variant (omikron) av särskild betydelse. Vaccinerna som innehåller två mRNA-komponenter, en från ursprungsstammen och en från omikronvarianten, har idag i stort ersatt de ursprungliga monovalenta mRNA-vaccinerna för booster-vaccination.

mRNA-vaccinerna mot covid-19 har visats inducera ett robust immunsvär och bra skydd mot svår sjukdom som dock avtar över tid. Den relativt kortvariga immuniteten har gjort att det krävts upprepade påfyllnadsdoser för att upprätthålla skyddseffekten. Successiv utveckling av alltmer smittsamma och vaccineresistenta SARS-CoV-2 varianter är ett hot, men de senaste omikron-varianterna har hittills inte visats orsaka mer allvarlig sjukdom och vaccinerna har fortsatt god effekt mot svår sjukdom och död.

mRNA-vaccinplattformen har under det senaste decenniet testats prekliniskt och i tidig klinisk fas mot olika virusjukdomar med lovande resultat. Det var dock först med covid-19 vaccinerna som mRNA-teknologin fick sitt stora vetenskapliga genombrott. Efter framgången med covid-19 vaccin testas nu mRNA-vaccin mot multipla virusjukdomar som t.ex. zikavirus, respiratoriskt syncytievirus (RSV), cytomegalovirus (CMV) och influensa, samt mot olika cancer-sjukdomar.

DNA-vaccin

På 1990-talet visade forskare att DNA som injicerats i möss kunde ge ett immunsvar mot det protein som DNA:t kodade för [5]. Detta var starten för utveckling av DNA-vacciner, som produceras med plasmid-DNA-teknologi. Vaccinet består av cirkulärt DNA (plasmider, en DNA bärarmolekyl) och tillverkas genom att genen för det aktuella antigenet sätts in i plasmiden som sedan odlas upp i stora kvantiteter i bakterier (vanligen *E. coli*) och därefter renas fram från odlingen. Till skillnad från mRNA måste DNA efter injektion av plasmiden först komma in i cellkärnan för att i nästa steg transkriberas till mRNA i cytoplasman och därefter översätts och produceras proteinet/antigenet som triggar igång ett immunsvar. Risken för integration av plasmid-DNA i värdcells-DNA har noga undersökts utan att man har funnit tecken på detta. För att öka upptag i cellerna måste DNA-vaccin i regel kombineras med andra tekniker som exempelvis elektroporering (en elektrisk stöt som öppnar porer i huden).

DNA-vaccin har testats i ett flertal kliniska prövningar mot olika smittämnen och cancer, men inget vaccin finns ännu godkänt för människa, med undantag av ett DNA-vaccin mot covid-19 som nödgodkänts i Indien [6]. Vaccinerna inducerar ett starkt antikroppssvar och cellulärt immunsvar i djurmodeller. Det största problemet med DNA-vacciner har dock varit det låga immunsvaret som genereras hos människa. Olika strategier prövas för att optimera vaccindesign, upptag i cellen och immunsvar [7]. Användbarhet av denna teknologi hos människa återstår ännu att bevisa. DNA-vacciner testas fortsatt i kliniska prövningar mot flera olika sjukdomar som t.ex. zika och hiv. Fördelar med vaccinerna är att DNA är stabilt och att ingen kylkedja för förvaring och transport krävs.

- Virala vektorvaccin

Vektorvacciner bygger på samma principer som RNA- och DNA-vacciner, men här finns genen inbyggd i ett ofarligt virus som fungerar som bärare (vektor) in i kroppens celler. Den virala vektorn med den främmande DNA-sekvensen injiceras, tas upp i kroppens celler som instrueras att tillverka antigenet/proteinets sedan triggar igång ett immunsvar med antikroppar och T-celler. DNA-sekvensen måste liksom för DNA-vaccinerna ta sig in i cellkärnan för att där transkriberas till mRNA som i sin tur i cytoplasman översätts till antigenet/proteinets. Två covid-19-vektorvacciner baserat på olika typer av adenovirus har godkänts i EU, Vaxzevria® (AstraZeneca) [8] och Jcovden® (Janssen) [9].

Konceptet med virala vektorer introducerades redan 1972 [10]. Tekniken använder sig av modifierade virus (icke-replikerande eller replikerande) som vektorer för att föra in genetiskt material (DNA) som kodar för önskat antigen i kroppens celler. Replikerande virusvektorer är försvagade eller harmlösa, och kan leverera antigenet över en längre period och inducerar i regel ett starkare immunsvar än icke-replikerande virusvektorer. De icke-replikerande virusvektorerna som används mest i forskningen och kliniska prövningar är adenovirus och poxvirus då de kan inducera ett robust immunsvar med antikroppar och ett cellulärt immunsvar. Adenovirus har många fördelar då virus och dess arvsmassa är väl karakteriserat, det har en bred tropism och kan infektera flera olika celltyper samt är lätt att odla upp i stora kvantiteter. Adenovirus arvsmassa är enkel att modifiera så att virus inte kan föröka sig i mänskliga celler genom att ta bort kritiska gener som E1 eller E3 [11].

Vektorvacciner odlas i cellkulturer och kan snabbt framställas och skalas upp samt är förhållandevis billiga att producera. Nackdelen är att ett immunsvaret mot själva vektorn (anti-vektorimmunitet) potentiellt kan försvaga skyddseffekten. Det finns olika strategier för att övervinna anti-vektorimmunitet; vissa vacciner använder animala virus (t.ex. schimpans-adenovirus i covid-19 vaccinet Vaxzevria®) som vektorer eller så används typer av humant adenovirus som inte ofta infekterar människor (t.ex. adenovirus typ 26 i covid-19 vaccinet Jcovden®).

Det finns sedan tidigare två godkända vektorvaccin mot ebola i EU (Ervebo® och Zabdeno® i kombination med Mvabea®). De vektorer som används i dessa vacciner är rekombinant VSV (vesicular stomatitis virus) (replikerande) respektive adenovirus typ 26 (icke-replikerande) och modified vaccinia Ankara (MVA) (icke-replikerande). Den vektorbaserade vaccinteknologin har vidareutvecklats genom åren och testas i nuläget mot flera olika sjukdomar i kliniska prövningar t.ex. RSV, hiv och tuberkulos.

Övriga nya vaccinteknologier

- Chimeric vacciner

Nya vacciner är i regel betydligt mer komplexa än de traditionellt framställda vaccinerna. En teknologi som används är 'chimeric' som produceras genom att ersätta gener som kodar för mål-antigenen från organismen i fråga i en säker men nära besläktad patogen. Vaccinerna innehåller således genetiskt material från två eller flera olika patogener. Ett exempel är chimeric flavivirus som skapats med mål att tillverka nya levande försvagade vaccin [12]. Två sådana chimeric vaccin mot dengue finns godkända i EU, Dengvaxia® (Sanofi) [13] och Qdenga® (Takeda) [14]. Vaccinerna är tetra-valenta rekombinanta levande försvagade vaccin. Vaccinstammen från gula febern (YF) vaccin används som ryggrad (backbone) i Dengvaxia och dengue serotyp 2 (DS2) i Qdenga. Gener som kodar för två yt-proteiner (pre-membran och höljeprotein) i YF respektive DS2 har ersatts med motsvarande gener från dengue serotyp 1, 2, 3 och 4. Vaccinerna utgör således en genetisk konstruktion med fyra chimeric virus som uttrycker antigenet som inducerar ett skyddande immunsvaret mot respektive dengue serotyp. Chimeric mRNA-baserade covid-19 vacciner som innehåller mRNA för spik-proteinet från olika virusvarianter eller från olika virus i sarbekovirus familjen finns i tidiga prövningar.

- Mosaikvacciner

En annan ny teknologi som är under prövning är 'mosaik' vacciner som är avsedda att trigga ett bredare immunsvaret än andra vaccinkoncept genom att inkludera genetiskt material från flera olika virusstammar. Detta rör virus med stor genetisk variabilitet som exempelvis influensa och hiv [15]. Resultat från en nylig interimanalys av en fas III studie som utvärderade effekt och säkerhet av ett mosaik-baserat adenovirus serotyp 26 vektorvaccin mot hiv har nyligen rapporterats [16]. Vaccinet var designat att inducera immunsvaret mot en stor andel av cirkulerande globala hiv stammar. Vaccinkandidaten var säker, men ingen skyddseffekt mot hiv kunde påvisas. Mosaik-hemagglutinin-baserade influensa-vaccin testas i preklinisk fas. Även mot covid-19 finns mosaikvacciner med RNA-sekvenser från flera olika coronavirus i tidig utveckling. Det finns ännu inga godkända mosaikvacciner.

Kategorier av vaccinationsprogram

I detta avsnitt redovisas befintliga nationella vaccinationsprogram och de vaccinationsprogram som rekommenderas av Folkhälsomyndigheten (FoHM). För varje sjukdom beskrivs sjukdomsbördan i Sverige och globalt (med undantag av sjukdomarna i barnvaccinationsprogrammet), tillgängliga vacciner samt vaccinteknologi och utvecklingen av nya förbättrade vaccin.

Sjukdomar och vacciner i nationella vaccinationsprogram

Nationella allmänna vaccinationsprogrammet för barn

I Sverige har barn vaccinerats mot ett ökande antal smittsamma sjukdomar sedan 1950-talet. Det nationella vaccinationsprogrammet för barn omfattar idag 11 sjukdomar: difteri (D), stelkramp (tetanus, T), kikhosta (pertussis, P), polio, mässling, påssjuka, röda hund (MPR), *Haemophilus influenzae typ b* (hib), pneumokocker, humant papillomvirus (HPV) och rotavirus (se Tabell 1). Det senast introducerade sjukdomarna i vaccinationsprogrammet är HPV (2010) och rotavirusinfektion (2019).

Tabell 1 Vaccinationsschema – allmänna vaccinationsprogrammet för barn

Sjukdom/vaccin	Barnhälsovård						Elevhälsa		
	6 veckor	3 mån	5 mån	12 mån	18 mån	5 år	Årskurs 1–2	Årskurs 5	Årskurs 8–9
Rotavirus	x	x	x*						
Difteri		x	x	x		x			x
Stelkramp		x	x	x		x			x
Kikhosta		x	x	x		x			x
Polio		x	x	x		x			
Haemofilus influenzae typ b		x	x	x					
Pneumokocker		x	x	x					
Mässling, påssjuka, röda hund					x		x		
HPV								x + x	
Hepatit B**		x	x	x					

* Gäller vaccin mot rotavirus som ska ges i tre doser.

** Hepatit B vaccin ges, frivilligt av regionerna, inom ramen för regionala vaccinationsprogram.

Vaccinerna som används i programmet representerar alla etablerade vaccinplattformar: levande försvagade vaccin (MPR, rotavirus), inaktiverade helvirus vaccin (polio), subenhet proteinvaccin (DTP, HPV, hepatit B) och subenhet polysackarid (konjugatvaccin) (pneumokocker). Vaccin mot HPV och hepatit B är VLP-vaccin. Alla programvacciner ges via injektion förutom rotavirusvaccinet som ges via munnen (oralt). Vaccin mot sex sjukdomar DTP, polio, hib och hepatit B ges som ett kombinationsvaccin (en spruta) till spädbarn (hexavalenta vacciner). MPR är ett kombinationsvaccin mot tre sjukdomar.

Förbättringar av vissa vaccin har skett efter programintroduktion vad gäller ökning av täckningen av serotyper för HPV vaccin från fyra till nio typer och för konjugerat pneumokockvaccin från sju till 13 (10 under perioden 2019-2023) och från 2023 till 15 serotyper. Andra ändringar av programmet inkluderar minskning av antal HPV-doser från tre till två doser för åldersgrupperna under 15 år (2015) och utökning av HPV vaccination till att omfatta pojkar (2020) [17].

Nästan alla sjukdomar som ingår i barnvaccinationsprogrammet är allvarliga, som i vissa fall kan orsaka bestående skador, ge allvarliga sena effekter eller ha dödlig utgång. Röda hund (rubella) är dock som regel

en lindrig virussjukdom för barn, men kan ge allvarliga komplikationer under tidig graviditet i form av svåra fosterskador kallat kongenitalt rubellasyndrom. Även påssjuka är en beskedlig virussjukdom, men kan resultera i sällsynta komplikationer som dövhet och sterilitet (män). HPV och hepatit B vaccinet skyddar mot cancersjukdom, livmoderhalscancer respektive levercancer. För den senaste införda vaccinationen mot rotavirus är infektionens svårighetsgrad lägre än för de andra sjukdomarna i programmet, men där är sjukhusvårdbehovet stort. Barnvaccinationsprogrammet är framgångsrikt med låg sjukdomsförekomst och hög vaccinationstäckning. Alla vacciner som används inom barnprogrammet har en god säkerhetsprofil [18].

Nationellt särskilt vaccinationsprogram för riskgrupper – pneumokockinfektioner

Den 1 mars 2022 infördes ett särskilt program för riskgrupper mot pneumokockinfektioner genom en ändring i smittskyddsförordningen. Det omfattar personer 2 år och äldre med vissa sjukdomar och tillstånd som medför ökad risk för allvarlig pneumokocksjukdom samt personer som fyller 75 år. Som grund för införandet finns ett underlag som Folkhälsomyndigheten (FoHM) tog fram 2016 och som kompletterades under våren 2021 [19-21]. FoHM definierar riskgrupperna i två skilda grupper: de med mycket hög risk för allvarlig pneumokockinfektion och de med ökad risk för allvarlig pneumokockinfektion. Den uppdaterade rekommendationen (november 2022) definierar även vilka vacciner som ska användas i det särskilda programmet [22]. För gruppen med mycket hög risk rekommenderas ett nytt konjugerat pneumokockvaccin innehållande 20 serotyper (Apexnar®, Pfizer [23]) och för gruppen med ökad risk rekommenderas det okonjugerade polysackaridvaccinet innehållande 23 serotyper (Pneumovax®, MSD [24]). I gruppen med ökad risk ingår alla äldre personer det året man fyller 75 år. FoHMs föreskrift och allmänna råd om vaccination i enlighet med det särskilda vaccinationsprogrammet för personer som ingår i riskgrupper (HSLF-FS 2022:55) gäller från 1 december 2022 [25]. I och med att vaccination mot pneumokockinfektion ingår i ett nationellt vaccinationsprogram är det obligatoriskt att registrera vaccinationen i nationella vaccinationsregistret, vilket möjliggör uppföljning av täckningsgrad.

Sjukdomsbörda

Bakterien *Streptococcus pneumoniae*, vanligen kallad pneumokock, är ett av våra vanligaste smittämnen och sjukdomsbördan är betydande både hos spädbarn och äldre. Enligt en studie av globala sjukdomsbördan i luftvägsinfektioner var pneumokocker den ledande orsaken till mortalitet med 1,2 miljoner dödsfall år 2016 [26]. Enligt WHO dör mer än 300 000 barn yngre än fem år varje år till följd av pneumokocksjukdomar. I Europa är pneumoni den vanligaste orsaken till infektionsrelaterad död hos äldre personer. Bakterien orsakar ett brett spektrum av sjukdomar från lindrig öroninflammation, bihåleinflammation och lunginflammation (pneumoni) till allvarlig (invasiv) sjukdom som kan vara livshotande. Invasiv sjukdom innefattar sepsis (blodförgiftning), lunginflammation med bakteriem i och hjärnhinneinflammation. Invasiv pneumokocksjukdom är en anmälningspliktig sjukdom. Allvarlig sjukdom drabbar framförallt de allra yngsta barnen, de äldsta vuxna (över 65 år) och särskilda riskgrupper. I Sverige var incidensen av invasiv pneumokocksjukdom 2005-2019 mellan 13 och 19,5 per 100 000 invånare och år. Dödligheten inom 30 dagar efter sjukdomsdebut var omkring 12 procent. Under 2020-2021 minskade incidensen, men steg igen år 2022 till samma nivå som före pandemiåren då totalt 1 270 fall av invasiv pneumokocksjukdom anmäldes (incidens 12 fall per 100 000 invånare). Hos barn under 5 år sågs en tydlig ökning år 2022 jämfört med tidigare år. Det finns minst 97 serotyper av pneumokockbakterier, som har olika sjukdomsframkallande förmåga. Förekomsten av olika serotyper varierar mellan åldersgrupper,

geografiskt samt över tid. Kapsel-polysackariden som omger bakterien är den viktigaste virulensfaktorn och målet (antigen) för vaccinerna. Befintliga pneumokockvacciner täcker in ett begränsat antal utvalda serotyper som visats orsaka störst andel fall av allvarlig pneumokocksjukdom.

Vaccinteknologi

Som beskrivits tidigare (se avsnitt om etablerade vaccinteknologiska plattformar) finns det två typer av pneumokockvaccin, det ena baserat på rena polysackarider och det andra på polysackariderna kopplade (konjugerade) till ett bärarprotein. Sedan 1980-talet finns ett okonjugerat polysackaridvaccin godkänt innehållande 23 serotyper (Pneumovax®, MSD) [24], som sedan 1994 rekommenderats till äldre personer över 65 år och definierade riskgrupper i Sverige. Vaccinationstäckningen har dock varit suboptimal, omkring 30 procent hos personer 65 år och äldre i Sverige. Vaccinet är godkänt för barn från två års ålder och vuxna. På 2000-talet utvecklades konjugerade pneumokockvacciner som kan ges till barn yngre än två år. Allmän vaccination av spädbarn mot pneumokockinfektioner infördes i Sverige 2009. Det första konjugerade vaccinet innehöll sju serotyper, vilket successivt utökats till 10 serotyper (Synflorix®, GSK) [27] och 13 serotyper (Prevenar 13®, Pfizer) [28]. Från 2023 införs ett vaccin med 15 serotyper (Vaxneuvance®, MSD) [29] i barnvaccinationsprogrammet. Till vuxna 18 år och äldre har ett nytt vaccin med 20 serotyper (Apexxnar®, MSD) nyligen godkänts [23]. Skyddseffekten av Pneumovax och Prevenar 13 mot invasiv pneumokocksjukdom orsakad av vaccinsertyper hos vuxna har visats jämförbar, omkring 75 procent under de två första åren, medan effekten mot samhällsförvad pneumoni förefaller lägre för Pneumovax [30,31]. Polysackaridvaccinet inducerar ett sämre immunsvaret och lägre skyddseffekt hos individer med nedsatt immunförsvar varför konjugatvacciner rekommenderas i första hand till denna grupp. Skyddseffekten av konjugatvacciner mot invasiv sjukdom och lunginflammation hos barn under två år är hög och väl dokumenterad [32]. Konjugatvacciner ger även en viss effekt på bärarskap i näsan av de serotyper som ingår i vaccinerna, vilket kan minska smittspridningen. Påfyllnaddoser av polysackaridvaccinet rekommenderas vart femte år för att upprätthålla skyddseffekten. För konjugerade vacciner, som har ett mer varaktigt immunsvaret, är det i nuläget osäkert om och när en boosterdos behövs. De nya konjugatvaccinerna innehållande 15 och 20 serotyper blev godkända 2021 respektive 2022 på immunologiska kriterier i jämförande studier med Prevenar 13 och Pneumovax. Skyddet mot invasiv pneumokocksjukdom och lunginflammation kommer att utvärderas i observationsstudier. Säkerhetsprofilen för samtliga pneumokockvacciner är god.

Vaccinernas påverkan på sjukdomsbördan

De konjugerade pneumokockvaccinerna har haft en betydande effekt på sjukdomsbördan hos barn i Sverige liksom i andra länder. Innan barnvaccinationsprogrammet startade insjuknade varje år omkring 100 barn under fem års ålder i allvarlig pneumokocksjukdom och tre till fyra barn dog. Sedan vaccinationen infördes i programmet har förekomsten av invasiv pneumokocksjukdom och lunginflammation minskat kraftigt bland barn, och också till viss del bland ovaccinerade äldre genom flockimmunitet. En konsekvens av vaccinationsprogrammet är att distributionen av serotyper hos fall med invasiv sjukdom ändrats. Cirkulationen av serotyper som ingår i vaccinerna har minskat betydligt i samhället, medan serotyper som inte ingår i vaccinet ökat i frekvens, ett fenomen kallat *serotype replacement* [33]. Pneumokocksjukdom orsakad av icke-vaccintyper har succesivt ökat framför allt hos äldre personer.

En fortlöpande utveckling av konjugerade pneumokockvacciner innehållande allt fler serotyper pågår som en nödvändig åtgärd mot skiftet till icke-vaccintyper. Det konjugerade vaccinet med 20 serotyper (Apexxnar) är det senaste tillskottet som i nuläget i EU endast är godkänd för vuxna över 18 år. Nya 21-

och 24-valenta konjugerade vaccinkandidater befinner sig i klinisk prövning [34-36]. Ett av de 21-valenta vaccinerna (VL116) är designat att innehålla serotyper som orsakar allvarlig sjukdom hos vuxna och äldre. Lovande resultat från två fas III studier har nyligen rapporterats [37]. På sikt kommer dessa bredare konjugatvacciner att ersätta det okonjugerade polysackaridvaccinet som idag används till äldre och riskgrupper. En nackdel är att kostnaderna för de mer multi-valenta vaccinerna blir avsevärt högre. Pneumokockproteinvaccin med mål att täcka alla serotyper är under tidig utveckling.

Rekommendation om ett nationellt vaccinationsprogram mot covid-19

Från och med 1 mars 2023 rekommenderar FoHM ett nationellt vaccinationsprogram mot covid-19 för riskgrupper och alla 50 år och äldre. Rekommendation gäller högst ett år framåt. Rekommendationen innebär två påfyllnadsdoser med ett tidsintervall på minst sex månader under perioden 1 mars 2023 till 29 februari 2024 för personer 80 år och äldre samt för personer på särskilda boenden för äldre (SÅBO). För personer 50 till 79 år samt till personer 18 år och äldre i riskgrupp rekommenderas en vaccindos inför vintersäsongen 2023/2024 [38]. Regeringen och Sveriges Kommuner och regioner (SKR) har förlängt avtalet om covid-19 vaccination ett halvår framåt till utgången av 2023. Staten fortsätter att betala för inköpen av vaccin och distribuerar det till regionerna enligt FoHMs prioriteringsordning.

FoHM har fått ett regeringsuppdrag att utreda om vaccin mot covid-19 kan ingå i det allmänna vaccinationsprogrammet från och med 2024. Uppdraget delredovisades i januari 2023 och myndigheten kom fram till att sjukdomen och befintliga covid-19 vacciner inte uppfyller smittskyddslagens krav om att vaccinet ska ge mer än kortvarig immunitet mot sjukdomen och effektivt förhindra spridningen i befolkningen. Dessutom saknas en hälsoekonomisk analys som del i ett beslutsunderlag. FoHM anger att frågan om ett nationellt vaccinationsprogram mot covid-19 kan aktualiseras om nya vacciner utvecklas som har effekt mot smittspridning och/eller ger mer långvarigt skydd.

Sjukdomsbörda

Världen befinner sig fortfarande i en pandemisk fas, men enligt WHO är vi nu efter tre år i en lugnare fas med sjunkande covid-19-relaterad smitta, sjuktal och dödstal. Antalet dödsfall med covid-19 har minskat med 95 procent sedan årsskiftet. Den höga immunitetsnivån hos världens befolkning från vaccination eller infektion bidrar till att begränsa smittspridningen. WHO förklarade 5 maj 2023 ett avslut på det globala hälsönödläget för covid-19 som deklarerades 20 januari 2020 [39]. Smittskyddsarbetet med covid-19 övergår därmed i en mer långsiktig fas. I Sverige tog FoHM 1 juli 2023 bort en del rekommendationer till allmänheten och covid-19 övergår till att regleras enligt smittskyddslagen som andra smittsamma sjukdomar.

Globalt har över 769 miljoner fall av covid-19 och nära 7 miljoner dödsfall rapporterats (17 augusti 2023). Upp till 65 miljoner människor har drabbats av postcovid ('*long covid-19*') med kvarstående långvariga och sena symtom efter genomgången covid-19 infektion. I Sverige har fram till 22 augusti 2023 2,7 miljoner fall av covid-19 och 24 783 dödsfall rapporterats till FoHM. Hur många i Sverige som fått postcovid är okänt. Under sommaren 2023 har antal bekräftade covid-19 fall succesivt minskat och smittspridningen har legat på en låg nivå.

Vaccinationsprogrammen mot covid-19 har varit en stor framgång i världen och påtagligt ändrat pandemins förlopp. Enbart under det första året beräknas nära 20 miljoner dödsfall ha förhindrats globalt

till följd av covidvaccinationen [40]. Enligt en WHO rapport har covid-19 vacciner räddat över en miljon liv i Europa under perioden december 2020 till mars 2023.

Distribution av vaccindoser och massvaccinationsprogram i prioriterade riskgrupper startade i december 2020 i många länder i världen. Globalt har fram till 5 augusti 2023 13,5 miljarder vaccindoser administrerats och över 70 procent av jordens befolkning har fått minst en dos. I Sverige påbörjades vaccinationen mot covid-19 den 27 december 2020 och hitintills (22 augusti 2023) har 26,2 miljoner vaccinationer rapporterats till nationella vaccinationsregistret. Vaccinationstäckningen i riket är 88,1 procent för minst en dos, 86,3 procent för minst två doser och 66,6 procent för tre doser bland personer 18 år och äldre, 82,1 procent för fyra doser bland personer 65 år och äldre och 82 procent för fem doser bland personer 80 år och äldre.

Vaccinteknologi

Covid-19-vacciner utvecklades och godkändes inom ett år efter identifiering av SARS-CoV-2 viruset och är en stor vetenskaplig bedrift. Multipla teknologiska plattformar har använts för att producera covid-19 vacciner och inkluderar såväl etablerade som nya vaccinteknologier [41]. Enligt WHO:s regelbundet uppdaterade sammanställning av covid-19-vacciner under utveckling i världen fanns den 30 mars 2023 totalt 382 vaccinkandidater under prövning, varav 183 i klinisk fas och 199 i preklinisk utvecklingsfas [42]. Av vaccinkandidaterna i klinisk prövning utgörs 32 procent av proteinbaserade vacciner, 24 procent av mRNA-vaccin, 14 procent av virala vektorvacciner, 12 procent av inaktiverade helvirusvaccin, nio procent av DNA-vaccin och fyra procent av VLP-vaccin. Den 20 juli 2023 fanns 59 vacciner godkända av minst en nationell myndighet i världen. WHO har 11 godkända vacciner på sin EUL-lista över nöd användning (*Emergency Use Listing*). I EU finns åtta godkända vacciner – två mRNA-vacciner (Comirnaty[®], Pfizer /BioNTech [3] och Spikevax[®], Moderna [4]), två vektorbaserade vacciner (Vaxzevria[®], AstraZeneca [8] och Jcovden[®], Janssen [9]), tre adjuvanterade proteinbaserade vacciner (Nuvaxovid[®], Novavax [43], Vidprevtyn Beta[®] (boostervaccin), Sanofi Pasteur [44] och Bimervax[®] (boostervaccin), HIPRA Human Health S.L.U [45]) samt ett inaktiverat helvirus vaccin (Covid-19 vaccine Valneva[®] [46]). Ansökan om godkännande av ett proteinbaserat vaccin (Skycovion, SK Chemicals GmbH) är under bedömning av EMA och två vaccinkandidater (Sputnik V[®], Gamaleya, och Covid-19 vaccine (Vero cell) inactivated[®], Sinovac) är under löpande granskning (*rolling review*) [47].

Den teknologi som kommit att användas mest i EU och USA under covid-19 pandemin är mRNA-vaccin. Registreringsstudierna visade att mRNA-vaccinerna (Comirnaty och Spikevax) var säkra och inducerade en mycket hög vaccineffekt mot symtomatiska covid-19 infektioner inkluderande allvarlig sjukdom [3,4]. En sällsynt mRNA-vaccin associerad biverkning som upptäcktes i säkerhetsövervakningen är hjärtmuskel-/hjärt-säcksinflammation (myokardit/perikardit) som framförallt drabbar unga män och efter andra vaccindosen. Risken är högre för Modernas vaccin (Spikevax) varför dess användningen pausades av FoHM för personer under 30 år hösten 2021. I Sverige har de två godkända mRNA-vaccinerna dominerat vaccinationsprogrammet och därutöver en mycket begränsad användning av ett proteinbaserat vaccin (Nuvaxovid). Initialt fram till juli 2021 användes även Astrazenecas vektorbaserade vaccin (Vaxzevria). En mycket sällsynt allvarlig vaccinbiverkning (blodpropp (trombos) i kombination med låga blodplättar (trombocytopeni)) som framförallt sågs hos unga personer gjorde att FoHM i mars 2021 begränsade användningen av vaccinet till personer 65 år och äldre.

Under pandemin har mer smittsamma och delvis vaccinresistenta SARS-CoV-2 virusvarianter av särskild betydelse (*variants of concern, (VOC)*) utvecklats och avlöst varandra med periodiska epidemiska utbrott.

Trots den smittsamma omikron-varianten som identifierades november 2021 och de efterföljande undervarianterna med alltmer reducerad vaccineffekt gör mRNA-vaccinerna fortsatt ett viktigt jobb med att ge skydd mot allvarlig covid-19 sjukdom, sjukhusinläggningar och död. Vaccinerna har dock reducerad effekt på smittspridningen och mot milda infektioner orsakade av omikronvarianterna med följd av flertal vaccinationsgenombrott. Vaccinskyddet är övergående, avtar snabbare hos äldre individer och kvarstår under omkring fyra till sex månader efter senaste dosen. Detta har krävt nya vaccinstrategier med upprepade påfyllnadsdoser för att vidmakthålla skyddseffekten mot covid-19 och med utveckling av uppdaterade variant-anpassade vacciner. FoHM har baserat på svenska data från februari till augusti 2022 visat att fyra doser av mRNA-vaccin gav ett mycket högt skydd mot allvarlig covid-19 sjukdom och död bland personer 65 år och äldre [48]. Effekten avtog långsamt först efter fyra månader. En uppdaterad analys baserat på svenska data från 15 november 2022 till 18 februari 2023 visade att personer 65 år och äldre som vaccinerade sig med en påfyllnadsdos (femte dosen) under hösten 2022 fick ett betydligt bättre skydd mot allvarlig sjukdom och död än de som inte tog en dos under hösten [49]. Dessa data visar på vikten av att fortsätta ta påfyllnadsdoser för att upprätthålla en hög skyddseffekt.

De första bivalenta anpassade mRNA-vaccinerna riktade mot omikron undervarianten BA.1 och ursprungsvirus (Comirnaty Original/Omicron BA.1[®] och Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1[®] [3,4]) godkändes för boostervaccination av europeiska läkemedelsverket (EMA) under september 2022 [50]. De ersattes av ytterligare uppdaterade bivalenta mRNA-vacciner anpassade till den senaste omikronvarianten BA.4-5 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5[®] och Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5[®] [3,4]). I juni 2023 utökade EMA indikationen för det bivalenta vaccinet Comirnaty till att omfatta vaccination av barn från sex månaders ålder och vuxna oavsett tidigare vaccination mot covid-19. Observationsstudier har visat att bivalent boostervaccin jämfört med monovalent vaccin inducerar högre skydd mot symtomatisk infektion och svår sjukdom orsakad av omikronvarianter [51-53]. En nylig studie i USA indikerade att risken för dödlig utgång av covid-19 var fem gånger lägre efter en boosterdos av bivalent mRNA-vaccin jämfört med en boosterdos av monovalent vaccin [54]. I en uppföljningsstudie visades att skyddet mot död efter en bivalent boosterdos kvarstod sex månader.

Inför höstens vaccinationskampanjer mot covid-19 rekommenderar WHO och EMA/FDA ett byte av de bivalenta vaccinerna till monovalenta vaccin anpassade till den cirkulerande omikron-undervarianten XBB.1.5 [55,56]. Kliniska studier av XBB-anpassade mRNA-vaccin och proteinvaccin har genomförts och ansökan om godkännande inlämnat till EMA. Ett beslut förväntas i början av hösten 2023.

WHO övervakar kontinuerligt utvecklingen av SARS-CoV-2 varianter och en ny undervariant till omikron (EG.5, kallad 'Eris') upptäcktes februari 2023. Spridningen av EG.5 har stadigt ökat under sommaren och enligt WHO kan det finnas en risk för global spridning [57]. Varianten bedöms dock utgöra en låg hälsorisk då data tyder på att EG.5 ger mild sjukdom. I nuläget (17 augusti 2023) har ett 30-tal fall orsakad av EG.5 rapporterats i Sverige. En annan nyupptäckt variant kallad BA.2.86 med ett 30-tal nya mutationer har identifierats i ett fåtal länder. Den skiljer sig betydligt från ursprunget omikron BA.2 och från XBB varianterna. Ännu är kunskapsläget om BA.2.86 begränsad.

Evolutionen av SARS-CoV-2 viruset pågår ständigt med uppdykande av nya virusvarianter, varför covid-19 vacciner sannolikt måste uppdateras regelbundet anpassade till cirkulerande virusstam på liknande sätt som influensavacciner. Samtidigt pågår utveckling av nästa generation coronavacciner som har som mål att inducera ett mer långvarigt och ett bredare skydd mot alla SARS-CoV-2 virusvarianter och mot flera olika typer av coronavirus (pan-coronavaccin) [58].

Rekommenderade vaccinationsprogram

Rekommendation om vaccination mot hepatit B, tuberkulos, influensa och pneumokockinfektion

Folkhälsomyndigheten har givit ut rekommendationer om vaccinationer mot hepatit B [59], tuberkulos [60], influensa [61] och pneumokockinfektioner [22] för personer med ökad risk att smittas eller drabbas av allvarlig sjukdom. År 2016 lämnade FoHM in förslag till regeringen att införa nationella särskilda vaccinationsprogram för riskgrupper mot dessa fyra sjukdomar. Endast för pneumokockinfektioner har ett nationellt särskilt vaccinationsprogram införts (2022). Texten för den tidigare rekommendationen om pneumokockinfektioner har därefter uppdaterats. För hepatit B, influensa och tuberkulos definieras vilka riskgrupper som gäller i respektive rekommendation. Rekommendationerna uppdateras fortlöpande anpassade till nya vetenskapliga rön och vacciner.

- Hepatit B

Sjukdomsbörda

Hepatit B är en virusinfektion som attackerar levern och kan orsaka akut och kronisk sjukdom. Hepatit B är ett stort hälsoproblem i världen. WHO estimerade 2019 att nära 300 miljoner personer lever med kronisk hepatit B och infektionen resulterade i 820 000 dödsfall i allvarliga sena komplikationer som skrumplever (cirrhos) och levercancer [62]. Virus smittar via blod och kroppsvätskor eller via sexuell kontakt. Den dominerande smittvägen i världen är transmission av virus från mor till barn vid födelsen och kronisk infektion utvecklas hos 95 procent av spädbarnen. Hos barn efter sju års ålder och vuxna är risken för kronisk infektion betydligt lägre, cirka fem procent. I västvärlden dominerar smitta via orna injektionsnålar eller via sexuell kontakt med smittbärare. I Sverige har antal fall av hepatit B minskat succesivt under de senaste 10 åren. År 2022 rapporterades 826 fall med hepatit B (7,9 fall per 100 000 innevånare) varav 77 procent var utlandssmittade. Majoriteten (80%) av rapporterade fall hade kronisk infektion. Spridningen av hepatit B i Sverige är mycket begränsad. Det finns bra och effektiva vaccin mot hepatit B som skyddar mot akut infektion och därmed utveckling av komplikationer som kronisk infektion, cirrhos och levercancer.

Vaccinteknologi

Två vacciner finns tillgängliga i Sverige för användning i alla åldersgrupper, Engerix-B® (GSK) [63] och HBVAXPRO® (MSD) [64], som finns i både barn- och i vuxendos. Till spädbarn finns hepatit B komponenten inkluderad i ett hexavalent kombinationsvaccin som ges i det nationella barnvaccinationsprogrammet. Därutöver finns ett förstärkt hepatit B vaccin med adjuvans (AS04C), Fendrix® (GSK [65]), för patienter från 15 år med njursvikt. Vaccinerna är protein subenhetsvaccin innehållande S-antigen (yt-antigen) och framställda med rekombinant DNA-teknik. Proteinet antar under tillverkningen formen av virus-lika partiklar (VLP) (virusprotein utan arvsmassa). Skyddseffekten är över 90 procent efter tre doser och varar i minst 30 år, sannolikt livslångt. I nuläget finns inga rekommendationer om att ge påfyllnadsdoser efter grundvaccinationen. Nyfödda barn till mödrar med hepatit B vaccineras enligt särskild rutin. WHO rekommenderar kostnadsfri vaccination mot hepatit B till alla världens spädbarn och har som mål att eliminera hepatit B i världen till år 2030. I Sverige är täckningen för hepatit B vaccination över 97 procent bland 2-åringar.

Två nya hepatit B vacciner finns godkända för vuxna 18 år och äldre i EU, HepHisav-B® (Dynavax) (2021) [66] och PreHevbri® (VBI Vaccines) (2022) [67]. HepHisav-B innehåller samma mängd och typ av S-antigen som tidigare vaccin, men inkluderar ett nytt adjuvans (CPG 1018), vilket möjliggör dosering i två doser

istället för tre. I jämförande studier med Engerix-B inducerade Hepariv-B ett snabbare och signifikant högre skyddande immunsvar. Säkerhetsprofilen liknar den för Engerix-B, men på grund av det nya adjuvanset ska immunmedierade sjukdomar speciellt övervakas. PreHevbri är ett tredje generationsvaccin som utöver S-antigen innehåller två ytterligare yt-antigener (pre-S1 och pre-S2) och ges i tre doser. Detta 3-antigen-vaccin visades i jämförande studier med Engerix-B generera ett signifikant högre skyddande immunsvar. På säkerhetsidan rapporteras att PreHevbri uppvisade en högre frekvens av lokala reaktioner på injektionsstället jämfört med Engerix-B. Det finns ännu inga rekommendationer i Sverige om användning av de två nya hepatit B vaccinerna.

- Tuberkulos

Sjukdomsbörda

Tuberkulos (TB) som orsakas av bakterien *Mycobacterium tuberculosis* är en av de mest spridda infektionssjukdomarna i världen. Bakterien sprids via luften från en person med lungtuberkulos. TB lokaliseras främst i lungorna, men kan drabba flera andra organ som lymfkörtlar, skelett och hjärnan. De allvarligaste formerna av sjukdomen är generaliserad TB (miliär TB) och hjärnhinneinflammation. Hos små barn kan infektionen vara livshotande. Av smittade vuxna utvecklar endast cirka 10 procent sjukdom, men infektionen kan finnas kvar i en vilande (latent) form som reaktiveras senare i livet. TB utgör ett stort hälsot hot och man räknar med att en tredjedel av jordens befolkning är bärare av bakterien. WHO estimerar att 10,6 miljoner personer insjuknade i tuberkulos och att 1,6 miljoner dog av TB (inkluderande 187 000 bland hiv-positiva personer) år 2021 [68]. Sjukdomen leder till fler dödsfall än någon annan infektionssjukdom i världen. Globalt minskar incidensen av TB, men en ökning av fall har observerats under covid-19 pandemin. Även bördan av antibiotika- och multi-resistenta TB (DR-TB, MDR-TB) ökade från 2020 till 2021, med 450 000 nya fall. Flest sjukdomsfall och dödsfall inträffar i Afrika och Asien.

I Sverige är sjukdomen numera ovanlig och få smittas inom landet. Antalet nya fall av TB har minskat kraftigt sedan 2015, vilket förklaras av minskad invandring från länder med hög TB förekomst. De flesta fall som rapporteras är utlandssmittade personer. Under 2022 rapporterades 386 fall av TB i Sverige (3,7 fall/100 000) varav 79 (20 procent) bedömdes vara smittade i Sverige. Antalet fall födda i Sverige (n=61) ökade jämfört med 2021 och var jämt fördelade över alla åldersgrupper, förutom gruppen 15-19 år där inga fall förekom. Det var få fall (n=7) bland barn under 10 år födda i Sverige.

Vaccinteknologi

Det finns bara ett godkänt vaccin mot tuberkulos, BCG-vaccinet (BCG-vaccin Alvacines®, Scandinavian Biopharma) [69], som är ett av de äldsta vaccinerna i världen. Det har använts i över 100 år. BCG innehåller levande försvagade bakterier med en bakteriestam som gett namnet åt vaccinet (Bacille Calmette-Guérin). Vaccinet ges i en dos som administreras i huden (intradermalt). Vaccinet ger framför allt småbarn skydd mot särskilt allvarliga former av tuberkulos. Skyddseffekten är minst 75 procent och beräknas kvarstå minst fem år. Skyddseffekten hos vuxna mot lungsjukdom är omtvistad och WHO rekommenderar inte revaccination. Sedan 1975 ingår inte BCG vaccination i det nationella vaccinationsprogrammet för barn i Sverige. Vaccinationen erbjuds numera bara till särskilda riskgrupper innefattande barn med föräldrar födda i länder med hög TB förekomst och barn med planerad längre vistelse i områden med hög TB incidens. Rutinmässig BCG vaccination till riskbarn rekommenderas från sex veckors ålder. Kompletterande vaccination rekommenderas till barn fram till sex års ålder och inte som tidigare upp till 18 års ålder. I Sverige beräknas omkring 25 procent av barnpopulationen tillhöra en riskgrupp och täckningsgraden för BCG vaccinet i den gruppen är 92 procent.

Det pågår mycket aktiv forskning för att utveckla nya vacciner mot tuberkulos. Ett kvarstående hinder för TB vaccinutveckling är avsaknad av ett immunologiskt korrelet till skydd som en surrogatmarkör för vaccineffekt. Kliniska prövningar med 19 vaccinkandidater befinner sig i olika faser, varav sex i fas III [70,71]. Målet är att förbättra eller ersätta BCG. Målpopulationer i studierna varierar från spädbarn, ungdomar till vuxna. Multipla vaccinteknologier prövas som protein subenhet, rekombinanta antigen levererade med virala vektorer, mRNA, genetiskt modifierade levande bakterier och inaktiverade helcellsvaccin [71]. Det kommer att behövas olika vacciner för att kontrollera de varierande stadierna av TB infektion. Effektstudier pågår med skilda primära utvärderingsvariabler beroende av typ av vaccin såsom prevention av infektion, prevention av sjukdom och prevention av återfall. Två effektresultat har rapporterats nyligen. En fas II studie utvärderade re-vaccination av ungdomar med BCG och visade lovande resultat [72]. Efter att en fas II studie med ett adjuvanterat subenhetsvaccin (M72/AS01E, GSK) hos latent TB-infekterade vuxna som visade 54 procent (95% CI 2,9-78,2) skydd mot utveckling av aktiv lungsjukdom planeras en stor fas III studie starta 2023 [73,74]. Vaccinet innehåller ett rekombinant fusionsprotein som härrör från två TB antigener (32A och 39A) kombinerat med ett immunstimulerande ämne (AS01E).

Det är angeläget att accelerera utvecklingen av nya TB vacciner mot bakgrund av den enorma sjukdomsördan och ökningen av multi-resistenta bakterier. WHO har som mål att stoppa den globala TB epidemin till år 2030 [75].

- Influensa

Sjukdomsörda

Influensa orsakar årliga epidemier under vintersäsonger med sjukdomsfall i alla åldrar. Epidemierna varierar i omfattning mellan åren. Det är främst äldre, gravida och medicinska riskgrupper som drabbas av allvarlig och livshotande sjukdom. Influensa är en av våra vanligaste infektionsrelaterade dödsorsaker, men det är svårt att mäta på grund av att det är komplikationer till influensa och inte influensainfektionen i sig som de flesta dör av. WHO har beräknat att det årligen rapporteras en miljard influensafall varav tre till fem miljoner allvarliga fall och 290 000 till 650 000 dödsfall i världen [76]. I Sverige dör 200 till 700 (-3000) personer till följd av influensa varje år. Under övervakningsperioden 2022-2023 rapporterades 23 015 laboratorieverifierade fall av influensa, vilket var på högre nivå än förra året och säsongerna före coronapandemin. Influenzavaccination är den mest effektiva åtgärden för att förhindra och förebygga säsongsinfluensa och dess allvarliga följder.

Det finns olika typer av influensavirus varav influensa typ A och B ger upphov till den typiska influensasjukdomen. Influensa A dominerar under de flesta säsonger. Virus yt-molekyler, hemagglutinin (HA) och neuraminidas (NA), inducerar ett skyddande immunsvaret och förekommer i många olika undertyper. HA är ansvarig för bindning av virus till cellreceptorn och mängden HA bestäms i varje vaccin (standarddos 15 mcg per vaccinstam). Vanligen cirkulerar två olika A-stammar (A/H1N1 och A/H3N2) och två olika B-stammar (Yamagata och Victoria). B/Yamagata har dock inte rapporterats under coronapandemin och frågan är om den typen eliminerats. Mutationer i virus yt-proteiner gör att vaccinerna måste uppdateras årligen. WHO beslutar varje år om vilka stammar som ska rekommenderas ingå i nästa säsongens vaccin.

Vaccinteknologi

Den etablerade vaccinteknologin för säsongsvacciner är att influensavirus odlas på befruktade hönsägg, inaktiveras, spjälkas varefter ytproteinerna HA och NA renas fram. Standardvaccinet är således ett

inaktiverat subenhetsvaccin. Alla tillgängliga vacciner är tetra-valenta och innehåller två influensa A stammar och två B stammar. Vaccinets skyddseffekt varierar mellan olika säsonger och påverkas av hur väl vaccinet stämmer (matchar) med den cirkulerande stammen, den vaccinerades ålder och kompetens av individens immunförsvar. Hos friska vuxna är vaccineffekten mot en välmatchad influensa cirka 60 procent, men är lägre hos personer 65 år och äldre. Under säsonger då vaccinet inte matchar cirkulerande stammar är skyddseffekten betydligt lägre. Vaccinet ger dock alltid visst skydd mot allvarlig sjukdom och död. Senare års studier har visat att influensavaccinet signifikant reducerar risken för kardiovaskulära komplikationer som hjärtinfarkt, stroke och död [77]. Årliga vaccinationskampanjer i november rekommenderar influensavaccin till alla äldre personer över 65 år, gravida och medicinska riskgrupper. I Sverige erbjuds säsongsinfluensavaccin kostnadsfritt i alla regioner. Vaccinationstäckningen bland personer 65 år och äldre ökade under coronapandemin till 70 procent säsongen 2021-2022. Enligt preliminära siffror låg täckningen på 63 procent denna säsong. Ett alternativt influensavaccin finns tillgängligt för barn två till 17 år innehållande levande försvagade virusstammar i (Fluenz tetra®, AstraZeneca) som ges som nässpray [78].

På grund av den lägre skyddseffekten mot influensa bland äldre personer har förstärkta vacciner utvecklats med högre dos och tillsättning av immunstärkande medel (adjuvans). Ett adjuvanterat influensavaccin Fluvad-tetra® (Seqirus) [79] och ett tetra-valent högdosvaccin Efluelda® (Sanofi) [80] innehållande 60 mcg HA per vaccinstam (fyra gånger mer än standarddosvaccin) har godkänts i Europa 2020 för personer 65 år och äldre. Vaccinerna har erbjudits i Sverige under de två senaste influensasäsongerna, men endast till utvalda riskgrupper som personer på särskilda boenden (SÅBO). De förstärkta vaccinerna har i nyliga effektivitetsstudier visat inducera högre skydd hos äldre personer jämfört med standarddosvaccin. En systematisk genomgång av alla observationsstudier av ECDC inväntas innan generella rekommendationer utformas om användning av de förstärkta influensavaccinerna i Sverige. Dessa vacciner är betydligt dyrare än standarddosvaccinerna och har hitintills inte bedömts i någon bredare hälsoekonomisk analys.

Andra teknologier har också använts för tillverkning av influensavaccin som odling av virus på cell-kultur istället för ägg och DNA-rekombinant teknik. Flucelvax tetra® (Seqirus) [81] är det första cellodlade influensavaccinet godkänt i EU 2018 för vuxna och barn 2 år och äldre. Ett rekombinant proteinbaserat vaccin Supemtek® (Sanofi Pasteur) [82] innehållande HA 45 mcg per vaccinstam har godkänts i EU 2020 för vuxna 18 år och äldre. En nylig observationsstudie visade att det rekombinanta vaccinet gav högre skydd mot influensa-relaterad hospitalisering än standarddosvaccin [83]. Dessa två vacciner marknadsförs i nuläget inte i Sverige. Moderna, Pfizer/BioNTech och Sanofi utvecklar mRNA-vacciner mot influensa. Preliminära resultat från fas III studier visar att vaccinererna (Moderna, Sanofi) inte uppnådde tillräckliga immunsvaret mot influensa B, varför nya förstärkta mRNA-vaccin är under design. Ett neuraminidas-kodande mRNA-vaccin mot influensa är under utveckling. Kombinationsvacciner som ger skydd mot både influensa och covid-19 är också under klinisk testning.

I händelse av en pandemi behövs de alternativa teknologierna till äggbaserade vacciner, som snabbare kan produceras i större mängder.

- Pneumokocker

Rekommendationen om vaccination mot pneumokockinfektion för definierade riskgrupper har reviderats efter att det särskilda programmet införts. Åldersgränsen för pneumokockvaccination i det särskilda programmet bestämdes till 75 år i enlighet med en uppdaterad hälsoekonomisk analys [84]. FoHM:s

rekommendation om pneumokockvaccination kvarstår för åldersgrupperna 65-74 år samt de över 75 år som inte är födda 1947 eller senare. I rekommendationen specificeras även ytterligare grupper med ökad risk för allvarlig pneumokockinfektion utöver de angivna i det särskilda programmet [22]. Alla i riskgrupperna (från 2 år) rekommenderas vaccination med en dos av det 23-valenta polysackaridvaccinet. Till skillnad från det särskilda vaccinationsprogrammet beslutar här varje region själv om rekommendationen ska följas.

Rekommendation om vaccination mot meningokocker

Rekommendation

Invasiv meningokockinfektion är en akut insättande sjukdom som kan orsaka sepsis (blodförgiftning) och/eller meningit (hjärnhinneinflammation) med risk för allvarliga komplikationer och dödlig utgång. Sjukdomen kan ha ett mycket snabbt förlopp med hög dödlighet. Meningokockbakterien (*Neisseria meningitidis*) klassificeras i flera serogrupper baserad på kapseltyp. Grupper i befolkningen med specifika underliggande sjukdomstillstånd har en ökad risk för att insjukna i allvarlig meningokocksjukdom. FoHM uppdaterade 2016 och 2018 sina rekommendationer om vaccination mot invasiv meningokockinfektion för definierade riskgrupper [85]. Förutom dessa riskgrupper rekommenderas att vaccination erbjuds till personer som har ökad risk att exponeras för meningokocker såsom viss laboratoriepersonal och resenärer som ska vistas utomlands i områden med pågående smittspridning. Vaccination rekommenderas också när det i en väl definierad grupp av individer inträffat två eller fler sjukdomsfall som orsakats av meningokocker av samma grupp (A, B, C, W eller Y).

Sjukdomsbörda

Meningokockinfektion finns i hela världen. WHO anger att det varje år rapporteras över en miljon fall av meningokockmeningit i världen och att 10 till 20 procent av fallen har dödlig utgång [86]. Omkring 20 procent av överlevande får bestående skador på hjärna och nervsystem. Det finns 13 olika serogrupper av meningokocker men vanligast är grupperna A, B, C, Y och W. Epidemiologin av invasiv meningokocksjukdom skiljer sig mellan olika regioner och länder vad det gäller både förekomst och grupp fördelning. Epidemisk spridning förekommer i Afrika, i länder söder om Sahara (*African meningitis belt*) med en incidens på 10–1000 fall per 100 000 invånare och år, men efter omfattande vaccinationsinsatser under senare år har sjukdomsbördan drastiskt reducerats. I Europa och Nordamerika ligger incidensen på 0,3–4 fall per 100 000 invånare och år. WHO har som mål för 2030 att reducera bakteriell meningit som kan förhindras av vaccin med 50 procent och dödsfall med 70 procent [87].

Serogrups- och åldersfördelningen varierar, men generellt har serogrupp B dominerat i Europa efter introduktionen av vaccination mot serogrupp C i nationella vaccinationsprogram i ett flertal länder. Sjukdomsförekomsten är högst bland barn under 1 år. I Storbritannien har under de senaste åren sjukdomsfallen orsakade av serogrupp Y och W ökat bland barn och ungdomar, och därför har man infört allmän tonårsvaccination med ACWY-konjugatvaccin. Storbritannien har även som första land år 2015 infört spädbarnsvaccination mot grupp B [88]. Sverige har en förhållandevis låg incidens (0,5–0,8 fall per 100 000 invånare) av meningokocksjukdom med cirka 60 fall som anmäls årligen. Den högsta incidensen ses bland barn under ett år följt av åldersgruppen 15 till 19 år. Dödligheten i invasiv meningokocksjukdom i Sverige har i genomsnitt varit nio procent den senaste 10-årsperioden. Under pandemiåren har incidensen minskat och 2021 rapporterades endast 10 fall (incidens 0,1 fall per 100 000 invånare), vilket är den lägsta incidensen som någonsin rapporterats i Sverige. År 2022 ökade antalet rapporterade fall

något till 23. Flest fall förekom i åldern 15-24 år (n=11). Typning visade att sju av fallen orsakades av serogrupp Y, fem av serogrupp B och fyra av serogrupp W.

Vaccinteknologi

Det finns två typer av vacciner, konjugerade polysackaridvaccin och proteinbaserade vacciner. För konjugatvaccin är kapsel-polysackariden mot serogrupperna A, C, W och Y kopplade till ett bärarprotein. I EU finns två godkända ACWY-konjugatvacciner, Nimenrix® (Pfizer) [89] och Menveo® (GSK) [90] som är indicerade för barn från sex veckors ålder respektive två års ålder och vuxna. Ett nytt multivalent konjugatvaccin (MenFive®, Serum Institute of India (SII)) innehållande även serogrupp X (ACWYX) har nyligen godkänts av WHO för användning i Afrika [91]. Då kapsel-polysackariden för serogrupp B meningokocker är dåligt immunogen och korsreager med ett humant kolhydrat-antigen baseras vaccin mot denna grupp på subkapsulära proteinkomponenter. Vissa komponenter är gemensamma för andra besläktade Neisseria bakterier och grupp B vacciner kan därför inducera en bredare skyddseffekt. Det finns två olika grupp B vacciner varav det ena innehåller fyra proteiner (tetra-valent) och är indicerad från två månaders ålder (Bexsero®, GSK) [92] och det andra innehåller två proteiner (bivalent) och är indicerad från 10 års ålder (Trumenba®, Pfizer) [93]. Ett pentavalent (5-valent) vaccin (MenABCWY) som kombinerar komponenterna av två vacciner till ett (Nimenrix+Trumenba) har genomgått fas III studier hos personer i åldern 10 till 25 år och är under bedömning för godkännande av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA [94]. Ett liknande kombinationsvaccin innehållande GSK:s vacciner (Menveo+Bexsero) har genomgått en fas III prövning och GSK annonserade nyligen positiva resultat. Ett pentavalent vaccin skulle ge den bredaste täckningen av bakteriegrupper som orsakar invasiv meningokocksjukdom och förenkla vaccinationsschemat.

Meningokockvaccinerna godkändes baserat på immunologiska kriterier och baktericida antikroppar mot vaccinantigenerna som är en accepterad surrogatmarkör för effekt. Observationsstudier efter godkännandet har visat att de konjugerade ACWY-vaccinernas effektivitet är mycket god [95]. Utvärdering av UK:s allmänna barnvaccinationsprogram mot grupp B sjukdom visade att det tetra-valenta proteinvaccinets Bexsero effektivitet var 83 procent inom 10 månader efter införandet [96]. En 3-årig nationell observationsstudie av den vaccinerade spädbarnskohorten i UK visade att fall av invasiv meningokock grupp B sjukdom minskade med 75 procent [97]. Flera observationsstudier av Bexseros effektivitet mot invasiv grupp B sjukdom hos barn har genomförts i olika länder och uppvisat skilda effektestimat varierande mellan 59 och 83 procent. En färsk retrospektiv fall-kontroll studie i Italien fann en vaccineffektivitet av Bexsero på över 90 procent hos barn yngre än sex år [98]. Det finns inga effektestudier av det bivalenta grupp B vaccinet Trumenba, som mest använts i samband med epidemiska utbrott. Rekommenderade doseringsschema är beroende av vaccin (se FASS). Det finns behov av påfyllnadsdoser efter grundvaccination, men exakta tidpunkter för ACWY- eller grupp B- vacciner har ännu inte fastställts. Meningokockvaccinernas säkerhetsprofil är godartad. Det tetra-valenta grupp B vaccinet är dock ett förhållandevis reaktogent vaccin hos spädbarn med lokal ömhet och rodnad på injektionsstället, feber och irritabilitet.

Rekommendation om vaccination av gravida mot kikhosta

Rekommendation

Kikhosta (pertussis) är en smittsam långdragen luftvägsinfektion som orsakas av bakterien *Bordetella pertussis*. Sjukdomen kan medföra komplikationer som långdragen hosta, kraftig viktminskning,

lunginflammation och inflammation i hjärnvävnaden (encefalopati). Spädbarn är särskilt utsatta med hög risk för allvarlig och livshotande sjukdom. Majoriteten av de barn under tre månaders ålder som insjuknar i kikhosta behöver sjukhusvård. Vaccination mot kikhosta ingår i det nationella barnvaccinationsprogrammet i Sverige, men första vaccindosen ges inte förrän vid tre månaders ålder. Vaccineras den gravida kvinnan bildas antikroppar mot kikhosta som överförs till fostret och ger barnet skydd under de första levnadsmånaderna. En hälsoekonomisk analys 2015 tydde på att interventionen med vaccination av gravida är kostnadseffektiv i Sverige [99]. Två systematiska litteraturoversikter och genomgång av nya studier rörande effekt och säkerhet av vaccination av gravida ligger till grund för FoHM:s rekommendation 2022 om vaccination mot kikhosta under graviditet från vecka 16 [100,101]. Då det vaccin-inducerade immunsvaret mot kikhosta hos modern är övergående rekommenderas vaccination mot kikhosta vid varje graviditet. Rekommendationen trädde ikraft 25 augusti 2022 [102]. Flera länder i världen har infört rekommendationer om vaccination mot kikhosta av gravida och först ut var Storbritannien 2012 och USA 2013.

Sjukdomsbörda

Global sjukdomsbörda av kikhosta har estimerats till 24,1 miljoner fall och 160 700 dödsfall hos barn yngre än fem år (år 2014) [103]. Majoriteten av dödsfall inträffar i låginkomstländer. I EU rapporterades 38 992 fall av kikhosta år 2019. I Sverige minskade förekomsten av kikhosta kraftigt när vaccination mot kikhosta återinfördes i barnvaccinationsprogrammet 1996. Bland spädbarn minskade incidensen från 600-1000 fall till 100-200 fall år 2006 och fortsatte att minska de följande åren. Under 2014 tredubblades dock antalet fall och incidensen kvarstod sedan på en högre nivå fram till 2020. Under 2014-2015 avled ett fåtal spädbarn av kikhosta. Under åren 2020-2022 minskade antalet fall av kikhosta drastiskt sannolikt till följd av smittskyddsåtgärder och restriktioner i samband med coronapandemin.

Vaccinteknologi

Det finns inte längre något singelvaccin mot kikhosta tillgängligt. varför kombinationsvaccin innehållande antigen mot kikhosta, difteri och stelkramp, och i vissa fall även polio, måste användas till gravida. Vaccinet mot kikhosta är ett proteinsubenhetvaccin som innehåller pertussis toxoid (PT) och beroende på vaccin olika antal andra bakteriekomponenter. Vaccinerna som ges som påfyllnadsdoser innehåller reducerad mängd av antigenerna (dTap) än det full-dos vaccin (DTaP) som ges till spädbarn i vaccinationsprogrammet. Det finns två dTap vaccin som är godkända för vaccination av gravida, Boostrix® (GSK) [104] och Triaxis® (Sanofi Pasteur) [105]. Vaccinerna innehåller olika mängd PT och olika antal bakteriekomponenter (tre respektive fem). Ytterligare ett lågdosvaccin innehållande endast en kikhostekomponent (PT) finns tillgängligt, DiTeKibooster® (Scandinavian Biopharma) [106], men är ännu inte godkänt för gravida. Skyddseffekten av dTap vaccination av gravida beräknas till över 90 procent mot sjukdom och över 95 procent mot död i kikhosta hos barn yngre än två månaders ålder [107]. Hos barn upp till tre månaders ålder är vaccineffektiviteten mot infektion och lindrig sjukdom 69 procent och mot sjukhusinläggning 94 procent [108]. Inga allvarliga säkerhetsproblem med vaccinationen har identifierats [109].

Rekommendation om vaccination mot mpox (apkoppor)

Rekommendation

Rekommendationer om vaccination av riskgrupper mot infektion orsakad av mpox virus togs fram av FoHM på uppdrag av regeringen [110]. Målet för vaccinationen är att minimera smittspridning och skydda mot allvarlig sjukdom. Den 20 maj 2022 kategoriserades mpox som allmänfarlig sjukdom i Sverige. Då

tillgången på vaccin var mycket begränsad prioriterades i ett första skede (21 juli 2022) vaccination mot mpox till personer som redan exponerats för smitta med risk för att utveckla sjukdom (post-expositionsprofylax, PEP). I ett andra skede (25 augusti 2022) kompletterades rekommendationen med en breddning av användningen till personer med påtagligt hög risk att utsättas för mpoxvirus (pre-expositionsprofylax, PrEP) [111]. Detta möjliggjordes av att EMA rekommenderat att vaccinet kan ges intradermalt (ytligt i huden) med en reducerad dos. Riskgruppen med påtaglig hög risk anges utgöras av män som har sex med män (MSM) och som har många sexuella kontakter. I februari 2023 utvidgade FoHM grupperna som rekommenderas vaccination/pre-expositionsprofylax då tillgången på mpox vaccin ökat [112]. Fram till 22 augusti 2023 har 3 828 personer fått en dos mpox-vaccin och 2 712 har fått två doser.

Sjukdomsbörda

Mpox (apkoppor) är en zoonotisk virussjukdom som först upptäcktes 1958 hos apor men viruset har över tid framför allt identifierats hos olika typer av gnagare. Sjukdomen orsakas av mpox virus (MPXV) som ingår i samma familj som smittkoppsvirus (ortopoxvirus). Första fallet av mpox hos människa rapporterades 1970 i Democratic Republic of the Congo (DRC). Två typer av MPXV har identifierats clade I i centrala Afrika och clade II i Västafrika, varav den senare orsakar en lindrigare sjukdom. Sjukdomen är endemisk i Afrika. Enligt WHO:s övervakningssystem har antalet humana fall av mpox i Afrika ökat sedan 2014. Under åren 2018-2021 har fall rapporterats från sex länder i Afrika, med flest fall i DRC och Nigeria [113]. Sedan 2018 har över 3 000 fall årligen rapporterats i DRC med en topp 2020 med över 6 000 fall och 222 dödsfall. Före april 2022 hade få fall (rese-relaterade) av mpox rapporterats utanför Afrika, men efter det har en världsomfattande spridning av sjukdomen (clade II mpox virus) skett med smitta mellan människor. Den 23 juli 2022 deklarerade WHO att mpox-utbrottet är ett internationellt hälsönödläge (*public health emergency of international concern* (PHEIC)) [114]. WHO beslutade i december 2022 att byta namn på sjukdomen från monkey pox (apkoppor) till mpox. Sjukdomen är relativt mild med hudutslag (blåsor) på kroppen, lymfkörtelförstoring och feber. Allvarliga komplikationer förekommer som myokardit (hjärtmuskel-inflammation), encefalit (hjärninflammation), blindhet och i sällsynta fall dödlig utgång. I det pågående utbrottet har överföringen av virus framför allt skett via sexuella eller intima kontakter mellan MSM. Blåsorna har centerats kring könsorganen, runt analöppningen och i munslemhinnan. Enligt WHO har från 1 januari 2022 till 10 augusti 2023 totalt 89 308 laboratoriekonfirmerade fall av mpox och 152 dödsfall rapporterats i världen. I EU-regionen har 25 989 fall och 7 dödsfall identifierats av ECDC/WHO. I Sverige har totalt 260 fall av mpox rapporterats till FoHM. Smittspridningen i världen har successivt minskat efter en topp i juli-augusti 2022. Sedan dess har smittan i EU minskat med över 95 procent. Ingen bestående smittspridning har rapporterats utanför MSM gruppen. Den 11 maj 2023 bedömde WHO att mpox inte längre uppfyller villkoren för att betraktas som ett internationellt hot mot människors hälsa. Man understryker dock samtidigt att virus finns kvar och att smittskyddsarbetet mot sjukdomen måste fortsätta [115].

Utrotning av MPXV är inte möjlig med tanke på den animala reservoaren så det övergripande målet med vaccination och andra smittförebyggande åtgärder är att eliminera den humana smittan i världen. För detta krävs att endemiska länder i Afrika får tillgång till vaccin.

Vaccinteknologi

Det finns endast ett vaccin mot mpox (och smittkoppor), Imvanex® (Bavarian Nordic A/S) [116] som är godkänt i EU (samma vaccin benämns Jynneos® i USA). Imvanex har varit godkänt för att användas hos vuxna 18 år och äldre som skydd mot smittkoppor sedan 2013. Godkännandet baserades på prekliniska

(icke-humana primater) studier och data på immunogenicitet hos människa. Imvanex administreras subkutant i två doser med en månads intervall till vaccin-naiva personer och i en dos till tidigare smittkoppsvaccinerade personer. Den 22 juli 2022 godkände EMA en utökad indikation till att omfatta mpox.

Vaccinet innehåller en försvagad, icke-replikerande form av Ankara vaccinia virus (*modified vaccinia virus Ankara*, MVA) som är besläktat med smittkoppsvirus. MVA orsakar ingen sjukdom och kan inte föröka sig i humana celler. Imvanex lämplighet för vaccination mot apkoppor baseras på likheten mellan MVA och mpox virus. Då Imvanex fungerar som ett avdödat vaccin blir långtidsskyddet sannolikt baserat på booster dosen/er. Efter godkännandet, granskade EMA i augusti 2022 resultat från en klinisk studie som jämförde immunsvaret efter intradermal administration med en reducerad vaccindos (0,1 ml) med den godkända subkutana administrationen av fulldosen (0,5 ml) [117]. Data visade att liknande antikropps nivåer uppnåddes med båda doserna. EMA öppnade därmed för temporär användning av Imvanex som en intradermal injektion med den lägre dosen, vilket innebär att fler personer kan vaccineras under en period med begränsad tillgång av vaccinet [118]. Skyddseffekten mot mpox är inte helt klarlagd, men data från nyliga observationsstudier i UK och Israel visar att vaccinet genererar ett skydd på 78 procent (95% CI: 54-89) respektive 86 procent (95% CI: 59-95) efter en dos efter minst 14 dagar [119,120]. Observationsstudier i USA rapporterar en skyddseffekt varierande mellan 36 till 83 procent efter en dos och 66 till 86 procent efter två doser [121]. En studie i Spanien fann 89 procent skydd vid post-expositions vaccination av nära kontakter till mpox fall [122]. Data på varaktighet av vaccinskyddet saknas i nuläget. US CDC uppföljning av nästan en miljon vaccinerade visar samma goda säkerhetsprofil som i studierna för registrering av Imvanex/Jynneos [123].

Regionala vaccinationsprogram

Varje region kan besluta om egna vaccinationsprogram t.ex. om man inte vill invänta beslut på nationell nivå eller om en sjukdom har en begränsad utbredning att det motiverar ett lokalt program. Tidigare gick några landsting före med pneumokockvaccination av spädbarn och rotavirusvaccination av spädbarn innan dessa vaccinationer inkluderades i det nationella programmet.

I nuläget erbjuds kostnadsfri vaccination mot TBE till barn i fyra regioner, Sörmland, Uppsala, Västmanland och Östergötland. Detta innebär att regionerna själva står för alla kostnader för programmet.

Vaccinationsprogram under utredning

År 2018 tillsatte FoHM en utredning om vaccination mot vattkoppor (varicella) och vaccination mot bältros (herpes zoster) ska ingå i det nationella vaccinationsprogrammet. Varicella utreds för att allmänt program för barn och bältros för ett särskilt program för äldre och riskgrupper. Arbetet sattes på paus under pandemiåren 2020-2022 men har nu återupptagits.

En annan pågående utredning rör nationella rekommendationer/program för vaccination mot fästingburen encefalit (TBE) i riskområden.

Varicella-zoster (vattkoppor, bältros)

Vattkoppor (varicella) är en akut infektionssjukdom som orsakas av varicella-zoster virus (VZV). Efter den primära infektionen etablerar VZV latens i sensoriska nervganglier, dvs stannar kvar i kroppen i en vilande fas, och kan reaktiveras senare i livet och orsakar då herpes zoster (bältros). VZV orsakar således två sjukdomar.

- Vattkoppor (varicella)

Sjukdomsbörda

Vattkoppor drabbar nästan alla barn i världen. Årlig global incidens har estimerats av WHO till 80 till 90 miljoner fall [124]. Sjukdomen, som är mycket smittsam, drabbar majoriteten av barn före tonåren. I Sverige har minst 90 procent av barn vid 12 års ålder genomgått sjukdomen [125]. Vattkoppor är i regel en beskedlig och självläkande sjukdom som kännetecknas av feber, luftvägssymtom och ett kliande blåsförmigt hudutslag. Vuxna riskerar ett allvarligare sjukdomsförlopp. De vanligaste komplikationerna är sekundära bakteriella hudinfektioner och neurologiska tillstånd, som cerebellär ataxi. Mer ovanliga komplikationer är hjärnhinneinflammation (meningit), hjärninflammation (encefalit) och lunginflammation. Särskilt allvarlig är sjukdomen om den drabbar en person med nedsatt immunförsvaret eller ett nyfött barn till moder med varicella i nära anslutning till partus.

I Sverige sjukhusvårdas cirka 300-400 individer varje år och omkring 1 500 barn söker primärvården på grund av vattkoppor och dess komplikationer [126]. Under perioden 1987–2002 avled 13 barn i Sverige med vattkoppor, men nästan alla hade även allvarliga underliggande sjukdomar. Hälsoekonomiskt orsakar vattkoppor höga årliga kostnader framförallt till följd av produktionsförluster i samhället då föräldrar behöver vara hemma från arbetet för vård av sjukt barn (vab).

Vaccinteknologi

Sedan flera år finns två monovalenta vacciner mot vattkoppor godkända i EU, Varilrix® (GSK) [127] och Varivax® (MSD) [128] som är indicerade för individer från 9-12 månaders ålder. Två tetra-valenta vacciner har därefter godkänts i EU, Priorix-tetra® (GSK) [129] och ProQuad® (MSD) [130] som innehåller varicella vaccin i kombination med vaccinet mot mässling-påssjuka-röda-hund (MPRV). Alla fyra vacciner är levande försvagade vacciner och som sådana kontraindicerade till personer med nedsatt immunförsvaret och gravida. Vaccinerna baseras på samma stam av varicella-zoster virus (Oka stammen). Studier visar genomgående hög skyddseffekt mot vattkoppor för vaccinerna, som kan anses vara likvärdiga efter två doser. Dock indikerar studier att en dos Varivax inducerar högre immunsvar och skyddseffekt än en dos Varilrix [131,132]. I systematiska översikter har visats att en vaccindos ger 95-98 procentigt skydd mot allvarlig sjukdom och två doser ger 92-100 procentigt skydd mot all varicella-relaterad sjukdom [133,134]. För att förhindra smittspridning och utbrott krävs två vaccindoser. Uppföljningsdata har visat att skyddet avtar långsamt över tid, förutom i en studie i Kalifornien där effekten kvarstod oförändrad i 14 år [135,136]. Vaccinerna har använts i miljontals doser och har uppvisat en godartad säkerhetsprofil. Att observera är dock att första dosen av MPRV-vaccin till barn i åldern 12-23 månader är associerade med en ökad risk för feberkramper i jämförelse med om man gav de enskilda vaccinerna samtidigt på olika injektionsställen. Vaccinstammen av VZV utgörs av levande försvagat virus som kan etablera latens och orsaka bältros. I uppföljningsstudier i USA har man dock visat att det förekom färre fall av bältros hos varicella-vaccinerade barn än förväntat av frekvensen hos barn i samma ålder som tidigare haft varicella orsakad av vildvirus.

Vattkoppor är en av de stora barnsjukdomar som ännu inte inkluderats i det svenska nationella vaccinationsprogrammet till skillnad från vissa andra länder som Finland, Tyskland, USA och Kanada. I USA har barnvaccinationsprogrammet mot varicella följts upp i 25 år och visats resultera i en dramatisk minskning i incidensen av varicella (över 95%), varicella-relaterade sjukhusinläggningar och dödsfall [137,138]. I Sverige finns rekommendationer att vaccinera medicinska riskgrupper som barn med underliggande sjukdom som nedsätter immunförsvaret och deras familjer. En ökande andel av föräldrar väljer att vaccinera sina barn mot vattkoppor hos privat aktör. I detta scenario med suboptimal vaccinationstäckning i riket finns en risk att insjuknanden i vattkoppor skjuts upp till vuxen ålder då sjukdomen är svårare. WHO har angett en gräns på minst 80 procents täckningsgrad för vaccination mot varicella för att undvika att insjuknande förskjuts till vuxen ålder [135]. Den befarade ökningen av incidensen av bältros hos äldre personer som en effekt av allmän barnvaccination mot varicella har inte konfirmerats i USA, men står kvar som en frågeställning att belysa i ytterligare långsiktiga i uppföljningsstudier [139]. Att ta i beaktande är dock att man i USA rekommenderat bältrosvaccin till äldre individer även om vaccinationstäckningen varit låg.

- Bältros (herpes zoster)

Sjukdomsbyrda

Herpes zoster (HZ) är en reaktiverad infektion orsakad av VZV och relativt vanligt förekommande, livstidsrisken för individen är cirka 25-30 procent. I EU beräknas incidensen vara 2 till 4,6 fall per 1 000 person-år [140] Bältros drabbar framför allt äldre personer över 50 år och incidensen stiger med åldern. Reaktiveringen av VZV är sannolikt en följd av ett nedsatt cellulärt immunförsvaret, vilket är en naturlig konsekvens av ökande ålder eller av immunosuppression till följd av behandling eller sjukdom. Virus vandrar från nervganglierna längs nervbanorna till det område där blåsorna uppträder. Utslagen är karakteristiska och utmärks av att de är lokaliserade bara på ena sidan av kroppen. Sjukdomen debuterar ofta med uttalade smärtor i det drabbade området och ibland lätta allmänsymtom och feber. Om smärtorna kvarstår mer än 90 dagar klassificeras de som post-herpetisk neuralgi (PHN), vilket är ett mycket svårbehandlat och långvarigt tillstånd. PHN är den vanligaste komplikationen till bältros och drabbar omkring 20-30 procent av personer över 60 år. Andra mer ovanliga komplikationer är neurologiska tillstånd, meningit och encefalit. Bältros kan även i mer ovanliga fall utgå från kranialnerv och drabba ögon (zoster ophthalmicus) och öron (zoster oticus), vilket kan resultera i svåra komplikationer med keratit och blindhet respektive yrsel, tinnitus och dövhet. Dessa zoster-tillstånd behandlas alltid med antivirala läkemedel och kräver i regel sjukhusvård. Bältros har också associerats med ökad risk för stroke [141]. Personer med gravt nedsatt immunförsvaret kan få mycket allvarliga, ibland livshotande infektioner med generaliserad herpes zoster och angrepp på inre organ. HZ är mer vårdkrävande än varicella. Mellan 25 000 till 30 000 fall i Sverige behandlas för bältros varje år, varav 600 – 1 200 fall kräver sjukhusvård [141-143]. Dödlig utgång av HZ är sällsynt i Sverige.

Vaccinteknologi

Det finns två vacciner mot bältros, det ena Zostavax® (MSD) [144] är ett levande försvagat vaccin godkänt i EU 2006 och det andra, Shingrix® (GSK) [145], är ett adjuvanterat (ASO1B) rekombinant subenhetsvaccin (baserat på gE proteinet) som godkändes i EU 2018. gE proteinet är viktigt för viral replikation och cell-till-cellspridning efter reaktivering av virus i nervcellerna. Det finns andra zoster vacciner i preklinisk och klinisk utveckling som använder samma plattformar, men också vektor- och mRNA- teknologier [146]

De godkända vaccinerna är båda indicerade för aktiv immunisering mot HZ och PHN hos personer 50 år och äldre. Det levande försvagade bältrosvaccinet är kontraindicerat för personer med nedsatt immunförsvar. Zostavax som ges i en singeldos, har en skyddseffekt mot bältros på cirka 64 procent i åldern 60-69 år, men endast 37 procent i åldrar däröver [147]. Effekten mot HZ minskar gradvis över tid och är inte detekterbar efter åtta år [148]. I USA och Storbritannien har förekomsten av bältros minskat signifikant efter att levande försvagat vaccin infördes i nationella vaccinationsprogram för äldre över 65 respektive 70 år [149]. Studier av subenhetsvaccinet Shingrix, som ges i två-doschema, har visat en hög effekt på över 90 procent mot bältros och dess komplikationer, inklusive hos personer i åldersgrupper 70 år och äldre [150,151]. Skyddet kvarstår på hög nivå upp till åtta år efter vaccination [152]. I oktober 2017 rekommenderade USA, som första land i världen, Shingrix för allmän vaccination av personer 50 år och äldre mot HZ och relaterade komplikationer [153]. Tyskland, som första land i EU, har sedan 2019 rekommenderat Shingrix för allmän vaccination av alla 60 år och äldre [154]. Observationsstudier i USA efter godkännandet av Shingrix har visat på en vaccineffektivitet mot bältros varierande mellan 70,1 till 85,5 procent, vilket är lägre än effektestimaten i registreringsstudierna. [155,156]. Det är viktigt att utvärdera vaccinet i verkliga livet som inte använder de strikta kriterier som gäller i kontrollerade randomiserade studier.

En utökning av indikationen för Shingrix till att omfatta personer 18 år och äldre med ökad risk för herpes zoster godkändes av EMA 2020 [157]. I underlaget ingick effektstudier av benmärgstransplanterade patienter och personer med hematologiska maligniteter. Skyddseffekten (68-87%) var något lägre i dessa populationer jämfört med immunkompetenta personer 50 år och äldre. Personer med nedsatt immunförsvar är en högrisk-population för allvarlig bältros och utgör en prioriterad grupp för vaccinationsinsatser.

Tillgången till Shingrix har varit begränsad i EU under de första åren efter godkännandet. Från våren 2020 har vaccinet funnits tillgängligt i Sverige på privata vaccinationsmottagningar. Zostavax marknadsförs inte längre i Sverige

TBE - fästingburen hjärninflammation

Sjukdomsbörda

TBE (*Tick-borne encephalitis*) är en vektorburen zoonos. Den orsakas av ett virus som sprids från djur till människa via bitt av fästingar. Virus hör till familjen flavivirus. Endemiska områden för sjukdomen är länderna kring Östersjön samt länder i östra och centrala Europa där *Ixodes ricinus* fästingen förekommer. I Ryssland och stora delar av norra Asien finns en annan variant av TBE-virus som sprids via bitt av taigafästingen. I Sverige förekommer smittan i södra och mellersta Sverige, framför allt längs ostkusten, men har under senare år spridit sig västerut. Cirka två procent av fästingarna i riskområden är bärare av TBE virus. Incidensen av TBE har ökat signifikant med fem procent per år sedan 2005 trots ökad vaccination. I regel rapporteras 200-300 fall per år, men 2021 anmäldes det högsta antalet fall (n=533) och den högsta incidensen (5,1 fall per 100 000 innevånare) sedan sjukdomen blev anmälningspliktig 2004. Under 2022 rapporterades totalt 467 TBE-fall. Ökningen av fall beror bland annat av allt varmare och fuktigare klimat, fortsatt stor smågnagarpopulation och att fler människor rör sig i skog och mark. Sjukdomen är oftast asymtomatisk till mild, men 20 till 30 procent av fallen får allvarlig TBE med hjärninflammation, med svår huvudvärk, hög feber, förvirring och ibland kramper och förlamningar. Risken för symptomgivande hjärninflammation stiger med åldern. Mer än en tredjedel av de symtomatiska TBE-fallen får långdragna och bestående besvär med trötthet, minnesstörningar och ibland permanenta förlamningar. Dödsfall förekommer, främst hos äldre personer över 65 år, men är ovanliga.

Vaccinteknologi

Det finns två godkända vacciner, båda inaktiverade helvirusvaccin, Encepur® (Bavarian Nordic) [158] och FSME Immun® (Pfizer) [159], vilka är indicerade för barn från ett års ålder och vuxna. Vaccinerna ges i ett tre-doschema som grundvaccination förutom till personer över 50 år som rekommenderas fyra doser. Skyddseffekten mot TBE är hög, 95 till 100 procent, och säkerhetsprofilen är god. Återkommande påfyllnadsdoser vart tredje till femte år rekommenderas för att upprätthålla skyddseffekten över tid.

I Sverige finns riktade rekommendationer, utarbetade av landets smittskyddsläkare, om vaccination till personer boende i riskområden och till personer som vistas mycket i naturen i områden med hög smittrisk. Personer som planerar att vistas i våt- och skogsområden i Finland (framför allt Åland), Baltikum eller Centraleuropa rekommenderas också vaccination. I fyra regioner finns program med kostnadsfri TBE-vaccination av barn.

Sjukdomsöbördan och kostnader för TBE i Sverige har undersökts i en nylig registerstudie som baserades på data under en 17-årsperiod (1998-2014) [160]. Sjukdomsöbördan var ansevärd, dödsfallsfrekvensen var högre (1,1%) jämfört med tidigare beräkningar (0,5%) och den uppskattade sjukvårds- och samhällskostnaden hög. Allmän vaccination mot TBE i riskområden skulle kunna vara en möjlig väg för att minska sjukligheten i TBE, vilket är under utredning av FoHM sedan 2022.

Framtida vacciner

Det pågår en mycket aktiv vaccinutveckling mot en mångfald av smittämnen och sjukdomar som utgör ett hot mot den globala hälsan. Under senare år har det kommit många nyheter inom vaccinområdet. Alla nya vacciner kan inte presenteras i denna rapport, utan ett urval har gjorts av de som kan vara aktuella för användning i Sverige. Vaccinerna befinner sig i olika utvecklingsfaser och en gräns har satts vid kliniska prövningar på människor (fas I till III). De kliniska prövningsfaserna beskrivs i Tabell 2.

Tabell 2 Kliniska prövningsfaser av nya vacciner

Kliniska faser	Antal försökspersoner	Mål med prövningen	Design
Fas I	20–80	Säkerhet.	Öppen
Fas II	100–500	Säkerhet, immunsvaret, bestämning av dos och dosschema. Ibland effekt (fas IIa och IIb) ("proof of concept").	Ibland randomiserad.
Fas III	3 000–60 000	Skyddseffekt, säkerhet, immunsvaret i en population vaccineras, är avsett för.	Randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad.

Den viktigaste aspekten avseende nya vacciner i denna rapport är om de är kandidater för att inkluderas i nationella allmänna eller nationella särskilda vaccinationsprogram. Målgrupperna för vaccination varierar beroende av vaccintyp och sjukdom och kan vara begränsad till speciella riskgrupper. Nedan delas nya vacciner upp i de som är sen utvecklingsfas och de som är i tidig utvecklingsfas.

Vacciner i sen klinisk utvecklingsfas av relevans för Sverige

Respiratoriskt syncytie virus (RSV)

Sjukdomsbörda

Utveckling av RSV-vaccin har av WHO identifierats som en prioritet för global hälsa. WHO har utvecklat en riktlinje för forskning och vaccinutveckling [161]. RSV-associerad akut nedre luftvägsinfektion (*lower respiratory tract infection*, LRTI) är en av de ledande orsakerna till morbiditet och mortalitet hos barn yngre än fem år i världen. Särskilt barn under sex månader är drabbade av allvarlig ibland livshotande RSV-infektion med bronkiolit och andningsvårigheter. I en nylig systematisk analys av den globala sjukdomsbördan hos barn yngre än fem år fann man att RSV år 2019 orsakade 33 miljoner episoder av LRTI, 3,6 miljoner sjukhusinläggningar och 101 400 dödsfall [162]. Även hos äldre individer över 60 år, särskilt de med kronisk hjärt- och lungsjukdom, är RSV en frekvent orsak till allvarlig luftvägssjukdom. En nylig systematisk analys av sjukdomsbördan hos äldre över 60 år i höginkomstländer (inkluderande EU) uppskattades att RSV år 2019 orsakade 5,2 miljoner episoder av LRTI, 470 000 sjukhusinläggningar och 33 000 dödsfall, vilket är högre siffror än i tidigare undersökningar [163]. I USA anges att RSV hos äldre över 65 år orsakar lika stor sjuklighet som influensa med estimat på upp till 160 000 hospitaliseringar och 10 000 dödsfall årligen. Viktiga riskgrupper för allvarlig RSV sjukdom är individer med nedsatt immunförsvar, barn med kongenitala hjärt- och lungsjukdomar, prematura spädbarn och äldre personer med underliggande hjärt- och lungsjukdom. Den betydande sjukdomsbördan hos barn och äldre personer har tydligt belyst det stora behovet av ett förebyggande vaccin mot RSV. Naturlig RSV-infektion ger ingen varaktig immunitet och återkommande re-infektioner under hela livet är vanligt.

I Sverige orsakar RSV en stor sjukdomsbörda. Virusinfektionen uppträder i årliga epidemier under vinterhalvåret, som kan variera i styrka och tidpunkter på säsongen från år till år, vilket varit extra tydligt under coronapandemin. Dödsfall hos barn är ovanligt. Enligt preliminära siffror från Socialstyrelsen har 10 RSV-associerade dödsfall bland barn rapporterats sedan 2013. Frivillig rapportering av RSV-fall till FoHM sker veckovis mellan vecka 40 och vecka 20. Under säsongen 2022-2023 rapporterades 15 439 fall av RSV, vilket är betydligt fler än under säsongerna före pandemin. Det högsta antalet fall inträffade vecka 52, 53 och vecka 1 samtidigt med toppen av smittspridningen av covid-19 och influensa, vilket medförde en hög belastning på sjukvården. Antalet fall var högst bland barn yngre än fyra år (37%) och de utgjorde mer än hälften av 270 intensivvårdade fall. Av alla rapporterade fall var 20 procent barn under ett år och 38 procent var personer 65 år och äldre. Andelen äldre var högre än tidigare säsonger, vilket delvis kan förklaras av en mer omfattande provtagning till följd av pandemin.

Vaccinutveckling

Vaccinutveckling mot RSV har pågått i över ett halvt sekel och har först under de senaste åren fått ett genombrott. Det som bromsat utvecklingen är erfarenheten från 1960-talet med ett formalin-inaktiverat RSV-vaccin. I en studie av barn visades att vaccinerade barn fick en förstärkt allvarlig sjukdom när de utsattes för naturlig RSV-infektion. Andra vaccinteknologier har därför använts i utvecklingen, som levande försvagade vacciner, protein-baserade vacciner, vektor-baserade vacciner och mRNA-vaccin. Det antingen man riktat vaccinet mot är ett yt-protein som ansvarar för fusion (F-protein) av RS-virus till kroppens celler så att virus kan infektera cellen. År 2013 kom ett genombrott då forskare upptäckte att det finns två former av fusionsprotein, före och efter fusion (pre-F och post-F) och att det är pre-F som är mest immunogent och som inducerar högst neutraliserande antikroppssvar [164,165]. En stabiliserad formulering av pre-F ingår i majoriteten av nutidens RSV-vacciner. Det var således en struktur-baserad design av vaccinantigenet som ligger bakom det senaste årens framgångar.

Över 30 vaccinkandidater befinner sig i klinisk prövning, varav nio i fas III [166,167]. Målgruppen för de vaccinkandidater som avancerat längst är äldre personer över 60 år. Ett sådant vaccin, Arexvy® (GSK) [168] blev godkänt i EU i juni 2023. Det är det första vaccinet i världen som registrerats för att förhindra nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV hos vuxna från 60 års ålder. En annan mycket viktig målgrupp är vaccination av gravida kvinnor (maternell vaccination) med syfte att skydda spädbarnet under de första levnadsmånaderna genom överförda RSV-antikroppar från modern. En riktlinje finns utarbetad av WHO rörande maternell RSV-vaccination [169]. En tillverkare (Pfizer) har genomfört en fas III studie hos gravida kvinnor och vaccinet (Abrysvo®) har precis (4 augusti 2023) blivit godkänt i EU av EC [170]. Det är det första RSV vaccinet som är indicerat för passiv immunisering av spädbarn från födelsen till sex månaders ålder genom vaccination av modern under graviditeten. Abrysvo har även utvärderats och godkänts för vaccination av äldre personer.

GSK:s vaccin (RSVPref3) Arexvy® innehåller rekombinant RSV pre-F och ett adjuvans (AS01E) och ges i en singeldos. I den centrala fas III studien hos äldre över 60 år (n=24 966) visades vaccinet inducera en skyddseffekt mot RSV-associerad nedre luftvägsinfektion (minst 2 symtom från nedre luftvägarna) på 82,6 procent (95% CI: 57,9-94,1) under en median uppföljningsperiod på 6,7 månader. Vaccinet hade samma höga skyddseffekt mot RSV oavsett subtyp, hos personer 70-79 år (93,8 procent (95% CI: 60,2-99,9)) och hos personer med underliggande hjärt- och lungsjukdom. Skyddet kunde ej bedömas i subgruppen över 80 år på grund av för få fall. Vaccineffekten var 94,1 procent (95% CI: 62,4-99,9) mot allvarlig RSV sjukdom och 71,7 procent (95% CI: 56,2-82,3) mot RSV-relaterad akut luftvägsinfektion [171]. Vaccinet hade en acceptabel säkerhetsprofil, men ett fall av Guillain-Barrés syndrom och två andra inflammatoriska neurologiska händelser rapporterades i studierna av äldre (med osäkert orsaks-samband), vilka kommer att särskilt övervakas när vaccinet får en bredare användning. Preliminära resultat indikerar kvarvarande skydd av singeldosen under den andra RSV säsongen (15 månaders uppföljning) med en effekt på 74,5 procent mot RSV-LTRI och 77,5 procent mot allvarlig RSV-sjukdom [172].

Pfizer har genomfört två fas III studier, en hos äldre över 60 år (n=34 284) och en hos gravida kvinnor 18-40 år (n=7 358). Vaccinet Abrysvo® (RSVPref) är ett bivalent proteinvaccin som innehåller lika mängder av rekombinant pre-F från RSV:s båda subtyper A och B och ges i en singeldos. I en interimanalys av äldre-studien rapporterades en skyddseffekt på 66,7 procent (96,66% CI: 28,8-85,8) mot RSV-associerad nedre luftvägsinfektion (minst 2 symtom), 85,7 procent (96,66% CI: 32,0-98,7) mot allvarlig RSV sjukdom (minst 3 symtom) och 62,1 procent (95% CI: 37,1-77,9) mot akut RSV-infektion [173]. Säkerhetsprofilen var godartad. Emellertid rapporterades tre fall av inflammatoriska neurologiska händelser i det kliniska programmet för äldre (med osäkert orsaks-samband) inkluderande två fall av Guillain-Barrés syndrom, vilket ska följas upp i säkerhetsövervakningen efter godkännandet. Preliminära resultat från den andra säsongen efter singeldosen visade en kvarvarande skyddseffekt på 78,6 procent [172]. Interimsresultat från fas III studien hos gravida kvinnor, som vaccinerades sent i andra till tredje trimestern, visade att skyddseffekten mot allvarlig RSV LTRI hos spädbarn under de första 90 levnadsdagarna var 81,8 procent (99,5% CI: 40,6-96,3) och skyddet under de första sex levnadsmånaderna var 69,4 procent (97,58% CI: 44,3-84,1) [174]. I den andra primära utvärderingsvariabeln, RSV LTRI som krävde sjukhuskontakt inom 90 dagar efter födelsen var skyddseffekten 57,1 procent (95% CI: 14,7-79,8), vilket inte uppfyllde det statistiska kriteriet för positivt utfall. Dock uppfylldes kriterierna för tidpunkterna dag 180 och 360. Inga säkerhetsproblem identifierades i fas III studien av gravida.

Moderna har en mRNA-vaccinkandidat (mRNA-1345), som innehåller genskvansen som kodar för pre-F. Resultatet från en fas III studie hos äldre annonserades i en pressrelease 17 januari 2023 [175].

Skyddseffekten hos äldre personer över 60 år (n=37 000) var 83,7 procent (95% CI: 66,1-92,2) mot RSV LRTI (minst 2 symtom) och 82,4 procent (95% CI: 34,8-95,3) mot allvarlig RSV LRTI (minst 3 symtom). Inga säkerhetsproblem ska ha identifierats i studien. Företaget lämnade i juli 2023 in en ansökan om godkännande till regulatoriska myndigheter i EU och USA. Pågående kliniska prövningar av mRNA-1345 inkluderar barn och olika kombinationsvacciner mot RSV plus covid-19 och/eller plus influensa. Ytterligare vaccinkandidater befinner sig i sen utvecklingsfas där resultat inväntas under året. Det danska företaget Bavarian Nordic utvärderar en MVA-vektor-baserad vaccinkandidat innehållande fem olika RSV-antigen i en fas III studie hos äldre över 60 år [176]. Janssen har meddelat att man av strategiska skäl avbryter sin fas III studie av ett adenovirus-vektorbaserat vaccin (Ad26.RSV.pre-F) för äldre personer och all vidare utveckling av ett RSV-vaccin.

Det är oklart hur länge vaccinskyddet varar eftersom naturlig RSV-infektion inte genererar bestående immunitet och när revaccination kommer att behövas. En viktig riskpopulation som återstår att studera är immunsupprimerade patienter, som har en hög risk att drabbas av allvarliga RSV-infektioner. Vidare behöver data på immunogenicitet och säkerhet av samtidig administration med andra rekommenderade vacciner för äldre och gravida kvinnor utvärderas.

Potentiella RSV vaccinationsprogram i Sverige riktade mot gravida kvinnor och mot riskgrupper inkluderande äldre över 60-65 år kommer att utredas av FoHM. Till detta kommer att en långverkande monoklonal antikropp (nirsevimab) mot RSV för passiv immunisering av barn yngre än ett år har blivit godkänd i EU 2022 (se avsnitt om tekniska nyheter inom vaccinområdet).

Cytomegalovirus (CMV)

Sjukdomsbörda

Cytomegalovirus (CMV)-infektion är mycket vanlig och förekommer över hela världen. Som regel infekteras människan tidigt i barnåren. CMV sprids via saliv, genitala sekret och transplantation. CMV tillhör herpesgruppens virus och etablerar latens, dvs stannar kvar i kroppen hela livet, och kan reaktiveras under vissa förhållanden. Majoriteten av individer (mer än 90%) har inga symtom av infektionen, medan andra kan utveckla en körtelfeber-liknande symtombild. CMV utgör en signifikant risk för allvarlig sjukdom hos två populationer: den gravida kvinnan och fostret och mottagare av donerade organ och stamcellstransplantat. Om en CMV-infektion inträffar under graviditeten kan virus spridas till placenta och därefter till fostret och etablera en kronisk infektion med irreversibla skador som följd. Tranmissionsrisken och allvarlighetsgrad av den kongenitala CMV-infektionen är betydligt större om modern inte tidigare haft en infektion (seronegativ för CMV), men även CMV-seropositiva kvinnor kan via en ny eller reaktiverad infektion föra över smittan till fostret. De olika formerna för infektion och den begränsade kunskapen om exakta mekanismer för hur naturlig immunitet skyddar har gjort vaccinutvecklingen komplex.

I Sverige är omkring 30 procent av gravida kvinnor seronegativa. I en studie i Malmö under åren 1977-1986 fann man att 0,5 procent av de nyfödda barnen var smittade med CMV under graviditeten [177]. I USA beräknas mellan 20 000 till 30 000 barn födas med kongenital CMV-infektion varje år, varav 10-15 procent får symtomatisk sjukdom. En mindre andel riskerar att bli svårt sjuka och/eller utveckla neurologiska funktionshinder. Majoriteten av barn med medfödd CMV-infektion har inga symtom, men 10 till 15 procent av dem utvecklar sena skador, oftast i form av hörselnedsättning.

Transplanterade patienter är en högriskgrupp för allvarlig CMV-infektion särskilt om mottagaren är seronegativ och får ett organ från en seropositiv givare. Hos stamcellstranplanterade individer är det den reaktiverade infektionen under inflytande av immundämpande läkemedel som är farlig. Dessa riskgrupper får alltid antiviral profylax eller behandling mot CMV, vilket har haft betydande effekt och minskat, men inte eliminerat problemen.

CMV är idag den vanligaste och viktigaste orsaken till kongenitala infektioner och hörselnedsättning samt till infektiösa komplikationer till transplantationer. Det finns ett stort behov av ett vaccin för att förhindra dessa allvarliga infektioner. Målgrupperna för vaccination är främst kvinnor i barnafödande ålder, mottagare av solida organ från CMV-seropositiva givare och CMV-seropositiva stamcellstranplanterade patienter.

Vaccinutveckling

Utvecklingen av CMV-vaccin startade på 1970-talet med levande försvagade vacciner, varefter multipla vaccinteknologier använts som protein-baserade vacciner, replikations-defekta virus, vektor-baserade vacciner, DNA-vaccin och nu senast mRNA-vaccin [178]. Vaccin mot CMV har hög prioritet i forskningen och hos de större vaccintillverkarna. Vissa framgångar har uppnåtts de senaste åren. De första protein-baserade vaccinerna innehöll ett adjuvanterat yt-glykoprotein B (gB) som antigen och visades i fas II studier inducera neutraliserande antikroppar och reducera risken för att få infektion hos CMV-exponerade unga kvinnor. Effekt och antikroppar sjönk dock snabbt. Senare upptäcktes ett membranbundet pentamer-komplex (PC), bestående av fem separata yt-proteiner, som visades inducera betydligt högre antikroppar än gB. I en viktig studie fann man att vid naturlig primär infektion var immunsvaret mot PC associerat med skydd mot CMV transmission till fostret [179]. Efter detta fynd har vaccinutvecklingen fokuserat på PC som antigen och/eller i kombination med gB och några andra yt-proteiner. Både PC och gB är essentiella för vidfästning och inträde av CMV i kroppens celler. Även vaccinkandidater riktade mot T-cells epitoper som pp65 och IE1 har testats i kliniska studier av transplantationspatienter. pp65 ingår i olika multi-antigenvacciner som prövas.

Ett flertal vaccinkandidater är i olika stadier av kliniska studier både de med mål att förhindra kongenital infektion och de med mål att förhindra post-transplant infektioner [180]. En nylig fas III studie av ett terapeutisk DNA vaccin (ASP0113) innehållande två plasmider kodande för pp65 och gB hos CMV-seropositiva allogent benmärgstranplanterade patienter fallerade i de primära utvärderingsvariablerna, reduktion av död eller CMV-sjukdom ett år efter transplantation [181]. Vaccinet visades inte inducera ett potent T-cell eller B-cells immunsvaret jämfört med placebo, vilket var i kontrast med resultat från tidigare fas II studier. En profylaktisk vaccinkandidat, ett mRNA-vaccin (mRNA-1647, Moderna), har avancerat till fas III stadiet. Studien initierades i oktober 2021 och inkluderar kvinnor i åldern 16 till 40 år med mål att utvärdera säkerhet och effekt mot primär CMV-infektion hos seronegativa personer [182]. Vaccinet innehåller sex separata mRNA-sekvenser varav fem kodar för PC och den sjätte kodar för gB. Dessa vaccinantigener har i tidigare studier inkluderande en fas II studie av mRNA-vaccinet visats inducera brett neutraliserande antikroppar. Interims data från fas III studien förväntas bli tillgängliga under 2023. Resultat från studien måste inväntas innan en tidsprognos för ett godkänt CMV-vaccin kan göras.

Ett potentiellt vaccinationsprogram i Sverige skulle kunna vara riktat till riskgrupper, som kvinnor i fertil ålder (16-40 år) och transplantationspatienter. Om avsikten är att förhindra primär CMV-infektion och etableringen av latens är målgruppen barn och ett allmänt vaccinationsprogram.

Grupp B streptokocker (GBS)

Sjukdomsbörda

Grupp B streptokocker (GBS) är en del av normalfloran hos människa och återfinns i nedre tarm och rektovaginala regionen. Bakterien identifieras på en gemensam kapselpolysackarid, som är den viktigaste virulensfaktorn. Det finns 10 olika kapselserotyper av GBS. Hos gravida kan GBS orsaka urinvägsinfektioner och i ovanliga fall tillstånd som amnionit (infektion av fosterhinnan), endometrit (infektion av livmodern) och sepsis (blodförgiftning). Hos nyfödda barn kan GBS orsaka allvarlig (invasiv) sjukdom, såsom sepsis, lunginflammation och hjärnhinneinflammation, med en dödlighet på omkring 10 procent. Barnet smittas oftast vid förlösningen och sjuknar vanligtvis inom första levnadsveckan (dag 0-6, *early-onset disease*, EOD), men i en del fall sjuknar barnet senare (dag 7-90, *late onset disease*, LOD). WHO har 2020 uppdaterat tidigare estimat av sjukdomsbördan i världen och rapporterar att mer än 390 000 spädbarn (<3 månader) drabbas av GBS årligen resulterande i 91 000 dödsfall [183]. Till detta kommer årligen 46 000 fall av dödfödhet och 40 000 överlevare med neurologiska handikapp till följd av GBS-infektion. För första gången kunde man även uppskatta antal årliga fall av GBS-associerad prematur födsel till 518 000. Störst GBS sjukdomsbörda finns i låg- och mellan-inkomstländer. Mot bakgrund av den alarmerande sjukdomsbördan har WHO identifierat GBS-vaccin som en brådskande prioritet. Målpopulationen för ett vaccin är gravida kvinnor i andra och tredje trimestern för att med maternella antikroppar överförda via placenta skydda det nyfödda barnet under de första levnadsveckorna. Rationalen är att man på 1970-talet visade att låga maternella antikroppar mot GBS kapselpolysackariden korrelerade med ökad risk för neonatal GBS-infektion [184].

I Sverige bär cirka 30 procent av gravida kvinnor på GBS i vagina och/eller tarm. Omkring 70 procent av alla barn som föds av mödrar med GBS får bakterien överförda till sig, men det är bara en liten andel nyfödda som får allvarlig sjukdom. I Sverige drabbas omkring ett till två barn per 1 000 levande födda barn av svår GBS-infektion [185]. GBS är i nuläget den viktigaste orsaken till nyföddhetssepsis i Sverige såväl som globalt. Gravida med definierade riskfaktorer får antibiotikaproxylax i samband med partus (intrapartum antibiotika-profylax, IAP), vilket har minskat risken för EOD, men har ingen effekt på LOD, dödfödhet och prematur födsel orsakad av GBS.

Vaccinutveckling

Utvecklingen av vaccin mot GBS-infektion har varit en komplex process sträckande sig över 40 år och ännu finns inget godkänt vaccin [186]. Den vaccinplattform som studerats mest är konjugerade polysackaridvaccin. Immunogenicitet och säkerhet av mono-valenta konjugatvacciner har visats i mutipla kliniska fas I och II studier av icke-gravida och gravida kvinnor. Då sex antigen skilda kapsel-serotyper, orsakar majoriteten (98%) av invasiv GBS sjukdom, har multi-valenta konjugatvacciner som täcker in tre till sex kapseltyper utvecklats. Den vaccinkandidat som avancerat längst är ett hexa-valent konjugatvaccin (GBS6). Resultat från en fas II studie inkluderande 17 752 kvinnor publicerades nyligen och visade att vaccinet var säkert och inducerade antikroppar mot alla sex GBS kapselserotyper hos gravida som överfördes till barnet i nivåer som reducerar risken för invasiv GBS-sjukdom [187].

Den andra vaccinplattformen som utnyttjats är protein subenhetsvaccin med strukturellt konserverade ytprotein som vaccinantigen [188]. Potentiellt skulle ett proteinvaccin kunna generera skydd oavsett GBS serotyp, men det har varit svårt att identifiera relevanta antigen. En proteinbaserad vaccinkandidat befinner sig i en fas II studie.

Problemet är hur vaccinerna ska utvärderas eftersom fas III effektstudier inte är genomförbara på grund av den relativt låga incidensen av invasiv GBS-sjukdom i Europa och USA. Effektstudier skulle kräva en enormt stor studiepopulation (40 000–180 000 gravida) för att uppnå tillräckligt antal fall av barn med svår GBS-infektion. En alternativ väg är att etablera ett immunologiskt korrelat till skydd baserat på serotypspecifika antikroppar, som efterföljs av effektivitetsstudier efter godkännandet [189]. I en nylig systematisk översikt identifierades skyddande antikropps nivåer för vissa GBS kapsel-serotyper baserat på studier av naturlig infektion [190]. Liknande immunsvår har rapporterats i fas I och fas II studier med konjugatvacciner. WHO har initierat ett flertal konsultationer för att utveckla riktlinjer för ett godkännande av ett GBS-vaccin baserat på immunologiska korrelat [191,192]. WHO har som mål att ett GBS-vaccin ska finnas tillgängligt år 2026.

Ett potentiellt nationellt vaccinationsprogram i Sverige skulle kunna vara riktat till gravida kvinnor.

Borrelia

Sjukdomsbörda

Borreliainfektion orsakas av en grupp spiralvridna bakterier (s.k. spirocheter) *Borrelia (B.) burgdorferi sensu lato*. Det finns ett flertal bakteriesubtyper varav minst fem är humanpatogena och alla förekommer i Sverige. I USA där sjukdomen kallas Lyme borrelios dominerar en subtyp, *B. burgdorferi sensu stricto*. Sjukdomen är en vektorburen zoonos. Bakterien sprids via bitt från fästingar av släktet *Ixodes ricinus*. Omkring 20 procent av fästingar i Sverige är infekterade med borrelia. Sjukdomsbilden är mångfacetterad med tidiga symtom från huden (erytema migrans) med risk för senare disseminering till leder, centrala nervsystemet (neuroborrelios) och i sällsynta fall hjärtat. Infektionen kan behandlas med antibiotika, men omkring 15 procent av de behandlade fallen fortsätter att ha långdragna symtom. Borrelia finns beskriven framförallt från vissa områden i Europa och Nordamerika. I Sverige är den främst rapporterad från landets mellersta och södra delar och längs Östersjö- och Bottenhavskusten. I USA rapporteras årligen över 476 000 fall av Lyme borrelios [193], i EU 230 000 fall [194] och i Sverige mellan 5 000 till 10 000 fall. Incidensen av borrelia globalt har stadigt ökat under senaste åren.

Vaccinutveckling

Lymerix® (GSK) var det första borreliavaccinet som utvecklades och godkändes av FDA 1998 i ett 3-dos schema till vuxna med risk för smitta. Vaccinet var ett rekombinant protein subenhetsvaccin riktat mot ett yt-protein (*major outer surface protein A (OspA)*) från den dominerande subtypen *B. burgdorferi sensu stricto* i Nordamerika. Vaccinet hade en ny och unik verkningsmekanism i och med att det i själva verket "immuniserade" fästingen mot dess egna borreliabakterier. Vid bitt och blodsgug överförs en vaccinerad individs serumantikroppar och neutraliserar bakterierna i fästingens tarm innan transmission sker. Vaccinet är således av typen transmissions-blockerare. Skyddseffekten mot Lyme borrelios var 76 procent och neutraliserande antikroppar mot OpsA validerades som ett korrelat till skydd. Lymerix drogs tillbaka av företaget 2002 efter rapporter om misstänkta biverkningar i form av artrit (ledinflammation), som dock aldrig verifierades som vaccinarsakade, och låg försäljning [195].

Det finns inget vaccin mot borrelia på marknaden idag. Andra generationens borreliavaccin är under utveckling inkluderande mRNA-vaccin. Den vaccinkandidat (VLA15) som kommit längst är utvecklad av Valneva och bygger på samma principer som Lymerix med OpsA som antigen. Vaccinet är hexa-valent innehållande OpsA från sex subtyper av *B. burgdorferi*. Kliniska studier utförs i ett samarbete med Pfizer och inkluderar både barn (5-17 år) och vuxna. Efter positiva resultat från fas II studierna har företagen i

augusti 2022 inlett en fas III studie i borrelia-endemiska områden i USA och Europa, inkluderande Sverige [196]. Vaccinet ges i ett 3-doschema följt av en boosterdos. Om utfallet av studien är positivt kan en ansökan om godkännande inlämnas till FDA och EMA under år 2026.

Ett potentiellt framtida vaccinationsprogram mot borrelia i Sverige skulle kunna vara riktat till att omfatta individer som av olika skäl har stor risk att bli smittade.

Nya vacciner i tidig utvecklingsfas av relevans för Sverige

Det finns många vaccinkandidater i pipeline och det är inte möjligt att täcka in alla i detta avsnitt. De utvalda som presenteras i denna sektion riktar sig mot sjukdomar som har relevans för svenska förhållanden. Samtliga av de adresserade smittämnen är komplexa och man har under många år kämpat för att framställa effektiva vacciner. Alla smittämnen hör till gruppen "hard-to-make vaccines". Många av infektionerna ger ingen varaktig immunitet efter genomgången sjukdom, varför ett vaccin behöver överträffa en naturlig infektion. De flesta vaccinkandidater befinner sig i olika stadier av klinisk utveckling och för vissa har lovande resultat rapporterats under de senaste åren. Tidsperspektivet för ett godkännande dessa vacciner ligger inom fem till 15 år.

Norovirus

Sjukdomsbörda

Norovirus tillhör calicivirus familjen och är den vanligaste orsaken till akut gastroenterit (annan benämning vinterkräksjuka) i världen. Norovirus klassificeras i minst 10 genogrupper (G) och ett stort antal genotyper. GI.4 är i nuläget den dominerade genotypen som orsakar mest sjukdom globalt, men andra genotyper (GI.2 och GI.17) har under senare år tagit över i flera asiatiska länder. Virus är mycket smittsamt och orsakar kräkningar, diarré och buksmärta, vanligen övergående på en till två dagar. Spädbarn, äldre och individer med nedsatt immunförsvar riskerar att drabbas av allvarlig sjukdom. WHO har uppskattat att det globalt årligen rapporteras 685 miljoner fall av norovirusinfektion inkluderande 200 miljoner fall bland barn yngre än fem år [197]. Sjukdomsbördan är betydande med över 200 000 norovirus-relaterade dödsfall inkluderande 50 000 dödsfall bland barn årligen. Sjukdomsbördan är störst i låginkomstländer, men utgör även ett betydande hälsoproblem i höginkomstländer. Samhällskostnaderna för norovirusinfektioner är betydande. Enligt WHO representerar norovirus ett globalt hälsohot och utvecklingen av ett vaccin har hög prioritet.

I Sverige orsakar norovirus återkommande årliga epidemier i samhället av varierande intensitet, framför allt under vinterhalvåret. Under de senaste 10 åren har mellan 3 400 till 5 000 fall av calicivirus (majoriteten norovirus) rapporterats per år i landet. Det förekommer också nosokomiala utbrott på sjukhus liksom livsmedelsburna utbrott. Sjukdomen ger endast kortvarig immunitet och man kan drabbas flera gånger av norovirus-infektion.

Vaccinutveckling

Vaccinutvecklingen har mött många hinder såsom den stora genetiska och antigena diversiteten av norovirus med multipla samcirkulerande varianter av olika genotyper, begränsad kunskap om norovirus immunologi och replikation, avsaknad av ett robust cellodlingssystem och begränsat antal djurmodeller för vaccintestning [198]. Att virus inte lätt kan odlas innebär att etablerade vaccinplattformar som levande försvagade eller inaktiverade vacciner inte kan tillämpas. Den teknologi som mest använts är

rekombinanta protein-baserade vacciner. Vaccinantigen utgörs av virus kapsid-protein VP1 som spontant formerar sig som virus-lika partiklar (VLP). Fem vaccinkandidater har nått klinisk fas [199]. Det mest studerade är ett VLP-baserat bivalent vaccin (HIL-214, Takeda/Hillevax) innehållande antigen från två genotyper (GI.1 och GII.4). Nio fas I och II studier av Takeda-vaccinet hos äldre, vuxna och barn har visat att vaccinet är säkert och inducerar robusta och varaktiga immunsvår mot båda genotyperna. I en randomiserad placebo-kontrollerad fas IIb fältstudie av friska vuxna 18-49 år uppmättes 61,8 procent (95% CI: 20.8-81.6) skyddseffekt mot moderat-till-svår norovirus-relaterad sjukdom inkluderande tecken på visst kors-skydd mot andra genotyper än de ingående i vaccinet [200]. En pågående fas IIb studie utvärderar effekt, immunogenicitet och säkerhet av två vaccindoser av HIL-214 hos över 3 000 barn i åldern fem månader med resultat förväntade 2024. De övriga vaccinkandidaterna, varav två VLP-vaccin, ett bivalent (GI.1, GII.4) och ett tetra-valent (GI.1, GII.3, GII.4 och GII.17) vaccin, samt ett oralt vaccin har pågående fas II studier. Den orala vaccinkandidaten (tablett, Vaxart) är ett adenovirus-vektor-baserat bivalent vaccin som innehåller gener kodande för kapsid-protein VP1 från två genotyper (GI.1, GII.4). Data från tre fas I studier visar att det orala vaccinet är säkert och inducerar robusta immunsvår både lokalt i tarmen och systemiskt [201]. Ett pentavalent och ett trivalent mRNA-vaccin mot norovirus är i tidig utveckling.

Det återstår ännu mycket arbete innan ett norovirus vaccin kan finnas tillgängligt inom en femårshorisont. Viktiga kvarstående kunskapsluckor att klargöra är magnitud av kors-skydd mot icke-vaccingentyper, varaktighet av immunsvår efter vaccination, definition och etablerande av immunologiska korrelat till skydd och rollen av cellmedierad immunitet.

Hur ett norovirus vaccin skulle användas i Sverige är svårt att förutse, men tänkbara målgrupper för riktad vaccination är de med ökad risk för allvarlig sjukdom såsom spädbarn, äldre individer och immunosupprimerade patienter. Försök att utveckla ett kombinationsvaccin innehållande både norovirus och rotavirus pågår, vilket skulle kunna vara ett alternativ till rotavirusvaccinet i barnvaccinationsprogrammet.

HIV

Sjukdomsbörda

Infektion med hiv orsakas av humant immunbristvirus som är ett retrovirus. Hiv har en hög benägenhet att föröka sig och ändra sig genom mutationer. Infektionen överförs i huvudsak via sexuella kontakter och genom blodsmitta. Virus etablerar latens och finns kvar i kroppen resten av livet. Hivinfektion kan kontrolleras med antivirala läkemedel och har därmed övergått till en kronisk sjukdom. Obehandlad kan hiv utvecklas till det dödliga sjukdomstillståndet *acquired immunodeficiency syndrome* (aids). Hiv fortsätter att vara ett stort globalt folkhälsoproblem och har hittills skördat 40,4 miljoner liv. Globalt har WHO uppskattat att 39 miljoner personer lever med hiv, varav två tredjedelar i den afrikanska regionen. År 2022 rapporterades 630 000 dödsfall i hiv-relaterade sjukdomar och 1,3 miljoner nya fall av hiv, trots rådande effektiva preventions- och behandlingsåtgärder. WHO har som mål att eliminera hiv-epidemin till år 2030 [202].

I Sverige lever närmare 8 100 personer med en känd hivinfektion och ytterligare cirka 450 personer diagnostiseras årligen. Under 2022 rapporterades 446 fall av hivinfektion motsvarande 4,2 fall per 100 000 invånare, vilket är på samma nivå som under perioden 2015-19. Majoriteten har fått virus genom heterosexuella eller homosexuella kontakter utomlands. Spridningen av hiv inom landet är mycket

begränsad. Omkring 98 procent av personer med hiv i Sverige har en pågående antiretroviral behandling varav cirka 96 procent har välbehandlad hiv med virusnivåer under mätbar nivå.

Vaccinutveckling

Ett vaccin mot hiv har hög prioritet för att bryta transmissionscykeln och stoppa den globala hiv pandemin. Trots att 40 år passerat sedan virus identifierades finns inget effektivt vaccin [203]. Det har visat sig mycket svårt att utveckla ett vaccin mot hiv. Utmaningar är avsaknaden av korrelat till skydd, integrationen av hiv i människans DNA, virusets nedbrytning av immunsystemet och virus genetiska hypervariabilitet. Åtta placebo-kontrollerade fas III studier har genomförts med användning av olika vaccinteknologier, såsom vektor-baserade, rekombinanta protein-baserade och DNA-vaccin innehållande olika vaccinantigen [204]. Alla effektstudier utom en har avbrutits efter att interimresultat inte kunde påvisa något vaccinskydd. RK144 studien i Thailand, som var den första någonsin att visa på skydd mot hiv, utvärderade två vaccinkandidater i ett primär-boost schema, ett canary-pox vektor-vaccin följt av ett protein subenhetsvaccin baserat på yt-glykoproteinet 120 (gp 120) [205]. Efter 3,5 års uppföljning var skyddseffekten 31,2 procent (95% CI: 1.1-52.1). I en uppföljande fas III studie (HVTN 702) testades samma vaccinregim, men med ett annat adjuvans och med modifieringar av vaccinantigenerna med mål att bredda och förstärka ett skyddande immunsvär. Studien stoppades efter att resultaten visade att vaccinet inte förhindrade hivinfektion [206]. Nyligen (januari 2023) rapporterades interimresultat från två fas III studier (Imbokodo och Mosaico) som utvärderade ett adenovirus typ 26-vektor "mosaik" vaccin (med element från multipla subtyper av hiv) (Ad26.Mos4) följt av två bivalenta proteinvaccin. Båda studierna avbröts då vaccinet inte gav bättre effekt än placebo [207]. Det finns ett behov av nya teknologier och icke-traditionella vaccinstrategier. Hoppet står nu närmast till två nya strategier, det första involverar användning av mRNA-vaccin och det andra att injicera långverkande brett neutraliserande antikroppar (bnAbs) för att ge passivt skydd. Vaccin designade för att inducera hiv bnAbs är i tidig klinisk utveckling och lovande resultat har nyligen rapporterats från en fas I studie [208]. Moderna har två olika mRNA vaccinkandidater i fas I studier. Kliniska effektstudier kommer dock att dröja några år. Det kommer sannolikt att ta lång tid, minst 10 år, innan ett effektivt vaccin mot hiv finns tillgängligt.

Potentiellt vaccinationsprogram i Sverige skulle kunna vara riktat till specifika riskgrupper.

Hepatit C

Sjukdomsbörda

Hepatit C orsakas av ett virus som sprids via blod. Numera överförs smittan oftast via orena injektionssprutor efter att virustestning av blod för transfusionsändamål införts i Sverige 1992. Hepatit C-virus orsakar inflammation i levern. Den akuta infektionen är i regel asymtomatisk, men omkring 60-70 procent av smittade utvecklar en kronisk infektion som på lång sikt kan leda till skrumplever (cirrhos) och levercancer. Antivirala läkemedel kan bota mer än 95 procent av personer med hepatit C, men förhindrar inte re-infektion. Problemet är också att infektionen är tyst och kan förlbli oupptäckt och obehandlad. För att få kontroll över hepatit C och avbryta smittspridningen behövs ett profylaktiskt vaccin. Smittämnet förekommer globalt. Enligt WHO har 58 miljoner människor i världen kronisk hepatit C med omkring 1,5 miljoner nya infektioner per år [209]. WHO uppskattade 2019 att 290 000 personer dog av hepatit C-associerad cirrhos och levercancer. Man anger att hepatit C utgör ett globalt folkhälsohot och har som mål att eliminera smittan till år 2030. I USA har man satt eliminationsmålet till år 2025.

Incidensen av hepatit C har successivt minskat i Sverige under de senaste 10 åren. År 2022 rapporterades 1 144 fall av hepatit C motsvarande en incidens av 10,9 fall per 100 000 invånare, vilket var i nivå med 2021. Sextiosex procent av fallen anmäldes som kronisk infektion och 16 procent som akut infektion. Färre fall med smittland Sverige rapporterades 2022. Majoriteten av inhemskt smittade har fått infektionen via injektion av droger med orena injektionsverktyg. FoHM har tagit fram ett kunskapsunderlag för att stödja det nationella arbetet för att uppnå WHO:s mål om eliminering av hepatit B och C till år 2030 [210].

Vaccinutveckling

Vaccinutvecklingen mot hepatit C startade för mer än 30 år sedan, men ännu finns inget effektivt vaccin. Utvecklingen har innefattat både profylaktiska och terapeutiska vaccinkandidater. Hinder för utvecklingen innefattar virus extensiva genetiska variabilitet, begränsning av lämpliga djurmodeller och ofullständig kunskap om skyddande immunsvar. Det kritiska steget är att identifiera vaccinantigen som inducerar ett brett skydd. Virus höljeproteiner E1 och E2 som medierar inträdet av virus i levercellerna är attraktiva mål för ett vaccin. Ett flertal vaccinteknologier är i preklinisk testning som proteinsubenhet, VLP, virala vektorer, peptid, DNA och mRNA-vaccin [211]. En profylaktisk protein-baserad vaccinkandidat med rekombinant E1E2 som antigen och ett adjuvans visades i en klinisk fas I studie generera neutraliserande antikroppar och ett T-cellssvar. En annan vaccinkandidat som nått klinisk fas I och II är ett vektor-baserat vaccin med två olika virusvektorer innehållande fem icke-strukturella proteiner som antigen. Fas II studien var randomiserad och placebo-kontrollerad inkluderande vuxna 18-45 år. Vaccinet inducerade ett robust T-cellssvar och sänkte hepatit C virus RNA-nivåer, men genererade ingen skyddseffekt mot kronisk hepatit C [212]. Vaccinutvecklingen är således i en tidig fas och det kommer att dröja många år innan ett effektivt hepatit C vaccin finns tillgängligt.

Tänkbar vaccinstrategi i Sverige skulle kunna vara riktat till riskgrupper, alternativt ett allmänt barnvaccinationsprogram.

Epstein Barr virus (EBV)

Sjukdomsbörda

Epstein-Barr virus (EBV), också känd som herpesvirus 4, ingår i familjen herpesvirus. EBV etablerar latens och stannar kvar i kroppens celler i en vilande form som kan reaktiveras och orsaka en ny sjukdom senare i livet. EBV är ett av de vanligaste virus som förekommer hos människa. I Sverige och världen har över 90 procent av den vuxna befolkningen antikroppar mot EBV. Infektionen sprids främst via saliv, är ofta symtomlös hos barn, men kan yttra sig som körtelfeber (mononukleos) hos ungdomar. Målceller för virus är B-celler och epitelceller. EBV är associerad med flera maligna sjukdomar som nasofaryngeal cancer, magcancer och olika typer av lymfom t.ex. Burkitt och Hodgkin lymfom samt lymfoproliferativa tillstånd hos immunosupprimerade patienter, men även med flera autoimmuna sjukdomar t.ex. multipel skleros (MS). EBV-associerad cancer är relativt ovanlig, men sjukdomsbördan är stor i världen. EBV uppskattas orsaka över 200 000 nya fall av cancer och 150 000 dödsfall varje år [213]. Cancerformerna är mer vanliga hos män och högsta incidensen är i Sydostasien.

Vaccinutveckling

Vaccinforskning har pågått under årtionden, men ännu saknas ett godkänt profylaktiskt vaccin mot EBV-infektion [214]. Ett terapeutiskt vaccin mot EBV-associerad cancer har också testats i kliniska studier, men tas inte upp vidare här. Svårigheter i vaccinutvecklingen innefattar avsaknad av immunologiskt korrelerat till

skydd, ofullständig kunskap om det ideala vaccin-antigenet och avsaknad av lämplig djurmodell att testa vaccineffekt. Tänkbara antigen i ett vaccin inkluderar virus yt-proteiner (gp350, gH/gL, gB och gp42) som ansvarar för bindning och fusion med cellmembranet och infektion av cellen. Multipla prekliniska studier och ett begränsat antal kliniska studier i olika patientpopulationer har genomförts [215]. Vaccinplattformar som använts innefattar VLP, virala vektorer och protein-baserade vacciner, varav det senaste avancerat längst. I prekliniska försök på möss har neutraliserande antikroppar mot yt-proteiner visats förhindra infektion av målceller och sänka EBV nivåerna i blod. Tidigare kliniska vaccinstudier fokuserade på ett antigen, gp350. I en fas II studie visades ett rekombinant gp350 vaccin med adjuvans (AS04) generera en 78 procent (95% CI:1,0-96,0) skyddseffekt mot mononukleos, men kunde inte förhindra asymtomatisk EBV infektion [216]. Sannolikt behövs en multi-valent antigenstrategi med två till fem yt-proteiner för ett effektivt profylaktiskt vaccin. För närvarande pågår en fas I studie hos personer 18-30 år av en mRNA-vaccinkandidat (mRNA-1189, Moderna) inkluderande RNA sekvenser som kodar för fyra yt-proteiner [217]. Vaccinet utnyttjar samma vaccinplattform som Modernas covid-19 vaccin och syftar till att skydda mot mononukleos. Frågan är dock om ett mRNA-vaccin kan inducera varaktig immunitet, då upprepade booster-doser inte är en acceptabel väg för ett EBV-vaccin. Som framgått återstår det många år innan det finns ett godkänt EBV-vaccin som kan förhindra infektion och i förlängningen associerade cancercillstånd.

En tänkbar framtida vaccinstrategi i Sverige vore ett allmänt barnvaccinationsprogram för att förhindra en primär EBV-infektion och etableringen av latens.

Herpes simplex

Sjukdomsbörda

Herpes simplex virus (HSV) finns i två subtyper, HSV typ 1 (HSV-1) som förekommer oftast på läpparna och i munnen (munherpes) men även på könsorganen och HSV typ 2 (HSV-2) som förekommer främst på könsorganen (genital herpes). Infektionen yttrar sig som utslag/blåsor som utvecklar sig till sår och är i regel lindrig. Smitta sker via direktkontakt med blåsor på hud/slemhinna eller kroppsvätskor, t.ex. genom saliv och sexuell umgänge. Efter primärinfektionen finns virus kvar latent (vilande) i dorsala ganglier i ryggmärgen och kan senare reaktiveras. Recidiverande återinfektioner på läppar och genitalt är vanliga och kan vara asymtomatiska eller förenade med smärtsamma sårbildningar. I sällsynta fall kan en reaktiverad latent infektion av HSV orsaka en ögoninfektion (HSV keratit) som kan leda till blindhet och en allvarlig livshotande hjärninfektion (herpesencefalit) som kan ge bestående invalidiserande neurologiska skador. Den svåraste kliniska komplikationen av HSV är neonatal herpes där smitta överförs från mor till barn vid förlösningen. Allvarlig neonatal herpes med allmänt spridd infektion och hjärninfektion (encefalit) ses främst när modern får en primär HSV-infektion under graviditeten. Obehandlad har den neonatala infektionen hög mortalitet. Antivirala läkemedel finns för behandling, men kan inte bota den latent infektionen.

HSV finns över hela världen och orsakar en ansevärd sjukdomsbörda. I Sverige är 70-80 procent av den vuxna befolkningen smittade med HSV-1, i världen varierar det mellan 60-90 procent. Smitta med HSV-1 sker vanligen under spädbarnsåren, medan HSV-2 infektion oftast inträffar senare i livet, efter debut av sexuell aktivitet. År 2012 uppskattades 417 miljoner personer 15-49 år (64% kvinnor) vara infekterade med HSV-2 [218] och 3,7 miljarder personer 0-49 år med HSV-1 i världen [219]. HSV-2 är den ledande orsaken i världen till genitala sår och infektionen ökar markant risken för att smittas med hiv. På senare år har en ökande andel av genital herpes orsakats av HSV-1. Under åren 2020-2015 inträffade 14 000 fall av

neonatal herpes årligen i världen [220]. Enligt WHO är tillgängliga förebyggande åtgärder och behandlingsstrategier otillräckliga och det finns ett stort behov av ett vaccin mot HSV [221].

Vaccinutveckling

Trots 60 år av forskning och utveckling finns inget godkänt vaccin mot HSV. Vaccinutvecklingen har fokuserat på HSV-2. Enligt en internationell WHO konferens anges två primära vaccinmål: att reducera risken att drabbas av HSV-2-associerad hiv-infektion och att reducera HSV-associerade sjukdomar och komplikationer, inkluderande neonatal herpes [221]. Det finns två vaccinationsstrategier: profylaktiska vaccin för att förhindra primär HSV-infektion och därmed undvika etablering av latent infektion och terapeutiska vaccin för att behandla eller modifiera existerande infektioner. Endast profylaktiska vaccin adresseras här. Virus har 11 ytproteiner och av dessa är det glykoprotein D (gD) och/eller glykoprotein B (gB) som har inkluderats som antigen i tidigare HSV-2 vaccin. Den mest avancerade kandidaten är ett protein-baserat vaccin, HSV-2 gD vaccin med ett adjuvans (AS04) (GSK), som i en fas III studie visade 73 procentig (95% CI: 19-91) skyddseffekt mot genital herpes sjukdom [222]. Emellertid gällde detta bara i en subgrupp av kvinnor som var seronegativa för både HSV-1 och HSV-2 innan studiestart. Ingen effekt sågs hos män eller HSV-1 seropositiva kvinnor. I en andra fas III studie inkluderande endast HSV-1 och HSV-2 seronegativa kvinnor (n=8 323) kunde man dock inte visa något skydd mot HSV-2 genital herpes, men ett 58 procentigt (95% CI: 12-80) skydd mot HSV-1 genital herpes [223]. Effekten mot HSV-1 korrelerade till nivån på neutraliserande antikropps nivåer mot gD. Resultaten indikerar behov av multi-valenta vacciner i framtiden som innehåller fler antigen än bara gD eller gB. Vaccinplattformar som används innefattar levande försvagade HSV-2 vaccin, protein-baserade vaccin, DNA och mRNA-vaccin [224,225]. De flesta nya vaccinkandidater är i preklinisk utveckling och några i tidig klinisk fas. Majoriteten av kandidaterna har i djurmodeller visats inducera kors-effekt mot både HSV-1 och HSV-2, vilket är lovande med tanke på att en ökande andel av genital herpes orsakas av HSV-1. Det kommer att ta lång tid, sannolikt minst 10-15 år, innan ett profylaktiskt vaccin mot HSV finns tillgängligt.

Ett vaccin måste ges innan exposition för HSV för att förhindra primärinfektion och etablering av latens. Med tanke på att vaccinutvecklingen fokuserar på HSV-2 skulle ett potentiellt vaccinationsprogram kunna vara riktat mot ungdomar som ännu inte haft sexuellt umgänge. Om ett vaccin mot HSV-1 utvecklas är målgruppen spädbarn och ett allmänt vaccinationsprogram.

Gonokocker

Sjukdomsbörda

Gonorré är ett växande folkhälsoproblem utan tillgängligt vaccin. Gonorré orsakas av bakterien *Neisseria gonorrhoeae*. Den sprids sexuellt och kan infektera urinröret, ändtarm, svalg, slidan och livmoderhalsen. Gonorré behandlas med antibiotika. Obehandlad kan infektionen ge skador på äggledarna och bitestiklarna som kan resultera i nedsatt fertilitet och sterilitet. Gonorré är en vanlig sexuellt överförd infektion i världen med ökande incidens. Enligt WHO uppskattades 82 miljoner nya infektioner inträffa globalt år 2020 [226]. Bakterien har under åren utvecklat en ökande antibiotikaresistens och andelen multi-resistenta isolat med få behandlingsalternativ har ökat snabbt under de senaste åren. I Sverige anmäldes 3 356 fall av gonorré år 2022 motsvarande en incidens på 32 fall per 100 000 invånare, vilket är en ökning med 23 procent jämfört med 2021. Under åren 2009-2019 ökade antalet gonorréfäll årligen med 15 procent, men trenden bröts temporärt under pandemiåren 2020-2021. I Sverige har hitintills få isolat med höggradig resistens rapporterats.

WHO har som mål att till år 2030 reducera incidensen av *N. gonorrhoeae* infektion med 90 procent. I strategin ingår att utveckla effektiva vaccin för att förhindra gonokockinfektion, komplikationer och reducera inverkan av antibiotikaresistenta bakterier [226]. Målgrupp för vaccination är tonåringar, unga vuxna och definierade riskgrupper.

Vaccinutveckling

Vaccinutvecklingen mot *Neisseria gonorrhoeae* har varit långsam och mött flera hinder som den extensiva antigena variabiliteten av bakterien, avsaknad av immunologiskt korrelerat till skydd och bakteriens förmåga att ge upprepade infektioner utan att inducera immunitet. Ny kunskap om immunologi och tekniker för att kartlägga bakterien och potentiella vaccinantigener samt nya rön som indikerar att meningokock grupp B vaccin kan inducera visst kors-skydd mot gonorré har lett till en nystart i vaccinutvecklingen. Meningokocker (*N. meningitidis*) och *N. gonorrhoeae* hör till samma bakteriefamilj, *Neisseria*, och har en del korsreagerande antigener. I flera observationsstudier av meningokock grupp B vacciner, bland dem det i EU godkända Bexsero®, har en skyddseffekt på över 30-40 procent mot gonokockinfektion visats [227,228]. Flera kliniska studier pågår för att utvärdera kors-skyddet. Utvecklingen av ett gonokock-specifikt vaccin befinner sig i preklinisk fas med fokus på att identifiera relevanta vaccinantigener [229] förutom en vaccinkandidat som uppnått klinisk fas. Målet är att utveckla ett vaccin som innehåller ett flertal aktiva antigena komponenter med ett adjuvans för att bredda och förstärka immunsvar. Bakterien har på ytan vesikler (*outer membrane vesicles*, OMV) som presenterar flera antigener och som använts för utvecklingen av effektiva meningokockvacciner. OMV appliceras nu på gonokockvacciner. Huvudsakliga vaccin-teknologier som används förutom OMV vaccin är proteinsubenhetsvacciner samt mixade OMV- och protein-baserade vacciner. Andra plattformar som utforskas inkluderar inaktiverade helcells vacciner, VLPs, DNA och mRNA vacciner [229]. Nyligen fick en vaccinkandidat mot gonorré, utvecklad av GSK, en snabbspårsbeteckning (*fast track designation*) av US FDA för att påskynda ansökan om godkännande. Vaccinet är baserat på en generaliserad modul för membranantigen (GMMA) teknologi bestående av OMVs. Vaccinet utvärderas för effekt och säkerhet i en fas II studie inkluderande 750 vuxna 18 till 50 år och beräknas vara slutförd 2025 [230].

Det kommer sannolikt att ta ett antal år innan ett vaccin mot gonokockinfektion kommer att bli tillgängligt. I mellantiden kan vaccination av specifika riskgrupper t.ex. MSM med meningokock grupp B vaccinet Bexsero vara ett alternativ, vilket bedömts kostnadseffektivt av forskare i England [231].

Ett vaccinationsprogram med grupp B meningokock vaccin riktat till definierade riskgrupper är en möjlighet i nuläget i Sverige i väntan på ett gonokock-specifikt vaccin.

Klamydia

Sjukdomsbörda

Urogenital klamydia orsakas av en bakterie, *Chlamydia trachomatis*. Den är en obligat intracellulär bakterie med en unik livscykel involverande både intracellulära och extracellulära former, vilket är en utmaning för immunsystemet och för vaccinutveckling. Klamydia är den vanligaste sexuellt överförda bakteriella infektionen i världen. Det är framförallt unga människor efter sexuell debut som drabbas med fler än 131 miljoner personer som infekteras varje år i världen [232]. I Sverige rapporteras årligen över 30 000 fall av klamydiainfektion. Under 2022 rapporterades 32 808 fall motsvarande en incidens av 312 fall per 100 000 invånare. Mer än hälften av fallen var kvinnor. Asymtomatiska infektioner är frekventa. Upprepade re-infektioner är vanliga. Klamydia behandlas med antibiotika. Obehandlad ökar risken för

komplikationer som bitestikelinflammation hos män och äggledarinflammation, bäckeninflammation, infertilitet och ektopisk graviditet hos kvinnor. Barn kan smittas av modern under förlossningen och få ögoninfektion eller lunginflammation. Enligt beräkningar resulterar klamydia i en miljon nya fall av infertilitet årligen i världen. Det ultimata målet med ett vaccin är att reducera följdverkningar av klamydia-infektionen hos kvinnor.

Vaccinutveckling

Vaccinutvecklingen mot klamydia är en internationell prioritet, men har pågått mer än ett halvt sekel utan ett godkänt vaccin. Den komplexa livscykel, val av vaccinantigen och utforskningen och kartläggningen av immunsvaret mot klamydia har varit stora utmaningar [233]. Strategin med ett vaccin har varit att generera både ett systemiskt svar, med neutraliserande antikroppar och T-celler, samt ett lokalt immunsvår i genitaltrakten. Vaccinutvecklingen har under många år befunnit sig i den prekliniska fasen [234]. Det svåraste har varit att identifiera antigen som ger skyddande immunsvår. Baserat på prekliniska data är bakteriens yttre membranprotein MOMP (*major outer membrane protein*) det mest lovande antigenet. Den första fas I studien av en vaccinkandidat (CTH522, Statens Serum Institut, SSI, Danmark) mot klamydia fullbordades 2019 [235]. Det är ett adjuvanterat rekombinant protein-baserat vaccin med MOMP som antigen. Vaccinet gavs i injektion i tre doser följt av två boosterdosor intranasalt och inducerade ett starkt immunsvår mot klamydia, systemiskt såväl som lokalt i könsorganen. Det är dock oklart om detta immunsvår medierar skyddande immunitet. Inga säkerhetsproblem identifierades. Närmast planerar tillverkaren en fas II studie. Fler vaccinkandidater baserade på olika vaccinteknologier, främst subenhet och multikomponent vacciner med olika antigener, är på väg, men det är långt kvar till ett färdigt vaccin, minst 10 år.

Ett framtida vaccinationsprogram i Sverige skulle kunna vara riktat till unga kvinnor för att förhindra komplikationer av klamydia som äggledarinflammation, bäckeninflammation, infertilitet och ektopisk graviditet.

Stafylokokker

Sjukdomsbörda

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) tillhör människans normala flora av bakterier. Cirka 30 procent av befolkningen är bärare av bakterien utan symtom. *S. aureus* kan orsaka ett brett spektrum av sjukdomar från ytliga hudinfektioner till livshotande blodförgiftning (sepsis) med komplikationer som spridning till hjärta eller skelett. Till riskgrupper hör personer med vissa underliggande sjukdomar, de med nedsatt immunförsvar och äldre personer över 65 år. Risken för allvarlig (invasiv) infektion ökar vid kirurgiska ingrepp och vid ingrepp när främmande material opereras in. Invasiva *S. aureus* infektioner är en ledande orsak till morbiditet och mortalitet i världen. I industriländer är den årliga incidensen av *S. aureus* bakteriemi omkring 10 till 30 per 100 000 person-år. I en nylig studie av global mortalitet associerad med 33 olika bakterier år 2019 fann man att *S. aureus* var den ledande bakteriella orsaken till död (totalt 1,1 miljoner dödsfall) i 135 länder och var associerad med flest dödsfall hos individer över 15 år [236]. Stafylokokker utgör ett globalt hälsohot även på grund av en ökande antibiotikaresistens, framför allt avseende meticillin-resistenta stafylokokker (MRSA). I en studie av den globala bördan av bakteriell antibiotikaresistens år 2019 fann man att MRSA orsakade mer än 100 000 dödsfall [237]. Många insatser och forskning har fokuserat på MRSA trots att majoriteten av invasiva infektioner orsakas av

antibiotikakänsliga stafylokocker. Den stora sjukdomsördan gör att det finns ett brådskande och opppfyllt behov av vaccinnutveckling mot *S. aureus* infektioner.

I Sverige är MRSA-infektioner anmälningspliktiga. MRSA började spridas i Sverige på 1990-talet först inom och mellan olika vårdinrättningar och senare till spridning i samhället. Smitta i samhället är idag den vanligaste smittvägen för MRSA. Under 2022 rapporterades 3 340 fall av MRSA, vilket utgör en ökning med 15 procent jämfört med 2021, men lägre än genomsnittet för åren före pandemin (2017-2019). Sextio procent av fallen angavs smittade i Sverige. Av fallen hade 96 personer en invasiv stafylokockinfektion.

Vaccinteknologi

Multipla ansträngningar att utveckla ett vaccin mot *S. aureus* har hittills inte lyckats. *S. aureus* är en komplex mikroorganism med fler virulensfaktorer, inkluderande hemolysiner, toxiner, superantigener, än andra bakterier, och existerar i flera olika stammar/typer. Erfarenhet av tidigare extensiva kliniska studier av vaccinkandidater har givit värdefulla lärdomar vad gäller val av antigen [238]. Under de första 20 åren fokuserade man i vaccinnutvecklingen på kapselpolysackarider och yt-proteiner och på B-celler för att inducera ett opsoniserande (bakteriedödande) antikroppssvar. Fas III studier med två vaccinkandidater, ett innehållande konjugerade polysackarider (StaphVax, Nabi) och ett innehållande ett viktigt yt-protein (IsdB) (V710, MSD) samt en fas IIb studie med ett tetra-valent proteinvaccin (SA4ag, Pfizer) fallerade och uppvisade ingen skyddseffekt [239-241]. Vaccinet V710 visades dessutom ge förstärkt sjukdom och död när vaccinerade senare drabbades av en naturlig *S. aureus* infektion. Trots att dessa vacciner inducerade höga opsoniserande immunsvår reducerade de inte incidensen av *S. aureus* infektioner eller mortalitet. De neutraliserande immunsvåren hade ingen korrelation till effekt, vilket går tillbaka på att man saknar ett etablerat immunologiskt korrelat till skydd.

Vaccinnutvecklingen har på senare år gått från singel-antigen till multi-valenta vacciner med flera antigener som riktar sig mot olika virulensmekanismer [242]. Evidens finns för att bakteriens toxiner är viktiga virulensfaktorer och att med ett vaccin neutralisera toxiner är en strategi som nu testas. Det har även blivit tydligt att det cell-medierade immunsvåret med T-celler spelar en viktig roll i skyddet mot stafylokocker. Det kritiska momentet är att selektera de viktigaste antigenerna som inducerar skydd och stimulerar både ett antikroppssvar och ett T-cellsvar [238,242]. Fem vaccinkandidater med olika kliniska utvärderingsvariabler befinner sig i fas I och II studier [238]. Majoriteten är rekombinanta protein-baserade multi-valenta vacciner med eller utan adjuvans. Målgrupper i studierna varierar från personer med återkommande hudinfektioner, personer med bärarskap av bakterien och patienter som undergår ryggkirurgi. Andra teknologier som mRNA- och DNA-vacciner befinner sig i preklinisk fas. Det ter sig mindre sannolikt att ett vaccin kan registreras inom de närmaste 10 åren.

Ett potentiellt framtida vaccinationsprogram i Sverige skulle kunna vara riktat till specifika riskgrupper som äldre över 65 år och till riskindivider inför vissa kirurgiska ingrepp.

Grupp A streptokocker (GAS)

Sjukdomsörda

Streptokocker grupp A (GAS; *Streptococcus pyogenes*) är en mycket vanlig bakterie som orsakar signifikant mortalitet och morbiditet. Globalt är allvarliga GAS-infektioner ansvarig för omkring 34 miljoner sjukdomsfall resulterande i mer än 10 miljoner fall med permanenta följdskador och över 500 000 dödsfall

varje år [243]. Bakterien orsakar ett brett spektrum av sjukdomar från svinkoppor, scharlakansfeber och halsfluss till allvarliga (invasiva) livshotande tillstånd med blodförgiftning (sepsis), toxiskt chocksyndrom och svåra mjukdelsinfektioner (nekrotiserande fasciit). Symtomatiska infektioner behandlas med antibiotika. Bakterien producerar flera toxiner som spelar en viktig roll i sjukdomens svårighetsgrad. Allvarliga komplikationer som reumatisk feber, njurinflammation (akut glomerulonefrit) och barnsängsfeber är ovanliga idag, men orsakar fortfarande en stor sjukdomsbörda i låginkomstländer. Invasiva GAS (iGAS) infektioner är anmälningspliktiga och antalet fall i Sverige har varierat mellan 400-600 fall per år med en topp på 800 fall 2017-2018. Incidensen har varit lägre under coronapandemin. År 2022 rapporterades 369 fall av iGAS infektioner, en siffra som i år fördubblats redan under de första sju månaderna till totalt 887 fall. Mer än 85 av fallen var barn yngre än 10 år, varav fem med fatal utgång. Liknande ökning, särskilt bland barn, av fall med iGAS har observerats i andra EU länder.

Till riskgrupper för invasiva GAS infektioner hör äldre individer, gravida kvinnor och nyfödda barn. Bakterien typas baserat på yt-proteinerna, M- och T-antigen, numera med sekvenseringsmetoder (emm-typning). GAS har många olika antigen som är involverade i virulens, men en av de viktigaste är M-proteinet som ger upphov till typspecifik immunitet. Detta protein har varit i fokus i vaccintvecklingen under 10-tals år. WHO anger att utvecklingen av ett vaccin mot GAS har hög prioritet [244].

Vaccinutveckling

Försök att utveckla ett vaccin mot GAS startade redan på 1920-talet och ett antal kandidater testades i kliniska prövningar bland annat inaktiverade helcells vacciner utan någon framgång. På 1960-talet testades ett vaccin baserat på partiellt renat M-protein som resulterade i att en andel studiedeltagare utvecklade akut reumatisk feber, vilket bromsade vaccinutvecklingen fram till 2004. Framsteg till ett säkert och effektivt vaccin har accelererat de senaste åren baserat på ökad kunskap om bakteriens genetiska uppsättning, patogenetiska mekanismer och immunmekanismer. Den stora antigena variabiliteten av olika bakteriestammar är en utmaning liksom val av vaccinantigen. Hitintills har endast två vaccinkandidater baserade på M-protein evaluerats i kliniska fas I studier [244]. Det ena, MJ8vax, innehöll en konjugerad peptid från M-proteinet och det andra, StreptAnova, innehöll peptider från M-proteinet från 30 olika GAS-typer representerande de vanligaste förekommande i EU och USA [245,246]. Båda vaccinkandidaterna var immunogena och säkra, utan evidens på att orsaka autoimmunitet. Ingen av kandidaterna täcker dock in tillräckligt med GAS stammar. För att få till ett universellt vaccin som täcker in alla GAS serotyper behöver vaccinet innehålla multipla antigenkomponenter inkluderande proteiner och konjugerade polysackarider [247,248]. Flera multi-komponent vacciner testas nu i preklinisk fas. Det är en lång väg till ett godkänt vaccin mot GAS, sannolikt minst 10-15 år.

Tänkbar vaccinationsstrategi i Sverige vore riskgrupps-baserade program t.ex. riktat till gravida kvinnor.

Clostridioides difficile

Sjukdomsbörda

Morbiditet och mortalitet i *Clostridioides difficile* (C. difficile) infektion är hög och är den ledande orsaken till vård-associerade diarrésjukdom i världen [249]. US CDC har klassificerat sjukdomen som ett folkhälsot. C. difficile är en sporbildande bakterie. Asymtomatiska bärare av bakterien förekommer. C. difficile infektion (CDI) uppkommer vanligtvis efter att en koloniserad individ behandlats med antibiotika, vilket rubbar tarmfloran med risk för C. difficile överväxt. Bakterierna bildar två enterotoxiner, toxin A och toxin B, som skadar tarmslemhinnan. CDI orsakar allt från lindriga diarrébesvär till livshotande

sjukdomstillstånd som pseudomembranös inflammation i tjocktarmen (colit), toxisk megacolon och sepsis. Riskfaktorer för CDI är lång vårdtid, hög ålder (över 65 år) och underliggande sjukdomar. Allvarliga tillstånd behandlas med antibiotika. Återfall av CDI efter behandling förekommer hos 15-20 procent av patienterna. På senare år har antibiotikaresistenta stammar spridits och associerats med en svårare sjukdomsbild.

I USA orsakar *C. difficile* 450 000 vård- och samhällsassocierade infektioner och 30 000 dödsfall varje år. I Sverige rapporterades (frivillig laboratorierapportering) 6 417 nya fall av CDI år 2021, i samma storleksordning som under de senaste åren. Antalet dödsfall orsakade av CDI har ökat successivt sedan 2000-talet. År 2014 rapporterades 68 dödsfall där CDI angavs som dödsorsak.

Vaccinutveckling

Vaccinutvecklingen mot *C. difficile* har varit fokuserad på induktion av ett toxin-neutraliserande antikroppssvar. En toxoid-baserad vaccinkandidat producerad av Sanofi som innehöll formalin-inaktiverade preparationer av toxin A och toxin B visades i fas II studier generera höga nivåer av neutraliserande antikroppar. En stor fas III studie, som inleddes 2013 fallerade dock i den primära utvärderingsvariabeln, skydd mot primär CDI. Företaget avbröt därefter allt arbete med *C. difficile* vaccin [250]. Även Valneva har en vaccinkandidat i kliniska prövningar där fas III studien skjutits upp. En tredje vaccinkandidat (Pfizer) innehållande modifierade versioner av toxin A och B med reducerad toxicitet utvärderas i en pågående randomiserad placebo-kontrollerad fas III studie inkluderande över 17 500 vuxna 50 år och äldre. Nyligen (mars 2022) rapporterades preliminära resultat som visade negativt utfall i den primära utvärderingsvariabeln (skydd mot primär CDI), men positivt utfall i sekundära variabler vad gäller sjukdomsduration och skydd mot svår CDI [251]. Företaget inväntar råd från regulatoriska myndigheter hur gå vidare. Det finns två vaccinkandidater i fas II studier, ett rekombinant 'chimeric' protein-baserat vaccin riktat mot toxin A och B och ett oralt levande vaccin innehållande en icke-toxin bildande *C. difficile* stam [250]. Forskning pågår om att addera ytterligare vaccinantigen riktad mot kolonisation och sporulering [252]. Det är oklart när ett vaccin mot CDI kan finnas tillgängligt, men minst fem år förefaller vara en rimlig tidshorisont.

Ett potentiellt framtida vaccinationsprogram i Sverige skulle kunna vara riktat till specifika riskgrupper som äldre och sköra patienter med allvarliga underliggande sjukdomar.

Vaccinutvecklingen i ett samhällsperspektiv

Kategorier av nya vacciner

En slutsats av genomgången av nya eller kommande vacciner är att sjukdomarna som avses att förebyggas inte i Sverige är svåra barn- och folksjukdomar med hög frekvens som de som inkluderats i det nuvarande nationella barnvaccinationsprogrammet tex polio, difteri och mässling. Utmärkande för de nya vaccinerna är att de motverkar sjukdomar som endera är svåra sjukdomar med få fall eller sjukdomar som sällan är svåra men som drabbar många. Sjukdomarna kan dock vara särskilt allvarliga i speciella riskgrupper såsom äldre över 65 år och, de med underliggande sjukdomar, nyfödda barn och individer med nedsatt immunförsvar. Det är dock värt att notera att på global basis avser majoriteten av de redovisade nya vaccinerna att skydda mot sjukdomar som har en stor sjukdomsbörda och hög allvarlighetsgrad i låginkomstländer.

För att underlätta en närmare analys av nya vacciners betydelse från ett svenskt samhällsperspektiv kan det vara meningsfullt att kategorisera dem på olika sätt. En första sådan indelning kan göras i kategorierna:

1. förbättrade eller breddade varianter av tidigare använda vacciner och vacciner som ersätter äldre typer av vaccin
2. vacciner mot infektionssjukdomar som hittills inte kunnat förebyggas med vaccination

I den första kategorin finns vacciner med bredare spektrum än tidigare vaccintyper t.ex. konjugerade vacciner mot invasiva pneumokockinfektioner som skyddar mot fler typer av smittämnet än tidigare 10- och 13-valenta vacciner. I barnvaccinationsprogrammet kommer ett pneumokockvaccin som innehåller 15 serotyper att ersätta tidigare vaccin. För äldre och vuxna personer över 18 år i vissa högriskgrupper rekommenderas ett nytt konjugatvaccin som innehåller 20 pneumokock-serotyper. Vidareutveckling av konjugerade vacciner pågår med de som inkluderar 21 och 24 serotyper [34-37]. Dessa vacciner kommer på sikt att ersätta det okonjugerade 23-valenta pneumokockvaccinet som används idag. Även universalvacciner med mål att skydda mot alla pneumokocker oavsett typ, baserade på konserverade proteiner, är i tidig utveckling [253]. På motsvarande sätt har ett HPV-vaccin med nio typer ersatt ett tidigare innehållande fyra typer. För covid-19 har ett bivalent mRNA-vaccin inkluderande originalstammen och omikron-varianter introducerats som påfyllnadsdos i stället för det monovalenta ursprungsvaccinet. Nya monovalenta covid-19 vaccin anpassade till cirkulerande varianter (XBB.1.5) är under utvärdering inför hösten 2023. En färdplan (*roadmap*) för forskning och utveckling av nästa generations coronavacciner har utarbetats av ett forum med över 50 internationella experter. Målet är att utveckla vacciner som ger mer långvarigt och bredare skydd mot alla SARS-CoV-2 varianter (*variant-proof SARS-CoV-2 vaccines*) och i förlängningen ett universellt vaccin som täcker in alla coronavirustyper (pan-coronavirusvaccin) [254]. Ett nytt hepatit B vaccin som innehåller tre antigener istället för ett antigen har godkänts av EMA för vuxna personer, men har ännu inte bedömts för hur användningen ska utformas i Sverige [67]. Ett nytt och effektivare tuberkulosvaccin förväntas också i framtiden [255,256]. Förstärkta vacciner mot influensa och de producerade med nya tekniker har godkänts, såsom högdos-vacciner och adjuvanterade vaccin för äldre samt vaccin framställda i cellkultur och med rekombinant DNA teknik. Försök att utveckla ett universellt influensavaccin, som täcker in flera typer av influensa och ger mer varaktig immunitet har pågått under många år, men ännu inte rönt tydlig framgång [257].

En annan strategi är kombinationsvacciner som innehåller antigener mot flera sjukdomar i samma vaccindos. Exempel på godkända vacciner är vaccinet mot mässling-påssjuka-röda hund (MPR) som kombinerats med vaccin mot vattkoppor (MPRV) och konjugerade meningokockvaccin som inkluderar fyra bakteriegrupper A, C, W och Y. Ett nytt kombinerat meningokockvaccin som även inkluderar grupp B (fem-valent) är under bedömning av regulatoriska myndigheter [94]. Andra kombinationer som studeras eller övervägs är kombinationsvaccin mot influensa och covid-19, influensa och RSV (och covid-19), RSV och metapneumovirus, parainfluensa typ 3 och metapneumovirus, samt rotavirus i kombination med norovirus.

I den andra kategorin ingår stora infektionssjukdomar där mångårig vaccinutveckling hittills inte varit framgångsrik, men där innovativa tekniker och design nu appliceras för att framställa effektiva vacciner. Det gäller vacciner mot hiv, hepatit C, herpes simplex, GAS, klamydia och gonokocker. Vacciner i denna kategori kan förväntas bli aktuella först på längre sikt.

En potentiell tidshorisont för introduktion av dessa olika kategorier av vacciner på svenska marknaden presenteras i Tabell 3. Det är dock svårt att bedöma när ett vaccin i utveckling kan komma att registreras för försäljning på marknaden i EU/Sverige. Det är beroende av utfall av pågående kliniska prövningar, om något stort forskningsgenombrott inträffar i en nära framtid eller om nya teknologier börjar appliceras. Bedömningen för den närmaste tiden är däremot relativt säker med nya RSV-vacciner och multi-valenta konjugerade pneumokockvacciner i täten. RSV vaccin för äldre och gravida kvinnor har nyligen blivit godkända i EU, men ännu finns inga riktlinjer för användning i Sverige. Tabellen avser att ge en antydning om vilka vacciner som kan bli aktuella att ta ställning till i Sverige i olika tidsperspektiv. Till detta kommer pågående utredning om vaccination mot vattkoppor/ bältros och TBE ska inkluderas i nationella program.

Tabell 3 Nyligen introducerade eller godkända vacciner samt bedömning av tidshorisont för vacciner under utveckling av relevans för svenska förhållanden

Nyligen introducerade eller godkända vacciner	Tänkbar introduktion på kort sikt (1–5 år)	Tänkbar introduktion på längre sikt 5-10 år)	Tänkbar introduktion på mycket lång sikt
Virus			
Rotavirus*		Norovirus	Hiv
HPV 9 typer*		CMV	Hepatit C
Covid-19 vaccin bivalent**	Uppdaterat mono-valent covid-19 vaccin	Breddat coronavaccin (pan-coronavaccin)	EBV
Smittkoppsvaccin (MVA) mot mpox (apkoppor)**			Herpes simplex
Bältros subenhetsvaccin			
Influensavaccin högdos		Universellt influensavaccin	
MPRV (kombination MPR och varicella)			
Hepatit B (3-antigen)			
RSV vaccin (äldre och gravida)			
Bakterier			
Pneumokock 20 serotyper* (vuxna)	Pneumokock 20 serotyper (barn)	Nytt tuberkulosvaccin	Pneumokockprotein vaccin
Pneumokock 15 serotyper*	Pneumokock 21–24 serotyper	Stafylokoccus aureus	GAS (Grupp A streptokocker)
Meningokock grupp B**	Meningokock grupp A,B,C,W,Y	Gonokocker	Klamydia
	GBS (Grupp B Strepto-kocker) (gravida)	Clostridioides difficile	
	Borrelia		

* Ingår i nationella vaccinationsprogrammet.

** Ingår i Folkhälsomyndighetens rekommendationer.

Ett annat sätt att indela nya och kommande vaccinprodukter är:

1. Vacciner mot inhemska mindre svåra infektioner med hög frekvens.
2. Vacciner mot inhemska svåra sjukdomar med låg frekvens.
3. Vacciner mot sjukdomar som utgör allvarliga folkhälsoproblem i mellan- och låginkomstländer och som i utvalda fall kan fungera som resevacciner i Sverige.

Det är viktigt att påpeka att denna indelning är grov och att gränssfall finns. Syftet med redovisningen är inte att i detalj analysera vaccinerens samhällsnytta utan att skapa en struktur som kan vara ändamålsenlig då behovet av åtgärder i anledning av vaccinutvecklingen analyseras.

I den första gruppen finns vacciner mot i Sverige vanligt förekommande infektioner som i regel är självläkande, men i ovanliga fall leder till allvarlig sjukdom. Hit kan räknas vaccin mot vattkoppor, bältros,

norovirus, gonokocker och klamydia. En riskgrupp är patienter med nedsatt immunförsvar där dessa sjukdomar kan ha ett svårare förlopp.

I den andra gruppen finns vacciner mot mer ovanliga sjukdomar som kan leda till svår sjukdom med allvarliga och bestående komplikationer och en förhållandevis stor risk för dödlig utgång. Infektionerna i denna grupp kan också vara av en typ som kan drabba särskilda riskgrupper hårt t.ex. spädbarn och patienter med nedsatt immunförsvar. Exempel på vacciner i denna grupp är vaccin mot invasiv meningokocksjukdom, invasiv pneumokocksjukdom, invasiva grupp A streptokocker, C. difficile, hiv, CMV, RSV och tuberkulos. I denna kategori bör nämnas en viktig målgrupp för vacciner mot CMV, GBS och RSV är gravida kvinnor där vaccination ges för att förhindra allvarlig sjukdom hos fostret, nyfödda barnet respektive spädbarnet under första levnadsåren.

I den tredje gruppen återfinns vacciner som utgör allvarliga folkhälsoproblem i andra delar av världen och som i Sverige i ovanliga fall förekommer som reserelaterade sjukdomar. Hit hör sjukdomar som ebola, malaria, denguefeber och kolera (Tabell 4a). Mot alla dessa sjukdomar finns idag vacciner godkända i EU [13,14,258-263]. Även hiv kan räknas till denna grupp, som också har stor betydelse i Sverige, men där vaccin saknas. Vissa av vaccinerna kan rekommenderas svenska resenärer vid resa till endemiska områden som t.ex. kolera.

Tabell 4a Vacciner godkända i EU mot svåra sjukdomar i andra delar av världen

EU godkända vacciner	Vaccinbeteckning	Vaccinteknologi	Indikation, vaccinschema	Övrig information
Ebola	Ervebo® (MSD) (2019)	Ebola Zaire Vaccin, vektorbaserat, replikerande vektor (vesicular stomatitis virus (VSV).	Individer >18 år. En dos.	Vacciner under utveckling mot Ebola Sudan virus.
	Zabdeno® i kombination med Mvabea® (Janssen) (2020)	Zabdeno: Ebola Zaire Vaccin (rekombinant) vektorbaserat (adenovirus typ 26). Mvabea: Ebola Zaire och andra filovirus, vektor-baserat (modifierad vaccinia Ankara (MVA)).	Individer >1 år. Heterolog vaccinregim med en dos Zabdeno följt av en andra dos Mvabea efter 8 veckor.	
Malaria	Mosquirix® (GSK) (2015)	Plasmodium falciparum och hepatit B vaccin, protein subenhetsvaccin (rekombinant, adjuvanterat).	Barn från 6 v till 17 mån ålder. Tre doser med en månads intervall + en fjärde dos 18 mån efter dos tre.	Andra generations malariavaccin R21/Matrix-M (Oxford-SII) utvärderas av WHO för godkännande.
Dengue	Dengvaxia® (Sanofi) (2018)	Dengue tetraivalent vaccin (levande, försvagat) (med gula febern vaccinvirus som backbone).	Barn och vuxna 6 till 45 år. Tre doser med 6 mån intervall.	Rek endast till dengue seropositiva personer i endemiska områden.
	Qdenga® (Takeda) (2022)	Dengue tetraivalent vaccin (levande, försvagat) (med dengue virus typ 2 som backbone).	Individer från 4 års ålder. Två doser med 3 mån intervall.	Rekommenderas oavsett dengue serostatus. Potentiellt resevaccin.
Kolera	Dukoral® (Valneva) (2004)	Vaccin mot Vibrio kolera serogrupp O1. Inaktiverat + rekombinant B-subenhet av koleratoxin (CTB). Oralt vaccin.	Individer >2 år. Två doser till individer >6 år. Tre doser till barn 2 till <6 år.	Vaccin vid resa till kolera-endemiska områden.
	Vaxchora® (Emergent, NL) (2020)	Vaccin mot Vibrio kolera serogrupp O1 (levande försvagat). Oralt vaccin.	Individer >2 år. En dos.	Kontraindicerad till personer med immunbrist.

I Tabell 4b finns exempel på vacciner mot viktiga sjukdomar som är godkända i länder utanför EU (hepatit E, enterovirus typ A71 och Salmonella typhi) [264-269]. I Tabell 4c redovisas vacciner i sen klinisk utveckling (chikungunya, zika, enterotoxinbildande E. coli och shigella) [270-277]. Det bör nämnas att ett

vaccin mot kolera (Dukoral) och vaccinkandidaten mot ETEC är svenskutvecklade. ETEC vaccinstudierna drivs vidare av forskargruppen i Göteborg i samarbete med Scandinavian Biopharma.

Tabell 4b Vacciner mot allvarliga sjukdomar godkända i länder utanför EU

Godkända vacciner i länder utanför EU	Vaccinbeteckning	Vaccinteknologi	Indikation, vaccinschema	Övrig information
Hepatit E	Hecolin® (Xiamen InovaxBiotech Co) (Kina) (2011)	Protein subenhet (rekombinant), VLP vaccin.	Individer 16 år till 65 år. Tre doser, med 1 mån mellan dos 1 och dos 2 följt av dos 3 efter 6 mån.	Data saknas i riskgrupper som gravida, och individer med kronisk leversjukdom.
Enterovirus typ A71 (EV-71) (Hand, foot and mouth disease, "höstblåsor")	Tre EV71 vacciner godkända i Kina (2015) (Beijing Vigoo, Sinovac, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS))	Inaktiverade helvirus vaccin.	Barn 6 till 35 mån. Ett av vaccinerna (CAMS) barn 6 till 71 mån). Två doser med 30 dag intervall.	WHO riktlinje för EV71 vaccin publicerad 2021. Flera vaccinkandidater under tidig utveckling
Salmonella typhi (tyfoidfieber)	Typhar TVC® (Bharat Biotech, Indien) Godkänd (prequalified) av WHO 2017.	Subenhetsvaccin. Tyfoid vaccin innehållande Vi-polysackarid konjugerad till tetanus toxoid.	Individer >6 mån. En dos.	Det första konjugerade tyfoid vaccinet godkänt av WHO och enda tyfoidvaccin som rekommenderas till barn <2 år.

Tabell 4c Vacciner mot allvarliga sjukdomar i länder utanför EU under klinisk utveckling

Vaccin under utveckling	Vaccinbeteckning	Vaccinteknologi	Indikation, vaccinschema	Övrig information
Chikungunya virus	Kandidatvaccin VLA1553 (Valneva) PXVX0317 (Bavarian Nordic).	Levande försvagat vaccin.	Vuxna >18 år. En dos.	Beslut om godkännande av FDA väntas i aug 2023.
Zika virus	Flertal vaccinkandidater.	Multipla vaccinteknologier har utvärderats i tidiga kliniska prövningar. Ett DNA- och ett RNA-vaccin har avancerat till fas II studier.		Primärt mål: Prevention av kongenitalt Zika syndrom. Ännu lång tid kvar till ett godkänt vaccin.
Enterotoxinbildande E. coli (ETEC)	Flertal vaccinkandidater. ETVAX/dmLT har avancerat längst (fas IIb). (Scandinavian Biopharma).	(ETVAX). Andra teknologier: Orala levande försvagade helcellsvacciner. Parenterala protein-baserade vacciner.	ETVAX Barn >6 mån 3 doser. Resenärrer 2 doser.	Mål: Prevention av diarré hos barn <5 år i låg- och mellaninkomstländer och av turistdiarré hos resenärrer. WHO troligt godkännande av ETVAX inom 5 år.
Shigella	Flertal vaccinkandidater. Ett bivalent S. sonnei/ S. flexneri glykokonjugat vaccin i fas III (Beijing ZhiFei Lvzhu)	Multipla kandidater: Glykokonjugatvaccin (O-polysackarid) (mono/multi-valenta). Oralt levande försvagat helcellsvaccin. Protein/LPS-baserade vacciner. OMV vaccin.		Målpopulation barn <5 år i låg- och mellaninkomstländer

Nya Vaccinationsstrategier

Vaccination av gravida kvinnor

Vaccination under graviditet (maternell vaccination) har vunnit insteg som en viktig strategi för att skydda moder och spädbarn mot allvarliga sjukdomar [278]. Vaccination av modern inducerar vaccin-specifika antikroppar som därefter överförs via placenta eller genom bröstmjölk till spädbarnet för att ge skydd under de första levnadsåren. Detta är en tidsperiod som barnet är oskyddat då det reguljära barnvaccinationsprogrammet startar från sex veckors till tre månaders ålder. Maternell vaccination mot

stelkramp har använts framgångsrikt av WHO sedan 1989 i ett globalt program med mål att eliminera stelkramp hos modern och det nyfödda barnet (*Maternal and Neonatal Tetanus Elimination program*, MNTE) [279]. Sedan MNTE introducerats har dödsfall i neonatal tetanus reducerats med 88 procent i världen. WHO har sedan 2005 rekommenderat influensavaccination av gravida. WHO:s rekommendationer om vaccination av gravida kvinnor har successivt utökats, 2014 med boostervaccin mot kikhosta och 2021 med mRNA-vaccin mot covid-19. Den maternella vaccinplattformen har alltmer accepterats av gravida och hälso- och sjukvårdspersonal i världen.

Vacciner som rekommenderas i riskgruppsprogram till gravida kvinnor i Sverige riktar sig mot influensa, covid-19 och kikhosta. Dessa vaccinationer syftar till att skydda både modern och barnet. Inga säkerhetsproblem har identifierats hos mor eller barn. Det finns också vaccinkandidater under utveckling som riktar sig till gravida kvinnor där det främsta målet är att skydda fostret och det nyfödda barnet och inkluderar vacciner mot respiratoriskt syncytievirus (RSV), cytomegalovirus (CMV) och grupp B streptokocker (GBS) (se avsnitt om vacciner i sen klinisk utvecklingsfas av relevans för Sverige). Ett RSV vaccin för vaccination av gravida kvinnor har nyligen godkänts i EU.

Life-course vaccination

WHO har propagerat för att vaccination mot sjukdomar som kan förhindras av vaccin ska ske genom livets alla faser, så kallad *life-course vaccination* [280]. Detta inkluderar vaccinationsprogram för vuxna i olika åldersgrupper, catch-up vaccination av tidigare ovaccinerade och regelbundna påfyllnadsdoser (t.ex. vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta) upp i högre åldrar [281]. De flesta vaccinationsprogram har hitintills fokuserat främst på tidig barndom, medan evidens stödjer en livslång strategi. Andra målgrupper än barn är tonåringar, prioriterade vuxengrupper som gravida kvinnor, hälso- och sjukvårdspersonal och äldre personer samt olika riskgrupper som riskerar allvarlig sjukdom. En del nya vacciner har blivit godkända indicerade enbart för vuxna, vilket möjliggör målinriktade vuxenprogram. Emellertid är globala policys för vuxenvaccination i nuläget varken tillräckliga eller adekvata. Ett strukturerat vaccinationsprogram för äldre personer i Sverige har diskuterats för att höja vaccinationstäckningen av de idag rekommenderade vaccinerna (covid-19, pneumokocker, influensa, difteri/tetanus booster) med eventuellt tillägg av nya vacciner (herpes zoster) och därmed skapa en mer jämlik täckning i riket.

Ett livslångt vaccinationsprogram skulle hjälpa individer att bibehålla god hälsa genom hela livet, men också vara till stor nytta för folkhälsan samt minska kostnaderna för hälso- och sjukvård. Sjukdomsberdan har under de senaste årtionden skiftat från barndomen till äldre åldrar [282]. Den ökande åldrande befolkningen i världens länder ställer stora krav på en fungerande primär- och sjukhusvård, vilket innebär stora kostnader.

På global nivå skulle ett livslångt vaccinationsprogram möjliggöra att målen med kontroll, elimination och utrotning av sjukdomar kan uppnås. EU inkluderande Sverige har åtagit sig att skydda människor i alla åldrar från alla sjukdomar som kan förhindras av vaccin och verka för ett hälsosamt åldrande (*healthy aging*) inom ramen för WHO:s program *Immunization Agenda 2030* (IA2030) [283,284].

Ett livslångt vaccinationsprogram skulle i Sverige innebära ett behov av att utveckla tydliga nationella riktlinjer och att skapa en hållbar infrastruktur för vaccination av olika åldersgrupper liknande den som finns för barn (barnvårdscentraler och elevhälsan) för att få acceptans och en hög vaccinationstäckning.

Heterologa vaccinationsregimer

En annan strategi, som har undersökts under coronapandemin och som det finns god erfarenhet av sedan tidigare, är heterolog 'prime-boost' vaccination. Det innebär att man använder olika vaccin mot covid-19 för doserna i vaccinationsschemat. Blandade regimer (kallad "mix and match"), där man vaccinerar med olika covid-19 vaccin för första och andra dosen i primärvaccinationen (heterolog primärvaccination) eller ger ett annat vaccin för tredje dosen än de som givits primärt (heterolog boostervaccination) har utvärderats. Heterologa scheman med vissa vaccinkombinationer med mRNA-vaccin, vektor-baserade eller protein-baserade vacciner har visats generera ett starkare immunsvår och skydd än motsvarande homologa scheman (samma vaccin för alla doserna) [285,286]. Att använda blandade vaccinregimer med godkända vacciner mot covid-19 rekommenderades av EMA 2021 [287]. Särskilda boostervacciner mot covid-19 har under senaste året utvecklats, som kan ges oavsett vilka vacciner som givits i tidigare vaccinschema.

Tekniska nyheter inom vaccinområdet

I det föregående har nya vacciner redovisats med utgångspunkt från smittämne eller den sjukdom vaccinet ska skydda emot. Det finns dock en betydande teknisk utveckling av hantering av vacciner, tekniker för vaccindesign och administrationsvägar. Ett stort intresse finns också för passiv immunisering med monoklonala antikroppar.

Tekniker för termostabilitet

Vacciner måste för närvarande transporteras och förvaras i en obruten kylkedja för att bevara sin effekt och kvalitet. De flesta vaccin innehåller inga konserveringsmedel. Konventionella vaccin kan i regel förvaras i kylskåp vid +2°C till +8°C under minst 6 månader. Här skiljer sig de nya mRNA-vaccinerna mot covid-19 som måste förvaras frysta vid ultra-låga temperaturer, Pfizers mRNA-vaccin vid -70°C och Modernas vid -20°C [288]. Detta utgör ett stort hinder för vaccindistributionen i världen och särskilt i länder med suboptimal infrastruktur. Frystorkning (lyofilisering) som används av industrin för att öka termostabiliteten och hållbarhetstiden för olika vacciner/läkemedel, testas nu för mRNA-vaccinerna [289]. Pfizer/BioNTech har en pågående fas III studie där immunogenicitet och säkerhet av ett frystorkat Comirnaty jämförs med originalvaccinet i vätskeform [290]. Även Moderna har en termostabil formulering för sitt covid-19 vaccin i en fas III studie. Om frystorkning visas fungera är det en enorm förbättring, vilket skulle underlätta lagring, distribution och användning av mRNA-vacciner i Sverige och världen. Andra efterföljande vaccintillverkare av mRNA-vaccin mot covid-19 har gjort olika modifieringar i formuleringen, som i vissa fall möjliggjort förvaring vid kylskåpstemperaturer [291].

En ny metod att förvara vacciner utan kyla har beskrivits av kanadensiska forskare [292]. Man kunde visa att ett levande försvagat vaccin och ett inaktiverat vaccin som blandats med två sockerarter, torkats och sedan förvarats på en film kunde återaktiveras. Det levande vaccinet behöll sin effekt under minst två månader vid +40°C och det inaktiverade vaccinet minst tre månader. Det är en relativt simpel och kostnadseffektiv plattform att skapa ett termostabil vaccin, vilket skulle underlätta vaccindistributionen i världen och genomförandet av vaccinationsprogram i låginkomstländer. Om och när denna metod kan få användning i praktiken återstår att se.

Vaccin design

Framstegen inom molekylär virologi, genteknik, molekylär och cellulär immunologi, struktur- och systembiologi, nanoteknologi och bioinformatik har gett en ny uppsättning av verktyg och nya plattformar för utveckling av nästa generations vacciner. Med dessa verktyg kan nya vaccin-immunogener (antigener) designas mot komplexa mikro-organismer där man tidigare misslyckats. Strukturell vaccinologi används idag för rationell design av antigener. De nya vaccinteknologierna har beskrivits i tidigare avsnitt. Nedan adresseras mRNA-teknologin och struktur-baserad design av proteiner som representerar stora medicinska framgångar som förebådar en helt ny generation av vacciner.

I och med den snabba vaccnutvecklingen under coronapandemin har genetiskt designade vacciner framför allt mRNA-vacciner fått ett genombrott. Att syntetiskt framställa en designad mRNA-sträng som sedan injiceras i en fettkapsel som tar sig in i kroppens celler och instruerar kroppen att tillverka vaccinet är en stor vetenskaplig framgång. Den höga effektiviteten och säkerheten av mRNA-vacciner mot covid-19 förvånade en hel värld. mRNA-teknologin innebär stora fördelar, vaccinerna är lättare att framställa och kan tas fram och skalas upp snabbare än traditionella vacciner. Därtill kan mRNA-sekvensen lätt ändras och anpassas till nya virusvarianter. Nästa generation av mRNA vaccinkandidater mot covid-19 är under utveckling, varav några är i tidig klinisk prövning, med mål att ge mer varaktig immunitet och bredare täckning mot flera coronavirustyper och virusvarianter [293]. En vidareutveckling av mRNA-teknologin med själv-förökande RNA (*self amplifying RNA*, saRNA), har nyligen prövats i en fas III studie mot covid-19 [294,295]. saRNA vaccinkandidater är under tidig utveckling mot flera andra virusjukdomar som influensa, RSV, rabies, zika, ebola och hiv, men även mot bakteriella infektioner och cancer [294]. Principen är att saRNA vaccinet även innehåller genskvenser för ett enzym (replikas) som instruerar cellen att producera flera kopior av mRNA-sekvensen i cellen och därmed ökar mängden av spike-antigenet jämfört med konventionellt mRNA-vaccin. Detta kan möjliggöra lägre dosering och potentiellt starkare immunsvar än tillgängliga mRNA-vacciner.

Framgången med mRNA-vaccinerna mot covid-19 har medfört att teknologin nu appliceras på ett flertal infektionssjukdomar både de som det tidigare varit svårt att designa vacciner mot som CMV, Epstein Barr virus (EBV), hiv och tuberkulos och de där det finns traditionella vaccin som influensa, RSV och bältros. Ännu finns begränsat med resultat från kliniska prövningar av mRNA-vaccin mot andra sjukdomar än covid-19. En svaghet med första generationens mRNA-vacciner mot covid-19 är den relativt kortvariga immuniteten, vilket gör att denna typ av vacciner inte är optimal för alla sjukdomar. Även mRNA kombinationsvacciner inkluderande flera olika respiratoriska virus i ett vaccin utvecklas av flera vaccintillverkare och testas i kliniska prövningar.

För traditionella proteinvaccin finns det också vetenskapliga framgångar t.ex. avseende RSV-vaccin. Med applikation av en struktur-baserad design fann forskare att det viktigaste vaccinantigenet, RS-virus fusionsprotein (F), existerade i två konformationer, en före och en efter fusion med cellen (pre-F och post-F), varav pre-F visades vara det mest immunogena [164,296]. Emellertid måste pre-F stabiliseras i sin formation eftersom den snabbt övergår i post-F. Efter att detta problem var löst har ett flertal RSV pre-F vacciner, protein-baserade och vektor-baserade vacciner, snabbt avancerat till fas III studier med mycket gott utfall vad gäller skyddseffekt och säkerhet. Kartläggningen av pre-F strukturen för RSV banar väg för andra vacciner där precisionsdesign av vaccinantigen baserat på strukturen av protein kan användas.

Med hel-genomsekvensering öppnades möjligheten att utveckla vacciner medelst en genom-baserad strategi. Den nya teknologin kallad *reverse vaccinology* (RV) beskrevs år 2000 och används alltmer för

utveckling av proteinvacciner. RV innebär att vaccinantigener kan identifieras baserade på patogeners genomsekvenser utan behov av att odla upp mikro-organismen [297]. Detta medför att tiden för identifiering av kandidatvacciner kan förkortas jämfört med traditionella metoder. RV innehåller fyra steg och startar med sekvensering av mikro-organismens genom, följt av analys av sekvenserna med bioinformativa tekniker, därefter uttryck av utvalda gener och resulterande proteiner som undersöks med proteomics tekniker och till slut immunologisk validering i djurmodell och människa. Det första vaccin som skapats baserat på reverse vaccinology är vaccinet mot grupp B meningokocker (Bexsero®) [92]. Tekniken appliceras i ökande utsträckning på ett flertal infektiösa sjukdomar orsakade av virus, bakterier inkluderande icke-odlingsbara mikro-organismer samt på komplexa patogener där det varit svårt att få fram vacciner.

En ny klass av proteinvaccin är de där vaccinproteinet antingen spontant ansamlas i sfäriska partiklar (så kallade nanopartiklar) eller där ett annat protein (t.ex. ferritin) tillsätts som antigenet fäster sig på och bildar sfärer. Dessa nanopartiklar liknar ett virus och genererar starka immunsvår. Ett exempel på ett nanopartikel-vaccin är Novavax covid-19 vaccin där spike-proteinet under tillverkningen spontant ansamlas i nanopartiklar. Nanopartikel-plattformen används nu för att designa olika proteinvacciner [298].

En ny teknik som etablerats är framställning av vacciner i inomhusodlade växter [299]. Teknologin involverar integration av gener som kodar för önskat protein/antigen för en specifik sjukdom i växtens arvsmassa med olika metoder. Överföringen av gener till plantan sker vanligen via transfektion med en växtbakterie som vektor och ett genetiskt modifierat växtvirus. Växten fungerar som en bioreaktor som producerar vaccinantigenet i form av virusliknande partiklar (VLP). Det första växt-baserade vaccinet som godkänts av regulatoriska myndigheter (Kanada, 2022) är ett covid-19 vaccin (Covifenz®, Medicago, GSK) [300,301]. Vaccinet är framställt i en släkting till tobaksplanta (*Nicotiana benthamiana*). Flera liknande vacciner är under utveckling och ett växt-baserat influensavaccin har avancerat till en fas III studie. Teknologin bedöms som mycket lovande för framtiden, men innehåller även en del utmaningar.

Adjuvanssystem

Adjuvans är ett ämne som tillsätts vacciner för att öka eller modulera immunsvaren medierade av B- och T-celler. Den immunstärkande effekten kan handla om att accelerera, förlänga eller bredda de antigen-specifika immunsvaren av ett vaccin. Till detta kommer att adjuvans kan minska antigenmängden per dos och behovet av påfyllnadsdoser. Aluminiumsalter introducerades på 1920-talet och var under de följande 70 åren det enda adjuvans som var godkänt för humant bruk. Det ingår i flera av våra barnvacciner. Adjuvans har blivit ett hett forskningsområde då immunsvaren kan skräddarsys utifrån vilken effekt man vill uppnå. Aktivering av det medfödda immunsystemet har rönt stort intresse. Många nya immunstimulerande ämnen testas i kliniska prövningar. Säkerheten är viktig att utvärdera för att utesluta att ett adjuvans triggat igång oönskade immunmedierade sjukdomstillstånd eller orsakar allvarliga biverkningar. Sedan 1990-talet har flera nya adjuvanssystem utvecklats, varav fem är inkluderade i godkända vacciner [302]. Ett antal baseras på olika former av vatten-olja-emulsioner i pandemi-/influensavaccin (t.ex. Flud tetra®) [79], men också på lipopolysackarid i ett HPV vaccin (Cervarix®) [303], liposom i kombination med saponiner i ett bältrovaccin (Shingrix®) [145] och en oligonukleotid i ett hepatit B vaccin (Hepilisav B®) [66]. Ett nytt svensktutvecklat adjuvans, Matrix M, ingår i Novavax covid-19 vaccin (Nuvaxovid®), vilket godkändes 2022 [43]. Den exakta mekanismen hur de olika adjuvanssystemen stimulerar immunsvaren är inte helt kända, men börjar klarläggas. Det faktum att det nya bältrovaccinet

Shingrix tack vare sitt adjuvans kunde övervinna det åldrande immunsystemet och inducera lika hög skyddseffekt hos unga som äldre personer är en stor framgång. Adjuvans är idag en essentiell del i vaccintvecklingen. I framtiden kan vaccin via ett adjuvans anpassas till olika målgrupper med suboptimala immunsvår t.ex. äldre personer och olika grupper med nedsatt immunförsvar. Ett annat aktuellt forskningsområde rör utveckling av nya adjuvans till intranasala vacciner som förstärker det lokala immunsvaret i slemhinnor.

Nya administrationsvägar

Ett annat sätt att leverera vaccin än via injektion har ådragit sig stort intresse bland forskare och vaccintillverkare. Att kunna administrera vaccin via munnen, näsan eller via huden med ett plåster ger många fördelar och skulle kunna öka vaccinationstäckningen samt främja genomförandet av vaccinationsprogram i världen. Det finns idag två godkända orala vacciner (rotavirus och kolera) och ett godkänt intranasalt levande försvagat vaccin för barn (influensa) i EU. Det fanns ett inaktiverat influensavaccin som gavs med en mikronålsteknik, men som nyligen dragits tillbaka av tillverkaren (Sanofi) på grund av låg försäljning.

Intranasal administration av vaccin, antingen som spray eller näsdroppar, är attraktivt och av intresse för respiratoriska smittämnen som covid-19, influensa, RSV, pneumokocker och kikhosta [304]. Nasala vacciner stimulerar lokala immunsvår (sekretoriska IgA antikroppar) i nässlemhinnan och kan förhindra smittämnets själva inträde i kroppen och därmed blockera smittspridningen. De vacciner som administreras via injektion inducerar ett starkt systemiskt immunsvår i kroppen, men genererar ett ineffektivt svar på slemhinnor. Det illustreras av tillgängliga injicerbara covid-19 vacciner, som visats ge ett gott skydd mot allvarlig sjukdom, men som inte förhindrat smittspridningen. Fem intranasala vacciner mot covid-19 har godkänts i länder utanför EU och USA, men inga data på effekt och säkerhet har publicerats [305]. Ytterligare 16 kandidater är i klinisk utveckling och flera kliniska fas I/II studier av intranasala covid-19 vacciner pågår, både för primärvaccination och som boostervaccin till injicerbara vacciner. Resultat från en fas I studie har publicerats [306]. För nasala covid-19 vacciner är de mest använda vacciplattformarna virala vektorer och protein subenhetsvacciner, men frågan är om dessa vaccintyper är tillräckligt immunogena. Ett intranasalt adenovirus-vektorvaccin, en vidareutveckling av Astra Zenecas parenterala covid-19 vaccin (Vaxzevria®), testades i en fas I studie, men gav suboptimala mukosala och systemiska immunsvår varför fortsatt utveckling avbröts [307]. Erfarenhet från tidigare studier tyder på att det krävs levande försvagade vacciner eller potenta adjuvans för att inducera ett robust lokalt immunsvår. Orala vaccinkandidater mot covid-19 och influensa baserade på vektorvacciner eller ny mRNA-teknologi har också testats i tidiga kliniska studier med lovande resultat [308]. Data från pågående prövningar måste inväntas innan någon tidshorisont för ett godkännande av nasala och orala vacciner mot covid-19 kan ges.

Kliniska studier av intranasala vaccinkandidater för ett flertal andra smittämnen som RSV och kikhosta pågår [309,310]. Det vaccin mot kikhosta som avancerat längst är BPZEI, där fas I studier utförts i Sverige. Vaccinet som ges direkt i näsan är baserat på en levande muterad försvagad stam av kikhostebakterien *Bordetella pertussis*. Nyligen redovisades data från en randomiserad placebo-kontrollerad fas IIb studie som visade att BPZEI var säkert och inducerade lokal immunitet i näsan och ett brett, robust antikroppssvar i serum. Vaccinet har potential att förhindra *B. pertussis* infektioner och blockera transmission [311]. Resultaten behöver konfirmeras i en fas III studie.

Huden är en immunaktiv plats med ett stort antal antigen-presenterande celler (dendritiska celler) och lämpar sig väl för vaccinadministration. Det testas med vaccinplåster (skin patches) som består av hundra till tusentals mikronålar som laddas med vaccinantigen (*microarray patches*, MAPs) och levereras genom huden till det yttersta lagret [312]. Fördelar med vaccinplåster är uppenbara: inget avfall med skarpa nålar, formuleringar som inte kräver kylförvaring, smärtfri vaccination och små förpackningar som inte behöver stort lagringsutrymme. Vaccinerna kan också själv-administreras utan behov av vårdpersonal. Utvecklingen av denna vaccintechnologi har pågått i över 20 år, men det är få MAP-kandidater som nått klinisk fas. MAPs mot flera olika virusjukdomar (även covid-19) testas i nuläget i prekliniska studier. I ett par jämförande fas I studier av ett inaktiverat influensavaccin givet antingen intramuskulärt eller med MAP-plåster visades att båda administrationsvägarna genererade jämförbara immunsvar [313]. WHO och dess organisationer har identifierat MAPs för mässlingvaccination som en högt prioriterad produkt och inrättat ett specifikt center för att accelerera utvecklingen [314]. Fas I/II studier av mässling-rubella MAPs pågår i Ghana och Australien. Det återstår mycket arbete innan ett vaccinplåster kan finnas tillgängligt på marknaden.

Monoklonala antikroppar för profylax mot infektionssjukdomar

Monoklonala antikroppar (mAbs) riktade mot specifika antigena områden (epitoper) på ett smittämne kan ges antingen som profylax eller som behandling vid olika infektionssjukdomar [315]. Tidigare tog det över 10 år att utveckla en enda mAb, men covid-19 pandemin har visat att tiden kan kortas ner till ett år. Detta har stimulerat fältet till snabba innovationer. Ett flertal monoklonala antikroppar mot SARS-CoV-2 fick villkorade godkännanden under pandemin för behandling av mild till moderat sjukdom hos riskgrupper. Emellertid fallerade majoriteten med tiden på grund av uppdykande av nya virusvarianter som var resistenta mot mAbs. Flera nya monoklonaler är under utveckling mot covid-19. Det finns i nuläget mAbs godkända för behandling av ebola och en under granskning för behandling av malaria.

Härefter adresseras endast mAbs som ges i förebyggande syfte. mAbs fungerar inte som ett vaccin som aktivt stimulerar immunförsvaret utan utgör en passiv immunisering med laboratorietillverkade antikroppar som verkar under en begränsad tidsperiod. Effekten av mAb liknar den som induceras av vaccin dvs. att antikroppar neutraliserar smittämnet. mAbs ersätter inte vaccination utan är ett komplement. Det finns mAbs godkända i EU för profylax mot två virus, SARS-CoV-2 och RSV och mot en bakterie (*C. difficile*). Bezlotoxumab (Zinplava®, MSD), godkänd sedan 2017, är en monoklonal antikropp som binder till *C. difficile* toxin B och är indicerad för prevention av recidiverande *C. difficile* infektion hos vuxna [316].

En ny produkt är en långtidsverkande monoklonal antikropp (nirsevimab), riktad mot en epitop på RSV:s fusionsprotein, som godkändes av EMA oktober 2022 under namnet Beyfortus® (AstraZeneca/Sanofi) [317]. Sedan 1999 finns en annan mAb mot RSV F-protein godkänd för barn yngre än två år med hög risk för svår RSV sjukdom (palivizumab, Synagis®) [318]. Palivizumab ges i fem månatliga intramuskulära injektioner under RSV-säsongen för skydd mot allvarliga sjukhuskrävande RSV LRTI, medan det för nirsevimab räcker med en intramuskulär injektion på grund av den längre halveringstiden.

Indikationen för nirsevimab är prevention av sjukdom i nedre luftvägarna orsakad av RSV hos nyfödda och spädbarn under deras första RSV-säsong. Godkännandet baserades på två randomiserade placebo-kontrollerade effektstudier inkluderande prematura barn (för tidigt födda barn, gestationsålder (GA) >29 - <35 veckor) och fullgångna spädbarn (GA >35 veckor) innan deras första RSV-säsong [319,320].

Skyddseffekten mot RSV LTRI som krävde sjukhuskontakt var 70,1 procent (95% CI: 52,3-81,2) hos prematurer och 74,5 procent (95% CI: 49,6-87,1) hos spädbarn. Skyddet mot sjukhuskrävande RSV LTRI var 78,4 procent (95% CI: 51,9-81,2) respektive 62,1 procent (95% CI: -8,6-86,8). Ytterligare en fas II/III studie utvärderade säkerhet och farmakokinetik av nirsevimab i jämförelse med palivizumab hos barn med hög risk för allvarlig RSV sjukdom, som extremt för tidigt födda barn (GA <29 veckor), barn med kronisk lungsjukdom och barn med kongenital hjärtsjukdom. Skyddseffekten av nirsevimab extrapolerades till riskgrupperna baserade på data från de tidigare effektstudierna [321]. Inga säkerhetssignaler identifierades i studierna. Inga RSV-isolat innehållande resistens-associerade substitutioner påvisades i effektstudierna, men det är något som noga måste övervakas efter godkännandet. I en global studie av över 5 600 RSV fusionprotein sekvenser och över 3 600 sekvenser från NCBI Genbank insamlade under åren 1956-2021 fann man att bindningsstället för nirsevimab var mycket konserverad och att resistenta varianter var sällsynta och inte hade ökat över tid [322].

I Sverige finns ännu inga rekommendationer om användning av nirsevimab som profylax mot RSV till spädbarn. Om RSV-vaccin för gravida kvinnor blir godkänt måste övervägande göras om vilket som är den bästa strategin för passiv immunisering av spädbarn för skydd mot allvarlig RSV infektion under det första levnadsåren. Konsekvenserna av att skjuta upp RSV insjuknade till senare under andra levnadsåret och effekten på allvarlighetsgraden av sjukdomen är en viktig fråga som behöver belysas.

Förkortningar

CI	Confidence interval (konfidensintervall)
CMV	Cytomegalovirus
DNA	Deoxyribonukelinsyra
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control, EU:s smittskyddsmyndighet
EMA	European Medicines Agency, EU:s läkemedelsmyndighet
FDA	Food and Drug Administration, USA:s läkemedelsmyndighet
FoHM	Folkhälsomyndigheten
GAS	Grupp A streptokocker
GBS	Grupp B streptokocker
HPV	Humant papillomvirus
HZ	Herpes zoster (bältros)
LPN	Lipid nanopartiklar
LRTI	Lower respiratory tract infection (nedre luftvägsinfektion)
mAbs	Monoklonala antikroppar
MAPs	Microarray pathches (vaccinplåster)
MPXV	Monkey pox virus (mpox) (apkoppor)
mRNA	Messenger RNA (budbärar-RNA)
MSM	Män som har sex med män
MVA	Modified Vaccinia Ankara
PEP	Postexpositionsprofylax (behandling efter att någon blivit utsatt för smitta)
PrEP	Preexpositionsprofylax (förebyggande behandling)
PHN	Post herpetisk neuralgia
PT	Pertussistoxoid
RNA	Ribonukleinsyra
RSV	Respiratoriskt syncytievirus
TB	Tuberkulos
TBE	Tick-borne encephalitis (fästingburen hjärninflammation)
VLP	Virus-lika partiklar
US CDC	Centers for Disease Control and Prevention, USA:s motsvarighet till Folkhälsomyndigheten
WHO	World Health Organization (Världshälsoorganisationen)
VZV	Varicella zoster virus

Referenser

1. Hansson M, Nygren PÅ and Ståhl S. Design and production of recombinant subunit vaccines. *Biotech Appl Biochem* 2010;32:95-107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001870/>
2. Pardi N, Hogan M, Porter F and Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:261–279. www.nature.com/articles/nrd.2017.243.
3. FASS. Produktresumé, Comirnaty. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20210618000017&docType=6&scrollPosition=788>
4. FASS. Produktresumé, Spikevax. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20201117000028&docType=6&scrollPosition=496>
5. Wolff JA, Malone RW, Williams P et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990;247:1465-1468. <https://science.sciencemag.org/content/247/4949/1465>
6. Hobernik D and Bros M. DNA vaccines - how far from clinical use? *Int J Mol Sci* 2018;19:3605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445702>.
7. Jorritsma S, Gowans E J, Grubor-Bauk B and Wijesundara D K. Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines. *Vaccine* 2016;34:5488–5494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742218/>.
8. FASS. Produktresumé, Vaxzevria. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20200930000093&docType=6&scrollPosition=746>
9. FASS. Produktresumé, Jcovden. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20201130000081&docType=6&scrollPosition=641>
10. Ura T, Okuda K and Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines* 2014;2:624–641. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494222/.
11. Ramezani B, Haan I, Osterhaus Ab and Claassen E. Vector-based genetically modified vaccines: Exploiting Jenner’s legacy. *Vaccine* 2016;34:6436–6448. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16305102?via%3Dihub.
12. Lai C-L and Monath T. Chimeric flaviviruses: novel vaccines against dengue fever, tick-borne encephalitis, and Japanese encephalitis. *Adv Virus Res* 2003;61:469-509 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14714441/>
13. EMA. Product information, Dengvaxia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dengvaxia-epar-product-information_en.pdf
14. EMA. Product information, Qdenga. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf
15. Corey L and McElrath M. HIV vaccines: mosaic approach to virus diversity. *Nature Med* 2010;15:168-169 <https://www.nature.com/articles/nm0310-268>
16. Janssen. Janssen and Global Partners to Discontinue Phase 3 Mosaico HIV Vaccine Clinical Trial. Pressrelease, January 28, 2023. <https://www.jnj.com/janssen-and-global-partners-to-discontinue-phase-3-mosaico-hiv-vaccine-clinical-trial>

17. Folkhälsomyndigheten. Beslutsunderlag om HPV-vaccination av pojkar i det nationella vaccinationsprogrammet. Solna: Folkhälsomyndigheten 2017. Artikelnummer: 01596-2017. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/b/beslutsunderlag-om-hpv-vaccination-av-pojkar-i-det-nationella-vaccinationsprogrammet/>
18. Folkhälsomyndigheten. Barnvaccinationsprogrammet i Sverige 2022. Årsrapport. Solna: Folkhälsomyndigheten 2023. Artikelnummer: 23153. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/b/barnvaccinationsprogrammet-i-sverige-2022-arsrapport/>
19. Folkhälsomyndigheten. Pneumokockvaccination till riskgrupper – Kunskapsunderlag. Solna: Folkhälsomyndigheten 2016. Rapportnummer: 15102. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publiceratmaterial/publikationsarkiv/p/pneumokockvaccination-till-riskgrupper/>
20. Folkhälsomyndigheten. Pneumokockvaccination som särskilt vaccinationsprogram – Hälsoekonomisk utvärdering. Solna: Folkhälsomyndigheten 2016. Rapportnummer: 16018. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publiceratmaterial/publikationsarkiv/p/pneumokockvaccination-som-sarskilt-vaccinationsprogram/>
21. Folkhälsomyndigheten. Pneumokockvaccination som ett särskilt vaccinationsprogram för personer 75 år och äldre. Solna: Folkhälsomyndigheten 2021. Rapportnummer: 21101. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publiceratmaterial/publikationsarkiv/p/pneumokockvaccination-som-ett-sarskilt-vaccinationsprogram-forpersoner-75-ar-och-aldre/>
22. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om pneumokockvaccination till riskgrupper. Publicerad: 25 januari 2019. Uppdaterad: 25 november 2022. Artikelnummer: 22284. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-pneumokockvaccination-/?pub=56914>
23. FASS. Produktresumé, Apexxnar. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20210208000021&docType=6&scrollPosition=377>
24. FASS. Produktresumé, Pneumovax. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20140416000035&docType=6&scrollPosition=532>
25. Folkhälsomyndighetens föreskrifter och allmänna råd om vaccination i enlighet med det särskilda vaccinationsprogrammet för personer som ingår i riskgrupper. HSLF-FS 2022:55, ISSN 2002-1054. Artikelnummer 27122055HSLF. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/f/folkhalsomyndighetens-foreskrifter-hslf-fs-2022-55/>
26. GBD. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1191-1210. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30310-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30310-4/fulltext)
27. FASS. Produktresumé, Synflorix. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20170808000046&docType=6&scrollPosition=330>

28. FASS. Produktresumé, Prevenar 13.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20090211000016&docType=6&scrollPosition=361>
29. FASS. Produktresumé, Vaxneuvance.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20201119000026&docType=6&scrollPosition=533>.
30. Folkhelseinstituttet. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – a second update of the literature. Folkhelseinstituttet 2022.
<https://www.fhi.no/en/publ/2022/efficacy-and-effectiveness-of-pneumococcal-vaccination-in-adults---a-second/>
31. Berild JD, Winje B, Vestrheim D et al. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. *Pathogens* 2020;9(4):259.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238108/>
32. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD004977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821336/>
33. Knoll D, Bennett J, Quesada M et al. Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. *Microorganisms* 2021;9:742. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8066045/>
34. Platt H, Omole T, Cardona J et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. *Lancet Infect Dis* 2022;2:233-246. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00526-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00526-6/fulltext)
35. SK Bioscience-Sanofi announce positive results from phase II study of 21-valent pneumococcal conjugate vaccine candidate. Press release June 29, 2023.
<https://www.prnewswire.com/news-releases/sk-bioscience-sanofi-announce-positive-results-from-phase-ii-study-of-21-valent-pneumococcal-conjugate-vaccine-candidate-301867294.html>
36. Chichili G, Smulders R, Santos et al. Phase 1/2 study of a novel 24-valent pneumococcal vaccine in healthy adults aged 18 to 64 years and in older adults aged 65 years to 85 years. *Vaccine* 2022;40:4190-4198.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22007150?via%3Dihub>
37. Merck (MSD). Merck announces V116, an investigational 21-valent pneumococcal conjugate vaccine specifically designed for adults, met key immunogenicity and safety endpoints in two phase 3 trials. Press release July 27, 2023. <https://www.merck.com/news/merck-announces-v116-an-investigational-21-valent-pneumococcal-conjugate-vaccine-specifically-designed-for-adults-met-key-immunogenicity-and-safety-endpoints-in-two-phase-3-trials/>
38. Folkhälsomyndigheten: Nya rekommendationer för vaccination mot covid-19. 1 mars 2023.
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/om-vaccinerna-mot-covid-19/nya-rekommendationer-for-vaccination-mot-covid-19/#:~:text=Rekommendation%20om%20tre%>

39. Folkhälsomyndigheten. WHO: Covid-19 inte längre ett internationellt hot mot människors hälsa. Nyhet 5 maj 2023. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2023/maj/who-covid-19-inte-langre-ett-internationellt-hot-mot-manniskors-halsa/>
40. Watson OJ, Barnsley G, Toor J et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(9):1293-302. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(22\)00320-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(22)00320-6.pdf)
41. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516–527. www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3
42. WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape 2021. COVID-19 vaccine tracker and landscape (who.int). Hämtad 10 mars 2023 från: www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.
43. EMA. Product information, Nuvaxovid. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf
44. EMA. Product information, Vidprevtyn Beta. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidprevtyn-beta-epar-product-information_en.pdf
45. EMA. Product Information, Bimervax. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimervax-epar-product-information_en.pdf
46. EMA. Product information, Covid-19 vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information_en.pdf
47. EMA. Covid-19 vaccines. March 15, 2023. Hämtad från: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
48. Folkhälsomyndigheten. Skyddseffekt efter 3 och 4 doser vaccin mot covid-19 till personer 65 år och äldre - baserat på svenska data från februari till augusti 2022. Folkhälsomyndigheten 2022, artikelnummer 22232. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/ca3dd78105da4ada9e0ccb15d7ea8224/skyddseffekt-tre-fyra-doser-covid-19-65-ar.pdf>
49. Folkhälsomyndigheten. Relativ skyddseffekt efter påfyllnadsdos mot covid-19 hösten 2022 till personer 65 år och äldre - baserat på data från 15 november till 28 februari 2023. Folkhälsomyndigheten 2023, artikelnummer 23165. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/c42fb460bfd4c2ab04dfceb9c3124b8/relativ-skyddseffekt-pafyllnadsdos-covid-19-aldre.pdf>
50. EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU. News September 1, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>
51. Lin, D-Y, Xu Y, Gu Y et al. Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. *New Engl J Med* 2023;388:764-766. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36734847/>

52. Link-Gelles R, Ciesla A, Roper L et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Dose Vaccine Effectiveness in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-Related Sublineages Among Immunocompetent Adults — Increasing Community Access to Testing Program, United States, December 2022–January 2023. *MMWR* 2023;72(5):119–124.
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7205e1.htm>
53. Tan C, Chiew C, Pang D et al. Effectiveness of bivalent mRNA vaccines against medically attended symptomatic SARS-CoV-2 infection and covid-19-related hospital admission among SARS-CoV-2-naïve and previously infected individuals: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, published online August 3, 2023.
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00373-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00373-0/fulltext)
54. Johnson A, Linde L, Ali A et al. COVID-19 Incidence and Mortality Among Unvaccinated and Vaccinated Persons Aged ≥12 Years by Receipt of Bivalent Booster Doses and Time Since Vaccination — 24 U.S. Jurisdictions. October 3, 2021–December 24, 2022. *MMWR* 2023;72:145–152.
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7206a3.htm?s_cid=mm7206a3_x
55. WHO. Statement on the antigen composition of covid-19 vaccines. *News* 2023, May 18.
<https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccine>
56. EMA. EMA and ECDC statement on updating covid-19 vaccines to target new SARS-CoV-2 virus variants. *News* 2023, June 6. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-statement-updating-covid-19-vaccines-target-new-sars-cov-2-virus-variants>
57. WHO. EG.5 Initial risk evaluation. August 9, 2023. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09082023eg.5_ire_final.pdf?sfvrsn=2aa2daee
58. Dolgin E. Pan-coronavirus vaccine pipeline takes form. *Nature Reviews* 2022;21:324–326.
<https://www.nature.com/articles/d41573-022-00074-6>
59. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om vaccination mot hepatit B – Profylax med vaccin och immunoglobulin – före och efter exposition. Publicerad: 25 januari 2019. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-vaccination-mot-hepatit-b/>
60. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos. Hälsokontroll, smittspårning, behandling av latent tuberkulos och vaccination. Folkhälsomyndigheten 2022 (revidering 5). Artikelnummer: 22113. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/92e06754e3464636b1bd5132090/rekommendationer-for-preventiva-insatser-mot-tuberkulos.pdf>
61. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper. Sjunde revideringen, augusti 2022. Artikelnummer: 22201.
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/af9f68e3cb324aaf818f8e7d53132090/rekommendationer-influensavaccination-riskgrupper.pdf>
62. WHO. Fact sheet - Hepatitis B. June 24, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
63. FASS. Produktresumé, Engerix-B (20 µg).
<https://www.fass.se/LIF/product?userId=20041213000146&docType=6&scrollPosition=527>

64. FASS. Produktresumé, HBVAXPRO (10 µg).
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20010427000037&docType=6&scrollPosition=465>
65. FASS. Produktresumé, Fendrix.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20040607001813&docType=6&scrollPosition=472>
66. EMA. Product information, Heplisav B.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/heplisav-b-epar-product-information_en.pdf
67. EMA. Product information, PreHevbri. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prehevbi-epar-product-information_en.pdf
68. WHO. Global tuberculosis report 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/tb-prevention>
69. FASS. Produktresumé, BCG-vaccin AJVaccines.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20040607003046&docType=6&scrollPosition=577>
70. Srivastava S, Dey S and Mukhopadhyay S. Vaccines against tuberculosis: where are we now? *Vaccines* 2023;11:1013. <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/5/1013>
71. Saramago S, Magalhaes J and Pinheim M. Tuberculosis Vaccines: An Update of Recent and Ongoing Clinical Trials. *Appl. Sci.* 2021;11:925. <https://www.mdpi.com/2076-3417/11/19/9250>
72. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, et al. Prevention of M. tuberculosis Infection with H4: IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med* 2018;379:138–49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996082/>
73. Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V et al. Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med* 2018;379:1621–34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280651/>
74. Tait D, Hatherill M, Van Der Meeren O et al. A Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;381:2429–39.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1909953>
75. WHO. Global plan to end TB 2023–2030. <https://www.stoptb.org/global-plan-to-end-tb/global-plan-to-end-tb-2023-2030>
76. WHO. Fact sheet - Influenza (seasonal). January 12, 2023. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
77. Ngwudike C and Villalobos A. Correlation between cardiovascular protection and influenza vaccination. *Curr Cardiol Rep* 2023;25:571–76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37058200/>
78. FASS. Produktresumé, Fluenz tetra.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20121109000143&docType=6&scrollPosition=554>
79. EMA. Product information, Fluvad tetra.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluvad-tetra-epar-product-information_en.pdf

80. FASS. Produktresumé, Efluelda.
<https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20190424000015&userType=0&docType=6&scrollPosition=792>
81. EMA. Product information, Flucelvax tetra.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flucelvax-tetra-epar-product-information_en.pdf
82. EMA. Product information, Supemtek. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/supemtek-epar-product-information_en.pdf
83. Zimmerman R, Nowalk M, Dauer K et al. Vaccine effectiveness of recombinant and standard dose influenza vaccines against influenza related hospitalization using retrospective test-negative design. *Vaccine* 2023;41:5134-5140.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X23007417>
84. Folkhälsomyndigheten. Hälsoekonomisk utvärdering av pneumokockvaccination som ett särskilt vaccinationsprogram för personer 75 år och äldre. Solna: Folkhälsomyndigheten, 2021. Rapportnummer: 21100. Hämtad från:
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publiceratmaterial/publikationsarkiv/h/haloekonomisk-utvardering-av-pneumokockvaccination-som-ettsarskilt-vaccinationsprogram-for-personer-75-ar-och-aldre/>
85. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om förebyggande åtgärder mot invasiv meningokockinfektion. 2018, revidering 1, artikelnummer 04321-2017. Hämtad från:
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/941f1dd281b24e75b6e6d46d490b4d1d/rekommendationer-om-forebyggande-atgarder-mot-invasiv-meningokockinfektion.pdf>
86. WHO. Fact sheet - Meningitis. April 17, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
87. WHO. Defeating meningitis by 2030 - a global road map. June 24, 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240026407>
88. Findlow H, Borrow R. What Would be the Best Schedule for Prevention of Meningococcal Disease in All Ages? The UK Experience. *Paediatr Drugs* 2016;18(2):83-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26913860/>
89. FASS. Produktresumé, Nimenrix.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20110416000021&docType=6&scrollPosition=428>
90. FASS. Produktresumé, Menveo.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20081208000010&docType=6&scrollPosition=414>
91. PATH. Multivalent meningococcal vaccine from Serum Institute of India achieves WHO prequalification. July 12, 2023. <https://www.path.org/media-center/multivalent-meningococcal-meningitis-vaccine-from-serum-institute-of-india-achieves-who-prequalification/>
92. FASS. Produktresumé, Bexsero.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20101224000013&docType=6&scrollPosition=465>
93. FASS. Produktresumé, Trumenba.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20160426000023&docType=6&scrollPosition=449>

94. Pfizer. U.S. FDA Accepts for Review the Biologics License Application for Pfizer's Investigational Pentavalent Meningococcal Vaccine Candidate (MenABCWY) in Adolescents. Press release, December 8, 2022. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-accepts-review-biologics-license-application-pfizers>
95. Mc Millan M, Chandrakumar A, Wang et al. Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal neisseria meningitidis carriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2022;73:e609-e619. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212510/>
96. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016;388:2775–82. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31921-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31921-3/fulltext)
97. Ladhani S, Andrews N, Parikh S et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020;382:309–17. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1901229?articleTools=true>
98. Lodo L, Barbati F, Amicizia D et al. Four-component recombinant protein-based vaccine effectiveness against serogroup B meningococcal disease in Italy. *JAMA* 2023;6:e2329678. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2808493>
99. Folkhälsomyndigheten. Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag Kikhostevaccination. 2015. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/50fbdf96ae224c40b3eb560788e8b363/halsoekonomi-kikhostevaccination-15042.pdf>
100. Folkhälsomyndigheten. Att förebygga kikhosta hos spädbarn - Systematisk litteraturoversikt. 2015. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/2b47e32b0ca84bb0a7be43c1c3566047/forebygga-kikhosta-spadbarn-15033.pdf>
101. Folkhälsomyndigheten. Maternell vaccination mot kikhosta – sammanfattning av litteraturgranskning. 2019. Hämtad från: https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/9b4f12bf700f4a7d95d85a60495f1fa9/maternell-vaccination-mot-kikhosta_sammanfattning-2019.pdf
102. Folkhälsomyndigheten. Rekommendation om vaccination mot kikhosta för gravida. 2022. Artikelnummer: 22139. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendation-om-vaccination-mot-kikhosta-for-gravida/>
103. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, et al. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2017;(9):974–80. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30390-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30390-0/fulltext)
104. FASS. Produktresumé, Boostrix. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20070220000016&docType=6&scrollPosition=450>
105. FASS. Produktresumé, Triaxis. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20140723000087&docType=6&scrollPosition=782>
106. FASS. Produktresumé, DiTekiBooster. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20121228000031&docType=6&scrollPosition=542>

107. Baxter R, Bartlett J, Fireman B et al. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics* 2017;139(5):e20164091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557752/>
108. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine* 2018;36(14):1887-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501321/>
109. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):136. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-4824-3>
110. Folkhälsomyndigheten. Underlag för planering av vaccination mot apkoppor. 2022. Artikelnummer: 22191. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/bd314a181b5f4bdfac4658d9d8c329d/underlag-planering-vaccination-apkoppor.pdf>
111. Folkhälsomyndigheten. Vaccin mot apkoppor kan ges till fler. Nyhet, 25 augusti 2022. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2022/augusti/vaccin-mot-apkoppor-kan-ges-till-fler/>
112. Folkhälsomyndigheten, Rekommenderade målgrupper för vaccination/pre-expositionsprofylax med mpox-vaccin. 21 februari 2023. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommenderade-malgrupper-for-vaccinationpre-expositionsprofylax-med-mpox-vaccin/>
113. McCollum A, Shelus V, Hill A et al. Epidemiology of human Mpox-worldwide 2018-2021. *MMWR* 2023;3:68-72. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7203a4.htm?s_cid=mm7203a4_w
114. WHO. WHO Director-General declares the ongoing monkeypox outbreak a Public Health Emergency of International Concern July 23, 2022. <https://www.who.int/europe/news/item/23-07-2022-who-director-general-declares-the-ongoing-monkeypox-outbreak-a-public-health-event-of-international-concern>
115. WHO. Fifth meeting of the international health regulations (IHR) emergency committee on the multi-country outbreak of mpox (monkey pox). Statement May 11, 2023. [https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-\(mpox\)?g](https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-(mpox)?g)
116. EMA. Product information, Imvanex. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_en.pdf
117. Frey SE, Wald A, Edupuganti S, 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;33(39):5225-5234. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15008762>
118. EMA. EMA´s emergency task force advises on intradermal use of Imvanex/Jynneos against monkeypox. News release August 19, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-emergency-task-force-advises-intradermal-use-imvanex-jynneos-against-monkeypox>
119. Bertran M, Andrews N, Davison C et al. Effectiveness of one dose of MVA-BN smallpox vaccine against monkeypox in England using the case-coverage method. *Lancet Infect Dis* 2023;23:828-835. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00057-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00057-9/fulltext)

120. Sagy Y, Zucker R, Hammerman A et al. Real-world effectiveness of a single dose of mpox vaccine in males. *Nature Med* 2023;29:748-752. <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02229-3>
121. Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). Jynneos vaccine effectiveness, presentation by Chard A at the ACIP meeting February 22, 2023. ACIP February 22-24, 2023. Presentation Slides | Immunization Practices | CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-22/Mpox-04-Chard-508.pdf>
122. Morales L, Barbas del Buey J, Garcia M et al. Post-exposure vaccine effectiveness and contact management in the mpox outbreak, Madrid Spain May to August 2022. *Eurosurveillance* 2023;28:1-10 <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.24.2200883>
123. Duffy J, Marquez P, Moro P et al. Safety Monitoring of JYNNEOS Vaccine During the 2022 Mpox Outbreak — United States, May 22–October 21, 2022. *MMWR* 2023;71:1555-59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36480476/>
124. Varela F, Pinto L and Scotta M. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vacc Immunother* 2019;15:645-657. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605725/>
125. Grimheden P, Bennet R, Hjern A et al. Vattkoppor inte alltid en harmlös barnsjukdom. *Läkartidningen* 2009;106:580-582. <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/2009/02/vattkoppor-inte-alltidbren-harmlos-barnsjukdom/>
126. Widgren K, Giesecke J, Lindquist L and Tegnell A. The burden of chickenpox disease in Sweden. *BMC Infect Dis* 2016;16:666-674. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1957-5>
127. FASS. Produktresumé, Varilrix. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19941017000073&docType=6&scrollPosition=528>
128. FASS. Produktresumé, Varivax. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20040607000762&docType=6&scrollPosition=297>
129. HPRA. Summary of products characteristics, Priorix-tetra. https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/Licence_PA1077-117-003_10012020132546.pdf
130. EMA. Product information, ProQuad. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/proquad-epar-product-information_en.pdf
131. LauY-L, Vessey R, Cham I et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and Varilrix in healthy children, *Vaccine* 2002;20:2942-2949. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X02002451?via%3Dihub>
132. Pawaskar M, Siddiqui M, Takyar J et al. Relative efficacy of varicella vaccines: network meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2022;38:1772-1782. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35713564/>
133. Marin M, Marti M, Kambhampati A et al. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137(3):e20153741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908671/>
134. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M et al. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines* 2017;16(8):833-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739310/>

135. WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. WER 2014;89:265-288. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-8925-265-288>
136. Baxter R, Ray P, Tran TN et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-Year, prospective cohort study. *Pediatrics* 2013;131(5):e1389-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739310/>
137. Marin M, Seward J and Gershon A. 25 Years of Varicella Vaccination in the United States. *J Infect Dis* 2022;226 (Suppl):S375-379. https://academic.oup.com/jid/article/226/Supplement_4/S375/6764810?login=false
138. Zhou F, Leung J, Marin M et al. Health and Economic Impact of the United States Varicella Vaccination Program, 1996–2020. *J Infect Dis* 2022;226 (Suppl):S463-469. https://academic.oup.com/jid/article/226/Supplement_4/S463/6764814?login=false
139. Gershon A and Gershon M. Widespread Use of Varicella Vaccine Does Not Reduce Immunity to Zoster of Others. *J Infect Dis* 2022;225:361-363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8807174/>
140. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca A, Bricout H and Johnson R. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):170. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-170>
141. Sundström K, Weibull CE, Söderberg-Löfdal K et al. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke - a population based cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26520060/>
142. Studahl M, Petzold M and Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden - predominance in the elderly and in women – a register based study. *BMC Infect Dis* 2013;13:586. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-586>
143. Nilsson J, Cassel T and Lindquist L. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Sweden. *BMC Infect Dis* 2015;15:215. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0951-7>
144. FASS. Produktresumé, Zostavax. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20050721000128&docType=6&scrollPosition=236>
145. FASS. Produktresumé, Shingrix. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20161129000037&docType=6&scrollPosition=570>
146. Harbecke R, Cohen J and Oxman M. Herpes zoster vaccines, *J Infect Dis* 2021;224 (Suppl 4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34590136/>
147. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352(22):2271-84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930418/>
148. Morrison V, Johnson G, Schmader K et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900–909. <https://academic.oup.com/cid/article/60/6/900/496651>
149. Walker J, Andrews N, Amirthalingam G et al. Effectiveness of herpes zoster vaccination in an older United Kingdom population. *Vaccine* 2018;36:2371–2377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899761/>
150. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *New Engl J Med* 2015;372:2087–2096. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916341/>

151. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *New Engl J Med* 2016;375:1019–1032.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603800>
152. Curran D, Van Oorschot D, Matthews S et al. Long-term efficacy data for the recombinant zoster vaccine: impact on public health and cost effectiveness in Germany. *Hum Vacc Immunother* 2021;17:5296–5303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8904019/>
153. Dooling K, Guo A, Patel M et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR* 2018;3:103-108.
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6703a5.htm>
154. Siedler A, Koch J, Garbe E et al. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine. Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. *Bundesgesundheitsbl* 2019;62:352–376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848293/>
155. Izurieta H, Wu X, Forshee R et al. Recombinant zoster vaccine (Shingrix): Real-world effectiveness in the first two years post-licensure. *Clin Infect Dis* 2021;73:941-948.
<https://academic.oup.com/cid/article/73/6/941/6134290?login=false>
156. Sun Y, Kim E, Kong C et al. Effectiveness of the recombinant vaccine in adults aged 50 years and older in the United States: a claims-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2021;73:949-958.
<https://academic.oup.com/cid/article/73/6/949/6134288?login=false>
157. EMA. CHMP extension of indication variation assessment report, Shingrix. July 12, 2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/shingrix-h-c-4336-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf
158. FASS. Produktresumé, Encepur, vuxen.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19981009000025>
159. FASS. Produktresumé, FSME-Immun, vuxen.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20040206000026>
160. Slunge D, Boman A and Studahl M. Burden of Tick-Borne Encephalitis, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2022;28(2):314–322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798699/>
161. WHO. Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. WHO Technical Report Series, No. 1024, Annex 2. 2019.
<https://www.who.int/publications/m/item/respiratory-syncytial-virus-vaccines-annex-2-trs-no-1024>
162. Li Y, Wang X, Blau D et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399: 2047–64.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00478-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00478-0/fulltext)
163. Savic M, Penders Y, Shi T et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Resp Viruses* 2023;17:e1303.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv>
164. McLellan J, Chen M, Joyce G et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science* 2013;340:113-117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24179220/>

165. Ngwuta J, Chen M, Modjarrad K et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med* 2015;309ra162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26468324/>
166. Mazur N, Terstappen J, Baral R et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet* 2023;23:e2-21. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00291-2/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00291-2/fulltext#)
167. PATH. RSV Vaccine and mAb Snapshot [Internet]. [updated June 2, 2023]. Hämtad från: <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>.
168. FASS. Produktresumé, Arexvy. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20220930000220>
169. PATH. A Roadmap for Advancing RSV Maternal Immunization. Seattle 8WA: PATH; 2018. <https://www.path.org/resources/roadmap-advancing-rsv-maternal-immunization/>
170. Pfizer. European commission approves Pfizer´s Abrysvo to help protect infants through maternal immunization and older adults. Press release 2023, August 25. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/european-commission-approves-pfizers-abrysvo-to-help-protect#:~:text=The%20authorization%20is%20valid%20in,24%20and%2036%20of%20ge%20station.>
171. Papi A, Ison M, Langley J et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388:595-608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36791160>
172. Melgar M, Britton A, Roper L et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States 2023. *MMWR* 2023;72:793-801. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7229a4.htm>
173. Walsh E, Marc P, Zareba A et al. Efficacy and safety of bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465-1477. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018468/>
174. Kampmann B, Madhi S, Munjal et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med* 2023;388:1451-1464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018474/>
175. Moderna Announces mRNA-1345, an Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine, Has Met Primary Efficacy Endpoints in Phase 3 Trial in Older Adults. January 17, 2023. <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2023/Moderna-Announces-mRNA-1345-an-Investigational-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Vaccine-Has-Met-Primary-Efficacy-Endpoints-in-Phase-3-Trial-in-Older-Adults/default.aspx>
176. Bavarian Nordic Completes Enrolment in Global Phase 3 Trial of RSV Vaccine Candidate for Older Adults. Press release December 20, 2021. <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/12/22/2578421/0/en/Bavarian-Nordic-Completes-Enrollment-in-Global-Phase-3-Trial-of-RSV-Vaccine-Candidate-for-Older-Adults.html>
177. Infpreg. Kunskapscentrum för infektioner under graviditet. Cytomegalovirus (CMV). (Uppdaterad: 2021-02-08). <https://www.medsinet.se/infpreg/publicInfoMore.aspx?topic=4>
178. Plotkin S and Boppana S. Vaccination against the human cytomegalovirus. *Vaccine* 2019;37:77437-7442. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622379/>

179. Lilleri D and Gerna G. Maternal immune correlates of protection from human cytomegalovirus transmission to the fetus after primary infection in pregnancy. *Rev Med Virol* 2017;27(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28008685/>
180. Plotkin S, Wang D, Oualim A et al. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. *J Infect Dis* 2021;221(suppl 1):S113-S122. https://academic.oup.com/jid/article/221/Supplement_1/S113/5781893?login=false
181. Ljungman P, Bermudez A, Logan A et al. A randomised placebo-controlled phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of ASP0113, a DNA-based CMV vaccine, in seropositive allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *EClinMed* 2021;33:100787. [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00067-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00067-5/fulltext)
182. ClinTrial.gov. A study to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of mRNA-1647 cytomegalovirus (CMV) vaccine in healthy participants 16 to 40 years of age. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05085366>.
183. WHO. Group B streptococcus vaccine: full value of vaccine assessment. Geneva World Health Organization 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037526>
184. Baker C and Kasper D. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal Group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976;294(14):753-756. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/768760/>
185. Infpreg. Kunskapscentrum för infektioner under graviditet. Grupp B streptokocker (GBS) (Uppdaterad: 2022-03-30). <https://www.medsinet.se/infpreg/publicInfoMore.aspx?topic=6>
186. Carreras-Abad C, Ramkhalawon L, Heath P et al. A Vaccine Against Group B Streptococcus: Recent Advances. *Infect Drug Resistance* 2020;13:1263-1272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196769/pdf/idr-13-1263.pdf>
187. Madhi S, Anderson A, Absalon J et al Potential for maternally administered vaccine for infant group B Streptococcus. *N Engl J Med* 2023;389: 215-227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467497/>
188. Dominguez K and Toward R. Toward the development of a protein-based group B Streptococcus vaccine. *Cell Reports Medicine* 2022;2:100536. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379122000362>
189. Absalon J, Simon S, Radley D et al. Advances towards license of a maternal vaccine for the prevention of invasive group B streptococcus disease in infants: a discussion of different approaches. *Hum Vaccine Immunother* 2022;18:2037350.
190. Le Doare K, Kampmann B, Vekemans J et al. Serocorrelates of protection against infant Group B streptococcus disease. *Lancet Infect Dis* 2019;19(5):e162-e171. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30659-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30659-5/fulltext)
191. Vekemans J, Crofts J, Baker CJ et al. The role of immune correlates of protection on the pathway to licensure, policy decision and use of Group B streptococcus vaccines for maternal immunization: considerations from World Health Organization consultations. *Vaccine* 2019;37(24):3190-3198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528168/pdf/main.pdf>
192. Gilbert P, Isbrucker R, Andrews A et al. Methodology for a correlate of protection for group B Streptococcus: Report from the Bill & Melinda Gates Foundation workshop held on 10 and 11 February 2021. *Vaccine* 2022;40:4283-4291. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22005874?via%3Dihub>

193. Center for disease control and prevention. Lyme disease. Data and surveillance. August 2022. <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html>
194. Sykes R and Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J Public Health* 2017;39:74-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966194/>
195. Nigrovic L and Thomson K. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol Infect* 2007;135:1–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870557/>
196. Pfizer and Valneva Initiate Phase 3 Study of Lyme Disease Vaccine Candidate VLA15. Press release August 8, 2022. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-valneva-initiate-phase-3-study-lyme-disease>
197. WHO. Norovirus. 2022. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/norovirus>
198. Lopman B. Global burden of norovirus and prospects for vaccine development. Center for Disease control and prevention, USA. August 2015. [development.https://www.cdc.gov/norovirus/downloads/global-burden-report.pdf](https://www.cdc.gov/norovirus/downloads/global-burden-report.pdf)
199. Tan M. Norovirus Vaccines: Current Clinical Development and Challenges. *Pathogens* 2021;10:1641. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8709042/pdf/pathogens-10-01641.pdf>
200. Sherwood J, Mendelman P, Lloyd E et al. Efficacy of an intramuscular bivalent norovirus GI.1/GII.4 virus-like particle vaccine candidate in healthy US adults. *Vaccine* 2020;38:6442–6449. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20310136>
201. Kim L, Liebowitz D, Lin K, et al. Safety and immunogenicity of an oral tablet norovirus vaccine, a phase I randomized, placebo-controlled trial. *JCI Insight* 2018;3:e121077. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997294/>
202. WHO HIV - Fact sheet. July 13, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
203. Angel C and Tomaras G. Bringing the path toward an HIV-1 vaccine into focus. *PLoS Pathog* 2020;16:e1008663. <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008663>
204. Kim J, Vasani S, Jerome H, Kim J et al. Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review. *Journal of the International AIDS Society* 2021;24(S7):e25793. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25793>
205. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand, *New Engl J Med* 2009;361:2209-2220. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0908492>
206. Gray G, Bekker L-G, Laher F et al. Vaccine Efficacy of ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120-MF59 in Adults. *N Engl J Med* 2021;384:1089-1100. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031499>
207. Janssen. J&J packs up HIV vaccine trial after failing phase 2/3 trial. January 18, 2023. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/jj-packs-hiv-vaccine-after-failing-phase-3-trial#:~:text=The%20world's%20largest%20pharma%20by,that%20the%20company%20was%20disappointed.>
208. Leggat D, Cohen K, Willis J et al. Vaccination induces HIV broadly neutralizing antibody precursors in humans. *Science* 2022;378. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.add6502>

209. WHO. Fact sheet – Hepatitis C. July 23, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c#:~:text=Key%20facts,including%20liver%20cirrhosis%20and%20cancer.>
210. Folkhälsomyndigheten. Hälsofrämjande och förebyggande arbete med hepatiter i Sverige. 2019 Artikelnummer: 19032. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/bd55953042c2430a88b4a9f47915dcd6/halsoframjande-forebyggande-arbete-hepatiter-sverige-2019.pdf>
211. Duncan J, Urbanowicz R, Tarr A et al. Hepatitis C Virus Vaccine: Challenges and Prospects. *Vaccines* 2020;8(1):90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079254/>
212. Page K, Melia M, Veenhuis R et al. Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2021;384:541-9. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023345>
213. Khan G, Fitzmaurice C, Naghavi M et al. Global and regional incidence, mortality and disability-adjusted life-years for Epstein-Barr virus-attributable malignancies, 1990–2017. *BMJ Open* 2020;10:e037505. <https://bmjopen.bmj.com/content/10/8/e037505>
214. Escalante G, Mutsunguma L, Muniraju M et al. Four Decades of Prophylactic EBV Vaccine Research: A Systematic Review and Historical Perspective. *Front Immunol* 2022;13:867918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9047024/>
215. Cui X and Snapper C. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol* 2021;12:734471. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.734471/full>
216. Sokal E, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C et al. Recombinant gp350 Vaccine for Infectious Mononucleosis: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy of an Epstein-Barr Virus Vaccine in Healthy Young Adults. *J Infect Dis* 2007;196:1749-53. <https://academic.oup.com/jid/article/196/12/1749/892441>
217. UMass Chan Medical School. Phase I clinical trial of Moderna mRNA vaccine for Epstein-Barr virus starting at UMass Chan. News, January 11, 2022. <https://www.umassmed.edu/news/news-archives/2022/01/phase-i-clinical-trial-of-moderna-mrna-vaccine-for-epstein-barr-virus-starting-at-umass-chan/>
218. Looker KJ, Magaret AS, Turner KME et al. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS ONE* 2015;10:e114989. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0114989>
219. Looker KJ, Magaret AS, May MT et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS ONE* 2015;10:e0140765. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140765>
220. Looker KJ, Magaret AS, May MT et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob Health* 2017;5:e300–9. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(16\)30362-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(16)30362-X/fulltext)
221. Gottlieb S, Giersing B, Hickling J et al. Meeting report: Initial World Health Organization consultation on herpes simplex virus (HSV) vaccine preferred product characteristics. March 2017. *Vaccine* 2019;37:7408-7418. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17314925?via%3Dihub>

222. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444179/>
223. Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med* 2012;366:34–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22216840/>
224. Krishnan R and Stuart P. Developments in Vaccination for Herpes Simplex Virus. *Front Microbiol* 2021;12:798927. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.798927/full>
225. Ike A, Onu C, Ononugbo C et al. Immune Response to Herpes Simplex Virus Infection and Vaccine Development. *Vaccines* 2020;8:302. <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/2/302>
226. WHO. Preferred product characteristics for gonococcal vaccines. ISBN: 978-92-4-003982-7. November 23, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039827>.
227. Petousis-Harris H, Paynter J et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet*. 2017;390:1603–10. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31449-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31449-6/fulltext)
228. Abara W, Bernstein K, Lewis F et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2022;7:1021-1029. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00812-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00812-4/fulltext)
229. Haese E, Thai V and Kahler C. Vaccine Candidates for the Control and Prevention of the Sexually Transmitted Disease Gonorrhoea. *Vaccines* 2021;9:804. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/7/804>
230. Clinical trials.gov. Safety and efficacy of a GSK Neisseria gonorrhoeae GMMA (NgG) investigational vaccine when administered to healthy as adults 18 to 50 years of age. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630859>
231. Whittles L, Didelot X and Peter J White. Public health impact and cost-effectiveness of gonorrhoea vaccination: an integrated transmission-dynamic health-economic modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1030–41. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900744-1>
232. WHO. WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis. World health organization 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246165/9789241549714-eng.pdf>
233. De la Maza L, Darville T and Pal S. Chlamydia vaccines: where are we and how far is there to go? *Exp Rev Vaccines* 2021;20:421-435. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8934038/>
234. Álvaro H Borges A, Follmann F and Dietrich J. Chlamydia trachomatis vaccine development – a view on the current challenges and how to move forward. *Exp Rev Vaccines* 2022;21:1555-1567. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14760584.2022.2117694?journalCode=ierv20>
235. Abraham S, Juel H, Bang P et al. Safety and immunogenicity of the chlamydia vaccine candidate CTH522 adjuvanted with CAF01 liposomes or aluminium hydroxide: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2019;10:1091-1100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416692/>

236. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022;400:2221–48.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02185-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02185-7/fulltext)
237. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:629–55.
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902724-0>
238. Clegg J, Soldaini E, McLoughlin R et al. Staphylococcus aureus Vaccine Research and Development: The Past, Present and Future, Including Novel Therapeutic Strategies. *Front Immunol* 2021;12:706306.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.705360/full>
239. Shinefield H, Black S, Fattom A et al. Use of a Staphylococcus aureus Conjugate Vaccine in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;346:491–496.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa011297>
240. Fowler V, Allen K, Moreira E et al. Effect of an investigational vaccine for preventing Staphylococcus aureus infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:1368–78. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1674236>
241. Pfizer. Independent Data Monitoring Committee Recommends Discontinuation of the Phase 2b STRIVE Clinical Trial of Staphylococcus aureus Vaccine Following Planned Interim Analysis. Press release. December 20, 2018. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/independent_data_monitoring_committee_recommends_discontinuation_of_the_phase_2b_strive_clinical_trial_of_staphylococcus_aureus_vaccine_following_planned_interim_analysis
242. Jahantigh H, Faezi S, Habibi M et al. The Candidate Antigens to Achieving an Effective Vaccine against Staphylococcus aureus. *Vaccines* 2022;10:199. <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/2/199>
243. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK et al The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685–694.
<https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS147330990570267X.pdf>
244. Vekemans J, Gouvea-Reis F, Kim J et al. The Path to Group A Streptococcus Vaccines: World Health Organization Research and Development Technology Roadmap and Preferred Product Characteristics. *Clin Infect Dis* 2019;69:977–883.
<https://academic.oup.com/cid/article/69/5/877/5280612>
245. Sekuloski S, Batzloff M, Griffin P et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a group A streptococcus vaccine candidate (MJ8VAX) in a randomized clinical trial. *PLoS One* 2018;13:e0198658.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0198658>
246. Pastural É, McNeil S, MacKinnon-Cameron D et al. Safety and immunogenicity of a 30-valent M protein-based group A streptococcal vaccine in healthy adult volunteers: a randomized, controlled phase I study. *Vaccine* 2020;38:1384–1392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843270/>
247. Castro S and Dorfmueller H. A brief review on Group A Streptococcus pathogenesis and vaccine development. *R Soc Open Sci* 2021;8:201991.
<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsos.201991>

248. Burns K, Dorfmüller H, Wren B et al. Progress towards a glycoconjugate vaccine against Group A Streptococcus. *Npj vaccines* 2023;8:48. <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00639-5>
249. Finn E, Andersson F and Madin-Warburton M. Burden of Clostridioides difficile infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis* 2021;21:456-467. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06147-y>
250. Riley T, Lyras D and Douce G. Status of vaccine research and development for Clostridium difficile. *Vaccine* 2019;37:7300-7006. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19302592?via%3Dihub>
251. Phase 3 CLOVER Trial for Pfizer's Investigational Clostridioides Difficile Vaccine Indicates Strong Potential Effect in Reducing Duration and Severity of Disease Based on Secondary Endpoints. Press release. March 1, 2022. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/phase-3-clover-trial-pfizers-investigational-clostridioides>
252. Razim A, Gorska S and Gamian A. Non-toxin-based Clostridioides difficile vaccination approaches. *Pathogens* 2023;12:335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9966970/>
253. Lagousi T, Basdeki P, Routsias J et al Novel Protein-Based Pneumococcal Vaccines: Assessing the Use of Distinct Protein Fragments Instead of Full-Length Proteins as Vaccine Antigens. *Vaccines* 2019;7(1):9. <https://www.mdpi.com/2076-393X/7/1/9>
254. Moore K, Leighton T, Ostrowsky J et al. A research and development (R&D) roadmap for broadly protective coronavirus vaccines: A pandemic preparedness strategy. *Vaccine* 2023;41:2101-2112. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X23001676>
255. Cobelens F, Suri R, Helinski M et al. Accelerating research and development of new vaccines against tuberculosis: a global roadmap. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e108-120. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00810-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00810-0/fulltext)
256. Wilson L, Gracie L, Kidy F et al. Safety and efficacy of tuberculosis vaccine candidates in low- and middle-income countries: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *BMC Infect Dis* 2023;23:120. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08092-4>
257. Wei C-J, Crank M, Shiver J et al. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* 2020;19:239-252. <https://www.nature.com/articles/s41573-019-0056-x>
258. EMA. Product information, Ervebo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ervebo-epar-product-information_en.pdf
259. EMA. Product information, Zabdeno. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zabdeno-epar-product-information_en.pdf
260. EMA. Product information, Mvabea. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvabea-epar-product-information_en.pdf
261. EMA. Product information, Mosquirix. https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-product-information/mosquirix-product-information_en.pdf
262. FASS. Produktresumé, Dukoral. <https://www.fass.se/LIF/product?userId=20220315000111&docType=6&scrollPosition=488>

263. FASS. Produktresumé, Vaxchora.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20190114000011&docType=6&scrollPosition=420>
264. World Health Organization. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015—recommendations. *Vaccine* 2016;34:304–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.05>
265. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895–902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61030-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61030-6)
266. WHO Technical report. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of enterovirus 71 vaccines (inactivated). Annex 3, TRS No 1030. 2021.
<https://www.who.int/publications/m/item/ev71-recommendations>
267. Li M-L, Shih S-R, Tolbert B et al. Enterovirus A71 Vaccines. *Vaccines* 2021;9:199.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7997495/>
268. WHO. Typhoid vaccines: WHO position paper – March 2018. *WER* 2018;93:153–172.
<https://www.who.int/publications/i/item/whio-wer9313>
269. Yousafzai M, Karim S, Qureshi S et al Effectiveness of typhoid conjugate vaccine against culture-confirmed *Salmonella enterica* serotype Typhi in an extensively drug-resistant outbreak setting of Hyderabad, Pakistan: a cohort study. *Lancet* 2021;9:e1154–62.
[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00255-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00255-2/fulltext)
270. Valneva. FDA Accepts Valneva’s Chikungunya Vaccine License Application for Priority Review. Press Release February 23, 2023.
https://valneva.com/wpcontent/uploads/2023/02/2023_02_20_VLA1553_BLA_Filing_Acceptance_PR_EN_Final.pdf
271. Schmidt C and Schnierle B. Chikungunya Vaccine Candidates: Current Landscape and Future Prospects. *Drug Design, Development and Therapy* 2022;16:3663–3673.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9580835/pdf/dddt-16-3663.pdf>
272. Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S et al. Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* published online June 12, 2023.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00641-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00641-4/fulltext)
273. Bennet S, McCarty J, Ramanathan R et al. Safety and immunogenicity of PXVX0317, an aluminium hydroxide-adjuvanted chikungunya virus-like particle vaccine: a randomised double-blind, parallel-group, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1343–1355.
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00226-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00226-2/fulltext)
274. Wang Y, Ling L, Zhang Z et al. Current Advances in Zika Vaccine Development. *Vaccines* 2022;10(11):1816. <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/11/1816>
275. Khalil I, Walker R, Porter C et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) vaccines: Priority activities to enable product development, licensure, and global access. *Vaccine* 2021;19:4266–4277. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965254/>
276. Qadri F, Akhtar M, Bhuiyan T et al. Safety and immunogenicity of the oral, inactivated, enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine ETVAX in Bangladeshi children and infants: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20:208–219. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30571-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30571-7/fulltext)
277. MacLennan CA, Grow S, Ma L et al. The Shigella Vaccines Pipeline. *Vaccines* 2022;10(9):1376. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9504713>

278. Etti M, Calvert A, Galiza E et al. Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:459-474.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8582099/pdf/main.pdf>
279. Yusuf N, Steinglass R, Gasse F et al. Sustaining Maternal and Neonatal Tetanus Elimination (MNTE) in countries that have been validated for elimination – progress and challenges. *BMC Public Health* 2022;22:691.
<https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-022-13110-2>
280. WHO. Vaccines 4 life. 2020. <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/vaccine-safety-net/vsn-members/vaccines4life>
281. Philip R, Attwellb K, Breuer T et al. Life-course immunization as a gateway to health. *Expert Review Vaccines* 2018;17:851–864.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2018.1527690>
282. Doherty T, Connolly M, Del Giudice G et al. Vaccination programs for older adults. *Eur Geriatr Med* 2018;9:289-300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29887922/>
283. WHO. Immunization Agenda 2030. <https://www.who.int/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-document-en.pdf>
284. Ali K and Pastore L. Finding the balance in life-course vaccination. *Eurohealth* 2016;22(3):29-33. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332766/Eurohealth-22-3-29-33-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
285. Cheng H, Peng Z, Si S et al. Immunogenicity and Safety of Homologous and Heterologous Prime–Boost Immunization with COVID-19 Vaccine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines* 2022;10:798. <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/5/798>
286. Deng J, Ma Y, Liu Q et al. Comparison of the Effectiveness and Safety of Heterologous Booster Doses with Homologous Booster Doses for SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(17):10752
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078466/>
287. EMA. Heterologous primary and booster COVID-19 vaccination. Evidence based regulatory considerations. EMA/349565/2021. December 13, 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations_en.pdf
288. Uddin M and Roni M. Challenges of Storage and Stability of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *Vaccines* 2021;9:1033. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/9/1033>
289. Muramatsu H, Lam K, Bajusz C et al. Lyophilization provides long-term stability for a lipid nanoparticle-formulated, nucleoside-modified mRNA vaccine. *Molecular Therapy* 2022; 30:1941-1951. [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/pdfExtended/S1525-0016\(22\)00084-3](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/pdfExtended/S1525-0016(22)00084-3)
290. Clin Trial gov. A Study to Evaluate Safety, Tolerability, & Immunogenicity of Multiple Formulations of BNT162b2 Against COVID-19 in Healthy Adults. NCT04816669. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816669?term=lyophilized+pfizer+biontech&draw=2&rank=1>
291. Cohen J. New crop of mRNA vaccines aim for accessibility. *Science* 2022;376:120-121.
<https://www.science.org/content/article/new-crop-covid-19-mrna-vaccines-could-be-easier-store-cheaper-use>

292. Leung V, Mapletoft J, Zhang A et al. Thermal Stabilization of Viral Vaccines in Low-Cost Sugar Films. *Scientific Reports* 2019;9:7631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529427/>
293. Callaway E. The next generation if coronavirus vaccines. *Nature* 2023;614:22-25. <https://www.nature.com/articles/d41586-023-00220-z>
294. Schmidt C and Schnierle B. Self-Amplifying RNA Vaccine Candidates: Alternative Platforms for mRNA Vaccine Development. *Pathogens* 2023;12:138. <https://www.mdpi.com/2076-0817/12/1/138> .
295. Arcturus Therapeutics (2022). Arcturus Announces Self-amplifying COVID-19 mRNA Vaccine Candidate ARCT-154 Meets Primary Efficacy Endpoint in Phase 3 Study. Press release. April 22, 2022. <https://ir.arcturusrx.com/news-releases/news-release-details/arcturus-announces-self-amplifying-covid-19-mrna-vaccine>
296. Graham B. The Journey to RSV Vaccines — Heraldng an Era of Structure-Based Design. *N Engl J Med* 2023;7:579-581. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2216358>
297. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol* 2000;3:445-450. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11050440/>
298. Zhao L, Setha A, Wibowo N et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine* 2014;32:327-337. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13016319>
299. Stander J, Mbewana S and Meyers A. Plant Derived Human Vaccines: Recent Developments. *BioDrugs* 2022;36:573–589. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-022-00544-8>
300. Medicago. Medicago and GSK announce the approval by Health Canada of Covifenz an adjuvanted plant based Covid-19 vaccine. Press release. February 24, 2022. <https://medicago.com/en/press-release/covifenz/>
301. Hager K, Marc G, Gobeil P et al. Efficacy and Safety of a Recombinant Plant-Based Adjuvanted Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2022;386:2084-209. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2201300?articleTools=true>
302. Pulendran B, Arunachalam P and O'Hagan D. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nature Reviews Drug Discovery* 2021;20:454–475. <https://www.nature.com/articles/s41573-021-00163-y>
303. FASS. Produktinformation, Cervarix. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20060503000024&docType=6&scrollPosition=706>
304. Walkowski W, Bassett J, Bhalla M et al. Intranasal Vaccine Delivery Technology for Respiratory Tract Disease Application with a Special Emphasis on Pneumococcal Disease. *Vaccines* 2021;9:589. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/6/589>
305. Alu A, Chen L, Tian H et al. Intranasal COVID-19 vaccines: From bench to bed. *eBioMedicine* 2022;76:103841. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8785603/>
306. Li J-X, Wu S-P, Guo X-L et al. Safety and immunogenicity of heterologous boost immunisation with an orally administered aerosolised Ad5-nCoV after two-dose priming with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chinese adults: a randomised, open-label, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:739–48. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00087-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00087-X/fulltext)

307. Madhavan M, Ritchie A, Aboagye J et al. Tolerability and immunogenicity of an intranasally-administered adenovirus-vectored Covid-19 vaccine: An open-label partially-randomised ascending dose phase I trial. *eBioMedicine* 2022;85:104298.
[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00480-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00480-7/fulltext)
308. Flitter B, Braun M and Tucker S. Drop the Needle; A Temperature Stable Oral Tablet Vaccine Is Protective against Respiratory Viral Pathogens. *Vaccines* 2022;10:593.
<https://www.mdpi.com/2076-393X/10/4/593>
309. Karron R, Luongo C, Woods S et al. Evaluation of the live-attenuated intranasal respiratory syncytial virus (RSV) vaccine RSV/6120/ANS2/1030s in RSV-seronegative young children. *J Infect Dis* 2023 jiad 281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37493269/>
310. Lucht C. The Path to New Pediatric Vaccines against Pertussis. *Vaccines* 2021;9:228.
<https://www.mdpi.com/2076-393X/9/3/228>
311. Keech C, Miller V, Rizzardi B et al (2023). Immunogenicity and safety of BPZE. An intranasal live attenuated pertussis vaccine, versus tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine: a randomized double-blind phase 2b trial. *Lancet* published online March 11, 2023.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02644-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02644-7/fulltext)
312. Badizadegan K, Goodson J, Rota P et al. The potential role of using vaccine patches to induce immunity: Platform and pathways to innovation and commercialization. *Expert Rev Vaccines* 2020;19(2):75–194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7814398/>
313. Roupheal NG, Paine M, Mosley R et al. The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2017;390:649–58.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30575-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30575-5/fulltext)
314. PATH. The PATH center of excellence for microarray patch technology. PATH, Seattle, WA 2019. <https://www.path.org/resources/path-center-excellence-microarray-patch-technology/>
315. Boonyaratankornkit J, Boeckh M and Waghmare A. Monoclonal antibodies for prophylaxis and treatment of respiratory viral infections. *Curr Opin Infect Dis* 2022;35:280-287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35849517/>
316. FASS. Produktresumé, Zinplava.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20151209000019&docType=6&scrollPosition=710>
317. EMA Product information, Beyfortus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf
318. FASS. Produktresumé, Synagis.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20131113000060&docType=6&scrollPosition=482>
319. Griffin P, Yuan Y, Takas T et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020;383:415-425.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1913556>
320. Hammitt L, Ron Dagan R, Yuan Y et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022;386:837-846.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110275>

321. Simoes E, Madhi S, Muller W et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2023;7:180-189.
[https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(22\)00321-2/fulltext?rss=yes](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(22)00321-2/fulltext?rss=yes)
322. Wikins D, Langedijk A, Lebbink R et al. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational sequencing data. *Lancet Infect Dis* 2023;23:856-866.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36940703/>



TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram på Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket och Folkhälsomyndigheten

2 (50)

Citera gärna Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets rapporter, men glöm inte att uppge källa: Rapportens namn, år och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, april, 2023
Författare: Ellen Wolff, Louise Lindström och Sonny Larsson
Diarienummer: 00264/2023

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Förord

Denna rapport är framtagen till Vaccinationsutredningen (S 2022:13). Rapporten beskriver Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) och Folkhälsomyndighetens uppdrag kring hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram.

Rapporten skickades in till utredningen (S 2022:13) i april 2023.

Agneta Karlsson
Generaldirektör, TLV

4 (50)

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	5
Termer och begrepp	7
1 Hälsöekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram.....	8
2 Hälsöekonomiska utvärderingar på Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket och Folkhälsomyndigheten.....	11
2.1 Hälsöekonomiska utvärderingar av vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten.....	11
2.1.1 Reglering av nationella vaccinationsprogram.....	11
2.1.2 Arbetsmodell för ändringar av nationella vaccinationsprogram hos Folkhälsomyndigheten.....	12
2.1.3 Genomförda hälsöekonomiska utvärderingar av nationella vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten	15
2.2 Hälsöekonomiska utvärderingar av vaccin på Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.....	30
2.2.1 Ansökningar om att ingå i förmånen	32
2.2.2 Omprövning av vaccin	38
3 Hur skiljer sig Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets och Folkhälsomyndighetens utvärderingar åt?	40
4 Diskussion	44
5 Projektgruppen	49
6 Referenser.....	50

Sammanfattning

Folkhälsomyndigheten utför hälsoekonomiska utvärderingar av vaccinationsprogram, och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) utför hälsoekonomiska utvärderingar av vacciner. Myndigheternas uppdrag skiljer sig alltså åt; Folkhälsomyndigheten utreder om sjukdomar ska omfattas av nationella vaccinationsprogram, medan TLV utreder om specifika vaccin ska ingå i läkemedelsförmånen. Enligt 16 b § förmånslagen kan ett vaccin inte ingå i förmånen om sjukdomen det ska skydda mot omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram och vaccinet är avsett för samma användningsområde och samma patientgrupp som omfattas av vaccinationsprogrammet.

Folkhälsomyndighetens utredningar görs i de flesta fall antingen på eget initiativ eller på uppdrag av regeringen, medan TLV tar emot ansökningar från läkemedelsföretag som ansöker om att deras vaccin ska ingå i läkemedelsförmånen. TLV kan också få uppdrag genom att rådet för nya terapier (NT-rådet) initierar en utredning av ett läkemedel inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget och därmed beställer hälsoekonomiska bedömningar från TLV. Folkhälsomyndighetens hälsoekonomiska utvärderingar av vaccinationsprogram är en del av ett större arbete som bland annat utreder sjukdomsburden i samhället och allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinationsprogrammet och programmets påverkan på attityder till vaccinationer generellt, vilket inte tas hänsyn till i TLV:s förmånsbeslut.

På grund av skillnader i myndigheternas uppdrag är inte TLV:s och Folkhälsomyndighetens utvärderingar alltid direkt jämförbara även om samma sjukdom har utretts. Utvärderingarna skiljer sig också åt vad gäller val av jämförelsealternativ, bedömning av svårighetsgrad, hur hänsyn tas till etiska aspekter, omprövningsmöjligheter av beslut och vilken kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) som bedöms vara rimlig för att vaccinet eller vaccinationsprogrammet ska anses vara kostnadseffektivt. Ett vaccinationsprogram strävar efter en hög täckningsgrad, medan täckningsgraden för vacciner inom förmånen beror på förskrivande läkare eller patienternas eget initiativ, vilket kan påverka utfallet av interventionen och även val av modelltyp och antaganden i modellen.

TLV tar beslut om att bevilja eller avslå ansökan om förmån baserat på resultat från den hälsoekonomiska modell som företaget har skickat in och resultaten baseras på det pris som företaget har ansökt om. Resultaten i TLV:s grundscenario kan dock skilja sig från företagets om TLV justerar antaganden i modellen. Vid hälsoekonomiska utvärderingar av nationella vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten presenteras resultat baserat på företagets pris, men det är osäkert om det är det pris som sedan kommer att betalas av regionerna efter en upphandling inom ramen för ett nationellt vaccinationsprogram. Det är snarare sannolikt att priset kommer att vara lägre. Om det är priset som driver att ett vaccinationsprogram inte anses vara kostnadseffektivt av Folkhälsomyndigheten, kan det ändå finnas andra aspekter som gör att ett vaccinationsprogram är angeläget,

6 (50)

såsom en hög svårighetsgrad av den sjukdom eller det tillstånd som vaccinet förebygger eller stor hälsoeffekt på grund av att ett vaccin ger ett mycket gott skydd. Eftersom kriteriet om kostnadseffektivitet måste vara uppfyllt för att ett nationellt vaccinationsprogram ska införas, kan det med dagens system inte införas om vaccinationsprogrammet med företagets pris inte kan bedömas vara kostnadseffektivt. Detta trots att det faktiskt betalda priset oftast är betydligt lägre vid en upphandling, vilket kan innebära att programmet skulle bedömas vara kostnadseffektivt. Ett annat förfarande skulle därmed kunna övervägas där ett lägre pris vid upphandling kan beaktas innan rekommendation ges till regeringen om ett eventuellt införande. Folkhälsomyndigheten presenterar redan idag en graf med kostnad per vunnet QALY vid olika rabattsatser av priset per dos om detta är möjligt. Den analysen skulle kunna utvecklas med ett uttalande om till exempel nödvändig rabatt på vaccinpriset för att ett program ska vara kostnadseffektivt. Givet att det priset, eller ett lägre pris, sätts i en förhandling, skulle kravet om kostnadseffektivitet vara uppnått.

Trots att det finns aspekter som särskiljer vaccin från vanliga läkemedel, är det viktigt att det görs hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram på ett liknande sätt som för andra läkemedel och hälsointerventioner. Genom att säkerställa att priset och kostnaden för ett vaccin eller ett vaccinationsprogram är rimligt i relation till de hälsoeffekter som vaccinet eller vaccinationsprogrammet ger upphov till, säkerställs också att mesta möjliga hälsa tillfaller samhället givet de resurser som finns inom hälso- och sjukvården.

Termer och begrepp

AIP – apotekens inköpspris

AUP – apotekens utförsäljningspris (apotekens inköpspris + handelsmarginalen)

Begränsad subvention – subvention för endast ett visst användningsområde eller en viss patientgrupp

Boosterdos – en påfyllnadsdos av vaccin

Catch-up vaccination – att erbjuda vaccination till de individer som inte erbjuds, eller tog, vaccin vid den rekommenderade åldern eller tidpunkten

– om en insats både leder till lägre kostnader och bättre hälsoeffekter än jämförelsealternativet

ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) – se kostnad per vunnet QALY

Generell subvention – läkemedel som är subventionerat för hela dess användningsområde

Grundscenario – utfallet av en hälsoekonomisk värdering (vunna QALY, kostnader, kostnad per vunnet QALY) baserat på de parametervärden som anses vara troligast

Kostnad per vunnet QALY – ett mått som ställer skillnaden i kostnad mellan två behandlingsalternativ i relation till skillnaden i hälsa (mätt i termer av kvalitetsjusterade levnadsår, QALY). En engelsk förkortning för detta mått är ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio.

Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) – ett mått som väger samman två dimensioner av hälsa – livskvalitet och livslängd, där 0 motsvarar död och 1 motsvarar full hälsa

Läkemedelsförmån – ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånen är subventionerat och ingår i högkostnadsskyddet, vilket begränsar hur mycket en individ behöver betala för sina läkemedel

NT-rådet – Rådet för nya terapier, en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner

1 Hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram

Hälsoekonomiska utvärderingar används för att utvärdera både enskilda vacciner och vaccinationsprogram, på liknande sätt som traditionellt har använts för läkemedel. Det finns dock en rad faktorer som särskiljer vacciner från andra läkemedel. Det främsta är att medan läkemedel oftast syftar till att behandla en patient eller patientpopulation som redan lider av en sjukdom, syftar vacciner till att förhindra eventuell framtida sjukdom. De grupper som är aktuella för behandling i form av vaccination kan vara mycket stora, så som exempelvis vid barnvaccinationsprogrammet där hela födelsekohorter utgör patientpopulationen. Vaccinationer kan också rikta sig mot mer väldefinierade riskgrupper, som antingen löper större risk för att bli sjuka eller som löper större risk för allvarlig sjukdom om de skulle bli sjuka.

På grund av att det ofta saknas kunskap kring individers individuella risker att drabbas av den sjukdom som ett vaccinationsprogram riktar sig mot är hälsoeffekter som uppstår till följd av ett vaccinationsprogram svåra att följa på individnivå. Hälsoeffekterna kan ändå vara betydande på gruppnivå eller ge upphov till stora positiva effekter i hela hälso- och sjukvården genom minskad sjukvårdsbörda.

Vacciner och vaccinationsprogram har några utmärkande egenskaper när det kommer till hälsoekonomiska utvärderingar av dem, som de till viss del också delar med andra preventiva insatser. För det första är det ofta en fördröjning i tid mellan att vaccinet ges, och därmed kostnader uppstår, och den tidpunkt då eventuell ohälsa undviks – alltså effekten av en vaccination, som exempelvis vid vaccination mot HPV. Detta är dock inte alltid fallet, som exempelvis vid vaccination mot säsongsinfluenza, där effekten i form av undviken sjukdom bör uppstå under samma säsong som vaccinet ges. För det andra minskar vaccination vid infektionssjukdomar inte bara risken för sjukdom för den individ som vaccineras, utan det ger också ett indirekt skydd till den oskyddade delen av befolkningen. Detta kallas för flockimmunitet. För att fånga effekten av flockimmunitet i hälsoekonomiska utvärderingar krävs ofta modeller med flera kohorter (1) och långa tidshorisonter. Det finns även andra effekter som kan uppstå vid vaccinationsprogram mot infektionssjukdomar om vaccinationen påverkar sjukdomens dynamik. Eftersom infektionssjukdomar smittar mellan alla delar av en population, kan vaccinationsprogram ändra på sjukdomens dynamik och smittmönster både i den vaccinerade gruppen och i resterande population (1). Exempelvis kan ”serotype replacement” uppstå vid bland annat pneumokockvaccination, vilket innebär att minskad förekomst av de bakterietyper som ingår i vaccinen leder till en ökning i samhället av förekomsten av bakterietyper som inte ingår i vaccinen (2). Även vid exempelvis vattkoppsvaccination av barn kan önskade effekter uppstå om vattkoppsvaccination skulle leda till en ökning av

¹ En grupp individer med gemensamma kännetecken, exempelvis samma födelseår.

9 (50)

bältros bland äldre som en följd av minskad exogen boosting när vattkoppor inte längre cirkulerar i samhället i samma utsträckning². Vid hälsoekonomiska utvärderingar av vaccinationsprogram bör den hälsoekonomiska modellens struktur därför bestämmas utifrån den underliggande epidemiologin och vaccinationsprogrammets förväntade inverkan på incidens (antal sjukdomsfall per år), svårighetsgrad av det tillstånd som vaccinet ska förhindra och åldersfördelningen av sjukdomsfall (1).

För att ta hänsyn till effekter som uppstår långt fram i tiden kan det vara aktuellt med längre tidshorisonter i de hälsoekonomiska utvärderingarna, exempelvis vid vaccination mot hepatit B eller HPV. I enlighet med TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar brukar både kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent årligen (3), vilket innebär att hälsoeffekter som uppstår långt in i framtiden tillskrivs relativt lägre värde än de som uppstår närmare i tid. I andra fall, såsom vid säsongsinfluensa, finns det anledning att ha kortare tidshorisonter eftersom typen av virus som cirkulerar ändras från år till år. I de fallen kommer diskonteringsräntan inte ha en stor påverkan på resultaten.

I de hälsoekonomiska modellerna som utvärderar vaccin eller vaccinationsprogram tas bland annat hänsyn till sjukdomsburden för individen och samhället och klinisk effekt, men även resursutnyttjande vid sjukdom och priset för vaccin. Resultaten från den hälsoekonomiska utvärderingen, kostnaden per vunnet QALY, innefattar allt detta (se faktaruta om hälsoekonomiska begrepp nedan). Det kan alltså vara fallet att ett vaccin har ett väldigt lågt pris, vilket skulle ge upphov till en låg budgetpåverkan, men att kostnaden per QALY ändå blir väldigt hög eftersom hälsoeffekten är liten. Det kan också vara fallet att priset för vaccinet är högt, vilket skulle ge upphov till en stor budgetpåverkan, men att kostnaden per QALY ändå blir låg på grund av att hälsoeffekten är så pass stor. Det finns alltså inte en fast relation mellan kostnaden per vunnet QALY av en intervention och interventionens budgetpåverkan.

Det finns ofta osäkerheter behäftade med hälsoekonomiska utvärderingar och därmed även om kostnaden per vunnet QALY och kostnadseffektiviteten. Osäkerheter kan uppstå från exempelvis osäkerheter om skyddseffekten av ett vaccin eller ett vaccinationsprogram och förändringar av dessa över tid. Osäkerheter kring epidemiologiska antaganden är inte något som är unikt för hälsoekonomiska utvärderingar av vacciner eller vaccinationsprogram, utan gäller även för alla läkemedel och medicinska teknologier, exempelvis när effekter som observerats under begränsade studiepopulationer extrapoleras över tid.

² Exponering för varicella zoster-virus boostar immuniteten hos individer som tidigare har haft vattkoppor. Om vattkoppsincidensen minskar i samhället, minskar därmed även den exogena boostingen, vilket skulle kunna leda till en ökning i bältrosincidensen.

Faktaruta: Hälsoekonomiska begrepp

QALY - kvalitetsjusterade levnadsår (Quality Adjusted Life Years) är ett generiskt mått som kombinerar två dimensioner av hälsa: livslängd och hälsorelaterad livskvalitet. QALY möjliggör jämförelser mellan olika terapiområden eftersom det inte är sjukdomsspecifikt, och, som namnet antyder, justerar måttet återstående livslängd för en patient för den livskvalitet som patienten har under livslängden.

QALY beräknas genom att multiplicera livslängd med livskvalitet (på en skala mellan 0 och 1). Ett år levt med perfekt hälsa motsvarar 1 QALY, medan 0 QALY motsvarar död. Detta innebär att 1 vunnen QALY från ett läkemedel kan uppnås antingen genom att livslängden förlängs när läkemedlet ges eller genom att livskvaliteten ökar vid behandling, eller bådadera. Nedan visas tre räkneexempel som alla motsvarar 1 vunnen QALY:

Exempel 1: 2 vunna levnadsår*0,5 i livskvalitetsnivå=1 QALY

Exempel 2: 5 vunna levnadsår*0,2 i livskvalitetsnivå=1 QALY

Exempel 3: 10 års livstid*0,1 ökning i livskvalitet=1 QALY

Exemplen ovan illustrerar att 1 vunnen QALY kan uppnås genom väldigt olika effekter på livskvaliteten och livslängd och att patientnyttan i form av ökad livskvalitet och förlängt liv kan variera kraftigt trots att samma QALY-effekt uppnås.

Det finns alltid osäkerheter förknippade med den skattade QALY-vinsten för ett enskilt läkemedel. Det kan bero på olika saker, till exempel hur väl validerat utfallsmåttet i de kliniska studierna är, hur väl man har skattat patienternas livskvalitet i olika stadier av sjukdomen och hur bra överlevnadsvinsten går att förutsäga från resultaten i en kortvarig klinisk studie.

ICER – inkrementell kostnadseffektivitetskvot (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), är en kvot mellan skillnaden i kostnad för en ny behandling i förhållande till jämförelsealternativet och skillnaden i antalet vunna QALY för en ny behandling jämfört med jämförelsealternativet.

ICER beräknas enligt ekvation 1 nedan, där alltså kostnaden för det nya läkemedlet eller behandlingen sätts i relation till hur stor patientnytta det ger upphov till mätt som antalet vunna QALY:

$$\text{Ekvation 1: ICER} = \frac{\text{Kostnad}_{\text{nytt}} - \text{Kostnad}_{\text{jämförelse}}}{\text{QALY}_{\text{nytt}} - \text{QALY}_{\text{jämförelse}}}$$

2 Hälsoekonomiska utvärderingar på Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket och Folkhälsomyndigheten

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) och Folkhälsomyndigheten är de två myndigheter i Sverige som gör hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram. Deras uppdrag, och vad de utreder, skiljer sig dock åt. Folkhälsomyndigheten utreder om sjukdomar ska omfattas av nationella vaccinationsprogram, medan TLV utreder om specifika vaccin ska ingå i förmånen. Folkhälsomyndighetens utredningar görs antingen på initiativ av myndigheten själv eller på uppdrag av regeringen via så kallade regeringsuppdrag (RU), medan TLV tar emot ansökningar från läkemedelsföretag som ansöker om att deras vaccin ska ingå i förmånen, eller får uppdrag genom NT-rådet. Folkhälsomyndighetens hälsoekonomiska utvärderingar är också en del av ett större arbete som även utreder bland annat sjukdomsbördan i samhället och allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och dess påverkan på attityder till vaccinationer generellt.

Det är Nämnden för läkemedelsförmåner som beslutar om ansökan om förmånsinträde bifalles eller avslås, samt om subventionen ska begränsas, för det vaccin som ansökan om förmån till TLV gäller, medan det är regeringen som tar beslut om ifall en sjukdom ska ingå i ett nationellt vaccinationsprogram baserat på beslutsunderlag från Folkhälsomyndigheten.

2.1 Hälsoekonomiska utvärderingar av vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten

2.1.1 Reglering av nationella vaccinationsprogram

Nationella vaccinationsprogram regleras sedan 2013 av smittskyddslagen (2004:168) och smittskyddsförordningen (2004:255) (4, 5). För att ett nationellt vaccinationsprogram ska kunna beslutas förutsätts att det finns ett vaccin som kan ges utan föregående diagnos av sjukdomen och som ger mer än en kortvarig immunitet mot sjukdomen i hela eller delar av befolkningen.

Det finns allmänna vaccinationsprogram som riktar sig till hela befolkningen och särskilda vaccinationsprogram som riktar sig till definierade riskgrupper. Riskgrupper är definierade grupper i befolkningen som löper en större risk att smittas av sjukdom eller att bli allvarligt sjuka vid infektion. Det finns idag ett allmänt vaccinationsprogram, det allmänna vaccinationsprogrammet för barn, vilket omfattar elva sjukdomar. Det finns ett särskilt vaccinationsprogram för personer som ingår i riskgrupper, vilket endast omfattar en sjukdom i dagsläget:

12 (50)

pneumokockinfektion³. Vaccinationer som ges inom ramen för nationella program är kostnadsfria för individen och registreras i det nationella vaccinationsregistret (NVR).

Det är regeringen som fattar beslut om vilka sjukdomar som ska omfattas av nationella vaccinationsprogram baserat på underlag och rekommendationer från Folkhälsomyndigheten. En sjukdom ska omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram om programmet kan förväntas:

- effektivt förhindra spridning i befolkningen
- vara samhällsekonomiskt kostnadseffektivt
- vara hållbart från etiska och humanitära utgångspunkter.

Folkhälsomyndigheten utarbetar föreskrifter för de nationella vaccinationsprogrammen. Föreskriften för barnvaccinationsprogrammet reglerar bland annat vilka som ska erbjudas vaccin, vilket antal doser som ska ges och med vilket intervall, medan föreskriften för det särskilda vaccinationsprogrammet för riskgrupper inte innehåller specifik information om själva vaccineringen. I det särskilda vaccinationsprogrammet för riskgrupper är det rekommendationer som kompletterar föreskriften avseende vilken typ av vaccin som bör användas vid vaccinering av olika riskgrupper.

2.1.2 Arbetsmodell för ändringar av nationella vaccinationsprogram hos Folkhälsomyndigheten

Processen hos Folkhälsomyndigheten för att ta fram underlag till förslag till ändringar av nationella vaccinationsprogram till regeringen involverar andra myndigheter, externa experter och ett öppet remissförfarande för allmänheten (6). Arbetsmodellen följer i huvudsak de principer som utarbetats av WHO för National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs) (7), men har anpassats till Folkhälsomyndighetens uppdrag och arbetsordning.

Förslag till förändringar av nationella vaccinationsprogram, antingen för ett vaccinationsprogram mot en sjukdom som inte tidigare omfattas av ett nationellt program eller att införa förändringar av ett befintligt program, kan lämnas från olika organisationer eller genereras internt. Folkhälsomyndigheten bedömer sedan om förslagen uppfyller kraven om att det för den föreslagna sjukdomen finns ett vaccin som kan ges utan föregående diagnos och som ger upphov till mer än kortvarig immunitet mot sjukdomen i hela eller delar av befolkningen. Folkhälsomyndigheten sammanställer sedan ett övergripande underlag med befintliga data om respektive sjukdom som används som underlag när referensgruppen för nationella vaccinationsprogram⁴ diskuterar de inkomna förslagen och ger förslag om hur de bör

³ Det särskilda vaccinationsprogrammet inrättades den 1 mars 2022 och trädde i kraft i december samma år.

⁴ Referensgruppen för nationella vaccinationsprogram inrättades 2016 och är ett rådgivande organ till Folkhälsomyndigheten. Referensgruppen har inget beslutsmandat och tar inte heller fram underlag eller rekommendationer, utan dess uppdrag är att stödja

13 (50)

prioriteras av Folkhälsomyndigheten. Uppdrag om att utreda om förändringar av nationella vaccinationsprogram motsvarar de uppställda kriterierna kan även komma direkt från regeringen i form av regeringsuppdrag.

När beslut om att starta en utredning har tagits av Folkhälsomyndighetens generaldirektör tillsätts en arbetsgrupp. Arbetsgruppen består av två utredare från Enheten för vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten, samt andra utredare och sakkunniga från myndigheten, såsom epidemiologer, statistiker, kommunikatörer och hälsoekonomer. Även externa experter och utredare från till exempel Läkemedelverket tillsätts av Folkhälsomyndigheten utifrån specialkompetens och sakkunskap. Arbetsgruppens uppgift är att ta fram underlag till regeringen som sedan fattar beslut.

I smittskyddsförordningen listas 13 faktorer som ska belysas vid en utredning om eventuellt inrättande av ett nationellt vaccinationsprogram:

1. sjukdomsbördan i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer
2. vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsbördan och på sjukdomens epidemiologi
3. det antal doser som bedöms krävas för att uppnå önskad effekt
4. de målgrupper som ska erbjudas vaccination
5. vaccinetets säkerhet
6. vaccinationens påverkan på verksamhet i landsting, kommuner och hos privata vårdgivare
7. vaccinetets lämplighet att kombinera med övriga vacciner i de nationella vaccinationsprogrammen
8. allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och dess påverkan på attityder till vaccinationer generellt
9. vilka andra tillgängliga, förebyggande åtgärder eller behandlingar som kan vidtas eller ges som alternativ till vaccination i ett nationellt vaccinationsprogram
10. vaccinationens samhällsekonomiska effekter och dess kostnader och intäkter för staten, kommunerna och landstingen
11. möjligheterna till uppföljning av vaccinationens effekter i de avseenden som anges i 1–10 samt statens beräknade kostnader för sådan uppföljning
12. behovet av informationsinsatser i förhållande till allmänheten och vårdgivare och kostnaden för dessa insatser
13. medicinetiska och humanitära överväganden.

Folkhälsomyndigheten i arbetet med att identifiera behov av ändringar i nationella vaccinationsprogram och även inför beslut om vilka förslag på ändringar av nationella vaccinationsprogram som bör utredas.

14 (50)

Utifrån kunskapsunderlag som har sammanställts av arbetsgruppen, och utifrån etiska bedömningar, gör arbetsgruppen en bedömning av vardera av de 13 faktorerna.

Den hälsoekonomiska utvärderingen, vilken belyses i den 10:e faktorn, sammanställs oftast i ett eget kunskapsunderlag, som vid sidan om ett större kunskapsunderlag och ett beslutsunderlag utgör de underlag som skickas till regeringen inför beslut. I den hälsoekonomiska utvärderingen och bedömningen utvecklas en epidemiologisk modell. Modellen är en matematisk simuleringsmodell som simulerar sjukdomsbördan i befolkningen med och utan ett nationellt vaccinationsprogram. I avsnitt 2.1.3 nedan redogörs för de olika typer av simuleringsmodeller som har använts i utvärderingar av nationella vaccinationsprogram. Med hjälp av insamlade data från publicerade studier och med hjälp av klinisk expertis och epidemiologer görs antaganden i den epidemiologiska modellen vad gäller exempelvis effektivitet av vaccination och vaccinationstäckning, samt sjukdomsbörda. Kostnader och hälsoeffekter läggs sedan på utfallen från den epidemiologiska modellen för att kunna utvärdera kostnadseffektiviteten av ett nationellt vaccinationsprogram. I den hälsoekonomiska utvärderingen inkluderas kostnader för stat, kommuner och regioner och utvärderingen har ett samhällsligt perspektiv där både direkta och indirekta kostnader inkluderas.

I den hälsoekonomiska utvärderingen är frågeställningen om ett vaccinationsprogram mot en smittsam sjukdom är kostnadseffektiv eller inte, jämfört med att inte vaccinera. Folkhälsomyndigheten har inte något uttalat gränsvärde för när en intervention såsom ett vaccinationsprogram anses vara kostnadseffektivt eller inte. I de hälsoekonomiska kunskapsunderlagen anges en ungefärlig budgetpåverkan under det första året efter införande av ett nytt vaccinationsprogram. Budgetpåverkan vägs dock inte in i beslutet om eventuell rekommendation om införande av ett nationellt vaccinationsprogram till regeringen.

Det är inte specifika vaccin som utreds, trots att det kan finnas olika typer av vaccin på marknaden, med olika verkningsmekanismer och olika pris från företagen. Priset som används i den hälsoekonomiska utvärderingen är det lägsta pris per dos av de tillgängliga vaccinen för den aktuella sjukdomen. I den epidemiologiska modellen antas en vaccinationseffekt av vaccinationsprogrammet utifrån publicerade studier. Vaccinationseffekten kan skilja sig åt beroende på typ av vaccin (exempelvis vid pneumokockvaccination med konjugatvaccin och polysackaridvaccin).

I arbetet med den hälsoekonomiska utvärderingen görs ingen bedömning av svårighetsgrad av den utredda sjukdomen. Folkhälsomyndigheten gör i stället en bedömning av svårighetsgrad inom ramen för utredningen av sjukdomsbördan i samhället, vilket inkluderas i den sammanvägda bedömningen. Svårighetsgrad och sjukdomsbörda bedöms utifrån manifesterad sjukdom och tar inte hänsyn till att vaccination är en preventiv åtgärd.

Den etiska bedömningen görs genom att arbetsgruppen samlas och gör en bedömning utifrån SBU:s handbok om utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården (8). Statens medicinsk-etiska råd (SMER) tillfrågas om synpunkter baserat på utredningens preliminära medicinetiska bedömning. SMER ger även ett utlåtande som presenteras i en separat rapport.

15 (50)

Kunskapsläget och bedömningarna av de 13 faktorerna sammanfattas i ett beslutsunderlag och slutligen görs en sammanvägd bedömning av om underlaget talar för eller emot införandet av ett nationellt vaccinationsprogram med hänsyn tagen till de tre kriterierna som framgår av smittskyddslagen, det vill säga om vaccination mot sjukdomen förväntas:

- effektivt förhindra spridning i befolkningen
- vara samhällsekonomiskt kostnadseffektiv
- vara hållbar från etiska och humanitära utgångspunkter.

De tre kriterierna bedöms var för sig, och om vaccinationsprogrammet förväntas uppfylla dem, rekommenderar Folkhälsomyndigheten att regeringen inför ett nationellt vaccinationsprogram, vilket framgår i beslutsunderlaget.

2.1.3 Genomförda hälsoekonomiska utvärderingar av nationella vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten

De hälsoekonomiska utvärderingar som presenteras i avsnitten nedan omfattar samtliga utvärderingar som har utförts, och avslutats, på Folkhälsomyndigheten sedan myndigheten startades 1 januari 2014 fram till mars 2023.

I samtliga hälsoekonomiska utvärderingar baseras priset för vaccination på företagens pris per dos för det billigaste av de tillgängliga vaccinen för den aktuella sjukdomen. Känslighetsanalyser har utförts med olika rabattsatser, för att underlätta för beslutsfattare vid upphandling när priserna ofta är lägre än företagens pris. Antaganden om vaccinationstäckning i modellerna har baserats på önskad uppnådd vaccinationstäckning i den avsedda populationen, eller på vaccinationstäckningen i liknande vaccinationsprogram. Om tidshorizonten har överstigit ett år har samtliga kostnader och hälsoeffekter diskonterats med tre procent årligen. Produktivetsförluster inkluderas i form av förlorat arbete vid sjukdom och känslighetsanalyser genomförs utan produktivetsförluster. Beslut om rekommendation baseras på analysen med indirekta kostnader, om det är applicerbart. Skyddseffekten av vaccin har i utvärderingarna tagits från publicerade studier och antas gälla för ett vaccinationsprogram riktat mot den aktuella populationen. Skyddseffekten kan därför variera beroende på om den aktuella populationen exempelvis är immunsupprimerade och kan antas ha ett sämre immunsvår är den generella befolkningen. Skyddseffekten kan också påverkas av säsongsvariation, som vid exempelvis säsongsinfluensa.

De hälsoekonomiska utvärderingarna tar inte hänsyn till så kallad catch-up-vaccination⁵ utan ska utreda hur kostnadseffektiviteten ser ut när ett nationellt vaccinationsprogram är infört.

I tabell 1 och 3 nedan presenteras en sammanfattning av de hälsoekonomiska utvärderingar som har genomförts under perioden 1 januari 2014 till mars 2023 på Folkhälsomyndigheten, uppdelat på det allmänna vaccinationsprogrammet för barn

⁵ Catch-up-vaccination innebär att erbjuda vaccination till de individer som inte erbjuds, eller tog, vaccin vid den rekommenderade åldern eller tidpunkten

16 (50)

och särskilt vaccinationsprogram. I tabell 2 och 4 redovisas en bedömning av svårighetsgrad och sjukdomsbörda i samhället.

Tabell 1 Sammanställning av genomförda hälsoekonomiska utvärderingar av sjukdomar inom allmänna vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten

Allmänna vaccinationsprogrammet för barn					
Sjukdom	Utvärderad population	Jämförelsealternativ	ICER (exklusive indirekta kostnader)	Slutsats från den hälsoekonomiska utvärderingen	Rekommendation från Folkhälsomyndigheten och beslut om införande
Kikhosta	Föräldrar till nyfödda	Nuvarande vaccinationsprogram	2 410 000 kr (2 470 000 kr)	Folkhälsomyndigheten uttalar sig inte om kostnadseffektiviteten	Fohm färdigställde underlag 2015. Ingen rekommendation inskickad till regeringen.
	Gravida i tredje trimestern	Nuvarande vaccinationsprogram	640 000 kr (750 000 kr)	Folkhälsomyndigheten uttalar sig inte om kostnadseffektiviteten	
	Tidigarelagd vaccination	Nuvarande vaccinationsprogram	240 000 kr (280 000 kr)	Folkhälsomyndigheten uttalar sig inte om kostnadseffektiviteten	
	Vaccination vid rätt tidpunkt	Nuvarande vaccinationsprogram	Dominant (Dominant)	Folkhälsomyndigheten uttalar sig inte om kostnadseffektiviteten	
Hepatit B	Spädbarn	Ingen vaccination	3 250 000 kr (3 380 000 kr)	Hög kostnad per vunnet QALY	Underlag inskickat 2016. Beslut av regeringen att lämna Socialstyrelsen beslut utan åtgärd på basis av den uppdaterade hälsoekonomiska analysen från Fohm (2017).
Rotavirus	Spädbarn	Ingen vaccination	Dominant (580 000 kr)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2017). Infördes i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn i september 2019.

17 (50)

HPV	Pojkar i årskurs 5–6	Vaccination av endast flickor i årskurs 5–6	2016: 380 000 kr 2016: (400 000 kr) 2019: 620 000 kr 2019: (640 000 kr)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2017 samt 2019). Infördes i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn i augusti 2020.
-----	----------------------	---	--	-------------------	--

Tabell 2 Sammanställning av sjukdomsbörda för sjukdomar utvärderade inom allmänna vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten

Sjukdom	Utvärderad population	Sjukdomsbörda
Kikhosta	Föräldrar till nyfödda	Sedan vaccination mot kikhosta återinfördes i Sverige har antalet anmälda fall minskat kraftigt. Det finns dock en kvarstående sjukdomsbörda bland spädbarn som ännu inte hunnit få ett fullgott vaccinskydd mot sjukdomen.
	Gravida i tredje trimestern	
	Tidigarelagd vaccination	
	Vaccination vid rätt tidpunkt	
Hepatit B	Spädbarn	Beslutsunderlag saknas.
Rotavirus	Spädbarn	Folkhälsomyndigheten bedömer att rotavirusinfektion utgör en stor sjukdomsbörda i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer.
HPV	Pojkar i årskurs 5–6	Folkhälsomyndigheten bedömer att det finns en stor sjukdomsbörda av HPV-relaterad cancer bland både kvinnor och män.

18 (50)

Tabell 3 Sammanställning av genomförda hälsoekonomiska utvärderingar av sjukdomar inom särskilda vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten

Särskilt vaccinationsprogram					
Sjukdom	Utvärderad population	Jämförelsealternativ	ICER (exklusive indirekta kostnader)	Slutsats från den hälsoekonomiska utvärderingen	Inskick till regeringen och beslut
Hepatit B	Personer som injicerar droger	Ingen vaccination	Dominant (Dominant)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.
	Personer med kronisk hepatit C	Ingen vaccination	Dominant (Dominant)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar inte ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.
	Män som har sex med män	Ingen vaccination	190 000 kr (100 000 kr)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.
	Personer som lever med hiv	Ingen vaccination	3 660 000 kr (2 100 000 kr)	Ej kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar inte ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.
	Barn till föräldrar från medel- eller högdemiska länder	Ingen vaccination	1 210 000 kr (1 340 000 kr)	Ej kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar inte ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.
Säsongsinfluensa	Personer över 65 år	Ingen vaccination	140 000 kr	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.
	Gravida i andra och tredje trimestern	Ingen vaccination	120 000 kr (320 000 kr)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.
	Medicinska riskgrupper	Ingen vaccination	40 000 kr (70 000 kronor)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.

19 (50)

Pneumokocksjukdom	Individer med tillstånd som ger kraftigt nedsatt immunförsvar	Ingen vaccination	Dominant (Dominant)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2016). Infördes som ett särskilt vaccinationsprogram för riskgrupper i mars 2022.
	Kroniskt sjuka	Ingen vaccination	1 000 kr (320 000 kr)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2016). Infördes som ett särskilt vaccinationsprogram för riskgrupper i mars 2022.
	Personer över 65 år	Ingen vaccination	380 000 kr	För hela gruppen 65 år och äldre är ICER: 380 000 kronor. För gruppen friska 65 år och äldre bedöms det ej vara kostnadseffektivt (ICER: 2,5–5,8 miljoner). Resterande ingår i medicinska riskgrupper.	Fohm rekommenderar inte ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.
	Personer 75 år och äldre	Ingen vaccination	340 000 kr	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2021). Infördes som ett särskilt vaccinationsprogram för riskgrupper i mars 2022.
Tuberkulos	Barn under 18 med ursprung i länder med ökad/hög/särskild hög förekomst av tuberkulos	Ingen vaccination	Dominant (Dominant)	Kostnadseffektivt	Fohm rekommenderar ett införande (2016). Inget beslut taget av regeringen.

20 (50)

Tabell 4 Sammanställning av sjukdomsbörda för sjukdomar utvärderade inom särskilda vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten

Sjukdom	Utvärderad population	Sjukdomsbörda
Hepatit B	Personer som injicerar droger	Folkhälsomyndigheten bedömer att sjukdomsbördan av hepatit B är stor för de drabbade, hälso- och sjukvården och samhället. Risken att smittas är högre för vissa grupper av befolkningen, som till exempel personer som injicerar droger och män som har sex med män.
	Personer med kronisk hepatit C	
	Män som har sex med män	
	Personer som lever med hiv	
	Barn till föräldrar från medel- eller högindemiska länder	
Säsongsinfluensa	Personer över 65 år	Folkhälsomyndigheten bedömer att sjukdomsbördan av influensa är stor men att den faktiska sjukdomsbördan är svår att uppskatta eftersom den varierar från säsong till säsong.
	Gravida i andra och tredje trimestern	
	Medicinska riskgrupper	
Pneumokocksjukdom	Individer med tillstånd som ger kraftigt nedsatt immunförsvar	Folkhälsomyndigheten bedömer att pneumokocksjukdom utgör en stor sjukdomsbörda i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer.
	Kroniskt sjuka	
	Personer över 65 år	
	Personer 75 år och äldre	
Tuberkulos	Barn under 18 år med ursprung i länder med ökad/hög/särskild hög förekomst av tuberkulos	Folkhälsomyndigheten bedömer att tuberkulos innebär en stor sjukdomsbörda för samhället, hälso- och sjukvården och enskilda individer, samt att vissa definierade grupper löper en ökad risk att smittas.

Hälsoekonomisk utvärdering av vaccinationsstrategier mot kikhosta (2015)

En hälsoekonomisk kostnadseffektivitetsanalys av fyra vaccinationsstrategier för kikhosta genomfördes, där varje strategi jämfördes mot den för tidpunkten aktuella vaccinationsstrategin. De utvärderade strategierna var tänkta som tillägg till dagens vaccinationsstrategi, med undantag för vaccination vid rätt tidpunkt, som syftade till att dagens vaccinationsschema skulle följas striktare. Dagens vaccinationsstrategi innebär att spädbarn vaccinerar när de är tre, fem och tolv månader gamla inom barnvaccinationsprogrammet. Barn födda innan 2002 får en påfyllnadsdos när de är tio år gamla, medan barn födda efter 2002 får en påfyllnadsdos när de är fem till sex år gamla, samt en ytterligare dos när de är 14–16 år gamla.

Det primära resultatet av analyserna inkluderade indirekta kostnader i form av föräldrars eller vårdnadshavares produktivitetsbortfall. Även resultat utan indirekta kostnader presenterades och samtliga listas nedan:

21 (50)

- kokongstrategin: Vaccination av föräldrar eller vårdnadshavare till nyfödda som ett komplement till dagens vaccinationsschema
 - ICER: 2 410 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 2 470 000 kronor
- gravidvaccination: Vaccination av gravida i tredje trimestern som ett komplement till dagens vaccinationsschema
 - ICER: 640 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 750 000 kronor
- tidigareläggning av vaccination: Vaccinationsdoser till spädbarn vid 2, 4 och 11 månaders ålder
 - ICER: 240 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 280 000 kronor
- vaccination vid rätt tidpunkt: Vaccin ges exakt månad 3, 5 och 12 utan fördröjning
 - ICER: dominant
 - ICER utan indirekta kostnader: dominant

Beskrivning av den hälsoekonomiska analysen

Den hälsoekonomiska modellen bestod av ett beslutsträd med en ettårig tidshorisont. I beslutsträdet inkluderades alla spädbarn från en genomsnittlig födelsekohort för åren 2004–2013. Sannolikheten att drabbas av kikhosta och effekten av vaccination, det vill säga minskad risk att drabbas av kikhosta, baseras på data från publicerade studier. Vaccinationstäckningen för föräldrar och vårdnadshavare antas vara 60 procent. Vaccination har ingen påverkan på svårighetsgrad av sjukdom, förutom vid vaccination vid rätt tidpunkt där risk för sjukhusbaserad vård minskade vid vaccination. De som inte får kikhosta i modellen antogs vara fullt friska. Varje hälsotillstånd i modellen tillskrevs en kostnad för hälso- och sjukhusvård och en livskvalitetsvikt.

I analysen exkluderades kostnaden för vaccinationer som ges inom barnvaccinationsprogrammet, eftersom det inte skiljer sig mellan de olika strategierna. Indirekta kostnader inkluderades i form av produktivitetsförluster för föräldrar eller vårdnadshavare vid sjukhusinläggning. Barn under ett år antogs ha en föräldraledig vårdnadshavare vars produktivitetsbortfall inte påverkades vid hemvård. Modellen tog inte hänsyn till flockimmunitet.

Osäkerheter i analysen

Resultatet från känslighetsanalyser visade att antalet spädbarn som antas få kikhosta varje år med den för tidpunkten aktuella vaccinationsstrategin påverkade resultatet mycket. För kokongstrategin och gravidvaccination är antagande om vaccinationstäckning hos föräldrar eller vårdnadshavare, samt priset för vaccin, faktorer som påverkar mycket. Mortalitetsrisk uteslöts från analysen på grund av bristfälliga data.

22 (50)

Folkhälsomyndighetens rekommendationer för kikhostvaccination

Baserat på det rådande epidemiologiska läget i Sverige och det hälsoekonomiska underlag som beskrivits ovan rekommenderade Folkhälsomyndigheten 2016 att hälso- och sjukvården tillämpar tre strategier som består i att:

- 1) erbjuda vaccination i tid enligt programmet, och att första dosen vid 3 månaders ålder inte försenas
- 2) diagnostisera och behandla kikhosta tidigt
- 3) ha en hög medvetenhet om och uppmärksamhet på att kikhosta fortfarande förekommer i samhället och kan orsaka svår sjukdom hos spädbarn.

I augusti 2022 publicerades en ny rekommendation om vaccination mot kikhosta under graviditet baserat på nya effektdata, med ingen uppdaterad hälsoekonomisk utvärdering genomfördes.

Regeringsbeslut

Inget regeringsbeslut är taget. Vaccination mot kikhosta ingår redan i det nationella barnvaccinationsprogrammet.

Uppdaterad hälsoekonomisk utvärdering av hepatit B-vaccination till barn (2016)

Folkhälsomyndigheten fick i uppdrag av regeringen att uppdatera det samhällsekonomiska underlag som Socialstyrelsen lämnade till regeringen 2013.

Den hälsoekonomiska utvärdering som genomfördes jämförde kostnader och effekter av att införa hepatit B-vaccination i det nationella allmänna vaccinationsprogrammet för barn, med att inte göra det. Resultatet visar att analysstrategin innebar en kostnad per vunnet QALY om 3 250 000 kronor. Om indirekta kostnader i form av produktivitetsförlust vid sjukdom exkluderades blev kostnaden per vunnet QALY 3 380 000 kronor.

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

Modellen simulerade sjukdomsförloppet vid hepatit B för barn över en 50-årig tidshorisont, eftersom följsjukdomar av hepatit B uppstår först många år efter smittotillfället. Den epidemiologiska modellen var en utökad SIR⁶-modell med elva hälsotillstånd som en individ kan förflytta sig mellan. Cykellängden var satt till ett år. Varje hälsotillstånd i modellen tillskrevs en kostnad för hälso- och sjukhusvård och en livskvalitetsvikt. Vaccinationstäckningen antogs vara 95 procent. Modellen tog inte hänsyn till flockimmunitet.

Osäkerheter i analysen

Folkhälsomyndigheten bedömde bland annat att priset på vaccinet var en parameter som hade påverkan på resultatet.

⁶ SIR, susceptible (mottaglig), Infected (smittad), Recovered (tillfrisknad)

23 (50)

Folkhälsomyndighetens rekommendationer

Folkhälsomyndigheten bedömde att kostnaden per vunnet QALY om 3,25 miljoner var hög.

Regeringsbeslut

I september 2017 fattade regeringen beslut om att lämna Socialstyrelsens förslag utan åtgärd, eftersom den uppdaterade samhällsekonomiska analysen inte gav stöd för att vaccinationen kunde förväntas vara samhällsekonomiskt kostnadseffektiv.

Hälsoekonomisk utvärdering av rotavaccination av barn (2017)

Den hälsoekonomiska utvärdering som genomfördes jämförde kostnader och effekter av att införa rotavaccination för barn upp till fem år i det allmänna vaccinationsprogrammet, med att inte göra det. Resultatet visade att vaccinationsstrategin var dominant och skulle innebära besparingar om totalt 120 miljoner kronor per år när indirekta kostnader i form av produktivitetsbortfall för föräldrar eller vårdnadshavare inkluderades. Resultatet utan indirekta kostnader innebar en kostnad om 580 000 kronor per vunnet QALY.

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

Den epidemiologiska modellen baserades på en befintlig modell från England och Wales som anpassades till svenska förhållanden och simulerade sjukdomsförloppet vid rotavirusgastroenterit över en sexårig tidshorisont. Modellen är en utökad SIR⁷-modell och populationen delades in i åldersgrupper om ett år där varje åldersgrupp motsvarade en delmodell (av totalt 20 delmodeller). Förflyttningar mellan olika hälsostadier i modellen (mottaglig, smittad, vaccinerad och tillfrisknad) skedde utifrån hur lång tid ett stadie antogs vara i tid (modellens tidssteg var en dag). Varje hälsotillstånd tillskrevs en kostnad för hälso- och sjukhusvård och en livskvalitetsvikt.

Vaccintäckningen antogs vara 95 procent och tar i beaktning den flockimmunitet som uppstår vid vaccination.

Osäkerheter i analysen

Folkhälsomyndigheten bedömde att resultaten från den hälsoekonomiska analysen var robusta.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer

Folkhälsomyndigheten bedömde att vaccination mot rotainfektion uppfyllde smittskyddslagens kriterier för att ingå i det nationella allmänna vaccinationsprogrammet för barn.

Regeringsbeslut

Regeringen beslutade i mars 2019 att vaccination mot rotavirusinfektion skulle införas i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn från 1 september 2019.

⁷ SIR, susceptible (mottaglig), infected (smittad), recovered (tillfrisknad)

24 (50)

Hälsoekonomisk utvärdering av HPV-vaccination av pojkar (2017/2019)

En hälsoekonomisk kostnadseffektivitetsanalys av att inkludera pojkar i det nationella allmänna vaccinationsprogrammet för HPV, jämfört med den för tidpunkten aktuella vaccinationsstrategin att endast vaccinera flickor, genomfördes. Resultatet visade att inkludering av pojkar innebär en kostnad per vunnet QALY om 380 000 kronor inklusive indirekta kostnader i form av produktivitetsförlust vid sjukdom, och 400 000 kronor utan indirekta kostnader.

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

En epidemiologisk simuleringsmodell användes för att simulera risk och effekter för den studerade populationen. Populationen i modellen baserades på en födelsekohort från 2015 och en individ kommer in i modellen som tioåring. En tidshorisont om 100 år användes i den hälsoekonomiska modellen.

Den epidemiologiska modellen var en utökad SIR⁸-modell bestående av olika hälsostadier: mottaglig för smitta, vaccinerad, CIN⁹ (förstadie till cancer), cancer och avliden. Hälsostadiet cancer var i sin tur uppdelat i olika typer av cancer och svårighetsgrader av cancer. Dödlighet i modellen var beroende på svårighetsgrad och ålder vid diagnos. Tidscykeln i modellen var ett år. Risk för sjukdom var beroende av ålder, kön och vaccinationseffekt. Varje hälsostadium var förknippat med specifika kostnader och en livskvalitetsvikt.

Osäkerheter i analysen

De parametrar som vid känslighetsanalyser konstaterades som osäkra inkluderade pris på vaccin, vaccinationstäckningen hos flickor vilket påverkar flockimmuniteten hos ovaccinerade pojkar, vilka sjukdomar som vaccinet antas ha effekt på samt diskonteringsräntan på grund av den långa tidshorisonten.

Uppdaterad analys 2019

I mitten av mars 2019 fick Folkhälsomyndigheten i uppdrag av regeringen att komplettera beslutsunderlaget om HPV-vaccination, vilket redovisades 1 april 2019. Kompletteringen skulle göras med särskilt fokus på den samhällsekonomiska analys som skulle utföras mot bakgrund av tillgång till ett nytt niovalent vaccin som inte fanns tillgängligt vid tidpunkten för redovisning av beslutsunderlaget om HPV-vaccination av pojkar 2017.

Folkhälsomyndigheten uppdaterade den epidemiologiska och den hälsoekonomiska modell som användes i utredningen 2016/2017 till att inkludera effekt av vaccination på de ytterligare fem HPV-typer som är tillagda i det niovalenta vaccinet jämfört med det fyrvalenta vaccinet. Resultaten från den hälsoekonomiska utvärderingen visade att vaccination med det niovalenta vaccinet av både flickor och pojkar, jämfört med att bara vaccinera flickor med det niovalenta vaccinet innebär en kostnad per vunnet QALY om ungefär 620 000 kronor. Folkhälsomyndigheten bedömde det som en hög kostnad per vunnet QALY. Vaccination av både flickor och pojkar med det niovalenta

⁸ SIR, susceptible (mottaglig), infected (smittad), recovered (tillfrisknad)

⁹ CIN, cervical intraepithelial neoplasia

25 (50)

vaccinet jämfört med vaccination av både flickor och pojkar med det fyrvalenta vaccinet innebar en kostnad per vunnet QALY om ungefär 1,49 miljoner kronor. Folkhälsomyndigheten bedömde det vara en mycket hög kostnad per vunnet QALY.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer

Folkhälsomyndigheten bedömde i utredningen 2016/2017 att vaccination av pojkar mot HPV inom ramen för ett nationellt vaccinationsprogram uppfyllde smittskyddslagens kriterier för att ingå i det allmänna nationella vaccinationsprogrammet. Folkhälsomyndigheten kvarstod i sin bedömning i det kompletterande beslutsunderlaget från 2019.

Regeringsbeslut

Vaccination av pojkar mot HPV infördes i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn i augusti 2020.

Hälsoekonomisk utvärdering av hepatit B-vaccination till riskgrupper, 2016

Den hälsoekonomiska utvärdering som genomfördes jämförde kostnader och effekter av att införa hepatit B-vaccination för riskgrupper i ett särskilt vaccinationsprogram, med att inte göra det. Indirekta kostnader inkluderades i form av produktivitetsbortfall både vid vårdbesök vid vaccination och sjukdom. Analyserna gav följande resultat:

- individer som injicerar droger
 - ICER: dominant
 - ICER utan indirekta kostnader: dominant
- individer med hepatit C
 - ICER: dominant
 - ICER utan indirekta kostnader: dominant
- män som har sex med män
 - ICER: 190 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 100 000 kronor
- individer som lever med hiv
 - ICER: 3 660 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 2 100 000 kronor
- barn födda i Sverige till föräldrar från medel- och högendemiska länder
 - ICER: 1 210 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 1 340 000 kronor

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

Modellen som utvecklades simulerar sjukdomsförloppet vid hepatit B för individer med ökad risk för hepatit B-smitta eller ökad risk för svår sjukdom om de smittas med hepatit B över en 50-årig tidshorisont. Den epidemiologiska modellen var en

26 (50)

utökad SIR¹⁰-modell med elva hälsotillstånd, som en individ kunde förflytta sig mellan årligen (motsvarande en cykellängd). Varje hälsotillstånd i modellen tillskrevs en kostnad för hälso- och sjukhusvård och en livskvalitetsvikt. Populationen delades in i åldersgrupper efter tillhörande riskgrupp och varje åldersgrupp motsvarade en delmodell. Flockimmunitet inkluderades inte i modellen.

Vaccinationstäckningen antogs vara 50 procent för riskgrupperna män som har sex med män och individer som injicerar droger, 90 procent för individer som lever med hiv eller hepatit C och 95 procent för barn födda i Sverige till föräldrar från medel- och högendemiska länder.

Osäkerheter i analysen

För män som har sex med män och individer som lever med hiv bedömdes antaganden om smittorisk och skyddseffekt av vaccinet ha en stor påverkan på resultatet. För individer som injicerar droger och individer med hepatit C bedömde Folkhälsomyndigheten att resultaten var robusta. För barn födda i Sverige till föräldrar till medel- och högendemiska länder skiljer sig analysen genom antagandet att hepatit B-vaccination inte införts i allmänna vaccinationsprogrammet för barn, i vilket denna grupp av barn som föds i Sverige, enligt dagens rekommendation, redan ingår. För att ta höjd för ovaccinerade barn som invandrar till Sverige har populationsstorleken ökat i känslighetsanalyser, men antagandet bedömdes inte påverka resultatet nämnvärt. Däremot påverkades resultatet av antaganden om smittorisk, skyddseffekt och diskonteringsränta för denna grupp.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer

Folkhälsomyndigheten bedömde att personer som injicerar droger och män som har sex med män bör omfattas av ett nationellt särskilt vaccinationsprogram mot hepatit B, förutsatt att ett nationellt allmänt vaccinationsprogram till barn införs. Även om hepatit B införs som ett nationellt allmänt vaccinationsprogram till barn bedömde Folkhälsomyndigheten dessutom att de hälsoekonomiska effekterna motiverar ett särskilt vaccinationsprogram också för personer som injicerar droger och för män som har sex med män, eftersom de inte kan antas ha en effekt av ett nationellt vaccinationsprogram för barn.

Regeringsbeslut

Beslut om införande av vaccination mot hepatit B inom ett nationellt särskilt vaccinationsprogram har ännu inte fattats.

Hälsoekonomisk utvärdering av säsongsinfluensavaccination till riskgrupper (2016)

Den hälsoekonomiska utvärdering som genomfördes jämförde kostnader och effekter av att införa vaccination mot säsongsinfluensa för riskgrupper i ett särskilt vaccinationsprogram, med att inte göra det. För medicinska riskgrupper och gravida inkluderades indirekta kostnader i form av produktivitetsförlust för vårdbesök vid vaccination och sjukdom, vilket inte gjordes för gruppen individer 65 år och äldre

¹⁰ SIR, susceptible (mottaglig), infected (smittad), recovered (tillfrisknad)

27 (50)

eftersom de inte antogs vara en del av arbetskraften på grund av ålder. Analyserna gav följande resultat:

- individer 65 år och äldre
 - ICER: 140 000 kronor
- gravida i andra och tredje trimestern
 - ICER: 120 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 320 000 kronor
- medicinska riskgrupper
 - ICER: 40 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 70 000 kronor

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

Den hälsoekonomiska modellen var en beslutsträdsmodell som jämförde kostnader och effekter av att införa säsongsinfluensavaccin för respektive riskgrupp, jämfört med att inte göra det. Tidshorizonten i analysen var ett år och populationen som ingick i modellen motsvarade prevalensen för respektive riskgrupp. Insjuknande i influensa var i modellen förknippat med högre kostnader och lägre livskvalitet.

Individer som är 65 år och äldre samt gravida antogs ha en vaccinationstäckning på 75 procent medan vaccinationstäckningen för medicinska riskgrupper antogs vara 50 procent. Modellen tog inte hänsyn till flockimmunitet eftersom det endast är avgränsade riskgrupper som studeras.

Osäkerheter i analysen

Folkhälsomyndigheten konstaterar att resultaten från modellen är känsliga för antaganden om risk för infektion, skyddseffekt av vaccinet samt vårdbehov vid sjukdom.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer

Folkhälsomyndigheten bedömde i utredningen att vaccination mot säsongsinfluensa för dessa riskgrupper uppfyllde smittskyddslagens kriterier för att ingå i ett nationellt särskilt vaccinationsprogram.

Regeringsbeslut

Beslut om införande av vaccination mot säsongsinfluensa inom ett nationellt särskilt vaccinationsprogram har ännu inte fattats.

Hälsoekonomisk utvärdering av pneumokockvaccination till riskgrupper (2016/2021)

Den hälsoekonomiska utvärdering som genomfördes jämförde kostnader och effekter av att införa pneumokockvaccination till riskgrupper i ett särskilt vaccinationsprogram, jämfört med att inte göra det. För immunsupprimerade och kroniskt sjuka inkluderades indirekta kostnader i form av produktivitetsförlust för vårdbesök vid vaccination och sjukdom, vilket inte gjordes för gruppen individer 65 år och äldre eftersom de inte antogs vara en del av arbetskraften på grund av ålder. Analyserna gav följande resultat:

28 (50)

- immunsupprimerade (individer med tillstånd som innebär nedsatt immunförsvar)
 - ICER: dominant
 - ICER utan indirekta kostnader: dominant
- kroniskt sjuka (individer med vissa tillstånd och kroniska sjukdomar som leder till ökad risk för allvarlig eller livshotande sjukdom)
 - ICER: 1 000 kronor
 - ICER utan indirekta kostnader: 320 000 kronor
- individer över 65 år
 - ICER: 380 000 kronor

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

Den hälsoekonomiska modellen var en beslutsträdsmodell som jämförde kostnader och effekter av att införa pneumokockvaccin för definierade riskgrupper, jämfört med att inte göra det. Tidshorisonten i analysen var fem år och förflyttningar mellan olika hälsotillstånd skedde årligen. Till varje hälsotillstånd tillskrevs en kostnad och en livskvalitetsvikt. Populationen som ingick i modellen motsvarade prevalensen för respektive riskgrupp.

Immunsupprimerade individer och kroniskt sjuka antogs ha en vaccinationstäckning på 50 procent medan vaccinationstäckningen för individer över 65 år antogs vara 75 procent. Analysen tog inte hänsyn till flockimmunitet.

Osäkerheter i analysen

Folkhälsomyndigheten bedömde att resultaten för samtliga riskgrupper i huvudsak var robusta.

Uppdaterad analys 2021

Folkhälsomyndigheten fick under 2021 i uppdrag att uppdatera den hälsoekonomiska analysen från 2016 med ett nytt underlag som omfattar individer som är 75 år och äldre. Den hälsoekonomiska analysen jämförde därför kostnader och effekter av att införa pneumokockvaccin för individer som är 75 år och äldre, med att inte göra det. I den uppdaterade modellen speglar populationen den definierade riskgruppen vad gäller risker och kostnader, men är i övrigt densamma vad gäller modellstruktur, tidshorisont och modellcykellängd som i utvärderingen från 2016. Vaccinationstäckningen antogs vara 75 procent.

Resultatet visade att pneumokockvaccination för individer 75 år och äldre leder till en kostnad per vunnet QALY om 340 000 kronor. Folkhälsomyndigheten bedömde att resultatet var robust.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer

Folkhälsomyndigheten bedömde i utredningen att pneumokockvaccination för riskgrupperna immunsupprimerade och kroniskt sjuka uppfyllde smittskyddslagens kriterier för att ingå i ett nationellt särskilt vaccinationsprogram. För riskgruppen

29 (50)

bestående av individer som är 65 år och äldre bedömdes fördelarna med att införa ett särskilt vaccinationsprogram inte vara tillräckligt stora för att motivera kostnaden.

Baserat på den uppdaterade analysen bedömde Folkhälsomyndigheten att pneumokockvaccination till personer som är 75 år och äldre uppfyllde smittskyddslagens kriterier och bör införas som ett nationellt särskilt vaccinationsprogram.

Regeringsbeslut

Efter den uppdaterade hälsoekonomiska analysen från Folkhälsomyndigheten 2021 och bedömningen om att personer som är 75 år och äldre bör omfattas av ett särskilt vaccinationsprogram mot pneumokocksjukdom beslutade regeringen att införa ett särskilt vaccinationsprogram för riskgrupper mot pneumokockinfektion. Programmet trädde formellt i kraft 1 mars 2022.

Hälsoekonomisk utvärdering av tuberkulosvaccination till riskgrupper (2016)

Den hälsoekonomiska utvärdering som genomfördes jämförde kostnader och effekter av att införa tuberkulosvaccination till riskgrupper i ett särskilt vaccinationsprogram, med att inte göra det. Resultatet visade att vaccinationsstrategin var dominant och skulle innebära både kostnadsbesparingar och ökade hälsoeffekter, både med och utan inklusion av indirekta kostnader.

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

Den hälsoekonomiska modellen var en beslutsträdsmodell med en tidshorisont på fem år och en cykellängd på ett år. Populationen som gick in i modellen bestod av individer under 18 år som inte tidigare varit vaccinerade och som har familjeursprung från länder med en högre tuberkulosförekomst. I modellen kan en individ antingen vaccineras eller förbli ovaccinerad. Vaccinationstäckningen antogs vara 80–92 procent, beroende på ursprungsland. Till varje hälsotillstånd tillskrevs en kostnad och en livskvalitetsvikt.

Osäkerheter i analysen

Folkhälsomyndigheten bedömde att resultatet i grundanalysen var robust.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer

Folkhälsomyndigheten bedömde i utredningen att tuberkulosvaccination för barn under 18 år med familjeursprung i ett land med ökad förekomst av tuberkulos uppfyller smittskyddslagens kriterier för att ingå i ett nationellt särskilt vaccinationsprogram.

Regeringsbeslut

Beslut om införande av vaccination mot tuberkulos inom ett nationellt särskilt vaccinationsprogram har ännu inte fattats.

2.2 Hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin på Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

TLV är den myndighet som beslutar vilken tandvård, vilka läkemedel och vilka förbrukningsartiklar som ingår i högkostnadsskyddet, här kallat förmånen. Högkostnadsskyddet för läkemedel gäller för de läkemedel på recept som är subventionerade med statliga medel. Vilka läkemedel som ska ingå i förmånen regleras av 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. (2002:160) (förmånslagen) (9). I den står att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att:

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I valet av jämförelsealternativ eftersträvar TLV att använda det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. För att vara kliniskt relevant ska ett jämförelsealternativ användas i svensk klinisk praxis och behandlingen vara i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. I de fall ansökan rör ett vaccin mot en sjukdom där det tidigare saknas vaccin kan jämförelsealternativet vara ”att inte vaccinera”.

Enligt 8 § förmånslagen är det den som marknadsför ett läkemedel som kan ansöka om att det ska ingå i läkemedelsförmånen, och det är den sökande som ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda (9). Utgångspunkten för TLV:s utredning är produktbaserad och att vaccinet kommer att användas i enlighet med den godkända indikationen avseende exempelvis den population som ska vaccineras. Företaget har dock möjlighet att uttryckligen ansöka om subvention för en snävare population inom den godkända indikationen och på så sätt begränsa en eventuell subvention till särskilda risk- eller åldersgrupper.

När ett företag har skickat in en ansökan till TLV fattar myndigheten ett beslut senast 180 dagar efter att ansökan bedömts vara fullständig. TLV handlägger ansökan med en arbetsgrupp som består av en hälsoekonom, en medicinsk utredare och en jurist, samt vid behov även andra specialistkompetenser. Beslut om huruvida ett nytt originalläkemedel ska subventioneras fattas av Nämnden för läkemedelsförmåner vars ledamöter utses av regeringen. När ett beslut om att ett vaccin ska ingå i läkemedelsförmånerna fattas, fastställs också till vilket pris det kommer att säljas för på apoteken. Företaget har möjlighet att ansöka om ändring av det fastställda priset, såväl sänkningar som höjningar, men kan behöva inkomma med ett underlag för att motivera en prishöjning.

För vaccin gäller enligt 16 b § förmånslagen att dessa inte kan ingå i läkemedelsförmånerna om sjukdomen de ska skydda mot omfattas av ett nationellt

31 (50)

vaccinationsprogram enligt smittskyddslagen (2004:168) och vaccinet är avsett för samma användningsområde och samma patientgrupp som omfattas av vaccinationsprogrammet (4, 9).

TLV fattar sina beslut med utgångspunkt från lagen om läkemedelsförmåner samt hälso- och sjukvårdens övergripande mål om god hälsa och vård på lika villkor. TLV tar i sina beslut hänsyn till de tre etiska principerna som formulerades i Prioriteringsutredningen "Vårdens svåra val" (SOU 1995:5) (10) som behandlades i regeringens proposition Prioriteringar inom hälso- och sjukvården (prop 1996/1997:60) (11). Principerna framgår av 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen, till vilken 15 § förmånslagen hänvisar. De tre principerna är människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Människovärdesprincipen innebär att alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället. Detta görs mest tydligt genom att TLV inte inkluderar produktivitetstförluster för samhället till följd av arbetsfrånvaro, vilket är ett exempel på en indirekt kostnad, för att inte diskriminera individer som inte deltar i arbetskraften. Principen om behov och solidaritet handlar om att begränsade resurser i första hand bör fördelas till de områden där behoven är störst. Kostnadseffektivitetsprincipen ger att vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt.

TLV har inte ett officiellt tröskelvärde för maximalt accepterad kostnad per vunnet QALY, men en genomgång av tidigare beslut från TLV visar att TLV vanligen accepterar en ICER på omkring en miljon kronor för läkemedel som är avsedda för att behandla tillstånd av mycket hög svårighetsgrad. TLV tar inte hänsyn till budgetpåverkan vid förmånsbeslut, men företagen anger i sina ansökningar en uppskattad framtida försäljning som är aktuell för läkemedlet.

Utöver handläggning av ansökningar från företag gör TLV även hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården, för det så kallade klinikläkemedelsuppdraget, som är en del av den nationella läkemedelsstrategin. Rådet för nya terapier (NT-rådet) är en expertgrupp med representanter från Sveriges regioner och de som initierar vilka läkemedel som ska utvärderas. TLV begär sedan in underlag från företagen som marknadsför de aktuella läkemedlen för att producera ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. TLV fattar inga beslut inom klinikläkemedelsuppdraget utan de hälsoekonomiska bedömningarna ska bidra till att ge NT-rådet ett bättre underlag för sina rekommendationer och att regionerna ska kunna fatta bättre beslut genom:

- bättre underlag för kliniska beslut och upphandling av läkemedel,
- större öppenhet kring läkemedels kostnadseffektivitet och priser,
- bättre utnyttjande av existerande resurser för kunskapsvärdering genom att bedömningarna görs av en nationell myndighet och inte av alla huvudmännen,
- en mer kunskapsstyrd och likvärdig läkemedelsanvändning i hela landet, och
- långsiktiga kulturförändringar kring synen på hälsoekonomisk information samt öppna jämförelser av terapival.

32 (50)

TLV genomför även omprövningar av tidigare subventionsbeslut när förutsättningarna för ett läkemedel att ingå i läkemedelsförmånen ändras. Detta sker för vacciner exempelvis om sjukdomen eller patientpopulationen inkluderas i ett nationellt vaccinationsprogram eller om antaganden om skyddseffekten ändras vid uppföljning av beslut.

Ändrat arbetssätt 2015 – hälsoekonomi

Under åren innan och kring 2015 genomförde TLV en översyn av tillämpningen av den etiska plattformen vid beslut om vilka läkemedel som ska ingå i förmånen (12). Översynen resulterade i två förändringar av Läke-medelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (LFNAR 2003:2) (3, 13). Den första förändringen var att TLV inte längre räknar med förväntat deltagande i arbetskraften om en behandling leder till vunna levnadsår. Den andra förändringen berörde behandlingar som påverkar livskvaliteten och arbetsförmågan. Om denna effekt finns, ska beräkningar göras både med och utan dessa effekter.

2.2.1 Ansökningar om att ingå i förmånen

Till och med mars 2023 hade TLV fått in 13 nyansökningar om vaccin för immunisering mot fem olika sjukdomar¹¹ om att ingå i förmånen. Av dessa har totalt sju ansökningar lett till beslut, resterande sex ansökningar har avskrivits innan de har kommit till beslut. I stycket nedan redogörs för de hälsoekonomiska analyserna och antaganden i de ansökningar som har lett till beslut under perioden 1 januari 2014 till och med mars 2023. Tidsperioden är vald för att kunna jämföras mot den period som Folkhälsomyndigheten har genomfört hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin i de nationella vaccinationsprogrammen. De ansökningar som inkom innan 1 januari 2014 berörde sjukdomarna rotavirus, HPV och bältros och ansökningar som ledde till beslut var för Rotarix¹², Gardasil¹³, Cervarix¹⁴ samt Zostavax¹⁵.

I mars 2023 ingår två vacciner i förmånen, båda med begränsad subvention: Gardasil och Apexxnar. Gardasil tillhandahålls inte och saknar därmed försäljning. Apexxnar har mellan maj 2022 och februari 2023 sålts för 2 065 327 kronor (AUP) för 1 243 förpackningar [Concise, kontrollerad 2023-02-27]. Under 2022 ingick även Prevenar 13 i förmånen. Försäljning för Apexxnar och Prevenar, uppdelat på öppenvård och slutenvård, och på förpackningsstorlek, för 2022 presenteras i Tabell 5 nedan. Total försäljning för Apexxnar under 2022 uppgick till 1,24 miljoner kronor (AUP), medan motsvarande siffra för Prevenar 13 var 5,63 miljoner kronor (AUP).

¹¹ Rotavirus, HPV, pneumokocker, bältros samt säsongsinfluensa

¹² Beslut om avslag 2007 (dnr 1188/2007), beslut om generell subvention 2012 (dnr 1447/2012), omprövningsbeslut om utslutning ur förmånen 2019 (dnr 1569/2019)

¹³ Beslut om begränsad subvention 2007 (dnr 1977/2006), beslut om ändrad begränsning 2012 (dnr 1818/2011), beslut om ändrad begränsning 2017 (dnr 941–945/2017)

¹⁴ Beslut om begränsad subvention 2008 (dnr 1019/2007)

¹⁵ Beslut om generell subvention med uppföljningsvillkor 2011 (dnr 598/2010), omprövningsbeslut om utslutning ur förmånen 2014 (1566/2013)

33 (50)

Tabell 5 Försäljning av Apexxnar och Prevenar 13 under 2022, uppdelat på öppenvård och slutenvård

	Apexxnar	Prevenar 13
Produkt	Injektionsvätska, suspension, förfylld spruta, 10 dos(er)	Injektionsvätska, suspension, förfylld spruta, 10 dos(er)
<i>Slutenvård</i>		
Antal förpackningar	142	629
Summa AUP	837 819 kr	3 319 818 kr
Total försäljning	837 819 kr	3 319 818 kr
Produkt	Injektionsvätska, suspension, förfylld spruta, 1 dos(er)	Injektionsvätska, suspension, förfylld spruta, 1 dos(er)
<i>Öppenvård</i>		
Antal förpackningar	201	1 335
Summa AUP	130 890 kr	786 302 kr
<i>Slutenvård</i>		
Antal förpackningar	427	2 879
Summa AUP	268 694 kr	1 522 642 kr
Total	399 583 kr	2 308 944 kr
Total försäljning	1 237 403 kr	5 628 762 kr

TLV har i uppdrag att genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården, inom det så kallade klinikläkemedelsuppdraget. Inom detta uppdrag har TLV producerat ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag för ett vaccin; Fluenz Tetra (dnr 4167/2012).

I tabell 6 nedan presenteras en sammanfattning av de hälsoekonomiska utvärderingar som har genomförts under perioden 1 januari 2014 till mars 2023 på TLV för nyansökningar och omprövningar. I tabell 7 redovisas en bedömning av svårighetsgrad av det tillstånd som vaccinet förebygger för respektive ärende. TLV bedömer svårighetsgrad på en fyrgradig skala (låg, medelhög, hög eller mycket hög) och är en sammanvägd bedömning baserat på hälsorelaterad livskvalitet, varaktighet av tillstånd, frekvens och påverkan på livslängd.

34 (50)

Tabell 6 Sammanfattning av nyansökningar till förmånen för vaccin 2014 till och med mars 2023, samt omprövningar

Ansökningar till förmånen							
Vaccin	Sjukdom	Typ av ärende	År	Population	Jämförelse-alternativ	ICER i TLV:s grundscenario	Beslut
Zostavax	Bältros	Omprövning	2014	50 år och äldre	Ingen vaccination	750 000 kr	Uteslöts ur förmånerna
Prevenar 13	Pneumokock-sjukdom	Nyansökan	2015	Medicinska riskgrupper	Ingen behandling för patienter med hög risk och Pneumovax för patienter med låg risk	Beroende på population och åldersgrupp varierar det mellan att vara dominant och 1,4 miljoner kronor.	Bifall med begränsning: Subventioneras endast för patienter med nedsatt immunförsvar som löper hög risk, samt till de patienter över 65 år med svåra kroniska sjukdomar som löper moderat eller hög risk att drabbas av allvarliga pneumokocksjukdomar
		Omprövning	2022	Uteslutit de grupper som omfattas av det nationella vaccinationsprogrammet			Uteslöts ur förmånerna
Gardasil	HPV	Omprövning	2017	Uteslutit de åldersgrupper som omfattas av det nationella vaccinationsprogrammet			Ändrad begränsning: Subventioneras endast för vaccination av unga kvinnor i åldrarna 18 till och med 26 år
Rotarix	Rotavirus	Omprövning	2019	Uteslutit de grupper som omfattas av det nationella vaccinationsprogrammet			Uteslöts ur förmånerna

35 (50)

Apexxnar	Pneumokock-sjukdom	Nyansökan	2022	Medicinska riskgrupper	Pneumovax för de med ökad risk och Prevenar 13 och Pneumovax för de med mycket hög risk	Dominant	Bifall med begränsning: Subventioneras endast för individer 65 år och äldre samt för vuxna med kroniska sjukdomar eller som av andra skäl löper ökad risk att drabbas av allvarliga pneumokocksjukdomar.
		Omprövning	2022	Uteslutit de grupper som omfattas av det nationella vaccinationsprogrammet			Ny begränsning: Subventioneras endast för vaccination av individer 65–74 år som inte omfattas av det särskilda vaccinationsprogrammet för riskgrupper.

Tabell 7 Sammanfattning av bedömning av svårighetsgrad för vaccin, nyansökningar och omprövningar

Vaccin	Sjukdom	Svårighetsgrad av det tillstånd som vaccinet förebygger
Zostavax	Bältros	TLV bedömde att den genomsnittliga svårighetsgraden för de som drabbas av sjukdomarna bältros och/eller postherpetisk neuralgi är måttlig, även om risken att drabbas liten.
Prevenar 13	Pneumokocksjukdom	Svårighetsgraden för pneumokockinfektion varierar från låg till hög beroende på vilken typ av infektion patienten drabbats av.
Gardasil	HPV	Ingen bedömning om svårighetsgrad har gjorts
Rotarix	Rotavirus	Rotarix är ett vaccin som används för behandling av ett sjukdomstillstånd med låg svårighetsgrad.
Apexxnar	Pneumokocksjukdom	Ingen bedömning om svårighetsgrad har gjorts

36 (50)

Subventionsansökan för Prevenar 13 (2015)

Subventionsansökan för Prevenar 13 var uppdelad på dels individer över 65 år med olika grad av risk för allvarlig sjukdom, dels vuxna individer under 65 år med hög risk för allvarlig sjukdom. Det hälsoekonomiska underlag som företaget skickade in jämförde kostnader och effekter av att vaccinera respektive riskgrupper, mot att inte göra det. Företaget inkom även med analyser som jämför Prevenar 13 mot Pneumovax. Mot bakgrund av att Pneumovax inte bedömdes vara ett kostnadseffektivt jämförelsealternativ för individer över 65 år med låg och moderat risk, baserades inga beslut på denna jämförelse.

Separata analyser för respektive riskgrupp har presenterats av TLV med följande resultat¹⁶:

- individer under 65 år med hög risk
 - ICER: dominant – 200 000 kronor
- individer över 65 år med låg risk
 - ICER: 800 000 – 1 400 000 kronor
- individer över 65 år med moderat risk
 - ICER: 200 000 – 300 000 kronor
- individer över 65 år med hög risk
 - ICER: 60 000 – 200 000 kronor

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

Företagets hälsoekonomiska analys baserades på en Markovmodell där de definierade riskgrupperna motsvarades av hypotetiska kohorter baserade på den svenska populationen.

Vaccinering av vuxna med Prevenar 13 antogs av företaget skydda mot både invasiv pneumokocksjukdom och lunginflammation orsakad av de i vaccinet ingående pneumokockserotyperna, baserat på en klinisk fas IV-studie. Företaget antog även en effekt på lunginflammation som uppstår av alla orsaker, det vill säga även av serotyper utöver de som ingår i vaccinet. Skyddseffekten antogs vara konstant i fyra år efter vaccination, även detta baserat på den kliniska fas IV-studien.

Osäkerheter i analysen

TLV påpekade att varaktigheten av skyddseffekten som Prevenar 13 ger var osäker. Trots denna osäkerhet bedömde TLV att företagets antaganden återspeglade den kunskap som fanns. Det saknas därutöver långtidsstudier för hur effekten av Prevenar 13 påverkas av den flockimmunitet som uppstår och som innebär att de serotyper som ingår i vaccinet som orsakar pneumokocksjukdomar också minskar i samhället.

¹⁶ Resultaten presenteras som ett spann givet olika antaganden för administreringskostnader för att ge vaccinet och tidsåtgång.

37 (50)

Administreringskostnader ansågs också vara en osäkerhet vilket hanterades genom att presentera resultaten som ett spann.

Beslut

TLV fattade beslut om att bevilja begränsad subvention för Prevenar 13. Kostnaden för vaccinering av individer under 65 år med hög risk samt individer över 65 år med moderat eller hög risk är acceptabla i förhållande till hälso nyttan. För individer över 65 år med låg risk ansågs kostnaden vara för hög för att motivera subventionerad vaccination.

Beslut om förmån har sedan omprövats, se avsnitt 2.2.3.

Subventionsansökan för Apexxnar (2022)

Subventionsansökan för Apexxnar var uppdelad mellan vuxna individer med ökad respektive mycket hög risk för allvarlig sjukdom. Det hälsoekonomiska underlag som företaget skickade in jämförde kostnader och effekter av att vaccinera individer med ökad risk med Apexxnar jämfört mot Pneumovax, och individer med mycket hög risk med Apexxnar jämfört mot sekventiell vaccination med Prevenar 13 följt av Pneumovax.

Analyserna för varje riskgrupp presenterades av TLV med följande resultat:

- individer med ökad risk
 - ICER: dominant
- individer med mycket hög risk
 - ICER: dominant

Beskrivning av den hälsoekonomiska modellen

Företagets hälsoekonomiska analys delades upp i två olika modeller för att återspegla de olika riskgrupperna. Modellen var av Markovtyp och antog en livstidshorisont. Populationerna var kohorter baserade på den svenska populationen utifrån ålder och riskgrupp. Vaccination med pneumokockvaccin antogs minska risken för både invasiv pneumokocksjukdom och lunginflammation. Vaccintäckningen för pneumokocker antogs vara 75 procent.

Osäkerheter i analysen

Till skillnad från tidigare beslut (Prevenar 13, dnr 1022/2015) inkluderas en effekt på lunginflammation med Pneumovax med hänvisning till nyare data från 2017. Däremot antogs det fortfarande vara en osäkerhet och exkluderas i känslighetsanalyser. TLV bedömde att resultatet var robust och att kostnaden för vaccinering med Apexxnar kunde anses vara rimlig.

Beslut

TLV fattade beslut om att bevilja begränsad subvention till individer som är 65 år och äldre samt vuxna med kroniska sjukdomar eller som av andra skäl löper ökad risk att drabbas av allvarliga pneumokocksjukdomar.

Beslut om förmån har sedan omprövats, se avsnitt 2.2.3.

38 (50)

2.2.2 Omprövning av vaccin

TLV har möjlighet att ompröva ett beslut om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånen. Exempel på orsaker till att ompröva subventionsstatus för ett läkemedel inkluderar förändringar i prisbilden inom ett område i samband med patentutgångar, ändringar i indikationen, ny information från uppföljning av läkemedlets faktiska användning och effekt, och, specifikt för vacciner, att ett nationellt vaccinationsprogram inrättats.

Bältros (Zostavax)

Zostavax kom in i förmånen med uppföljningsvillkor 2011 och uteslöts ur förmånen 2014 genom en omprövning där det baserat på uppföljningsdata inte längre kunde anses vara kostnadseffektivt. I omprövningen bedömde TLV att den mest troliga kostnaden per vunnet QALY var ungefär 750 000 kronor, vilket inte ansågs vara en rimlig kostnad per vunnet QALY. Zostavax jämfördes i analysen mot ingen vaccination.

Rotavirusinfektion (Rotarix)

Rotarix kom in i förmånen med generell subvention 2012 och uteslöts ur förmånen 2019 efter att rotavirusinfektion införts i det nationella vaccinationsprogrammet för barn.

Infektion med humant papillomvirus (Gardasil)

Gardasil inkluderades i förmånen 2007 med en begränsad subvention endast för vaccination av unga kvinnor i åldrarna 13–17 år, och med uppföljningsvillkor att företaget halvårsvis skulle redovisa resultaten av pågående studier om varaktigheten av Gardasils skyddseffekt. På grund av osäkerheter kring skyddseffekten hos individer som redan infekterats av humant papillomvirus bedömdes att unga kvinnor 18–24 år inte skulle subventioneras. Även gruppen flickor som är tolv år eller yngre exkluderades genom subventionsbeslutet eftersom de förväntades komma att ingå i det nationella barnvaccinationsprogrammet. Uppföljningsvillkoret för Gardasil upphävdes 2008, och 2010 fattades beslut om att införa vaccination mot HPV-infektion i barnvaccinationsprogrammet för flickor födda 1999 och senare i årskurs fem till sex.

Baserat på uppföljningsstudier av Gardasils skyddseffekt ansökte företaget 2012 om en utvidgning av subventionen för Gardasil till att omfatta även vuxna kvinnor. TLV beslöt då att subventionsbegränsningen skulle gälla unga kvinnor 13–26 år.

När Folkhälsomyndighetens föreskrifter om vaccination av barn i enlighet med det allmänna vaccinationsprogrammet för barn ändrades 2016, och det då infördes en skyldighet att erbjuda kompletterande HPV-vaccination till unga kvinnor upp till 18 års ålder, omprövade TLV subventionsbeslutet på nytt. Den överlappande gruppen mellan 13 och 17 år som därmed omfattades både av läkemedelsförmånen och ett nationellt vaccinationsprogram uteslöts därför 2017. Gardasil har sedan dess haft begränsningen ”subventioneras endast för vaccination av unga kvinnor i åldrarna 18 till och med 26 år”.

39 (50)

Eftersom vaccination av pojkar och män med Gardasil aldrig har ingått i läkemedelsförmånen påverkades inte subventionsbeslutet av barnvaccinationsprogrammets inkludering av både pojkar (födda från 2009) och flickor i årskurs fem vilket trädde i kraft 2020.

Pneumokockinfektion (Prevenar 13 och Apexxnar)

Före införandet av det nationella vaccinationsprogrammet för riskgrupper den 1 december 2022 fanns två vaccin mot pneumokockinfektion inom läkemedelsförmånen: Prevenar 13 och Apexxnar. Båda dessa vaccin subventionerades för riskgrupper i enlighet med de rekommendationer Folkhälsomyndigheten hade vid ansökningstillfället och för Prevenar 13 de grupper som inte omfattas av det nationella barnvaccinationsprogrammet. TLV genomförde därför en omprövning avseende de användningsområden och patientgrupper som omfattades av det särskilda nationella vaccinationsprogrammet.

Föreskriften som reglerar programmet listar de sjukdomar och tillstånd som omfattas för alla personer som är 2 år eller äldre, samt att personer födda 1947 eller senare ska erbjudas vaccination det år de fyller 75 år. Eftersom Prevenar 13 enbart ingick i läkemedelsförmånen för riskgrupper som överlappade vaccinationsprogrammet, ledde omprövningen till ett beslut om att utesluta detta vaccin ur läkemedelsförmåner. För Apexxnar omfattade subventionsbegränsningen utöver riskgrupperna även personer från 65 år som inte hade specifika riskfaktorer för att drabbas av pneumokockinfektion. TLV beslöt därför utifrån § 16 b i läkemedelsförmånslagen om en ändrad begränsning där endast förskrivning till gruppen som inte omfattas av det nationella vaccinationsprogrammet subventioneras inom läkemedelsförmånen.

Det nationella vaccinationsprogrammet för riskgrupper kompletteras av rekommendationer från Folkhälsomyndigheten. I dessa har de tillstånd och sjukdomar som listas i föreskriften delats upp i två grupper avseende risken att insjukna i allvarlig pneumokockinfektion: de som löper mycket hög risk respektive ökad risk att drabbas. Enligt rekommendationerna ska individer med mycket hög risk att utveckla allvarlig sjukdom vaccineras med ett 20-valent konjugatvaccin, exempelvis Apexxnar, medan gruppen med ökad risk rekommenderas ett polysackaridvaccin. En konsekvens av detta blir att Apexxnar före införandet av det nationella vaccinationsprogrammet för riskgrupper subventionerades för samtliga riskgrupper i rekommendationerna, men efter omprövningen enbart subventioneras för friska individer mellan 65 och 74 år. Detta trots att vaccinet inte rekommenderas att användas inom det nationella vaccinationsprogrammet för riskgrupperna med ökad risk att drabbas av allvarlig pneumokocksjukdom.

40 (50)

3 Hur skiljer sig Tandvårds- och läkemedelförmånsverkets och Folkhälsomyndighetens utvärderingar åt?

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverkets (TLV) och Folkhälsomyndighetens uppdrag inom vaccin och vaccinationsprogram skiljer sig åt. Folkhälsomyndigheten utreder om sjukdomar ska omfattas av nationella vaccinationsprogram, medan TLV utreder om specifika vaccin ska ingå i förmånen. Folkhälsomyndighetens utredningar görs antingen på egen initiativ av myndigheten, eller på uppdrag av regeringen via så kallade regeringsuppdrag, medan TLV tar emot ansökningar från läkemedelsföretag som ansöker om att deras vaccin ska ingå i förmånen. TLV kan också få uppdrag genom att rådet för nya terapier (NT-rådet) initierar att ett läkemedel ska utredas inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget och därmed beställer hälsoekonomiska bedömningar från TLV. Folkhälsomyndighetens hälsoekonomiska utvärderingar är också en del av ett större arbete som utreder bland annat sjukdomsördån i samhället och allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och dess påverkan på attityder till vaccinationer generellt, vilket inte är något som TLV tar hänsyn till i sina förmånsbeslut. Det är nämnden för läkemedelsförmåner som beslutar om ansökan om förmånsinträde bifalls, avslås, eller om subventionen ska begränsas för det vaccin som ansökan om förmån till TLV gäller, medan det är regeringen som tar beslut om en sjukdom ska ingå i ett nationellt vaccinationsprogram baserat på beslutsunderlag från Folkhälsomyndigheten.

På grund av skillnader i myndigheternas uppdrag, är TLV:s och Folkhälsomyndighetens utvärderingar inte alltid direkt jämförbara även om samma sjukdom har utretts. Ett vaccinationsprogram strävar efter en hög täckningsgrad, medan täckningsgraden för vacciner inom förmånen beror på förskrivande läkare eller patienternas eget initiativ, vilket kan påverka utfallet av interventionen och även val av modelltyp och antaganden i modellen. Utvärderingarna skiljer sig åt mellan myndigheterna vad gäller val av jämförelsealternativ, bedömning av svårighetsgrad, hur hänsyn tas till etiska aspekter, omprövningsmöjligheter av beslut och även praxis för maximalt accepterad kostnad per vunnet QALY.

När det gäller jämförelsealternativ jämför Folkhälsomyndigheten ett nationellt vaccinationsprogram gentemot att inte vaccinera. TLV kan jämföra olika typer av vaccin mot varandra, men de kan också, likt Folkhälsomyndigheten, välja att jämföra mot ingen behandling (ingen vaccination). Eftersom resultaten från myndigheternas utvärderingar kan basera sig på olika jämförelsealternativ innebär det att de inte är direkt jämförbara, även om de skulle omfatta samma vaccin eller typ av vaccin, utan att hänsyn måste tas till vad jämförelsealternativet har varit.

41 (50)

Den kostnad per vunnet QALY som TLV bedömer som rimlig beror delvis på svårighetsgraden av det tillstånd som vaccinet förebygger, vilket vägs in i förmånsbeslutet. TLV bedömer svårighetsgrad på en fyrgradig skala (låg, medelhög, hög eller mycket hög) och är en sammanvägd bedömning baserat på hälsorelaterad livskvalitet, varaktighet av tillstånd, frekvens och påverkan på livslängd. TLV:s bedömning av svårighetsgraden för tillståndet vid profylaktisk behandling är en sammanvägning av svårighetsgraden för den sjukdom man förebygger och individens risk att drabbas (se tabell 7). Folkhälsomyndighetens bedömning baseras på en sammanvägning av sjukdomsbördan i samhället och svårighetsgraden av sjukdom (se tabell 2 och 4). Risken för sjukdom inkluderas i den hälsoekonomiska utvärderingen. Sjukdomsbördan, och vaccinationsprogrammets förväntade effekt på sjukdomsbördan, vägs sedan samman med kriterier om samhällsekonomisk kostnadseffektivitet och etik inför en rekommendation från Folkhälsomyndigheten till regeringen om ett eventuellt införande av ett nationellt vaccinationsprogram.

I de utvärderingar som har genomförts på Folkhälsomyndigheten sedan 2014, har alla de som har utrett vaccinationsprogram som riktar sig mot en arbetsför befolkning, eller barn till föräldrar i arbetsför ålder, inkluderat indirekta kostnader i form av produktivitetsförluster för samhället vid sjukdom och i vissa fall vid vårdbesök för vaccination. Resultaten, i form av kostnad per vunnet QALY, har även presenterats utan att inkludera produktivitetsförluster. TLV presenterar, i enlighet med myndighetens allmänna råd (TLVAR 2003:2) sedan 2015 beräkningar både med och utan effekter på produktivitetsförluster om behandlingar påverkar livskvaliteten och arbetsförmågan. För att inte diskriminera gentemot de grupper som inte deltar i arbetskraften fattas dock oftast beslut utan att inkludera effekten på produktivitetsförluster.

I Folkhälsomyndighetens utredningar av nationella vaccinationsprogram ska den etiska aspekten inkluderas i den sammanvägda bedömningen. Om ett vaccinationsprogram inte kan anses vara hållbart från etiska och humanitära utgångspunkter, uppfylls inte samtliga tre kriterier i smittskyddslagen och Folkhälsomyndigheten skulle därmed inte rekommendera att vaccinationsprogrammet införs (4). För TLV tas beslut om förmån med basis i den etiska plattformen, där svårighetsgrad och behov inkluderas i en sammanvägd bedömning tillsammans med kostnadseffektiviteten. TLV har alltid möjlighet att ompröva beslut om förmån, och kan fatta beslut om att utesluta vaccin ur förmånen. Samma möjligheter finns inte för Folkhälsomyndigheten vad gäller de nationella vaccinationsprogrammen om de vid ett senare skede skulle visa sig vara icke-kostnadseffektiva om, exempelvis, nya, dyrare vaccin används inom programmet.

Varken TLV eller Folkhälsomyndigheten har en uttalad maximalt accepterad kostnad per vunnet QALY. En tidigare genomförd genomgång av beslut från TLV visar att TLV vanligen accepterar en ICER på omkring en miljon kronor för läkemedel som är avsedda för att behandla tillstånd av mycket hög svårighetsgrad. Från genomgången och kartläggningen av utvärderingar av nationella vaccinationsprogram från Folkhälsomyndigheten är det svårt att dra liknande slutsatser. Vid utredningen av ett särskilt vaccinationsprogram för hepatit B-vaccin till barn med föräldrar från länder med hög eller medelhög spridning av hepatit B ansåg Folkhälsomyndigheten att en

42 (50)

kostnad per vunnet QALY om ungefär 1,2 miljoner kronor inte kunde anses vara kostnadseffektiv, medan en kostnad per vunnet QALY omkring 600 000 kronor för HPV-vaccination till pojkar kunde anses vara kostnadseffektiv (den uppdaterade analysen från 2019).

En viktig skillnad mellan TLV och Folkhälsomyndigheten är också tidsaspekten. Om ett företag skickar in en ansökan till TLV om att ett vaccin ska ingå i förmånen är TLV skyldiga att utreda detta och fatta beslut inom 180 dagar, vilket regleras i förmånsförordningen (14)¹⁷. Ett företag vet alltså vid ansökningstillfället att beslut kommer fattas inom 180 dagar. Ett liknande förfarande finns inte hos Folkhälsomyndigheten, där utredningar om nationella vaccinationsprogram inte har en fastställd tidsgräns. Utredningar kan också pausas under perioder, som exempelvis gjordes med utredningen om vattkoppor och bältros under covid-pandemin (15). Om utredningen är ett regeringsuppdrag finns det dock en tidsgräns för när arbetet ska rapporteras till regeringen. När i tid som regeringen sedan fattar beslut baserat på Folkhälsomyndighetens underlag är inte heller fastställt. Det kan leda till att det tar lång tid mellan att utredningen genomförs till att ett beslut fattas, vilket inte är fallet för förmånsbeslut hos TLV.

Som tidigare nämnts utreder Folkhälsomyndigheten om en sjukdom ska omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram, medan TLV hanterar ansökningar om specifika vaccin. Under arbetet med den hälsoekonomiska utvärderingen hos Folkhälsomyndigheten är det hälsoekonomier hos Folkhälsomyndigheten som utvecklar den epidemiologiska och hälsoekonomiska modellen och tar fram de data och gör de antaganden som behövs vad gäller exempelvis skyddseffekt av vaccin och resursutnyttjande vid sjukdom. Detta görs i samarbete med epidemiologer och kliniska experter. Parametervärden i modellerna är på gruppnivå och populationen baseras på den population som vaccinationsprogrammet riktas till. Kostnadseffektiviteten av ett vaccinationsprogram jämförs mot ingen vaccination, och ingen catch-up-vaccination inkluderas i utvärderingen. Detta skiljer sig mot hur processen ser ut hos TLV vid förmånsansökningar. För det första är det företaget som ansöker om att ingå i förmånen som har bevisbördan. Det är alltså företaget som ska motivera att det ansökta priset för vaccinet är rimligt i relation till den nyttoeffekt som uppstår i den ansökta populationen. För det andra kan jämförelsealternativen i utredningarna vara såväl ingen vaccination, som andra vacciner som riktar sig mot samma sjukdom och population som företaget ansöker om. TLV eftersträvar att använda det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen som jämförelsealternativ. Parametervärden i den hälsoekonomiska modellen baseras på företagets specifika vaccin och de data som företaget inkommer med. Därutöver kan TLV inte initiera utredningar av specifika vacciner, förutom vid omprövningar, utan utreder enbart de ansökningar som kommer in från företag eller efter beställning på uppdrag av NT-rådet.

¹⁷ TLV kan besluta om uppskov under handläggningstiden om 180 dagar om TLV bedömer att företaget behöver inkomma med ytterligare information som är nödvändig för den fortsatta utredningen.

43 (50)

TLV tar beslut om förmån baserat på den hälsoekonomiska modell som företaget har skickat in. Resultaten från modellerna baseras på det pris per dos som företaget har ansökt om. Vid tidpunkt för beslut vet alltså nämnden vilket pris per dos som vaccinet kommer att säljas för inom förmånen. Vid utvärderingar av nationella vaccinationsprogram på Folkhälsomyndigheten presenteras resultat baserat på företagets pris per dos. Det är dock osäkert om det verkligen är det pris som sedan kommer att betalas av regionerna vid en upphandling inom ramen för ett nationellt vaccinationsprogram. Det är snarare sannolikt att priset kommer vara lägre än det av företaget angivna priset. Vid tidpunkten för utvärdering har Folkhälsomyndigheten inte kunskap om eventuella rabatter. Noterbart är att detta även gäller vid de hälsoekonomiska utvärderingar som TLV levererar till NT-rådet, men en viktig skillnad gentemot Folkhälsomyndighetens underlag är att TLV inte ger någon rekommendation eller uttalar sig om kostnadseffektivitet i de underlagen. I de hälsoekonomiska kunskapsunderlagen från Folkhälsomyndigheten presenteras om möjligt en graf som illustrerar hur kostnaden per vunnet QALY, och därmed kostnadseffektiviteten, varierar beroende på priset per dos. Varken TLV eller Folkhälsomyndigheten tar hänsyn till budgetpåverkan vid beslut om förmån eller för att avgöra ifall kriteriet om samhällsekonomisk kostnadseffektivitet är uppfyllt, utan beslut baseras på om kostnaden per vunnet QALY kan anses vara kostnadseffektiv eller inte – alltså om kostnaden som ett vaccin eller vaccinationsprogram ger upphov till kan anses vara rimlig i relation till dess hälsoeffekter.

4 Diskussion

Sammantaget kan det fastslås att de hälsoekonomiska utvärderingarna som genomförs hos Folkhälsomyndigheten och de som genomförs hos Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) skiljer sig åt, och att detta främst beror på myndigheternas olika uppdrag. TLV:s beslut om förmån kan komplettera de nationella vaccinationsprogrammen, till exempel genom att grupper som är aktuella för catch-up vaccination får tillgång till vaccin inom förmånen.

Problem kan uppstå när ett vaccinationsprogram införs för en sjukdom där det samtidigt finns vaccin inom förmånen som är ämnade för sjukdomen. I förmånslagen 16 b § står det att "...ett receptbelagt läkemedel mot en smittsam sjukdom (vaccin) får inte ingå i läkemedelsförmånerna, om sjukdomen omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram enligt smittskyddslagen (2004:168) och vaccinet är avsett för samma användningsområde och samma patientgrupp som omfattas av vaccinationsprogrammet" (9). Detta har TLV sedan tidigare hanterat genom omprövningar när det har kommit beslut om att en sjukdom ska bli en del av ett nationellt vaccinationsprogram och det finns vaccin inom förmånen som riktar sig mot samma sjukdom. Om förmånsbeslutet då gäller samma patientpopulation som vaccinationsprogrammet har denna uteslutits ur förmånen. Det kan dock uppstå utmaningar, så som i fallet med vaccinet Apexxnar, där de sjukdomar och tillstånd som omfattas av vaccinationsprogrammet sedan delas upp ytterligare i rekommendationerna gällande patientpopulationer med olika risk för allvarlig sjukdom och därmed val av vaccintyp. Resultatet blir att patientpopulationer som före inrättandet av det nationella vaccinationsprogrammet för riskgrupper kunnat erhålla vaccinet inom läkemedelsförmånen nu får betala hela kostnaden för vaccinet.

Både TLV och Folkhälsomyndigheten använder sig av hälsoekonomiska utvärderingar för att utvärdera om ett vaccin eller ett vaccinationsprogram är kostnadseffektivt eller inte, vilket baseras på kostnad per vunnet QALY (ICER). Det är dock viktigt att ha kunskap om vad som ingår i en ICER och vad det därmed är som bedöms vid ett utlåtande eller beslut om ett vaccin eller ett vaccinationsprogram är kostnadseffektivt eller inte – det vill säga om den nyttan som ett vaccin eller vaccinationsprogram ger upphov till i form av hälsoeffekter (QALY) motiverar det pris som företaget har ansökt om (TLV) eller det pris som företaget har uppgett (Folkhälsomyndigheten). I den hälsoekonomiska modellen tas bland annat hänsyn till klinisk effekt, sjukdomsburda för individ och samhälle, men även resursutnyttjande vid sjukdom och pris per dos. Resultaten från den hälsoekonomiska utvärderingen, kostnaden per vunnet QALY, innefattar allt detta. Det kan alltså vara fallet att ett vaccin har ett lågt pris, vilket skulle ge upphov till en låg budgetpåverkan, men att kostnaden per QALY ändå blir hög eftersom hälsoeffekten är liten. Det kan också vara fallet att priset per dos är högt, vilket skulle ge upphov till en stor budgetpåverkan, men att kostnaden per QALY ändå blir låg på grund av att hälsoeffekten är så pass stor. Det finns ofta osäkerheter behäftade med hälsoekonomiska utvärderingar och därmed även om kostnaden per vunnet QALY

45 (50)

och kostnadseffektiviteten. Osäkerheter kan uppstå genom att det exempelvis föreligger osäkerheter om den kliniska effekten. Detta är inte något som är unikt för hälsoekonomiska utvärderingar av vacciner eller vaccinationsprogram, utan gäller även för andra läkemedel och medicinska teknologier.

Skillnaderna mellan hur de hälsoekonomiska utvärderingarna har utförts på TLV och Folkhälsomyndigheten gör att de inte är direkt jämförbara. Genomgången av utredningarna och de hälsoekonomiska utvärderingarna hos Folkhälsomyndigheten och utredningarna av förmånsansökningar hos TLV visade på en variation i hälsoekonomiska modeller både inom respektive myndighet och mellan myndigheterna. Det finns dock anledningar till att inte använda samma typ av hälsoekonomiska modeller och antaganden eftersom de olika sjukdomarna och vaccinen skiljer sig åt. I Folkhälsomyndighetens utredningar och hälsoekonomiska utvärderingar är det vaccinationsprogrammets påverkan på sjukdomsburden i befolkningen som utreds, medan företagets förmånsansökningar utvärderar vaccinets effekt för den enskilda individen (om än på gruppnivå). Det finns alltså inte samma argument för att inkludera exempelvis flockimmunitet i ansökningar till TLV som det kan finnas för att inkludera det i utvärderingar av nationella vaccinationsprogram, även om en inklusion av flockimmunitet i en förmånsansökan till TLV skulle kunna tas hänsyn till. Smittvägarna för de olika utredda sjukdomarna skiljer sig också åt, varför samma typ av modell som används för till exempel hepatit B inte är rimlig att använda vid en utredning av säsongsinfluensa.

Eftersom TLV enligt förmånsförordningen har 180 dagar på sig att utreda ett ärende efter att ett företag har ansökt om förmån, är det förutsägbart i tid när beslut kommer att fattas. Det är också sannolikt att det underlag som beslutet baseras på kommer att vara aktuellt, vad gäller exempelvis epidemiologiska data. För Folkhälsomyndigheten finns inga fasta tidsramar att förhålla sig till, undantaget vid regeringsuppdrag. När i tid som regeringen sedan fattar beslut baserat på Folkhälsomyndighetens underlag är inte heller fastställt. Det kan leda till att det går lång tid mellan att en utredning genomförs tills att ett beslut fattas. Eftersom vaccinområdet är ett område där det för vissa sjukdomar utvecklas nya produkter, med nya verkningsmekanismer, kontinuerligt och även sjukdomens epidemiologi och dynamik kan förändras över tid innebär det att Folkhälsomyndighetens underlag snabbt kan bli inaktuella och att nya utredningar behöver göras. Som redovisat i tidigare stycken i denna rapport, har exempelvis inga besluts tagits av regeringen på basis av de utredningar som Folkhälsomyndigheten rapporterade till regeringen för särskilda vaccinationsprogram för säsongsinfluensa, hepatit B, tuberkulos och pneumokocksjukdom under våren 2016. Inför att regeringen tog beslut om att införa ett särskilt program för pneumokocksjukdom behövde det tidigare underlaget uppdateras.

Den kostnad per vunnet QALY som TLV bedömer som rimlig beror delvis på svårighetsgrad av det tillstånd som vaccinet förebygger, vilket vägs in i förmånsbeslutet. TLV bedömer svårighetsgrad på en fyrgradig skala (låg, medelhög, hög eller mycket hög) och är en sammanvägd bedömning baserat på hälsorelaterad livskvalitet, varaktighet av tillstånd, frekvens och påverkan på livslängd. I Folkhälsomyndighetens utredningar bedöms svårighetsgrad av sjukdom delvis

46 (50)

genom den sjukdomsbörda som sjukdomen ger upphov till i samhället, men även av individens lidande vid sjukdom. Sjukdomsbördan, och vaccinationsprogrammets förväntade effekt på sjukdomsbördan, vägs sedan samman med andra kriterier inför en rekommendation till regeringen om ett eventuellt införande av ett nationellt vaccinationsprogram. Detta innebär att beslut och rekommendationer görs på basis av olika avvägningar beroende på myndighet.

Genomgången av utredningar hos Folkhälsomyndigheten och ansökningar hos TLV indikerar inte att olika beslut skulle ha fattats av de olika myndigheterna utifrån enbart resultaten uttryckt som kostnad per vunnet QALY. I vissa fall hade inklusion av indirekta kostnader i form av produktivitetsförluster en stor påverkan på kostnad per vunnet QALY, som exempelvis i utredningen om ett nationellt vaccinationsprogram mot rotavirus för barn, men en exkludering av produktivitetsförluster hade troligtvis inte ändrat rekommendationen från Folkhälsomyndigheten givet den kostnad per vunnet QALY som slutligen presenterades. Det skulle dock kunna vara fallet att kostnaden utan indirekta kostnader om ungefär 600 000 kronor skulle ha inneburit en annan slutsats från TLV vad gäller kostnadseffektivitet, eftersom TLV bedömde svårighetsgraden som låg. Med nuvarande praxis skulle denna kostnad per vunnet QALY nämligen överstiga den nivå som TLV vanligtvis accepterar vid låg eller medelhög svårighetsgrad. TLV skulle därmed kunnat göra bedömningen att rotavaccination inte är ett kostnadseffektivt alternativ till att inte vaccinera, om beslutet i stället hade legat hos den myndigheten.

I TLV:s beslut fastställs apotekens inköpspris (AIP), vilket ligger till grund för det reglerade utförsäljningspriset (AUP). Det gör att kostnaden för vaccinet inom läkemedelsförmånen blir förutsägbart utifrån förväntad användning. Även om det kan finnas stora osäkerheter i en hälsoekonomisk modell om exempelvis klinisk effekt, vilket i sin tur kan leda till osäkerheter i beslutet, finns det inte osäkerheter kring det pris som beslutet baseras på. Detta skiljer sig från utvärderingar från Folkhälsomyndigheten. Samtidigt som samma osäkerheter kan finnas i den hälsoekonomiska modellen som hos TLV kring klinisk effekt och epidemiologiska antaganden, finns det även en osäkerhet kring det pris per dos som används i modellen. Resultaten från Folkhälsomyndighetens utredningar, som dess rekommendationer till regeringen bygger på, baseras på företagens priser för vaccin. Det verkliga priset som regionerna faktiskt betalar efter en avslutad upphandling kan vara betydligt lägre. Folkhälsomyndigheten vet inte vilket pris som kommer att fastställas vid upphandling av regioner gentemot företag, varför myndigheten inte kan basera sitt grundscenario på något annat pris än det som uppges av företaget. Det innebär att resultaten från den hälsoekonomiska utvärderingen som Folkhälsomyndigheten utför inte alltid visar "rätt" kostnad per vunnet QALY som ett införande av ett nationellt vaccinationsprogram skulle leda till. Detta kan innebära att Folkhälsomyndigheten inte anser att ett nationellt vaccinationsprogram är kostnadseffektivt givet det pris företaget har uppgett och att det därmed inte uppfyller samtliga tre kriterier i smittskyddslagen. Folkhälsomyndigheten skulle i och med det inte rekommendera att regeringen inför ett nationellt vaccinationsprogram mot sjukdomen, trots att det pris som skulle fastställas vid upphandling kan vara betydligt lägre och därmed kunna innebära en kostnad per

47 (50)

vunnet QALY som Folkhälsomyndigheten skulle bedöma vara kostnadseffektiv. En lösning på detta skulle kunna vara att i stället för att bedöma om ett vaccinationsprogram är kostnadseffektivt eller inte givet det av företaget uppgivna priset, snarare bedöma till vilket pris som ett vaccinationsprogram skulle vara kostnadseffektivt. Folkhälsomyndigheten presenterar redan idag en graf med kostnad per vunnet QALY vid olika rabattsatser av priset per dos om detta är möjligt. Den analysen skulle kunna utvecklas med ett uttalande om till exempel nödvändig rabatt på priset för att ett program ska vara kostnadseffektivt. Givet att det priset eller ett lägre pris sätts i en förhandling, skulle kravet om kostnadseffektivitet vara uppnått.

Om ett vaccin ingår i förmånen har företagen möjlighet att ansöka om ändring av det fastställda priset, såväl sänkningar som höjningar, men kan behöva inkomma med ett underlag för att motivera en prishöjning. TLV har också möjlighet att själva initiera en omprövning av beslut om förmån. För vacciner mot sjukdomar som ingår i nationella vaccinationsprogrammet finns inte samma förutsättningar, eftersom pris per dos, och även vilket vaccin som ges inom ramen för programmet, fastställs genom upphandlingar av regionerna gentemot företagen. Kostnader för att vaccinera mot en sjukdom som ingår i ett nationellt vaccinationsprogram kan variera över tid och är egentligen bara förutsägbart under den tid som en upphandling gäller. Om pris per dos för vacciner för en sjukdom skulle öka kraftigt skulle därmed kostnaderna för det vaccinationsprogrammet öka kraftigt. Ersättningen för regioner från regeringen för vaccinationsprogram kan också vara större än regionernas faktiska kostnader, om en upphandling har resulterat i en stor rabattsats för ett vaccin som används inom vaccinationsprogrammet. Om priserna för ett vaccin som ges inom ramen för ett nationellt vaccinationsprogram skulle öka, som en följd av exempelvis minskad konkurrens eller att det kommer nya, dyrare vacciner, kan det innebära att kriteriet om samhällsekonomisk kostnadseffektivitet inte längre är uppfyllt. Folkhälsomyndigheten omprövar inte detta regelmässigt. Folkhälsomyndigheten tar inte heller hänsyn till framtida prisutvecklingen på vacciner vid myndighetens rekommendation till regeringen om ett eventuellt införande av ett nationellt vaccinationsprogram.

När beslut tas om förmån hos TLV baserat på en hälsoekonomisk utvärdering, vägs etik och svårighetsgrad in i det beslutet genom att hänsyn tas till den etiska plattformen. Hos Folkhälsomyndigheten görs en bedömning för vart och ett av de tre kriterierna om huruvida de är uppfyllda – om vaccinationsprogrammet effektivt förhindrar spridning av smittsamma sjukdomar i befolkningen, är samhällsekonomiskt kostnadseffektivt och om det är hållbart från etiska och humanitära utgångspunkter. Om samtliga tre kriterier är uppfyllda ska ett nationellt vaccinationsprogram inrättas. De tre kriterierna har samma vikt i beslutet om infattande. Om ett av dem inte är uppfyllt kommer Folkhälsomyndigheten alltså inte rekommendera att ett vaccinationsprogram införs. Det innebär exempelvis att ett vaccinationsprogram mot en allvarlig sjukdom inte rekommenderas att införas om det inte bedöms kostnadseffektivt, även om de andra två kriterierna är uppfyllda och vice versa – om ett program anses vara kostnadseffektivt men inte hållbart från etiska aspekter, rekommenderas inte ett införande. Att de tre kriterierna ges samma vikt i beslut om rekommendation till regeringen kan leda till att vaccinationsprogram mot

48 (50)

angelägna och allvarliga sjukdomar inte införs på grund av att programmet inte kan anses vara kostnadseffektivt. Givet att det är priset på vaccinet som är den drivande faktorn bakom att det inte kan anses vara kostnadseffektivt, och inte exempelvis den kliniska effekten, och som därmed påverkar kostnaden per vunnet QALY – alltså att det är ett bra och säkert vaccin med god effekt, men som är högt prissatt – skulle ett lägre pris genom upphandling kunna leda till att programmet skulle bedömas vara kostnadseffektivt och därmed rekommenderas att införas. Förfarandet att ta hänsyn till eventuellt lägre upphandlade priser är dock inte möjligt med dagens system, eftersom rekommendationen till regeringen, och därmed bedömningen av de tre kriterierna, infaller innan regionerna förhandlar med företagen.

Trots att det finns aspekter som särskiljer vaccin från vanliga läkemedel, är det viktigt att det görs hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram på ett liknande sätt som för andra läkemedel och medicinska teknologier för att säkerställa att priset och kostnaden för ett vaccin eller ett vaccinationsprogram är rimligt i relation till de hälsoeffekter som vaccinet eller vaccinationsprogrammet ger upphov till – detta för att mesta möjliga hälsa ska tillfalla samhället givet de resurser som finns inom hälso- och sjukvården.

5 Projektgruppen

Projektgruppen har bestått av hälsoekonom och samordnare Ellen Wolff som även har varit projektledare för arbetet med rapporten, samt hälsoekonom Louise Lindström och medicinske utredaren Sonny Larsson.

50 (50)

6 Referenser

1. Mausekopf J, Standaert B, Connolly MP, Culyer AJ, Garrison LP, Hutubessy R, et al. Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health*. 2018;21(10):1133-49.
2. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011;378(9807):1962-73.
3. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar. <https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3396a/1510316400272/LAG-lfnar-2003-2.pdf2003>.
4. Smittskyddslag (2004:168), (2004).
5. Smittskyddsförordningen (2004:255), (2004).
6. Folkhälsomyndigheten. Arbetsmodell för ändringar av nationella vaccinationsprogram. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/a/arbetsmodell-for-andringar-av-nationella-vaccinationsprogram-/?pub=560582018>.
7. World Health Organization. [https://www.who.int/europe/groups/national-immunization-technical-advisory-groups-\(nitags\)2023](https://www.who.int/europe/groups/national-immunization-technical-advisory-groups-(nitags)2023) [Available from: [https://www.who.int/europe/groups/national-immunization-technical-advisory-groups-\(nitags\)](https://www.who.int/europe/groups/national-immunization-technical-advisory-groups-(nitags))].
8. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Etiska aspekter på insatser inom hälso- och sjukvården - En vägledning för att identifiera relevanta etiska aspekter. https://www.sbu.se/globalassets/ebm/etiska_aspekter_halso_sjukvarden.pdf; 2021.
9. Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.
10. "Vårdens svåra val" (SOU 1995:5).
11. Regeringens proposition 1996/97:60. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården.
12. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Ny tillämpning av etiska plattformen <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomi/ny-tillampning-av-etiska-plattformen.html2015> [Available from: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomi/ny-tillampning-av-etiska-plattformen.html>].
13. Ändring i Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd (LFNAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar (2015:1), (2015).
14. Förordning (2002:687) om läkemedelsförmåner m.m., (2002).
15. Folkhälsomyndigheten. Utredningar om nationella vaccinationsprogram <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittydd-beredskap/vaccinationer/nationella-vaccinationsprogram/utredningar-om-nationella-vaccinationsprogram/2023> [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittydd-beredskap/vaccinationer/nationella-vaccinationsprogram/utredningar-om-nationella-vaccinationsprogram/>].

Etisk bedömning av nationella vaccinationer

Underlag till vaccinationsprogramsutredningen (S 2022:13)

Rapport från Statens medicinsk-etiska råd

Maj 2023



Smer 2023:3

Smer 2023:2. Etisk bedömning av nationella vaccinationer.
Underlag till vaccinationsprogramsutredningen (S 2022:13)

Rapporten finns att ladda ned gratis på www.smer.se

Statens medicinsk-etiska råd (S 1985:A)
103 33 Stockholm
Tel: 08-405 10 00

Layout: Kommittéservice, Regeringskansliet

ISBN 978-91-525-0707-0 (pdf)
ISSN 1101-0398

Förord

Statens medicinsk-etiska råd, Smer, belyser i denna text etiska frågor av relevans vid bedömning av vaccinationer för nationella vaccinationsprogram. Underlaget har tagits fram efter en förfrågan från utredningen S 2022:13 *En mer ändamålsenlig och effektiv ordning för de nationella vaccinationsprogrammen och det nationella vaccinationsregistret*.

Underlaget har utarbetats av en arbetsgrupp bestående av Göran Collste, professor emeritus i tillämpad etik vid Linköpings universitet och sakkunnig i Smer, Titti Mattsson, professor i offentlig rätt vid Lunds universitet och sakkunnig i Smer, Nils-Eric Sahlin, professor i medicinsk etik vid Lunds universitet och sakkunnig i Smer, Lotta Eriksson, huvudsekreterare och Michael Lövtrup, utredningssekreterare.

Beslut om underlag har fattats av Sven-Eric Söder (ordförande), Yasmine Bladelius, Åsa Gyberg Karlsson, Per Landgren, Sofia Nilsson, Anton Nordquist, Thomas Ragnarsson, Per Ramhorn och Anna Starbrink, samtliga ledamöter. I beredningen av ärendet har även deltagit Lilas Ali, Anders Castor, Göran Collste, Titti Mattsson, Kerstin Nilsson, Olle Olsson, Marie Sten, Nils-Eric Sahlin, Mikael Sandlund och Kristina Wikner, samtliga sakkunniga i Smer.

Stockholm i maj 2023

Sven-Eric Söder

Innehåll

Förord	1
1 Inledning	9
1.1 Vaccinationsprogramsutredningen	9
1.2 Uppdraget till Smers	10
1.3 Upplägg	11
1.4 Terminologi.....	11
2 Nationella vaccinationsprogram	13
2.1 Mål och syfte med nationella vaccinationsprogram.....	13
2.2 Smittskyddslagen	13
2.3 Smittskyddsförordningen.....	14
3 Bedömning av nationella vaccinationer i dag	17
3.1 Folkhälsomyndighetens modell för ändringar av nationella vaccinationsprogram	17
3.2 Folkhälsomyndighetens tillämpning av smittskyddslagens etikkriterium	18
3.2.1 Granskade underlag	18
3.2.2 Tillämpningen av etikkriteriet	18
4 Smers erfarenheter av etisk bedömning av nationella vaccinationer	21
4.1 Smers etiska analyser i relation till vaccination.....	21

4.2	Särskilda erfarenheter i samband med vaccinationen mot covid-19	23
5	Rättsliga perspektiv och humanitära utgångspunkter	25
5.1	Principer i EU-rätten och Europarätten	25
5.2	Begreppet humanitära i annan rättslig reglering	26
5.3	Humanitära utgångspunkter, mänskliga rättigheter och etiska principer i regelverk och konventioner	28
6	Utblick	31
6.1	Kanada.....	32
7	Etisk bedömning av nationella vaccinationer: principer och värden samt övriga förutsättningar	33
7.1	Principer och värden vid etisk bedömning av nationella vaccinationer	34
7.1.1	Människovärde	34
7.1.2	Icke-stigmatisering.....	35
7.1.3	Självbestämmande	35
7.1.4	Integritet.....	36
7.1.5	Rättvisa	37
7.1.6	Jämlikhet.....	39
7.1.7	Nytta/risk.....	40
7.2	Förutsättningar för etiskt hållbara nationella vaccinationer	43
7.2.1	Ansvar	43
7.2.2	Reciprocitet	44
7.2.3	Transparens	44
7.2.4	Förtroende.....	45
7.2.5	Acceptans	45
7.3	Exempel på frågor som kan ställas vid etisk bedömning av nationella vaccinationer	46

8	Andra etiska frågor med relevans för nationella vaccinationer	51
8.1	Rättvisa och hälsoekonomi	51
8.2	Behov i ett folkhälsoperspektiv.....	53
8.3	Samhällsnytta	54
8.4	Effekter på samhällslivet.....	56
8.5	Begränsningar av självbestämmandet.....	56
9	Rekommendationer och överväganden	59
9.1	Smittskyddslagens etikkriterium	59
9.1.1	Kravet på etisk hållbarhet bör finnas kvar	59
9.1.2	Bedömningen av smittskyddslagens etikkriterium	60
9.2	Etikens roll i beredningsprocessen	62
9.3	Mål för nationella vaccinationsprogram	63
9.4	Prioritering av nationella vaccinationer	63
9.5	Kort om begrepp.....	64
	Referenser	65
	Bilagor	
Bilaga 1	EEFA (Ethics, Equity Feasibility, Acceptability) framework. Key questions about and definitions for programmatic factors.....	69
Bilaga 2	EEFA (Ethics, Equity Feasibility, Acceptability) framework. Core Ethical Dimensions Filter	71

1 Inledning

Detta underlag har tagits fram av Statens medicinsk-etiska råd, Smer, och belyser etiska frågor av relevans vid bedömning av nationella vaccinationer. Underlaget har tagit fram efter önskemål från Utredningen S 2022:13 *En mer ändamålsenlig och effektiv ordning för de nationella vaccinationsprogrammen och det nationella vaccinationsregistret*.

1.1 Vaccinationsprogramsutredningen

Utredningen S 2022:13 *En mer ändamålsenlig och effektiv ordning för de nationella vaccinationsprogrammen och det nationella vaccinationsregistret* (vaccinationsprogramsutredningen) har i uppdrag att genomföra en översyn av regleringen av de nationella vaccinationsprogrammen och det nationella vaccinationsregistret. Syftet med utredningen är att säkerställa att de nationella vaccinationsprogrammen och det nationella vaccinationsregistret är ändamålsenliga och effektiva, med beaktande av erfarenheterna från covid-19 pandemin.

Utredningen ska enligt sina direktiv:¹

- analysera om smittskyddslagens (2004:168) förutsättningar och kriterier för om en specifik sjukdom ska omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram är ändamålsenliga och effektiva samt hur kriterierna ska vägas mot varandra,
- göra en översyn av nuvarande ordning med indelning i allmänna och särskilda vaccinationsprogram och bedöma om det finns behov av förändring för att de nationella vaccinationsprogrammen ska fungera ändamålsenligt och effektivt,

¹ Regeringen 2022.

- göra en bedömning av förutsättningarna för och behovet av särskilda vaccinationsprogram för vissa grupper i den vuxna befolkningen, t.ex. äldre personer som saknar de vaccinationer som barn vanligtvis får, och i så fall se över om det arbetsmiljöansvar som arbetsgivarna har att erbjuda vaccinationer behöver utvecklas,
- göra en översyn av hur den ekonomiska regleringen för de nationella vaccinationsprogrammen, med hänsyn tagen till regionernas nationellt samordnade upphandlingar, har fungerat, med syftet att pröva förutsättningarna för att utveckla den nuvarande ordningen,
- analysera behovet av och, om det bedöms lämpligt, lämna förslag om att utvidga tillämpningsområdet för lagen (2012:453) om register över nationella vaccinationsprogram m.m. till att även omfatta pandemivaccinationer,
- analysera förutsättningarna för och överväga om huvudmän inom skolväsendet som har ansvar för elevhälsan ska erbjuda elever i förskoleklass sådana vaccinationer som ingår i allmänna vaccinationsprogram, och
- vid behov lämna nödvändiga författningsförslag.

1.2 Uppdraget till Smer

Ett av tre kriterier som ska uppfyllas för att en sjukdom ska omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram är att vaccination med det aktuella vaccinet är *hållbart från etiska och humanitära utgångspunkter* (se avsnitt 2.2). Smer har tillfrågats av den särskilda utredaren Anders Tegnell om att bistå utredningen med ett underlag vad gäller den del av uppdraget som rör detta kriterium. Utredningen har specificerat ett antal frågor som den önskat få belysta:

- Hur har kriteriet tillämpats hittills?
- Vilka är Smers erfarenheter?
- Vilka aspekter kan vara aktuella att beakta i en etisk prövning av nationella vaccinationsprogram (ge förslag till ramverk eller struktur)?

- Hur ska de etiska aspekterna vägas mot de andra kriterierna?
- Utblick, hur gör man i andra länder?

1.3 Upplägg

Detta underlag har tagits fram av en arbetsgrupp bestående av Smers sekretariat samt några av rådets sakkunniga och har förankrats i rådet som helhet.

Underlaget inleds med en kort bakgrund kring nationella vaccinationsprogram. Därefter redovisas Folkhälsomyndighetens modell för bedömning av nationella vaccinationsprogram och hur etikkriteriet har tillämpats i myndighetens bedömningsunderlag till regeringen. Smers erfarenheter av etisk bedömning av nationella vaccinationer beskrivs. Mot bakgrund av att begreppet humanitära förekommer i regleringen ges en kortfattad redogörelse för hur detta begrepp används i annan reglering. En mindre litteraturgenomgång samt en mindre omvärldspaning redovisas för att se om det finns exempel från andra länder på särskilda etiska ramverk för bedömning av nya vaccin till nationella vaccinationsprogram.

Smer beskriver därefter etiska värden och principer som har relevans vid bedömning av nationella vaccinationer, samt övriga förutsättningar för att en nationell vaccination ska vara etiskt hållbar. Några mer övergripande etiska frågor som aktualiseras i samband med nationella vaccinationsprogram redovisas också.

Underlaget avslutas med rekommendationer och överväganden.

1.4 Terminologi

I dag finns ett allmänt vaccinationsprogram (barnvaccinationsprogrammet, med för närvarande 11 ingående sjukdomar) och ett särskilt vaccinationsprogram (vaccinationsprogrammet för personer som ingår i riskgrupper, med endast en ingående sjukdom). Ett beslut om att införa nationell vaccination för fler sjukdomar kan ske genom att ett nytt program inrättas eller genom att fler sjukdomar införs i ett befintligt program. Ur etisk synvinkel har det ingen större betydelse vilken väg man väljer. I det som följer används termen ”nationell vaccination” för att beteckna vaccination mot en sjukdom (eller flera

sjukdomar om det är ett kombinationsvaccin) som erbjuds inom ramen för ett nationellt vaccinationsprogram enligt 3 c-3 e §§ smittskyddslagen, oavsett om detta sker i ett separat program eller som en av flera vaccinationer i ett bredare program.

2 Nationella vaccinationsprogram

2.1 Mål och syfte med nationella vaccinationsprogram

Det övergripande syftet med nationella vaccinationsprogram är att säkerställa en god folkhälsa i ett brett samhällsperspektiv.² I regeringens proposition lyfts fram att de allmänna vaccinationernas huvudsyfte inte i första hand är att förhindra sjukdom hos en enskild individ. Inte heller är det primära målet att avlasta enskilda regioner eller kommuner en kostnadsbörda eller ett vårdansvar. I propositionen anges vidare att flockimmunitet ofta är ett viktigt syfte med vaccinationsprogram. Detta innebär att ovaccinerade individer får skydd mot sjukdom genom att andra individer vaccineras, vilket förutsätter en viss vaccinationstäckning.³

Folkhälsomyndigheten uppger att målet för vaccinationer mot enskilda sjukdomar kan variera beroende på sjukdomen och vaccinet egenskaper och kan vara att antingen utrota (på global nivå), eliminera (på regional eller nationell nivå) eller kontrollera sjukdomen.⁴

2.2 Smittskyddslagen

Beslut om vilka vaccinationer som ska ingå i nationella vaccinationsprogram fattas av regeringen baserat på underlag som Folkhälsomyndigheten tar fram. För att en smittsam sjukdom ska kunna omfattas av nationella vaccinationsprogram, måste det enligt smittskyddslagen finnas vaccin mot sjukdomen som kan ges utan föregående diagnos och som ger mer än kortvarig immunitet mot sjukdomen i hela eller

² Prop. 2011/12:123, s. 32.

³ Ibid.

⁴ Folkhälsomyndigheten 2018.

delar av befolkningen.⁵ En smittsam sjukdom ska omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram, om vaccination mot sjukdomen kan förväntas:

- effektivt förhindra spridning av smittsamma sjukdomar i befolkningen,
- vara samhällsekonomiskt kostnadseffektivt och
- vara hållbart från etiska och humanitära utgångspunkter.⁶

Dessa tre kriterier ger tillsammans med det formulerade syftet med nationella vaccinationsprogram ett etiskt ramverk för nationella vaccinationer.

Av regeringens proposition framgår att skälet för införandet av det tredje kriteriet ("etikkriteriet") är att det finns särskilda omständigheter kring nationella vaccinationsprogram som behöver belysas utöver effekt och kostnadseffektivitet. Framst har det enligt regeringen att göra med det faktum att vaccinationsprogram ges till friska och i många fall unga personer, vilket innebär att den bedömning av nyttan ur ett samhällsperspektiv som kostnadseffektivitetsanalysen utgör behöver kompletteras med en bedömning av nytta och risk ur den enskildes perspektiv.⁷

Som framgår förefaller lagstiftningen göra en åtskillnad mellan etiska respektive humanitära utgångspunkter. I propositionen ges dock ingen definition av dessa båda begrepp och vad som skiljer dem åt.

2.3 Smittskyddsförordningen

Folkhälsomyndigheten ska enligt smittskyddsförordningen (2004:255) fortlöpande följa och göra en bedömning av att de nationella vaccinationsprogrammen uppfyller kraven i 2 kap. 3 d och 3 e §§ smittskyddslagen.⁸

⁵ 2 kap. 3 d § smittskyddslagen.

⁶ 2 kap. 3 e § smittskyddslagen.

⁷ Prop. 2011/12:123, s. 40–41.

⁸ 7 c § smittskyddsförordningen.

Förslag till ändringar av nationella vaccinationsprogram ska i tillämpliga delar innehålla en analys av följande 13 faktorer:⁹

1. Sjukdomsördan i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer.
2. Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsördan och på sjukdomens epidemiologi.
3. Det antal doser som bedöms krävas för att uppnå önskad effekt.
4. De målgrupper som ska erbjudas vaccination.
5. Vaccinets säkerhet.
6. Vaccinationens påverkan på verksamhet i landsting, kommuner och privata vårdgivare.
7. Vaccinets lämplighet att kombinera med övriga vacciner i de nationella vaccinationsprogrammen.
8. Allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och dess påverkan på attityder till vaccinationer generellt.
9. Vilka andra tillgängliga, förebyggande åtgärder eller behandlingar, som kan vidtas eller ges som alternativ till vaccination i ett nationellt vaccinationsprogram.
10. Vaccinationens samhällsekonomiska effekter och dess kostnader och intäkter i staten, kommunerna och regionerna.
11. Möjligheterna till uppföljning av vaccinationens effekter i de avseenden som anges i 1–10 samt statens beräknade kostnader för sådan uppföljning.
12. Behovet av informationsinsatser i förhållande till allmänheten och vårdgivare och kostnaden för dessa insatser.
13. Medicinetiska och humanitära överväganden.

Samtliga faktorer ska redovisas utan inbördes rangordning. Med de 13 faktorerna i beaktande görs en sammantagen bedömning med fokus på lagstiftningens tre kriterier.¹⁰

⁹ 7 d § smittskyddsförordningen.

¹⁰ Folkhälsomyndigheten 2023.

3 Bedömning av nationella vaccinationer i dag

3.1 Folkhälsomyndighetens modell för ändringar av nationella vaccinationsprogram

Folkhälsomyndighetens enhet för vaccinationsprogram driver utredningar om nationella vaccinationer och har utarbetat en arbetsmodell för utredningar av ändringar av nationella vaccinationsprogram.¹¹ För varje förslag till vaccination tillsätts en arbetsgrupp. I arbetsgruppen ingår utredare och sakkunniga från myndigheten (epidemiologer, statistiker, mikrobiologer, hälsoekonomer och kommunikatörer) samt externa experter och utredare från till exempel Läkemiddelsverket. De externa experterna tillsätts av Folkhälsomyndigheten utifrån specialkompetens och sakkunskap inom aktuellt ämnesområde. Arbetsgruppen är de som tar fram underlaget. De ska enligt arbetsmodellen ha ett vetenskapligt förhållningssätt och bygga sina överväganden på evidensbaserade underlag, inkluderat systematisk granskning och bedömning av tillgängliga data och rekommendationer.

Utredningens innehåll och omfattning blir olika om utredningen berör en sjukdom som dagsläget inte innefattas av ett nationellt vaccinationsprogram eller om det rör en förändring av ett befintligt program. Utredningen ska i tillämpliga delar belysa de 13 faktorer som listas i 7 d § smittskyddsförordningen. Underlagen sammanställs i ett eller flera kunskapsunderlag. Därefter gör arbetsgruppen en medicinsk-etisk bedömning utifrån vägledningen i Statens beredning för medicinsk utvärderings (SBU) handbok om utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården.¹² Efter detta tillfrågas Statens medicinsk-etiska råd om synpunkter baserade på utredningens preliminära medicinsk-etiska bedömning.

¹¹ Folkhälsomyndigheten 2018.

¹² Statens beredning för medicinsk utvärdering 2021.

3.2 Folkhälsomyndighetens tillämpning av smittskyddslagens etikkriterium

Detta avsnitt beskriver hur Folkhälsomyndigheten tolkat och tillämpat etikkriteriet i sina beslutsunderlag avseende nya nationella vaccinationer.

3.2.1 Granskade underlag

Allmänna barnvaccinationsprogrammet:

- Vaccination av pojkar mot HPV
- Vaccination av barn mot rotavirusinfektion

Särskilda vaccinationsprogram:

- Hepatit B-vaccination till riskgrupper
- Influensavaccination till riskgrupper
- Pneumokockvaccination till riskgrupper
- Tuberkulosvaccination till riskgrupper
- Pneumokockvaccination till personer 75 år och äldre

3.2.2 Tillämpningen av etikkriteriet

Folkhälsomyndighetens bedömningar av huruvida etikkriteriet är uppfyllt är som regel kortfattade och vissa formuleringar återkommer i flera underlag med endast små variationer. Följande aspekter förekommer i Folkhälsomyndighetens bedömning av etikkriteriet:

Risk/nyttabalans

I flera av beslutsunderlagen framhåller Folkhälsomyndigheten i samband med bedömningen av etikkriteriet att vaccinationer är en förebyggande åtgärd som erbjuds personer som ännu inte smittats med

den aktuella sjukdomen, vilket ställer extra stora krav på att vacciner är effektiva och samtidigt har en låg risk för allvarliga biverkningar.

Risk/nyttabalansen kommenteras i samtliga beslutsunderlag i samband med bedömningen av etikkriteriet. Vaccinerna har genomgående bedömts som säkra eller ha låg biverkningsrisk och nyttan med vaccination har ansetts tydligt överväga riskerna.

Skydd mot allvarlig sjukdom och/eller död

Folkhälsomyndigheten lyfter i samtliga fall utom när det gäller vaccination mot rotavirus att vaccinationen avser att förebygga allvarlig sjukdom och/eller dödsfall.

Utsatta grupper

I bedömningen av vaccinationer inom särskilda vaccinationsprogram, det vill säga vaccinationer som inte riktar sig till hela befolkningen (i praktiken alla barn), lyfter Folkhälsomyndigheten fram att vaccinationen erbjuder skydd till utsatta grupper som riskerar allvarlig och livshotande sjukdom.

Jämlikhet

Folkhälsomyndigheten lyfter i flertalet beslutsunderlag fram jämlikhet vid bedömningen av etikkriteriet. Samtliga vaccinationer har bedömts leda till mer jämlik vård. Det kan handla om jämlikhet mellan könen, jämlikhet mellan individer och familjer med olika ekonomiska möjligheter eller geografisk jämlikhet när en del regioner erbjuder vaccination och andra inte (eller till olika kostnad för individen), eller när olika regioner har olika vaccinationspolicier.

Allmänhetens förtroende

Den aktuella vaccinationens potentiella påverkan på allmänhetens förtroende för de nationella vaccinationsprogrammen generellt är en aspekt som Folkhälsomyndigheten alltid ska utreda enligt smittskyddsförordningen (se ovan). I några fall har bedömningen av denna

fråga redovisats under etikkriteriet, i andra inte. I samtliga fall har bedömningen varit att förtroendet inte riskerar att påverkas negativt.

Möjligheter till uppföljning

I flera fall konstaterar Folkhälsomyndigheten att vaccination inom ett nationellt vaccinationsprogram kan ge förbättrade möjligheter att följa upp vaccinationens effekter.

Övriga aspekter

- Att erbjuda vaccination inom ramen för ett nationellt vaccinationsprogram kan leda till ökad vaccinationstäckning.
- En etiskt hållbar vaccination kräver lämpliga informationsinsatser.
- Vaccinationen påverkar också hälsan för dem som inte är vaccinerade eftersom smittspridning förhindras. Detta har stöd i hälso- och sjukvårdslagen med tanke på att målet är en god hälsa för befolkningen.
- Acceptansen för vaccination för den avsedda sjukdomen i de berörda grupperna är hög.

4 Smers erfarenheter av etisk bedömning av nationella vaccinationer

Smer har de senaste åren i olika sammanhang analyserat etiska frågor i relation till vaccinationer.

Smer har varit:

- rådgivande till Folkhälsomyndigheten i deras beredning av underlag inför beslut om att införa vaccinationer i nationella vaccinationsprogram,
- rådgivande till Folkhälsomyndigheten i relation till prioritering och erbjudande av covid-19 vaccination, och
- remissinstans till regeringen vad gäller beslut om införande av vaccinationer i de nationella vaccinationsprogrammen.

4.1 Smers etiska analyser i relation till vaccination

I de etiska analyser Smer hittills gjort för Folkhälsomyndighetens har rådet inte följt en särskild mall för bedömning av de etiska aspekterna, utan har utifrån tillgängligt kunskapsunderlag identifierat de främsta intressenterna och de viktigaste etiska frågorna som är aktuella i det specifika fallet. Utgångspunkten för analyserna har varit grundläggande etiska principer och värden såsom:

- tillståndets allvar, behovet och nyttan med vaccinet,
- medicinska risker, med eller utan vaccinering,
- respekt för självbestämmande, information och samtycke
- integritet,

- rättvisa och jämlikhet, icke-diskriminering och icke-stigmatisering,
- ansvar och solidaritet,
- kostnader, och
- undanträngningseffekter.

I beredningarna har även vikten av information och öppenhet kring vilken kunskap och vilka värderingar som rekommendationen om vaccination vilar på för att upprätthålla allmänhetens förtroende för nationella vaccinationer och så kallade indirekta effekter av vaccinationen berörts.

Analyserna har ett tydligt aktörsperspektiv. De viktigaste aktörerna identifieras och deras behov och intressen analyseras, till exempel barn, föräldrar, riskgrupper, skolhälsovård, andra vårdgivare och samhället som helhet. I rådets tidigare beredningar lyfts fram att nationella vaccinationer som regel erbjuds till många för att förhindra allvarlig sjukdom hos ett mindre antal individer, samt att det kan uppstå konflikter mellan å ena sidan den enskilda individens intressen och å andra sidan andra personers intressen (till exempel av att minska risken för smitta i olika situationer) eller samhällets intressen (av epidemibegränsning, avlastade sjukvårdsresurser etc.). Dessa intressekonflikter väcker i sin tur frågor som till exempel berör individens ansvar och solidaritet.

Smer har i tidigare analyser till exempel lyft fram värdet av att kunna förebygga sjukdom om nyttan är högre än de potentiella riskerna med vaccinet. I flera beredningar framförs även argumentet att bredare vaccinationserbjudanden kan motverka stigmatisering, till exempel i beredningen av vaccination mot hepatit B respektive HPV-vaccin till pojkar. Värdena rättvisa och jämlik vård har lyfts fram i beredningarna av vaccination mot hepatit B, HPV-vaccin till pojkar och rotavirus-vaccination. I beredningen av rotavirus-vaccin har rådet påpekat att det kan vara problematiskt att erbjuda vaccin till barn om det enbart är för andras skull.

I beredningen av vaccination mot covid-19 lyfte rådet bland annat fram att det utifrån ett etiskt perspektiv kan vara godtagbart att erbjuda vaccin till barn, om det är ett effektivt sätt att minska smittspridningen i åldersgruppen och motverkar smittspridningen i samhället i stort. Vaccination av barn i gruppen 5–11 år kan leda till att skolor och fritidsaktiviteter kan fungera smidigare med färre begränsningar.

En annan positiv effekt är att risken för negativa psykiska och sociala effekter på grund av pandemin kan minska. Minskad smittspridning kan därmed ge sekundära effekter (indirekt nytta) för barn i åldersgruppen. Erbjudande om vaccinering utifrån motivet att minska smittspridningen kan därmed motiveras utifrån att det är till nytta för barnen.

Inom ramen för analyserna har även prioriteringsetiska frågor diskuterats, samt frågor rörande effektiv användning av samhällets resurser. Den av riksdagen beslutade etiska plattformen för prioriteringsbeslut¹³ har i dessa diskussioner varit en utgångspunkt, samtidigt som rådet är medvetet om att plattformen (kanske) inte är helt anpassad för bedömning av folkhälsoinsatser (se avsnitt 8.2).

4.2 Särskilda erfarenheter i samband med vaccinationen mot covid-19

Under 2020–2022 har Smer återkommande behandlat frågor om vaccinationer, både i egenskap av rådgivare till Folkhälsomyndigheten kring de etiska frågorna och i egen initierade publikationer och seminarier som riktat sig till en bredare målgrupp.

Under covid-19-pandemin gick Smer bland annat ut med ett uttalande i vilket rådet anförde att hälso- och sjukvårdspersonalen har en moralisk skyldighet att vaccinera sig.¹⁴ Patientens/brukarens intresse av att smittorisken minimeras väger tyngre än den anställdes individuella val att vaccinera sig eller inte.

Frågor kring kommunikationen med allmänheten, och vikten av att inom ramen för beredningen även beakta vaccinationer utifrån ett europeiskt och globalt perspektiv, har också varit i fokus för dessa beredningar.

¹³ Prop. 1996/97:60.

¹⁴ Se not 57.

5 Rättsliga perspektiv och humanitära utgångspunkter

I detta avsnitt diskuteras vaccinationsprogram utifrån ett rättsligt perspektiv och begreppet humanitära utgångspunkter belyses.

Enligt smittskyddslagen (2004:168) ska en smittsam sjukdom omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram, om vaccination mot sjukdomen kan förväntas:

- effektivt förhindra spridning av smittsamma sjukdomar i
- befolkningen,
- vara samhällsekonomiskt kostnadseffektivt, och
- vara hållbart från etiska och humanitära utgångspunkter.

Särskild vikt läggs således vid att vaccinationsprogrammet ska vara hållbart utifrån etiska och humanitära utgångspunkter. Förarbetena till smittskyddslagen ger ingen närmare vägledning vad gäller skrivningen humanitära utgångspunkter.

5.1 Principer i EU-rätten och Europarätten

Enligt artikel 168 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) ska en hög hälsoskyddsnivå för människor säkerställas vid utformning och genomförande av all unionspolitik och alla unionsåtgärder. Unionens insatser, som ska komplettera den nationella politiken, ska inriktas på att förbättra folkhälsan, förebygga ohälsa och sjukdomar hos människor och undanröja faror för den fysiska och mentala hälsan. Europeiska rådet kan enligt artikel 168.6 i EUF-fördraget på förslag av kommissionen anta rekommendationer för de syften som anges i bestämmelsen för att förbättra folk-

hälsan, särskilt i fråga om bekämpning av de stora folksjukdomarna samt övervakning av, tidig varning för och bekämpning av allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa. Sjukdomar som kan förebyggas genom vaccination betraktas som stora folksjukdomar.

De enskilda EU-länderna beslutar om vilka vacciner som ska ingå i deras nationella vaccinationsprogram och ska finansieras av deras nationella hälso- och sjukvårdssystem. Detta grundar sig på lokala förhållanden, till exempel hur vanlig en sjukdom är, samt på ekonomiska faktorer.

Även om vaccinationspolitiken är EU-ländernas ansvar, hjälper kommissionen länderna att samordna sina strategier och program. Med bakgrund av artikel 168 i EUF-fördraget antog Europeiska unionens råd i december 2018 en rekommendation om stärkt samarbete mot sjukdomar som kan förebyggas genom vaccination (2018/C 466/01). Det övergripande målet är att öka vaccinationsgraden i EU i ett livslångt perspektiv. Åtgärderna i detta politiska initiativ syftar bland annat till att samordna vaccinupphandlingen, stödja forskning och innovation och stärka tilltron till vacciner.

5.2 Begreppet humanitära i annan rättslig reglering

Den internationella humanitära rätten, även kallad krigets lagar, syftar till att begränsa det lidande som väpnade konflikter orsakar för såväl civila som stridande. Rätten om krigets lagar och de mänskliga rättigheterna kompletterar varandra. Många mänskliga rättigheter gäller utan undantag även i krig, som förbudet mot tortyr.¹⁵

Begreppet humanitär används också ofta i olika sammanhang i relation till så kallade humanitära kriser, till vilka man önskar rikta bistånd med mål att rädda liv, lindra nöd och upprätthålla mänsklig värdighet för nödlidande människor som utsatts för eller hotas av väpnade konflikter, naturkatastrofer eller andra katastrofliknande förhållanden.

På EU-nivå finns de humanitära principerna inskrivna i det europeiska samförståndet om humanitärt bistånd, som undertecknades i december 2007 av rådet, Europaparlamentet och EU-kommissionen. De humanitära principerna är så som följer:¹⁶

¹⁵ Totalförsvarets folkrättsråd, Förvarsdepartementet 2017.

¹⁶ Europarådet 2008.

- *Humanitet*: Mänskligt lidande ska lindras varhelst det finns, med särskild uppmärksamhet på de mest sårbara människorna. De drabbades värdighet och rättigheter måste respekteras och skyddas
- *Neutralitet*: Humanitära aktörer får inte delta i konflikter eller välja sida i politiska, religiösa eller ideologiska kontroverser.
- *Opartiskhet*: Humanitärt arbete ska vara oberoende av faktorer som exempelvis etnisk tillhörighet, kön, nationalitet, religion eller politisk tillhörighet. De mest akuta behoven ska alltid prioriteras.
- *Oberoende*: Humanitära insatser ska vara oberoende av andra aktörers politiska, ekonomiska eller militära intressen.

Samförståndet är den centrala ram som styr EU:s politik för humanitärt bistånd och ger en gemensam vision och gemensamma principer samt en praktisk strategi. Den garanterar att de åtgärder som vidtas av Europeiska kommissionens avdelning för civilskydd och humanitärt bistånd (ECHO) följer de humanitära principerna och ger humanitärt bistånd till dem som behöver det mest.¹⁷

De viktigaste och mest kända humanitärrettsliga konventionerna är de fyra Genèvekonventionerna från 1949 (ofta omnämnda tillsammans under samlingsnamnet Genèvekonventionen):

- Konventionen angående förbättrande av sårades och sjukas behandling vid stridskrafterna i fält,
- Konventionen angående förbättrande av behandlingen av sårade, sjuka och skeppsbrutna tillhörande stridskrafterna till sjöss,
- Konventionen angående krigsfångars behandling, och
- Konventionen angående skydd för civilpersoner under krigstid.

Dessa konventioner har en särställning inom den humanitära rätten och är bindande även vid inomstatliga väpnade konflikter. Bland de principer som tas upp i konventionerna kan nämnas förbud att bruka våld mot krigsfångar, skyldighet att vårda sjuka eller sårade fiendsoldater och förbud att attackera sjukvårdspersonal. Konventionerna innehåller också krav på bestraffningar för personer som beordrat eller utfört handlingar som kränker konventionens regler.

¹⁷ European Commission (u.å.).

Två grundprinciper återkommer ständigt inom den humanitära rätten: principerna om icke-diskriminering och om proportionalitet. Både syftar till att skydda civila undan krigets lidanden, men utgångspunkterna är olika.

Smer har inom denna beredning inte tolkat kriteriet etiska och humanitära utgångspunkter i gällande nationell reglering som att lagstiftaren syftar till de humanitära principerna vid krig och konflikt, utan att skrivningen humanitära utgångspunkter härrör från grundläggande principer inom såväl den humanitära rätten som mänskliga rättigheter i nationell och internationell rätt.

5.3 Humanitära utgångspunkter, mänskliga rättigheter och etiska principer i regelverk och konventioner

Smer tolkar skrivningen humanitära utgångspunkter som att vaccinationsprogram ska beaktas med utgångspunkt från grundläggande principer i humanitär rätt samt de mänskliga rättigheterna.

De mänskliga rättigheterna innehåller rättsliga, etiska och politiska dimensioner. Det är staten, i första hand dess regering och dess myndigheter, som har ett ansvar för att de mänskliga rättigheterna skyddas. Sverige har anslutit sig till och är därmed bundet av en rad konventioner om mänskliga rättigheter, både globala och regionala. Rätten till hälsa har också kommit att ingå i ett flertal centrala konventioner.

FN:s allmänna förklaring om de mänskliga rättigheterna från 1948 listar en lång rad rättigheter såsom rätten till liv, till personlig frihet och säkerhet, skydd mot diskriminering, tortyr och slaveri, rätt till religionsfrihet och åsiktsfrihet, tillgång till rättvisa och opartiska domstolar och skydd mot godtyckligt intrång i privatlivet. Mänskliga rättigheter ses ibland som synonyma med rätten till likabehandling och icke-diskriminering. Rätten till hälsa betraktas som en av de grundläggande mänskliga rättigheterna och kom till uttryck redan år 1948 i FN:s deklaration om de mänskliga rättigheterna.

I artikel 25 i FN:s allmänna förklaring om de mänskliga rättigheterna, formuleras rätten till hälsa på följande sätt:

1. Var och en har rätt till en levnadsstandard tillräcklig för den egna och familjens hälsa och välbefinnande, inklusive mat, kläder, bostad, hälsovård samt nödvändiga sociala tjänster samt rätt till trygghet.

het i händelse av arbetslöshet, sjukdom, invaliditet, makas eller makes död, ålderdom eller annan förlust av försörjning under omständigheter utanför hans eller hennes kontroll.

2. Mödrar och barn är berättigade till särskild omvårdnad och hjälp. Alla barn ska åtnjuta samma sociala skydd, vare sig de är födda inom eller utom äktenskapet.

I artikel 12 i FN:s konvention om ekonomiska, sociala och kulturella rättigheter anges att:

1. Konventionsstaterna erkänner rätten för var och en att åtnjuta bästa möjliga fysiska och psykiska hälsa.
2. De åtgärder som konventionsstaterna skall vidta för att till fullo tillgodose denna rätt skall innefatta sådana åtgärder som är nödvändiga för att
 - a) minska foster- och spädbarnsdödligheten och främja barnets sunda utveckling,
 - b) förbättra alla aspekter av samhällets hälsovård och den industriella hälsovården,
 - c) förebygga, behandla och bekämpa alla epidemiska och endemiska sjukdomar, yrkessjukdomar och andra sjukdomar, samt
 - d) skapa förutsättningar som tillförsäkrar alla läkarvård och sjukhusvård i händelse av sjukdom.

Artikel 11 i den europeiska sociala stadgan anger följande i fråga om rätten till skydd för den enskildes hälsa:

För att trygga den enskildes rätt till skydd för sin hälsa åtar sig parterna att, antingen direkt eller i samarbete med offentliga eller privata organisationer, vidta de åtgärder som är nödvändiga bl.a. för

1. att så långt som möjligt undanröja orsakerna till ohälsa,
2. att lämna råd och upplysningar för befrämjande av god hälsa och uppmuntran till personligt ansvarstagande i hälsofrågor,
3. att så långt som möjligt förebygga uppkomsten av epidemier, folksjukdomar och andra sjukdomar samt olycksfall.

De rättigheter och friheter som tillkommer personer i Sverige skyddas främst i tre grundlagar: regeringsformen, tryckfrihetsförordningen och yttrandefrihetsgrundlagen. I 2 kap. regeringsformen uppräknas de grundläggande fri och rättigheter som svenska medborgare och i stor del andra som befinner sig i Sverige har gentemot ”det allmänna”. I regeringsformens första kapitel slås fast att all offentlig verksamhet måste bedrivas med respekt för människors lika värde och den enskilda människans frihet och värdighet. Genom

2 kap. 6 § regeringsformen skyddas var och en mot påtvingat kroppsligt ingrepp från det allmänna. Som kroppsligt ingrepp räknas bland annat kirurgiska operationer och läkarundersökningar. Skyddet mot påtvingat kroppsligt ingrepp från det allmänna är ett relativt skydd som enligt 2 kap. 20 första stycket p. 2 § regeringsformen kan begränsas genom lag av riksdagen.

I hälso- och sjukvårdslagen kommer de humanitära principerna till uttryck i lagens portalparagraf, som anger att vården målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen, att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet samt att den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen).

6 Utblick

Inom ramen för denna beredning har rådet gjort en begränsad omvärldsspaning för att se om andra länder har någon särskild ordning för den etiska bedömningen relaterade till nationella vaccinationer.

Inom Europa anger flera länder kriterier för bedömning av vaccin i de nationella vaccinationsprogrammen, enligt en jämförande studie av länderna inom EU/EEA. De listade kriterierna tar i huvudsak upp faktorer som sjukdomsbörda, effektivitet, sjukdomens allvarlighetsgrad, säkerhet, acceptans och kostnadseffektivitet.¹⁸ En annan systematisk litteraturstudie av beslutsfattande kring vaccin till nationella vaccinationsprogram har identifierat följande nio breda kategorier av kriterier, i vilken framgår att etiska värden ingår: ”the importance of the health problem; vaccine characteristics; immunization programme considerations; acceptability; accessibility, equity and ethics; financial/economic issues; impact; alternative interventions and the decision-making process”.¹⁹ Vilka etiska aspekter som bedöms och hur bedömningen går till har rådet dock inte funnit någon jämförande studie om.

Rådet har funnit ett exempel vid sidan av Sverige som med tydlighet inkluderar etisk bedömning i utredningen av vaccinationsprogram, Kanada.

I en översikt av de nationella vaccinprogrammen inom Europa framkommer att Nederländerna, som enda land, inkluderar en person med etisk kompetens i den kommitté som bereder förslag om vaccinationer till nationella vaccinationsprogram.²⁰

¹⁸ European Centre for Disease Prevention and Control 2015.

¹⁹ Burchett m.fl. 2012.

²⁰ European Centre for Disease Prevention and Control 2015.

6.1 Kanada

I vår spaning är Kanada ett av de länder vi funnit som inkluderar en etisk analys vid bedömning av vacciner till nationella vaccinationsprogram.

I Kanada är det den nationella rådgivande kommitté för nationella vaccinationsprogram, NACI (National Advisory Committee on Immunization), som ger medicinska, vetenskapliga och folkhälsorelaterade rekommendationer om vaccinprogram i Kanada. Kommittén är rådgivande till Folkhälsomyndigheten i Kanada (The Public Health Agency (PHAC)).

Vid bedömningen har kommittén att ta ställning till följande faktorer: sjukdomsburda, effekten av vaccinationen, ekonomi, etik, rättvisa, genomförbarhet och acceptans. År 2019 utökades uppdraget för den kanadensiska kommittén för nationella vaccinationsprogram till att inkludera en systematisk bedömning av följande faktorer: etik, rättvisa, genomförbarhet, acceptans och ekonomi, utöver traditionella bedömningsgrunder som sjukdomsburda och vaccinets effekt.

På den Kanadensiska regeringens webbplats listas en rad dokument som beskriver processen för utvärdering av vaccin för nationella vaccinprogram,²¹ däribland ett ramverk för systematisk utvärdering av etik, rättvisa, genomförbarhet och acceptans av vaccinprogram.²² Ramverket går under beteckningen EEFA (Ethics, Equity, Feasibility and Acceptability) framework. Därtill presenteras fyra verktyg som ska stödja detta ramverk: Ethics integrated filters, Equity matrix, Feasibility matrix och Acceptability matrix.

För att analysera etiken har författarna till ramverket tagit fram ett så kallat *Core ethical dimension filter* som stöd (se bilaga 2).

Detta ramverk har kvalitetssäkrats och bygger på systematiska utvärderingar och underökningar. Artikelförfattarna menar att ramverket använts framgångsrikt i Kanada i bedömningen av vaccin för nationella vaccinationsprogram.

²¹ Government of Canada 2023.

²² Ismail m.fl. 2020. Se även deras definition av dessa programfaktorer i bilaga 1.

7 Etisk bedömning av nationella vaccinationer: principer och värden samt övriga förutsättningar

Nationella vaccinationer har stor inverkan på folkhälsan. Med heläckande vaccination kan incidensen av infektionssjukdomar i befolkningen minskas och epidemier bekämpas. Nationella vaccinationer bidrar inte bara till folkhälsan utan också till ökad hälsomässig jämlikhet, eftersom allvarliga smittsamma sjukdomar tenderar att slå hårdare mot socioekonomiskt utsatta.

Samtidigt som den potentiella nyttan är stor kan nationella vaccinationer skapa etiska utmaningar. Dessa har bland annat att göra med det faktum att nationella vaccinationer riktas till friska individer, varav många i de flesta fall aldrig kommer att bli svårt sjuka, något som ställer särskilda krav på den etiska analysen och inte minst på avvägningen mellan nytta och risk. Den enskildes beslut att tacka ja eller nej till vaccination påverkar dessutom inte enbart individen själv. En hög vaccinationsgrad kan leda till att även personer som av olika skäl inte själva kan vaccineras får ett skydd genom flockimmunitet. I tider av stor samhällsspridning av en allvarlig smitta finns ett samhällsintresse av en hög vaccinationstäckning för att avlasta hälso- och sjukvården och minska de negativa samhällskonsekvenserna. När det gäller nationella vaccinationer kan det därför uppstå en konflikt mellan å ena sidan individens personliga intressen och å andra sidan andra individers eller samhällets intressen.

Något annat som utmärker vaccinationer är att de kan bli ”offer för sin egen framgång”. När allt färre upplevt vilka konsekvenser allvarliga smittsamma sjukdomar kan leda till för den ovaccinerade och sjukdomsrisker blir allt mer abstrakt, kan felaktiga föreställ-

ningar om sjukdomen lättare spridas och göra det svårare att upprätthålla en hög vaccinationsvilja.

Ytterligare en omständighet som kan skapa etiska utmaningar är att många vaccin behöver ges i barnåren då den vaccinerade personen inte själv kan ta ställning till vaccinationserbjudandet. Vidare kan höga kostnader för vissa vaccin ge upphov till svåra prioriteringsfrågor.

I detta avsnitt beskrivs först vissa etiska principer och värden som har relevans vid bedömning av nationella vaccinationer. Därefter beskrivs vissa övriga förutsättningar för att en nationell vaccination ska vara etiskt hållbar. Slutligen ges exempel på frågor som kan ställas vid bedömningen av dessa principer, värden och övriga förutsättningar vid etisk bedömning av nationella vaccinationer. Principer, värden samt övriga förutsättningar är tillämpliga oavsett om det handlar om en vaccination inom ett allmänt eller särskilt nationellt program.

7.1 Principer och värden vid etisk bedömning av nationella vaccinationer

7.1.1 Människovärde

En grundläggande etisk princip i samhället och inom den medicinska etiken är den så kallade människovärdesprincipen. Enligt denna princip har varje människa vissa inneboende och oförytterliga rättigheter som härrör ur hennes egenvärde som människa – hennes människovärde. Dessa rättigheter ska respekteras oberoende av den enskilda människans egenskaper eller ställning i samhället. De inbegriper bland annat rätten till liv, frihet, personlig säkerhet, värdighet och hälsa. Vaccinationsprogram kan ses som en samhällsinsats för att bidra till att realisera invånarnas rätt till liv och hälsa.

Människovärdesprincipen utesluter både diskriminering och instrumentalisering av människan. Människor ska som utgångspunkt behandlas lika och särbehandling måste kunna motiveras. Människor ska heller inte enbart behandlas som medel för att främja andras intressen.

Människovärdesprincipen finns uttryckt i hälso- och sjukvårdslagens bestämmelse om att vården ska ges med respekt för alla män-

niskors lika värde och för den enskilda människans värdighet.²³ Begåvning, social ställning, inkomst, ålder med mera får inte avgöra vem som ska få vård eller kvaliteten på vården.²⁴

Människovärdesprincipen är en grundläggande princip så till vida att alla policybeslut måste utgå från och respektera människovärdet. Tillämpad på vaccinationsprogram innebär människovärdesprincipen att alla människor har samma rätt till hälsa och att varje person därmed som utgångspunkt har samma rätt till vaccin. Ingen får nekas att ta del av ett nationellt vaccinationsprogram på basis av personliga egenskaper som är medicinskt ovidkommande. Värt att notera är att ålder i sig inte är en relevant grund för särbehandling. Om en nationell vaccination endast erbjuds vissa åldersgrupper bör man alltså kunna motivera detta.²⁵

7.1.2 Icke-stigmatisering

Vaccinationserbjudanden som riktas mot särskilda högriskgrupper kan potentiellt medföra en risk för stigmatisering. Det kan uppfattas som att individerna i denna grupp särskilt driver smittan (trots att detta inte alltid är fallet och motivet snarare kan vara att de blir svårare sjuka om de smittas). Det kan också ses som en signal om att individerna i denna grupp har ett särskilt ansvar för att hindra smittspridningen. I många fall kan individerna i högriskgrupper vara särskilt sårbara redan i utgångsläget och följderna av ett riktat vaccinationsprogram bli ytterligare stigmatisering. Risken för stigmatisering skulle kunna vara aktuell att beakta vid val mellan ett smalare och bredare erbjudande om vaccination för en sjukdom, då en bredare vaccination kan minska risken för stigmatisering.

7.1.3 Självbestämmande

Självbestämmandepincipen innebär att människor ska kunna bestämma över sina egna liv i enlighet med sina värderingar och önsningar och få sina beslut respekterade av andra, så länge de inte kränker någon annans rättigheter eller skadar någon annan. I samband med

²³ 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen.

²⁴ Prop. 1996/97:60, s. 20.

²⁵ När ett nytt vaccin införs i vaccinationsprogrammet för barn bör man således kunna motivera varför vuxna inte erbjuds vaccination.

vaccination innebär rätten till självbestämmande bland annat att den enskilde har rätt att själv ta ställning till om hen ska vaccineras eller ej och inte genom tvång eller påverkan förmås att vaccinera sig. För barn som själva saknar förmåga att ta ställning är det en ställföreträdare, normalt sett vårdnadshavaren, som fattar beslut om vaccination för att tillgodose barnets bästa intresse.

Självbestämmande förutsätter att individen har kunskap om de olika handlingsalternativen och deras konsekvenser. Vid ställningstagandet till ett vaccinationserbjudande måste individen ha information om vad vaccinationen innebär, dess syfte och följderna av att ta vaccinet respektive att avstå från det såväl för individen själv som för andra. Även osäkerheter behöver kommuniceras, inte minst när det rör sig om nya vaccin som ännu inte använts i stora befolkningsgrupper.

I lägen där det redan råder flockimmunitet påverkas varken den enskildes eller andras risk att bli sjuk särskilt mycket av den enskilda individens val. I dessa fall kan även betydelsen av en hög vaccinationsvilja för att långsiktigt upprätthålla flockimmuniteten behöva tydliggöras. Liksom vid annan vård är det viktigt att den information som ges i samband med vaccinationer är anpassad till mottagarens individuella förutsättningar.

7.1.4 Integritet

Integritetsprincipen handlar om var och ens rätt att få upprätthålla sin värdighet och få sina värderingar, önsknings och åsikter respekterade. Integritetsprincipen överlappar delvis självbestämmandeprincipen, det vill säga det är en aspekt av en persons integritetsskydd att han eller hon själv bestämmer över sin person. Men integritetsprincipen betyder utöver rätten till självbestämmande även att den enskilde personens värdighet ska respekteras. Rätten till integritet omfattar även personer som saknar förmåga till självbestämmande.

Rätten till integritet innefattar rätten till fysisk eller kroppslig integritet, vilket innebär att varje människa förfogar över sin kropp och har rätt att fatta beslut gällande den egna kroppen och hälsan. En annan del av integriteten handlar om individens rätt till kontroll över information som rör den egna personen, särskilt hälsoinformation och annan känslig information. Sådan information ska skyddas

från åtkomst av obehöriga och den enskilde ska så långt det är möjligt kunna styra över vem som har tillgång till den.

7.1.5 Rättvisa

Rättvisa brukar definieras som att var och en ska behandlas skäligt, jämlikt och opartiskt. Distributiv rättvisa handlar om rättvisa vid fördelning av olika begränsade nyttor. Rättvis fördelning innebär att lika fall ska behandlas lika och att ojämn fördelning ska baseras på etiskt relevanta kriterier. Vid fördelning av begränsade hälso- och sjukvårdsresurser brukar behov anses som ett relevant kriterium; fördelning utifrån behov uppfyller med andra ord kravet på rättvisa. Hälso- och sjukvårdslagens bestämmelse²⁶ om att den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården (behovsprincipen) ger uttryck för en sådan rättviseuppfattning.

Många gånger går det vid förebyggande folkhälsoinsatser inte att på förhand säga vem som kommer att bli allvarligt sjuk. Ofta går det dock att peka på faktorer som ökar risken för sjukdom, antingen genom att de leder till större risk att smittas eller till större risk att bli allvarligt sjuk vid smitta. Att den som löper högre risk för allvarlig sjukdom har ett större behov är en rimlig tolkning av behovsprincipen i samband med förebyggande åtgärder. Att rikta en nationell vaccination mot en särskild grupp som löper större risk för allvarlig sjukdom är alltså förenligt med kravet på rättvisa. Att utesluta en grupp med större behov av vaccinationsskydd strider däremot mot rättviseprincipen.

I vissa fall kan vaccination av individer som inte själv löper förhöjd risk för allvarlig sjukdom men ofta kommer i kontakt med sårbara individer, som exempelvis svårt sjuka, äldre eller spädbarn, bidra till att minska risken för allvarlig sjukdom bland de senare. Att erbjuda dessa personer vaccination för att minska risken att de smittas en sårbar person innebär att de får ett skydd som andra med motsvarande risk för allvarlig sjukdom inte får. Ett sådant upplägg bör kunna anses acceptabelt ur rättvisesynpunkt om det effektivt kan minska förekomsten av allvarlig ohälsa bland de som är mest sår-

²⁶ 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen.

bara.²⁷ Vaccination som erbjuds individer i huvudsak för att skydda andra väcker dock särskilda etiska frågor (se nedan).

Ibland kan incidensen för en sjukdom och/eller effekten av vaccination vara mer känd i vissa grupper, medan det för andra saknas tillförlitlig evidens avseende nyttan med vaccination. Beslut om nationella vaccinationer ska bygga på vetenskap och beprövad erfarenhet och program bör inte införas utan att det finns evidens för en acceptabel nytta/riskbalans (se nedan). Samtidigt är det ur ett rättviseperspektiv viktigt att individer som har behov av vaccination inte blir utan. Därför är det viktigt att efter att en vaccination införts följa kunskapsutvecklingen och, där detta är påkallat, ompröva beslutet om vilka grupper som ska omfattas.

Huruvida ett vaccinationsprogram bedöms som kostnadseffektivt kan många gånger höra samman med hur gruppen som erbjuds vaccinet definieras och avgränsas. Ett exempel är vaccination mot pneumokocker, där hälsovinsten per krona²⁸ bedömdes överstiga tröskelvärdet när åldersgränsen flyttades från 65 till 75 år. Sådana effekter är viktiga att uppmärksamma ur olika etiska utgångspunkter, inte minst ett rättviseperspektiv.

Behovsprincipen kan även vara tillämplig på beslutet att införa en eventuell vaccination. Om sjukdomen är relativt lindrig kanske ekonomiska, personella och andra resurser ur ett rättviseperspektiv hellre bör satsas på någon annan vaccination där behovet är större – eller inom helt andra delar av hälso- och sjukvården. Det bör dock understrykas att det råder oklarhet kring hur behovsprincipen ska tillämpas i folkhälsosammanhang (se nedan).

I sällsynta fall kan globala vaccinationsinsatser leda till att en smitta utrotas och inte längre cirkulerar i befolkningen.²⁹ Ett smittämne kan också förändras så att det inte längre orsakar allvarlig sjukdom. Av rättviseskäl är det viktigt att vaccinationer som inte längre bidrar till folkhälsan utmönstras så att resurserna kan satsas på mer angelägna ändamål.

²⁷ Även vaccination av ”superspridare” – individer som själva inte löper förhöjd risk för allvarlig sjukdom men som genom sitt beteende riskerar att smitta många andra, inklusive individer med högre sjukdomsrisk – skulle kunna vara ett sätt att minska förekomsten av allvarlig ohälsa. Detta kan ur rättvisesynpunkt uppfattas som mer kontroversiellt, eftersom det kan uppfattas belöna ett ”ansvarslöst” beteende.

²⁸ OBS: I hälsoekonomiska analyser brukar kostnadseffektivitet ofta anges på omvänt sätt, det vill säga som kostnad per hälsovinstenhet i stället för hälsovinst per krona. Gränsen för kostnadseffektivitet blir då inte ett minimivärde utan ett maxvärde (se mer i avsnitt 8.1).

²⁹ Hitills gäller detta för smittkoppor. Ett initiativ för att utrota polio pågår men har rönt vissa bakslag och måldatumet för sjukdomens försvinnande har skjutits fram från 2018 till 2026.

Solidaritet

Solidaritet kan sägas vila på erkännandet av att det viss del är tillfälligheter som avgör hur illa eller väl det går för en människa i livet. Att införa nationell vaccination i syfte att skydda en grupp som löper särskilt stor risk för allvarlig sjukdom kan ses inte bara som rättvist utan också som ett uttryck för solidaritet. Principen att den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården kallas ibland också för *behovs- och solidaritetsprincipen*.

7.1.6 Jämlikhet

Jämlikhet är ett begrepp som är nära besläktat med rättvisa.³⁰ I hälso- och sjukvårdssammanhang kan jämlikhet referera till såväl de vårdinsatser som ges (jämlig vård) som utfallet (jämlig hälsa). Enligt hälso- och sjukvårdslagens målparagraf (3 kap. 1 §) ska hälso- och sjukvården sträva mot jämlikhet i båda dessa avseenden.³¹ Folkhälsomyndigheten ska enligt sina instruktioner verka för god och jämlig hälsa i hela befolkningen.³²

Jämlig vård

Jämlig vård innebär att individer ska ha tillgång till vård på lika villkor. Skillnader i den vård som erbjuds ska vara grundade i skillnader i behov eller i medicinska förutsättningar. Omotiverade skillnader får inte förekomma. För att ett vaccinationserbjudande ska uppfylla kravet på jämlikhet bör det så långt som möjligt omfatta alla som löper (förhöjd) risk för allvarlig sjukdom.

Jämlikhetsprincipen kan även aktualiseras när delar av befolkningen har tillgång till ett vaccin samtidigt som andra inte har det, utan att detta kan motiveras utifrån medicinska skillnader. Ibland erbjuder några regioner ett visst vaccin till invånarna medan andra regioner inte gör det. För en del smittor är det vanligt med privat

³⁰ Inom etisk litteratur uppfattas vanligen jämlikhet som en uttolkning eller precisering av rättvisepincipen. Exempelvis menar filosofen John Rawls att rättvisa betyder att sociala värden bör fördelas lika om inte en olik fördelning gynnar den sämst ställda (Rawls 2020). För en diskussion om rättvisa och jämlikhet inom vården, se Daniels 2007.

³¹ "Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen."

³² Förordning (2021:248) med instruktion för Folkhälsomyndigheten.

vaccination, vilket kan föra med sig att vaccinationsstatus hos befolkningen mer återspeglar betalningsförmågan än risken för allvarlig sjukdom. Genom att erbjuda vaccinet inom ramen för ett nationellt vaccinationsprogram kan jämlikheten öka då tillgången blir lika över hela landet och det blir kostnadsfritt att vaccinera sig. Det bör dock noteras att jämlikhet i denna mening potentiellt komma i konflikt med rättvisa, eftersom resurserna sett till behovet kanske borde prioriteras för andra ändamål.

Att alla som har behov av en viss vårdinsats har möjlighet att få den kan också ses som en aspekt av jämlik vård. Ett vaccinationserbjudande bör vara enkelt att ta del av för dem det riktar sig till. Olika praktiska svårigheter kan göra att en del av de som erbjuds vaccination kan ha svårare än andra att ta del av erbjudandet. Andra kan på grund av exempelvis okunskap eller bristande förtroende för hälso- och sjukvården eller för samhällsinstitutioner i stort vara mindre benägna att tacka ja till ett vaccinationserbjudande. Inför ett beslut om att införa en ny nationell vaccination kan det finnas skäl att överväga om det behövs särskilda åtgärder för att säkerställa att alla i behov av vaccination får tillgång på lika villkor, exempelvis riktade informationsinsatser eller åtgärder för att underlätta för vissa grupper att få tillgång till vaccination.

Jämlik hälsa

Förebyggande insatser är en viktig del i arbetet för en god och jämlik hälsa. Eftersom de som kan ha svårast eller vara minst benägna att ta del av ett vaccinationserbjudande ofta kan vara de som riskerar att bli svårast sjuka om de smittas, är insatser för en jämlik tillgång viktiga även för att kunna minska hälsoklyftorna. Målet om jämlik hälsa kan vara ett argument för att prioritera vaccinationer som riktar sig mot allvarlig sjukdom hos en mindre grupp.

7.1.7 Nytt/risk

Målet för hälso- och sjukvården är att rädda liv och att förebygga och behandla ohälsa. Vaccination motiveras av att det föreligger ett hälsoproblem kopplat till en smittsam sjukdom. Syftet är att skapa immunitet mot smittan i hela eller delar av befolkningen och därmed minska

ohälsan. Detta kan ske genom att färre blir smittade, genom att de som smittas blir mindre allvarligt sjuka eller genom en kombination av båda dessa effekter. Om en nationell vaccination kan bidra till att motverka ohälsa har vi skäl att införa den. Ju allvarligare ohälsa det handlar om, desto starkare är skälet. Samtidigt är vacciner lika lite som andra medicinska behandlingar helt utan biverkningar. För att en vaccination ska vara etiskt hållbar måste det finnas en acceptabel balans mellan nytta och risk.

Tillståndets allvarlighetsgrad och vaccinets effekt är de faktorer som i huvudsak avgör nyttan hos en vaccination, medan säkerheten avgör risken. Vilken som är en acceptabel risknivå behöver bedömas för varje enskild vaccination; rör det sig om ett mycket allvarligt tillstånd kan det anses mer acceptabelt med vissa biverkningar. Det bör betonas att vad som är en acceptabel nytta/risk-balans till viss del avgörs av vilka alternativ som finns tillgängliga. En vaccination bör inte införas om det finns alternativa metoder för att förebygga eller behandla sjukdomen med en mer fördelaktig nytta/risk-balans.

Vid bedömningen av nytta och risk kan även påverkan på icke-vaccinerade behöva beaktas. Minskad spridning av ett smittämne kan leda till att fler riskerar att smittas senare i livet, då risken för svårare sjukdom i många fall kan vara större. Liknande effekter kan uppstå vid smittor där det är möjligt att insjukna flera gånger, där det för vissa sjukdomar finns en farhåga om att hög vaccinationstäckning kan leda till att den naturliga ”boostning” som regelbunden kontakt med smittan kan medföra minskar. Detta skulle kunna få till följd att fler individer under ett övergångsskede drabbas av svårare sjukdom när de återinsjuknar.³³

För att säkerställa att det finns en acceptabel balans mellan nytta och risk är det viktigt att besluten vilar på robust evidens kring såväl effekt som säkerhet (se nedan under Ansvar). Eftersom sällsynta biverkningar kan vara svåra att upptäcka i kliniska studier är det därför viktigt att nationella vaccinationer följs upp noggrant.

Det också viktigt att vaccinationer som inte längre bidrar till folkhälsan, exempelvis på grund av att smittämnet förändrats och inte längre orsakar allvarlig sjukdom, utmönstras så att individer inte ut-

³³ Ett exempel på detta är vaccination mot vattkoppor, där en minskad cirkulation av VZV-virus befaras kunna leda till en ökad förekomst av bältros hos personer som tidigare haft vattkoppor.

sätts för eventuella biverkningsrisker utan att det är motiverat sett till nyttan.

Indirekt skydd

Om en viss smittsam sjukdom är förenad med större risk för ohälsa hos vissa befolkningsgrupper kan det utgöra skäl för att rikta en nationell vaccination specifikt mot de grupperna. I vissa fall kan detta dock vara en mindre framgångsrik strategi, exempelvis om dessa grupper är svåra att nå eller om vaccinetts effekt är lägre hos dem. Att erbjuda vaccination till en bredare grupp för att minska smittspridningen och därmed ge dessa grupper ett indirekt skydd kan då vara en möjlighet.³⁴ Ur ett folkhälsoperspektiv kan det spela mindre roll om det är den som får vaccindosen som skyddas eller någon annan. Vaccination som erbjuds individer i huvudsak för att skydda andra kan samtidigt väcka etiska frågor kopplade till människovärdet och risken för instrumentalisering, framför allt om det skulle vara så att nyttan för den vaccinerade individen är begränsad i förhållande till eventuella risker. Förutsatt att vaccinationen är frivillig och den vaccinerade individen är beslutsförmögen och har fått tydlig information om hur sjukdomsriskerna fördelar sig mellan olika grupper i befolkningen samt om eventuella risker med vaccinet, behöver vaccination för att skydda andra inte utgöra instrumentalisering av individen. Det kan vara en möjlighet att skydda närstående och visa solidaritet med personer som löper större risk för allvarlig sjukdom. Om riskerna för den vaccinerade är låga och sannolikheten att man kan komma att smitta en sårbar person hög kan det rentav finnas en moralisk skyldighet att låta vaccinera sig för att värna andras liv och hälsa.³⁵ Från samhällets sida kan det likafullt finnas skäl att i sådana fall ställa särskilda krav på att den sjukdom som vaccinationen ger skydd mot är allvarlig och att risken för biverkningar är låg. Ett skäl är att det sannolikt finns en större acceptans i sådana fall (se nedan), ett annat att det i sådana lägen kan finnas en

³⁴ Det kan handla om anhöriga till personer som löper större risk för allvarlig sjukdom, eller om personer som i sitt arbete kommer i kontakt med sådana personer, såsom personal i vård och omsorg. Det skulle också kunna handla om grupper som är mest drivande i smittspridningen. Det har exempelvis hävdats att det skulle vara mer effektivt för att minska sjuklighet och mortalitet i influensa att vaccinera barn, som står för den huvudsakliga spridningen, än sjuka och äldre. Se Bamberg m.fl. 2017.

³⁵ Se not 57.

särskilt stor risk för förtroendeskada om det visar sig att vaccinet har allvarliga biverkningar. Det kan också hävdas att om samhället vädjar till den enskildes ansvar och solidaritet bör det också visa omsorg om den enskilde genom att endast rekommendera vaccinationer med stor nytta och hög säkerhet.

Vaccination som i huvudsak ges för att skydda andra kan anses särskilt etisk problematiskt när det handlar om individer som inte själv kan samtycka, exempelvis barn eller vissa vuxna som saknar beslutskompetens. Dessa personer saknar möjlighet att själva ta ställning till huruvida de önskar visa solidaritet och risken för instrumentalisering är därför större. Även ur integritetssynpunkt är fysiska ingrepp utan samtycke särskilt känsliga, vilket kan leda till större krav på att åtgärden sker för individens bästa.

7.2 Förutsättningar för etiskt hållbara nationella vaccinationer

Utöver de grundläggande principer och värden som beskrivits i föregående avsnitt kan bedömningen av huruvida en nationell vaccination är etiskt hållbar behöva beakta ett antal övriga förutsättningar. Dessa förutsättningar bland annat rör hur och på vilka grunder beslut om nya vaccinationer fattas (och omprövas) samt hur vaccinationserbjudandet uppfattas av befolkningen. I detta avsnitt ges exempel på sådana förutsättningar.

7.2.1 Ansvar

Nationella vaccinationer måste grundas på ett robust vetenskapligt underlag som inkluderar bästa tillgängliga evidens. Både de positiva effekterna för folkhälsan och eventuella biverkningar bör så långt som möjligt vara klarlagda. Det måste finnas goda skäl att tro att det föreligger en acceptabel balans mellan nytta och risk (med beaktande av eventuella alternativa metoder) och att de avsedda målen kan uppnås, till exempel vad avser täckningsgrad. Först när dessa villkor är uppfyllda kan samhället ta ansvar för vaccinationen.

I ansvarstagandet ingår även att systematiskt följa upp vaccinationsprogrammen avseende säkerhet och effekt och vara beredd att ompröva dem om det visar sig finnas brister i något av dessa avseenden.

Ansvar har också en formell sida. Det måste vara möjligt att se vem som har fattat beslut för att det ska vara möjligt att utkräva ansvar, och omvänt för att en beslutsfattare ska kunna ta ansvar för det beslut som hen har fattat. Ansvar förutsätter således transparenta beslutsprocesser.

7.2.2 Reciprocitet

Reciprocitet innebär att samhället bör ta ansvar för konsekvenserna av en åtgärd som det självt rekommenderat invånarna. Om åtgärden leder till komplikationer bör samhället tillhandahålla nödvändiga insatser för att minska effekterna av dem. Det gäller självklart nödvändiga vårdinsatser men kan utöver detta även omfatta kompensation för ökade levnadsomkostnader till följd av skadan samt för inkomstförluster. Detta kan vara särskilt aktuellt i samband med epidemier och/eller situationer där vaccinationer kan behöva införas innan all önskvärd evidens kring vaccinets effekt och säkerhet finns tillgänglig.³⁶

7.2.3 Transparens

Öppenhet från ansvariga myndigheter kring vilka fakta och vilka värderingar som ligger till grund för ett beslut om att införa eller inte införa en vaccination i ett nationellt vaccinationsprogram är av central betydelse för att skapa förtroende och legitimitet för nationella vaccinationsprogram, både hos befolkningen och hos personalen som administrerar vaccinet.

Faktatransparens kring data handlar både om data kring vaccinets nytta och effekt och om data kring eventuella biverkningar. Även osäkerheter behöver redovisas öppet. I fall där en vaccination kan behöva sjösättas innan all önskvärd evidens finns tillgänglig, till exempel under pågående pandemi, krävs öppenhet om detta. Om vaccinationserbudandet begränsas till vissa grupper är det viktigt att tydligt redovisa skälen för begränsningen.

Värdetransparens innebär att de värden och värderingar som beslut och rekommendationer vilar på och de etiska avvägningar som

³⁶ Obligatorisk vaccination (se avsnitt 8.5) kan ställa särskilt höga krav på reciprocitet för att ett program ska vara etiskt försvarbart.

gjorts tydligt redovisas. Värde transparens är en förutsättning för att ett beslut om en nationell vaccination öppet ska kunna granskas och för- och nackdelar med olika beslutsalternativ sakligt ska kunna diskuteras.

Som konstaterats ovan behöver även beslutsprocesser vara transparenta för att ansvar ska vara möjligt att utkräva.

7.2.4 Förtroende

För att uppnå de uppsatta hälsomålen med nationella vaccinationsprogram är det i de flesta fall nödvändigt med en hög vaccinationstäckning. Detta kan endast uppnås om det finns förtroende för de nationella vaccinationsprogrammen.

Om det skulle visa sig att ett vaccin som ingår i ett nationellt vaccinationsprogram har allvarliga biverkningar som inte var kända vid införandet kan det få långgående negativa effekter för förtroendet för de nationella programmen. Förtroendeskada kan också uppkomma om vaccinet visar sig ge ett avsevärt sämre skydd än utlovat. Även av detta skäl är det viktigt att vaccinationer inte införs utan tillräcklig evidens gällande säkerhet och effekt.

Förtroendet kan också skadas om en vaccination införs som har låg acceptans hos befolkningen (se nedan), exempelvis för att nyttan inte i tillräckligt hög grad uppfattas överväga risken. Att introducera vaccinationer där det huvudsakliga skälet är att spara samhällsresurser (se avsnitt 8.3) kan skada förtroendet, i synnerhet om vaccinet visar sig ha mer eller allvarligare biverkningar än vad som initialt förmedlats.

Faktorer som kan öka förtroendet är transparens kring fakta, värderingar och beslutsprocesser, reciprocitet samt ansvar (inklusive ändamålsenliga arrangemang för att upptäcka och hantera eventuella säkerhetsrelaterade frågor).

7.2.5 Acceptans

Med acceptans för en vaccination avses viljan hos befolkningen att följa rekommendationen och anta vaccinationserbjudandet. Acceptansen påverkar förutsättningarna för att nå ett högt deltagande i frivilliga vaccinationsprogram. Faktorer som påverkar acceptansen är

hur befolkningen uppfattar sjukdomens allvarlighetsgrad och risken att bli sjuk samt vaccinets säkerhet och effekt. Vaccinationer mot allvarliga om än sällsynta sjukdomar, inte minst hos barn, kan vara mer accepterade än (samhällsekoniskt lönsamma) vaccinationer mot vanliga men lindrigare sjukdomar. Hur enkelt det är låta vaccinera sig och vilket obehag som vaccinationen medför kan också påverka acceptansen.³⁷ Acceptansen kan variera mellan individer, där faktorer som religion/värderingar, uppfattad risk att själv bli sjuk, tidigare vaccinerfarenheter, förtroende för hälso- och sjukvården eller för vaccintillverkare, sociala normer med mera spelar in.³⁸ Om ett vaccinationserbjudande uppfattas som stigmatiserande av de som erbjudandet riktar sig till minskar sannolikt acceptansen. Informationsinsatser och åtgärder som gör det enkelt att vaccinera sig kan öka acceptansen. Att reducera det obehag som vaccinationen medför kan vara viktigt för att få upp acceptansen inte minst när det gäller barnvaccinationer.

I Kanada ses hög acceptans för ett vaccinationsprogram som ett sätt att försäkra sig om att programmet uppfyller den etiska principen om respekt för individer och samhällsgrupper.³⁹ Oavsett om hög acceptans betraktas som ett etiskt kriterium eller inte kan det finnas risker med att införa en vaccination som inte uppfattas som acceptabel av befolkningen. Förutom att det ger sämre förutsättningar för att uppnå den eftersträvade täckningsgraden skulle det kunna sänka förtroendet för de nationella programmen generellt och därmed leda till lägre vaccinationsvilja i stort.

7.3 Exempel på frågor som kan ställas vid etisk bedömning av nationella vaccinationer

Nedanstående uppräknig är inte en komplett lista på frågor som kan vara aktuella att ställa vid en etisk bedömning av en nationell vaccination. Den kan dock enligt Smer utgöra en grund för en god etisk analys av en sådan vaccination.

³⁷ Ekonomiska faktorer kan också påverka acceptansen, om den enskilde måste betala en avgift för vaccinationen eller om det är kostsamt att ta sig till vaccinationsstället. Deltagande i nationella vaccinationsprogram i Sverige är dock kostnadsfritt.

³⁸ Giubilini 2021.

³⁹ Ismail m.fl. 2020.

Nytta/risk

- Har den tänkta vaccinationen en acceptabel nytta-/riskbalans?
- Vilka osäkerheter finns när det gäller kunskapsläget kring nyttor och risker?
- Har alternativa metoder att förebygga eller behandla sjukdomen beaktats?
- Kan vaccination mot den aktuella sjukdomen leda negativa konsekvenser för icke-vaccinerade?

Människovärde

- Kan vaccinationen vara diskriminerande mot de som inte omfattas av det?
- Kan vaccinationen innebära en instrumentalisering av vissa individer, i synnerhet om det omfattar individer som inte kan samtycka?

Icke-stigmatisering

- Om det kan vara aktuellt att rikta ett vaccinationserbjudande mot en särskild grupp, kan detta uppfattas som stigmatiserande?
- Finns det åtgärder som minskar risken för stigmatisering?

Självbestämmande

- Är erbjudandet formulerat på ett sätt så att det tydligt framgår att deltagandet är frivilligt?
- Vilka informationsinsatser kan behövas för att de personer som vaccinationserbjudandet riktar sig till ska kunna fatta välinformerade beslut om att tacka ja eller nej?
- Är informationsinsatserna utvärderade?

Integritet

- Ges de uppgifter om den enskildes hälsa som hanteras inom ramen för programmet tillräckligt skydd?

Rättvisa

- Motiverar den sjukdom som vaccinationen riktar sig mot en insats utifrån gällande principer för prioriteringar?
- Om det kan vara aktuellt att rikta vaccinationen mot en eller flera särskilda riskgrupper, finns det god evidens för att risken för allvarlig sjukdom i dessa grupper är högre?
- Finns det andra grupper som också kan löpa hög risk för att drabbas av sjukdomen?
- Finns det rutiner för att följa kunskapsutvecklingen och ompröva beslutet om vilka grupper som ska omfattas (eller hela programmet)?
- Om en tänkt vaccination inte bedöms som kostnadseffektivt, kan en alternativ avgränsning av målgrupp innebära att vaccinationen bedöms vara det?

Jämlikhet

- Kräver vaccinationen särskilda åtgärder för att säkerställa att alla som det riktar sig till får tillgång på lika villkor?
- Bidrar införandet av en nationell vaccination för den aktuella sjukdomen till att utjämna hälsoklyftor?

Ansvar

- Baseras bedömningen av nytta och risk och andra aspekter på bästa tillgängliga evidens?
- Finns adekvata rutiner för att följa upp programmet och upptäcka avvikelser i effekt eller säkerhet?

Reciprocitet

- Är de insatser som erbjuds om individer skulle komma till skada till följd av vaccinationen adekvata?

Transparens

- Är beslutsprocessen transparent?
- Redovisas de data som ligger till grund för beslut och rekommendationer och de etiska överväganden som gjorts öppet?

Förtroende

- Finns det omständigheter som gör att vaccinationen kan riskera att skada förtroendet för de nationella vaccinationsprogrammen.
- Om så, finns det åtgärder som kan/bör vidtas för att minska risken för detta?

Acceptans

- Finns det en bred acceptans för vaccinationen hos den eller de grupper det riktar sig till?
- Bör åtgärder vidtas för att öka acceptansen?

8 Andra etiska frågor med relevans för nationella vaccinationer

I detta avsnitt beskrivs ett antal etiska frågor av mer principiell natur som rör målen med och förutsättningarna för nationella vaccinationer. Dessa frågor kan påverka bedömningen av vilka vaccinationer som bör erbjudas inom ramen för nationella vaccinationsprogram och under vilka former det bör ske.

8.1 Rättvisa och hälsoekonomi

Syftet med behovsprincipen är att styra fördelningen av resurser på ett rättvist sätt i ett läge där behoven överstiger resurserna. Principen utgör tillsammans med människovärdes-⁴⁰ och kostnadseffektivitetsprinciperna, de principer som enligt den av riksdagen beslutade prioriteringsplattformen ska vägleda prioriteringar i hälso- och sjukvården. Enligt prioriteringsutredningen och regeringens proposition är principerna avsedda att tillämpas i rangordning, där människovärdesprincipen är överordnad behovsprincipen som i sin tur är överordnad kostnadseffektivitetsprincipen.⁴¹ Konkret brukar det tolkas som att kostnadseffektivitet inte ska vägas mot behov, utan endast vägleda valet av behandlingar när det konstaterats att ett prioriterat behov föreligger.

Detta sätt att se på behov och kostnadseffektivitet står i kontrast till det sätt på vilket hälsoekonomiska analyser brukar utföras. Där beräknas först den totala hälsovinsten av en vårdinsats, ofta i termer av i QALY (kvalitetsjusterade levnadsår). Kostnadseffektiviteten be-

⁴⁰ Prioriteringsplattformens människovärdesprincip omfattar inte alla aspekter av människovärdet (se ovan) utan uppfattas i huvudsak som en icke-diskrimineringsprincip som utesluter särbehandling på icke-medicinska grunder.

⁴¹ SOU 1995:5, s. 15; Prop. 1996/97:60, s. 21.

räknas därefter som kvoten mellan den totala kostnaden (på individ- eller populationsnivå) och antalet vunna QALY (på individ- eller populationsnivå). Överskrider denna kvot ett visst värde anses insatsen inte kostnadseffektiv och bör inte införas. Prioritering efter behov får då ske mellan insatser vars kostnad/QALY inte överstiger detta värde.

En följd av att tillämpa en hälsoekonomisk ansats vid prioriteringar i hälso- och sjukvården är att en insats som kan rädda liv eller främja hälsan för svårt sjuka kan väljas bort då hälsovinsten inte är tillräckligt stor i relation till kostnaden. Tanken att ett liv kan värderas i konor och ören kan vara svår att acceptera. De flesta instämmer likväl i att det finns en gräns för hur mycket samhället bör vara berett att betala för ett räddat liv.⁴² Att inte sätta ett pris på liv och hälsa skulle också leda till problem när det gäller att prioritera mellan olika insatser och att kunna fatta välgrundade beslut när det gäller att använda de ekonomiska resurser som satsas på vården så effektivt som möjligt.⁴³

Det finns aspekter som särskiljer vaccin från vanliga läkemedel. Det är likafullt viktigt att hälsoekonomiska utvärderingar av vaccin och vaccinationsprogram genomförs på ett liknande sätt som för andra läkemedel och hälsointerventioner och att eventuella skillnader kan motiveras. Att döma av Folkhälsomyndighetens bedömningsunderlag har gränsen för när en vaccination inte anses kostnadseffektivt legat vid cirka 400 000 kronor/QALY⁴⁴ (nyligen har dock en kostnad på cirka 600 000 kronor/QALY accepterats för HPV-vaccination av pojkar⁴⁵). Som jämförelse är TLV:s betalningsvilja för läkemedel inom läkemedelsförmånen cirka 1 Mkr/QALY för allvarliga sjukdomar, eller, när det handlar om sällsynta sjukdomar, upp till cirka 2 Mkr/QALY.⁴⁶

När Folkhälsomyndigheten beräknar nettokostnaden för ett vunnet QALY inkluderas förutom kostnader för att administrera vaccinationen samt minskade sjukvårdskostnader i förekommande fall även minskade samhällskostnader för produktionsbortfall. Kostnader för utebliven produktion uppstår i lägre grad vid sjukdomar

⁴² Dobric 2018.

⁴³ Se exempelvis Wollf 2020, s. 79–99.

⁴⁴ Se Folkhälsomyndigheten 2016a, Folkhälsomyndigheten 2016b samt Folkhälsomyndigheten 2017a.

⁴⁵ Folkhälsomyndigheten 2019.

⁴⁶ Se Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2016 resp. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2022a.

som främst drabbar äldre. Det medför att för sjukdomar som främst drabbar äldre kommer en lägre nettokostnad för vården att accepteras vid samma hälsovinster, och att individer i denna grupp kan få svårare att få tillgång till behandlingar som kan ha stor betydelse för liv och hälsa – något som skulle kunna uppfattas stå i strid med människovärdesprincipen. Just på grund av risken att diskriminera vissa grupper har TLV slutat att räkna in deltagande i arbetskraften när kostnadseffektiviteten hos olika behandlingar beräknas.⁴⁷⁴⁸

8.2 Behov i ett folkhälsoperspektiv

Enligt behovsprincipen ska den som har störst behov ges företräde till vården. Att behovsprincipen är överordnad kostnadseffektivitetsprincipen innebär att om prioriteringar måste ske bland effektiva åtgärder, går svåra sjukdomar och väsentliga livskvalitetsförsämringar före lindrigare, även om vården av de svåra tillstånden drar väsentligt större kostnader.⁴⁹

Behovsprincipen gäller för alla former av hälso- och sjukvård, även förebyggande.⁵⁰ Den är sålunda även tillämplig på beslutet att införa ett eventuellt vaccinationsprogram.⁵¹ Samtidigt har folkhälsoarbete delvis ett annat perspektiv än den reguljära, huvudsakligen individfokuserade, hälso- och sjukvården. Folkhälsoarbete syftar till att främja hälsan och förebygga sjukdomar både i riskgrupper och i befolkningen i stort. I det perspektivet kan inte bara allvarlighetsgraden hos en smittsam sjukdom utan även incidensen vara relevant när en nationell vaccination övervägs. Vaccination mot en allmänt spridd smitta kan ha stor inverkan på folkhälsan även om den i regel inte orsakar allvarlig sjukdom, medan vaccination mot smittämnen som orsakar allvarliga men förhållandevis sällsynta sjukdomar inte har så stor effekt på folkhälsan. Att erbjuda vaccination mot relativt lindriga sjukdomar men avstå från att erbjuda effektiva vacciner mot allvarligare sjukdomar kan dock uppfattas stå i strid med behovs-

⁴⁷ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2022b.

⁴⁸ En annan viktig fråga i samband med hälsoekonomiska bedömningar är hur hälsovinster beräknas. Beräkningsmetoderna bygger på implicita värderingar och storleken på hälsovinster kan variera beroende på vilket mått som väljs. Valet av mått kan därför påverka prioriteringar och har därmed etiska konsekvenser.

⁴⁹ Prop. 1996/97:60, s. 21.

⁵⁰ Ibid, s. 34.

⁵¹ Se exempelvis Folkhälsomyndigheten 2017b, s 36.

och solidaritetsprincipen och målet om en jämlik vård. Detta väcker frågan om vilka principer som ska styra fördelningen av samhällets hälso- och sjukvårdsresurser i folkhälsosammanhang, där hälsa inte bara betraktas ur ett individperspektiv utan även ur ett populationsperspektiv. Det gäller såväl vid prioriteringar mellan olika tänkbara nationella vaccinationer som vid prioritering mellan å ena sidan vaccinationer och andra folkhälsoinsatser och å andra sidan den patientinriktade vården.

8.3 Samhällsnytta

Effektiva vacciner mot smittsamma sjukdomar kan leda till att resurser frigörs i hälso- och sjukvården genom minskade kostnader för vård- och behandling, i socialförsäkringssystemet genom färre sjuk- och vabbdagar (vård av sjukt barn) och i andra sektorer genom minskat produktionsbortfall. För många vaccinationer kan sådana effekter vara så betydande att de blir ”lönsamma”, det vill säga ger en samhällsekonomisk nettovinst. Eftersom det finns många andra angelägna ändamål som de frigjorda resurserna skulle kunna satsas på finns det ett samhällsintresse av att kunna genomföra vaccinationsinsatser av detta slag.

I likhet med vaccination för att skydda andra väcker vaccination för att spara samhällsresurser frågor kring människovärdet och risken för instrumentalisering av den enskilde. Att individer inte får instrumentaliserats utesluter åtgärder där individen behandlas endast som ett medel för andras intressen, inte åtgärder som utöver att gagna den enskildes intressen även främjar andra intressen. Att vaccination mot en allvarlig sjukdom där nyttan för den enskilde är stor även innebär en besparing för samhället utgör inget etiskt problem. I andra situationer kan det dock vara mer tveksamt om samhällsnytta och individuell nytta sammanfaller. Typfallet kan vara vaccination mot en vanlig men relativt lindrig sjukdom där den samhällsekonomiska vinsten främst härrör från de sjukdagar som sparas in. Ur den enskildes perspektiv är det inte givet att fördelarna med vaccination överväger nackdelarna om det handlar om en sjukdom som visserligen statistiskt sett leder till ett antal sjukdagar över tid, men som i regel inte ger några allvarliga symtom – särskilt om vaccinet medför

risk för allvarliga om än sällsynta biverkningar.⁵² I sådana fall kan det utifrån människovärdesprincipen finnas skäl att vara restriktiv, i synnerhet om vaccinet ges till barn eller andra personer som inte själva kan samtycka.

Vaccination för att spara samhällsresurser kan också potentiellt komma i konflikt med rättvisepincipen. Även förhållandevis milda sjukdomar kan vara ”lönsamma” att förebygga om de är vanligt förekommande och medför ett stort antal sjukdagar. Som konstaterats ovan kan det uppfattas stå i strid med principen om vård efter behov om samhället erbjuder vaccination mot lindrig sjukdom (där det ger samhällsnytta) men avstår från att erbjuda effektiva vaccin mot allvarligare sjukdomar.

En fråga som detta väcker är om principen om vård efter behov även ska gälla för insatser som är samhällsekonomiskt lönsamma. Sådana insatser kanske i stället borde kunna motiveras med samhällsekonomiska argument. Under förutsättning att de har en acceptabel nytta-/riskbalans, är förenliga och grundläggande principer som människovärde och självbestämmande och vården kompenseras fullt ut för sina nettokostnader, så att inga patienter med större behov trängs undan, skulle sådana åtgärder inte behöva prioriteras mot andra. Här kan dock behöva beaktas att risken för undanträngning inte endast handlar om ekonomiska resurser utan även personella, vilka kan vara svårare för samhället att kompensera.

En annan fråga som kan behöva beaktas är att det kan ses som oförenligt med människovärdesprincipen, som säger att funktion i samhället inte får avgöra vilken vård man får. Skälet är att tillstånd som ofta påverkar förvärvsarbetande personer i mycket högre grad är lönsamma att förebygga än tillstånd som främst påverkar personer som står långt från arbetsmarknaden, exempelvis äldre.

Som konstaterats är det inte heller säkert att det finns en acceptans i befolkningen för vaccination mot relativt lindriga sjukdomar där den medicinska nyttan är begränsad och där vaccinationens främsta syfte är att spara samhällsresurser.

⁵² Förvärvad immunitet ger dessutom vanligen bättre immunitet än vaccinförmedlad, vilket också kan minska nyttan i relation till risken ur den enskildes perspektiv.

8.4 Effekter på samhällslivet

Covid-19-pandemin illustrerade tydligt att smittsamma sjukdomar inte endast påverkar folkhälsan utan kan ha genomgripande effekter på samhällslivet i stort. Stor sjukfrånvaro kan lamslå många olika verksamheter, inklusive samhällsviktiga sådana. Smittan och åtgärder för att minska smittspridningen kan hindra människor att träffa vänner och närstående. Ekonomin kan påverkas när efterfrågan på varor och tjänster minskar och verksamheter måste skära ned eller stänga helt, med bland annat ökad arbetslöshet som följd. Barn- och ungdomars skolgång kan påverkas med negativa konsekvenser för såväl den psykiska hälsan som för kvaliteten i utbildningen.

Nationella vaccinationer kan följaktligen i vissa situationer ha en stor inverkan när det gäller att värna och upprätthålla samhällslivet och viktiga samhällsfunktioner. Det har anförts att ett grundläggande ansvar för det offentliga är att upprätthålla ett fungerande samhälle, och att detta ansvar utgör ett motiv för nationella vaccinationer vid sidan av folkhälsa och jämlikhet.⁵³

Sannolikheten att en nationell vaccination skulle värna samhällslivet utan att också gynna folkhälsan är liten. Att en smittsam sjukdom påverkar samhällslivet är som regel en direkt eller indirekt effekt av smittans hälsoeffekter och/eller de åtgärder som vidtas för att bekämpa dessa. I situationer där av resursskäl en prioritering mellan olika vaccinationer behöver ske kan det dock vara rimligt att även ta hänsyn till behovet av att värna skyddet av samhällslivet.

8.5 Begränsningar av självbestämmandet

I samband med vaccinationer kan individens val att inte vaccinera sig komma i konflikt med andra individers intresse, eftersom vaccination kan förhindra smittspridning och därmed leda till att även individer som inte kan eller fått möjlighet att vaccineras gynnas. Dessutom kan vaccination leda till att sjukvårdsresurser frigörs som kan komma andra patienter till del när sannolikheten för att behöva behandling för sjukdomen minskar.

Begränsningar av självbestämmandet kan vara försvarliga om de syftar till att förhindra att andra kommer till skada. Rätten till kropps-

⁵³ Verweij & Houweling 2014.

lig integritet utgör dock en central del av människovärdet och när självbestämmandeprincipen kommer i konflikt med andra principer i hälso- och sjukvården uppfattas den förra normalt som överordnad. Detta ifrågasattes emellertid i vissa länder i samband med vaccinationen mot covid-19, då det fanns ett starkt samhällsintresse av en hög vaccinationstäckning för att minska sjukligheten och dödligheten i sjukdomen och belastningen på sjukvården, men också för att kunna släppa på restriktioner och därmed reducera de negativa effekterna i samhället av pandemin. I vissa länder (till exempel Malaysia och Österrike) infördes obligatorisk vaccination mot covid-19,⁵⁴ då vaccinationens positiva effekter för folkhälsan bedömdes som överordnade andra värden. I andra länder (till exempel Sverige) uppmanades människor att vaccinera sig, men vaccinationsbesluten överlämnades till enskilda individer. Ett betydande antal länder har också valt att göra deltagande i barnvaccinationsprogrammen obligatoriskt.⁵⁵ I fråga om vaccination har således barns välbefinnande ansetts överordnad föräldrarnas rätt att fatta beslut för sina barns räkning.

Vid obligatorisk vaccination är sanktionen för den som inte vaccinerar sig oftast böter.⁵⁶ Vid barnvaccination kan i vissa länder en konsekvens om barnet är ovaccinerat bli att det hindras från att börja skolan. Vid sidan av obligatorium kan det förekomma mildare former av påverkan. I samband med svåra pandemier kan folkvalda, myndigheter, vårdprofessioner och enskilda medborgare hävda att alla individer har en moralisk skyldighet att vaccinera sig för att minska smittspridningen och därmed rädda liv och främja folkhälsan.⁵⁷ Ett annat sätt att öka vaccinationsgraden kan vara olika former av ”puffning” (eng. ”nudging”), det vill säga åtgärder som påverkar folks val i en viss riktning utan att i formell mening minska deras frihet,⁵⁸ exempelvis att tillhandahålla vaccination på arbetsplatser eller att skicka förbokade tider till invånarna. Incitament av olika slag, exempelvis ekonomisk ersättning till den som tackar ja till erbjudandet, är

⁵⁴ Buchholz 2022.

⁵⁵ Our world in data (u.å.).

⁵⁶ Bell 2022.

⁵⁷ Under coronapandemin hävdade Smer att anställda med patient-/brukarkontakt i hälso- och sjukvården och i omsorg och service till äldre och personer med funktionsnedsättningar, hade en moralisk skyldighet att vaccinera sig mot Covid-19. Denna personal kommer i nära kontakt med de äldre som var mest utsatta för riskerna med Covid-19. Smer uttalade ”Patientens/brukarens intresse av att smittoriskerna minimeras väger tyngre än den anställdes individuella val att vaccinera sig eller inte.” Principer om respekt för äldres liv och välbefinnande vägde enligt Smer tyngre än personalens individuella frihet. Se Statens medicinsk-etiska råd 2021.

⁵⁸ Thaler & Sunstein 2008.

ytterligare ett sätt att påverka vaccinationsviljan utan att använda obligatorium.

Huruvida begränsningar av självbestämmandet i samband med vaccination kan rättfärdigas beror främst på hur pass allvarligt hot mot folkhälsan som smittan utgör. Är de hälsorisker som kan förhindras genom vaccination stora, till exempel om sjukdomen medför hög mortalitet, väger risker för folkhälsan tungt i avvägningen mot individens frihet att inte vaccinera sig.⁵⁹ Hälsoriskerna kan i sådana situationer motivera påtryckningar i olika form eller i extrema fall obligatorisk vaccination. Det kan dock finnas skäl att så långt som möjligt undvika obligatorium. Förutom att obligatorisk vaccination står i strid med självbestämmandeprincipen finns också en risk att det kan vara kontraproduktivt. Om människor uppfattar sig utsatta för tvång att vaccinera sig kan de av detta skäl motsätta sig en vaccination som de under andra omständigheter skulle acceptera. I den mån obligatoriet främst motiveras av effekterna på för folkhälsan (minskad smittspridning och/eller minskad belastning på hälso- och sjukvården) kan det innebära en instrumentalisering av den enskilde (se ovan). Att förlita sig på obligatorium och sanktioner för att uppnå hög vaccinationstäckning riskerar också att på sikt undergräva samhälleliga dygder som ansvarstagande och solidaritet.

⁵⁹ Det finns en diskussion om huruvida obligatorium kan vara motiverat även i lägen där individens beslut att tacka nej till erbjudandet inte leder till negativa konsekvenser för folkhälsan, exempelvis när vaccinationsgraden redan är mycket hög. Ett argument är att av rättviseskäl bör alla bidra i lika hög grad till en kollektiv nytta (flockimmunitet) och att "fripassagerare" inte bör tillåtas, se Giubilini 2021.

9 Rekommendationer och överväganden

Vaccinationer anses vara den mest effektiva och framgångsrika medicinska interventionen för att förebygga sjuklighet och dödsfall. I takt med att fler och fler vacciner utvecklas och introduceras på marknaden har samhället att ta ställning till vilka vacciner som ska erbjudas inom ramen för nationella vaccinationsprogram. Eftersom resurserna är begränsade, och det kan finnas praktiska hinder och även tveksamheter i befolkningen till att acceptera nya vacciner, är det viktigt att det finns en robust och transparent process för beslut om nya vaccinationer i de nationella vaccinationsprogrammen, där vetenskapliga och etiska aspekter utvärderas på ett systematiskt sätt.

I avsnitt 7 har Smer beskrivit olika principer och värden som aktualiseras i relation till nationella vaccinationer, och gett förslag på frågor som kan ställas vid en etisk utvärdering av nationella vaccinationer. I detta avsnitt presenterar Smer ett antal kompletterande rekommendationer och överväganden.

9.1 Smittskyddslagens etikkriterium

9.1.1 Kravet på etisk hållbarhet bör finnas kvar

De formulerade målen för nationella vaccinationsprogram ger tillsammans med smittskyddslagens tre kriterier för när en specifik sjukdom ska omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram ett etiskt ramverk för bedömning av nya vaccinationsprogram.

Nationella vaccinationer har stor betydelse för hälsan både på individ- och befolkningsnivå. Samtidigt aktualiserar vaccination många etiska frågor. För att värna skyddet för den enskilde finns enligt Smer ett värde i att smittskyddslagen ange vissa grundläggande kriterier

för när en smittsam sjukdom ska omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram. Med tanke på de många etiska frågor som aktualiseras är det inte minst viktigt att det finns ett krav på etisk hållbarhet.

Termen ”humanitära” i smittskyddslagens etikkriterium

I smittskyddslagen anges att en sjukdom ska omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram, om vaccination mot sjukdomen kan förväntas vara hållbart från etiska och humanitära utgångspunkter. I förarbetena ges ingen definition av dessa båda begrepp och vad som skiljer dem åt.

Smer bedömer att termen ”humanitära” i smittskyddslagens etikkriterium sannolikt syftar till de humanitära principerna samt människovärdesprincipen vilka återfinns i nationell reglering samt i de internationella konventioner Sverige förbundit sig att följa (se avsnitt 4).

Dessa värden och principer är etiska värden och principer, vilka fångas upp vid en etisk bedömning av vaccinationer utifrån de bedömningsgrunder som Smer beskrivit i avsnitt 7, särskilt människovärdet. Under förutsättning att det tydliggörs att människovärdet är ett av de värden som alltid ska beaktas vid bedömning av nationella vaccinationer (se nästa avsnitt) anser Smer att termen ”humanitära” kan utgå ur smittskyddslagens etikkriterium och enbart termen ”etiska” kvarstå, i syfte att skapa minskad osäkerhet kring bestämmelsens tolkning.

9.1.2 Bedömningen av smittskyddslagens etikkriterium

För att grunderna för ett beslut om nationell vaccination ska vara transparenta och beslutsprocessen förutsägbar krävs en tydlighet i hur etikkriteriet ska tillämpas. Något tillvägagångssätt eller några specificerade bedömningskriterier framgår varken av smittskyddslagen eller förarbeten.

Smer har i detta underlag pekat på värden och principer som är av relevans att bedöma inom ramen för utvärdering av nationella vaccinationsprogram. Vilka etiska principer och värden som är mest betydelsefulla varierar mellan olika vaccinationer. För att förtydliga hur smittskyddslagens etikkriterium ska tolkas och bedömas bör likväl enligt Smer ett antal grundläggande värden och principen identifieras vilka aktualiseras i de flesta fall och är av särskild vikt att belysa. De

etiska frågor som väcks i bedömningen av respektive princip bör identifieras och analyseras. Viktigt är att betona att listan inte är uttömmande och att även andra värden kan behöva beaktas i det enskilda fallet.

Smer föreslår att följande grundläggande principer och värden alltid bör ingå vid etisk bedömning av nationella vaccinationer:

- Nyttja/risk
- Människovärde
- Rättvisa/solidaritet
- Jämlikhet
- Självbestämmande och integritet

Smer föreslår vidare att följande förutsättningar för etisk hållbarhet vid nationella vaccinationer alltid ingår i bedömningen:

- Acceptans
- Transparens
- Förtroende
- Ansvar och reciprocitet

Allmänna och särskilda program

Ur etisk synvinkel är det enligt Smer ingen skillnad mellan vaccinationer som ingår i allmänna respektive särskilda vaccinationsprogram. Angivna etiska principer och värden samt övriga förutsättningar för etisk hållbarhet bör bedömas oavsett om det handlar om en vaccination inom ett allmänt eller särskilt nationellt vaccinationsprogram. Visserligen är de allmänna programmen för närvarande inriktade mot barn, vilket kan väcka särskilda etiska frågor i relation till exempelvis självbestämmande och indirekt nytta. Genom en systematisk etisk bedömning vid införandet av nya vaccinationer är det emellertid Smers bedömning att dessa frågor kommer att fångas upp utan att det behövs en särskild ordning för just vaccinationer av barn.

9.2 Etikens roll i beredningsprocessen

Inom ramen för denna beredning har rådet diskuterat hur den etiska analysen kan bli en självklar och integrerad del av beredning av nationella vaccinationsprogram. Detta eftersom värdefrågor aktualiseras i varje steg av arbetsprocessen. Smer har i olika sammanhang noterat att etiken och den etiska analysen ibland uppfattas som ett sista steg i processen som adderas till övriga analyser, trots att de etiska frågorna är av relevans att identifiera och analysera från start och under hela processen. En strukturerad etisk analys bidrar till exempel till att klargöra vilken evidens som behövs och till att identifiera kunskapsluckor. Det gör beslutsproblemet klarare och effektiviserar den etiska bedömningen.

Den etiska analysen bör således integreras i hela beredningsprocessen. Detta förutsätter att etisk kompetens alltid inkluderas i arbetsgrupper som utreder nationella vaccinationsprogram. Det diskuteras inom Folkhälsomyndigheten sedan en tid tillbaka om ett internt folkhälsoetiskt råd ska tillsättas som kan stödja myndigheten i olika ärenden. Om myndigheten väljer att tillsätta ett sådant råd skulle det kunna konsulteras i olika skeden av bedömningsprocessen. Vid behov kan Folkhälsomyndigheten även konsultera Statens medicinsk-etiska råd, exempelvis om man bedömer att det är angeläget att diskutera avvägningen mellan olika värden och principer med ett råd som omfattar både sakkunniga och allmänföreträdare.

Sammanfattningsvis förslag för att ytterligare stärka processen kring den etiska bedömningen av vaccinationsprogram:

1. Förtydliga de etiska principerna och värdena som ska ligga till grund för framtida reglering (se punkt 9.1.2). Överväg även beslutstöd för att integrera de etiska aspekterna i hela beredningen inför bedömning av nationella vaccinationsprogram.
2. I den nationella referensgruppen för nationella vaccinationsprogram bör det övervägas om en representant för Statens medicinsk-etiska råd ska ingå, vid sidan om representanter från andra relevanta myndigheter och aktörer.
3. I de arbetsgrupper som tillsätts för att utreda ett vaccinationsprogram inom Folkhälsomyndigheten bör vid sidan om andra listade kompetenser även ingå en person med expertkunskap i etik.

4. På samma sätt som idag bör Folkhälsomyndigheten vid behov konsultera det nationella etikrådet, Statens medicinsk-etiska råd.

9.3 Mål för nationella vaccinationsprogram

I förarbetena till smittskyddslagen anges att målet med nationella vaccinationsprogram är att säkerställa en god folkhälsa i ett brett samhällsperspektiv. Folkhälsoarbete syftar utöver en god hälsa i hela befolkningen även till jämlik hälsa. Nationella vaccinationer kan vara viktiga för att nå detta mål, exempelvis genom att rikta sig till grupper som löper särskild risk för ohälsa. I vissa situationer kan nationella vaccinationer också ha en stor inverkan när det gäller att värna och upprätthålla samhällslivet och viktiga samhällsfunktioner, vilket är ett av samhällets grundläggande ansvar. Mot denna bakgrund kan det enligt Smer finnas skäl att överväga att inkludera fler mål i målformuleringen för nationella vaccinationer.

9.4 Prioritering av nationella vaccinationer

Enligt den etiska plattformen för prioriteringar i hälso- och sjukvården ska den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ges företräde till vården. Folkhälsoarbete syftar emellertid till att främja hälsan i befolkningen i stort, snarare än hos enskilda individer. I det perspektivet är inte bara allvarlighetsgraden hos en sjukdom utan även incidensen relevant, där insatser riktade mot en vanligt förekommande sjukdom kan ha stor inverkan på folkhälsan även om sjukdomen som regel inte orsakar allvarlig ohälsa.

Detta väcker frågan om vilka principer som ska styra fördelningen av samhällets hälso- och sjukvårdsresurser i folkhälsosammanhang, där hälsa inte bara betraktas ur ett individperspektiv utan även ur ett populationsperspektiv. Vilka principer ska vara styrande vid prioriteringar mellan olika tänkbara nationella vaccinationer? Hur ska folkhälsomålet vägas mot andra mål såsom målet om jämlik hälsa? Vilka principer ska styra fördelningen av resurser mellan å ena sidan vaccinationer och andra insatser på folkhälsonivå och å andra sidan den patientinriktade vården?

Rådet är medvetet om att dessa frågor ligger utanför den aktuella utredningens uppdrag. Med tanke på att allt fler smittsamma sjuk-

domar i framtiden väntas bli möjliga att förebygga med vaccination vill Smer dock peka på vikten av att i lämpligt sammanhang belysa dessa frågor.

9.5 Kort om begrepp

Smer konstaterar att det finns en otydlighet i regelverket när det gäller vilka analyser som ska göras när nya nationella vaccinationer införs. Enligt 7 d § smittskyddsförordningen är det förslag till *ändringar* av nationella vaccinationsprogram som i tillämpliga delar innehålla en analys av de 13 faktorer som anges i förordningen (inklusive medicinsk-etiska aspekter). Enligt Folkhälsomyndighetens arbetsmodell för ändringar av nationella vaccinationsprogram är det en utredning om ett *nytt* vaccinationsprogram som i tillämpliga delar ska belysa de 13 faktorer som listas i 7 d § smittskyddsförordningen.⁶⁰ Den första formuleringen antyder att nya vaccinationer i nya program kan införas utan den avsedda analysen, medan den andra antyder att nya vaccinationer kan införas i befintliga program utan analysen.

Som konstaterats har valet mellan att införa en ny nationell vaccination i ett nytt eller ett befintligt program begränsad betydelse för vilka etiska frågor som väcks och vilka etiska avvägningar som behöver göras. Enligt Smers uppfattning bör en grundlig etisk analys göras varje gång en vaccination mot en sjukdom som tidigare inte omfattats av nationella vaccinationsprogram utreds, oberoende av om vaccinationen är avsedd att administrativt ingå i ett nytt vaccinationsprogram eller i ett befintligt. För att klargöra detta kan enligt rådet nomenklaturen i regelverket för nationella vaccinationsprogram behöva ses över där skillnaden mellan nationella vaccinationsprogram och de ingående (nationella) vaccinationerna blir tydligare.

⁶⁰ Folkhälsomyndigheten 2018, s. 12. Noterbart är att rubriken för det stycke i arbetsmodellen där Folkhälsomyndighetens formulering förekommer är: "Utredning av vaccination mot en sjukdom som tidigare inte omfattats av nationella vaccinationsprogram". Av rubriken att döma avser Folkhälsomyndigheten att säga att det är när nya vaccinationer införs som en analys av de 13 faktorerna bör ske snarare än när nya program införs.

Referenser

- Bamberg, B. m. fl. (2017). Influenza Vaccination Strategies Should Target Children. *Public health ethics*, 11(2), 221–234.
<https://academic.oup.com/phe/article/11/2/221/4716924>.
- Bell, B. (2022, 1 februari). Austria's Covid vaccine law comes into force amid resistance. *BBC News*.
<https://www.bbc.com/news/world-europe-60155635>.
- Buchholz, K. (2022, 8 februari). The Countries Where Covid-19 Vaccination Is Mandatory. *Statista*.
<https://www.statista.com/chart/25326/obligatory-vaccination-against-covid-19/>.
- Burchett, H. E. m.fl. (2012). National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. *Health policy and planning*, 27 Suppl 2, ii62–ii76.
https://www.researchgate.net/profile/Ulla-Griffiths/publication/51471949_National_Decision-Making_on_Adopting_New_Vaccines_A_Systematic_Review/links/547f10d60cf2c1e3d2dc3b7d/National-Decision-Making-on-Adopting-New-Vaccines-A-Systematic-Review.pdf.
- Daniels, N. (2007). *Just Health: Meeting Health Needs Fairly*. Cambridge University Press.
- Dobric, J. (2018). *40,5 miljoner kronor – så mycket är vi villiga att betala för ökad trafiksäkerhet*. Örebro universitet.
<https://www.oru.se/nyheter/nyhetsarkiv/nyhetsarkiv-2018/40-5-miljoner-kronor--sa-mycket-ar-vi-villiga-att-betala-for-okad-trafiksakerhet/>.
- Europarådet. (2008). *Gemensam förklaring från rådet och företrädarna för medlemsstaternas regeringar, församlade i rådet, Europaparlamentet och kommissionen* (2008/C 25/01).

[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/?uri=CELEX:42008X0130\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/?uri=CELEX:42008X0130(01)).

European Centre for Disease Prevention and Control. (2015). *Current practices in immunisation policymaking in European countries*.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Current-practices-on-immunisation-policymaking-processes-Mar-2015.pdf>.

European Commission. (u.å.) *Humanitarian principles*.

https://civil-protection-humanitarian-aid.ec.europa.eu/who/humanitarian-principles_en.

Folkhälsomyndigheten. (2016a). *Pneumokockvaccination som särskilt vaccinationsprogram Beslutsunderlag till regeringen*.

Folkhälsomyndigheten. (2016b). *Hepatit B-vaccination som särskilt vaccinationsprogram. Beslutsunderlag till regeringen*.

Folkhälsomyndigheten. (2017a). Beslutsunderlag om HPV-vaccination av pojkar i det nationella vaccinationsprogrammet. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/b207f5dd619b47f49931e190051e768e/beslutsunderlag-hpv-vaccination-pojkar-nationella-vaccinationsprogrammet.pdf>.

Folkhälsomyndigheten. (2017b). *Beslutsunderlag om rotavirusvaccination i det nationella vaccinationsprogrammet*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/50fafb523cf0499dbfec09eabb6031a1/beslutsunderlag-rotavirusvaccination-17001.pdf>.

Folkhälsomyndigheten. (2018). *Arbetsmodell för ändringar av nationella vaccinationsprogram*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/a/arbetsmodell-for-andringar-av-nationella-vaccinationsprogram-/>.

Folkhälsomyndigheten. (2019). *Komplettering av beslutsunderlag om HPV-vaccination av pojkar*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/k/komplettering-av-beslutsunderlag-om-hpv-vaccination-av-pojkar/?pub=59288>.

Folkhälsomyndigheten. (2023). *Utredningar om nationella vaccinationsprogram* [webbsida].

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/nationella-vaccinationsprogram/utredningar-om-nationella-vaccinationsprogram/>.

Giubilini, A. (2021). Vaccination ethics. *British medical bulletin*, 137(1), 4–12.

<https://academic.oup.com/bmb/article/137/1/4/6047735#232317649>.

Government of Canada. (2023, 4 maj). *National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statements and publications* [webbsida]. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci.html>.

Ismail, S. J. m.fl. (2020). A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. *Vaccine*, 38(36), 5861–5876. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283073/>.

Our world in data. (u.å.). *Which countries have mandatory childhood vaccination policies?* [webbsida].

<https://ourworldindata.org/grapher/mandatory-childhood-vaccination>.

Prop. 1996/97:60. *Prioriteringar i hälso- och sjukvården*.

https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/proposition/prioriteringar-inom-halso--och-sjukvarden_GK0360/html.

Prop. 2011/12:123. *Ny ordning för nationella vaccinationsprogram*.

<https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/proposition/2012/03/prop.-201112123>.

Rawls, J. (2020). *En teori om rättvisa*. Daidalos.

Regeringen. (2022). *Kommittédirektiv. En mer ändamålsenlig och effektiv ordning för de nationella vaccinationsprogrammen och det nationella vaccinationsregistret* (Dir. 2022:109).

<https://www.regeringen.se/contentassets/daed1b7b671d451983afea699beba8e8/en-mer-andamalsenlig-och-effektiv-ordning-for-de-nationella-vaccinationsprogrammen-och-det-nationella-vaccinationsregistret-dir.-2022109>

SOU 1995:5. *Vårdens svåra val*.

- Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2021). *Etiska aspekter på insatser inom hälso- och sjukvården*.
https://www.sbu.se/globalassets/ebm/etiska_aspekter_halso_sjukvarden.pdf.
- Statens medicinsk-etiska råd. (2021). *Uttalande om vaccination mot covid-19 av vård- och omsorgspersonal*.
<https://smer.se/2021/09/07/uttalande-om-vaccination-mot-covid-19-av-var-d-och-omsorgspersonal/>.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. (2016). *Cerezyme (imiglukeras) och Vpriv (velaglukeras alfa)*
https://www.tlv.se/download/18.5e8c1abc18461f354fbaba95/1669032423777/bes221121_imcivree_2280-2022.pdf.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. (2022a). [Avslag avseende ansökan om att Imcivree ska ingå i läkemedelsförmåner].
https://www.tlv.se/download/18.5e8c1abc18461f354fbaba95/1669032423777/bes221121_imcivree_2280-2022.pdf.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. (2022b). *Ny tillämpning av etiska plattformen* [webbsida].
<https://www.tlv.se/lakemedel/halsoekonomi/ny-tillampning-av-etiska-plattformen.html>.
- Thaler, R. H. & Sunstein, C. (2008). *Nudge: Improving Decisions About Health, Wealth, and Happiness*. Yale University Press.
- Totalförsvarets folkrättsråd, Försvarsdepartementet. (2017). *Information om den humanitära rätten*.
<https://www.regeringen.se/globalassets/regeringen/dokument/forsvarsdepartementet/folkrattsradet/information-om-den-humanitara-ratten.pdf>.
- Verweij, M. F. & Houweling, H. (2014). What is the responsibility of national government with respect to vaccination? *Vaccine*, 32(52), 7163–7166.
- Wolff, J. (2020). *Ethics and public policy*. Second edition. Routledge.

EEFA (Ethics, Equity Feasibility, Acceptability) framework. Key questions about and definitions for programmatic factors⁶¹

Tabell 1

Programmatic Factor	Key Questions from the Analytical Framework Related to the Programmatic Factor	Definitions Adopted for the Application of the EEFA Framework
Ethics	Have <i>ethical concerns regarding implementation</i> of the immunization program been adequately addressed?	A systematic process to clarify, prioritize, and justify possible courses of action based on ethical application of relevant principles and values to public health decision making.
Equity	Is the program equitable in terms of <i>accessibility</i> of the vaccine for <i>all target groups</i> ?	The absence of avoidable, unfair, or remediable differences among groups of people, whether those groups are defined socially, economically, demographically or geographically or by other means of stratification. 'Health equity' or 'equity in health' implies that ideally everyone should have a fair opportunity to attain their full health potential and that no one should be disadvantaged from achieving this potential.

⁶¹ Från Ismail m.fl.2020.

Programmatic Factor	Key Questions from the Analytical Framework Related to the Programmatic Factor	Definitions Adopted for the Application of the EEFA Framework
Feasibility	Is program <i>implementation feasible given existing resources</i> ?	The potential for a program to be successfully implemented in the local setting with available resources.
Acceptability	Does a <i>high level of demand or acceptability</i> exist for the immunization program?	A marker of desirability or demand for a given program, including intention and behaviours toward vaccination.

EEFA (Ethics, Equity Feasibility, Acceptability) framework.

Core Ethical Dimensions Filter⁶²

Tabell 2 To ensure guidance upholds and integrate ethical dimensions for public health

Core Ethical Dimensions for public health	Description	Considerations for integration of core ethical dimensions	Tools to assist with integration of core ethical dimensions
Respect for persons and communities	Right to exercise informed choice based on all available evidence	Has all the evidence been presented in a comprehensive	<ul style="list-style-type: none"> • Summarize evidence clearly using Advisory Committee Statement Template and Immunization Guide • Web-post guidance and directly disseminate to stakeholders
		Have the values and preferences of persons and communities been considered? Does a high level of demand or acceptability exist for the immunization programme?	<ul style="list-style-type: none"> • Assess using the Acceptability Matrix (considering the geographical and social context)

⁶² Från Ismail m.fl. 2020.

Core Ethical Dimensions for public health	Description	Considerations for integration of core ethical dimensions	Tools to assist with integration of core ethical dimensions
Beneficence and non-maleficence	Promotion of well-being, minimize risk of harm vs benefits	<p>Have the recommendations considered risks and benefits outweigh risks?</p> <p>Has the principle of reciprocity been considered to minimize harm, especially in epidemic contexts?</p>	<ul style="list-style-type: none"> Summarize risks, benefits, minimizing harm and rationale for recommendations in ACS.
		<p>If major risks are identified, has a risk analysis been conducted?</p>	<ul style="list-style-type: none"> If a major risk is identified, conduct an in-depth Scenario-based Ethics Analysis using steps in PHECG Framework.
Justice	Treat people and groups with equal concern and respect.	<p>Is the recommendation equitable in terms of acceptability of the vaccine for all target groups? Are there special considerations for vulnerability of those most at risk?</p>	<ul style="list-style-type: none"> Assess using the Equity Matrix.
		<p>Distributive justice: Is implementation feasible given existing resources? Do the recommendations result in a fair distribution of resources?</p>	<ul style="list-style-type: none"> Assess using the Feasibility Matrix Conduct Economic Analysis where needed.

Core Ethical Dimensions for public health	Description	Considerations for integration of core ethical dimensions	Tools to assist with integration of core ethical dimensions
Trust	Long term reliability, integrity, sustainable and mutually fair relationship with individuals and communities	Are the recommendations based on the best, current evidence available for all groups at risk of the vaccine-preventable disease (VPD)?	<ul style="list-style-type: none"> • Follow NITAG Methodology to ensure robust analysis of evidence • Be transparent about knows and unknowns and certainty of evidence • Monitor evidence with revision of guidance as necessary
		Have the Ethics Procedural Considerations been upheld?	<ul style="list-style-type: none"> • Follow ACS Template, NITAG Methodology, Standard Operating Procedures and Conflict of Interest guidelines

Statens offentliga utredningar 2024

Kronologisk förteckning

1. Ett starkare skydd för offentliganställda mot våld, hot och trakasserier. Ju.
2. Ett samordnat vaccinationsarbete – för effektivare hantering av kommande vacciner. Del 1 och 2. S.

Statens offentliga utredningar 2024

Systematisk förteckning

Justitiedepartementet

Ett starkare skydd för offentliganställda
mot våld, hot och trakasserier. [1]

Socialdepartementet

Ett samordnat vaccinationsarbete – för
effektivare hantering av kommande
vacciner. Del 1 och 2. [2]