

Parametri vključevanja konjugiranih pnevmokoknih cepiv v slovenski zdravstveni sistem

Uptake parameters of pneumococcal conjugate vaccines into the Slovenian health care system

Andrej Janžič, Igor Locatelli, Andreja Devetak, Mitja Kos

Potencialno navzkrižje interesov: Avtorji so v letu 2011 izvedli Primerjalno raziskavo modelov namenjenih farmakoekonomski raziskavi konjugiranih pnevmokoknih cepiv v Sloveniji in sicer za GSK d.o.o., Ljubljana ter Pfizer Luxembourg SARL, Luksemburg, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana.

Povzetek: V Evropi je bilo 7 valentno cepivo (PCV-7), kot prvo konjugirano pnevmokokno cepivo, registrirano v letu 2001. Danes pa sta na tržišču prisotni tudi dve novejši cepivi, to sta 10-valentno cepivo (PHiD-CV) in 13-valentno cepivo (PCV-13). Ta cepiva so namenjena preprečevanju invazivnih pnevmokoknih okužb, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae*. Vključevanje cepiv v slovenski zdravstveni sistem poteka preko Zdravstvenega sveta, ki ima opredeljenih pet meril vrednotenja novih zdravstvenih programov. Kot najpomembnejše merilo je opredeljena zdravstvena učinkovitost. Pri ocenjevanju programa se vrednoti tudi obsežnost programa oziroma epidemiološki podatki o bolezni. Merila pa vključujejo tudi zdravstveno ekonomske parametre, med katerimi se vrednoti stroškovna učinkovitost in deloma tudi finančne učinke uvedbe programa cepljenja.

Ključne besede: konjugirana pnevmokokna cepiva, merila vključevanja, stroškovna učinkovitost, finančni učinki

Abstract: The 7-valent pneumococcal vaccine (PCV-7) was the first conjugated vaccine registered in Europe in 2001. It was followed by two other vaccines, the 10-valent vaccine (PHiD-CV) and the 13-valent vaccine (PCV-13). These vaccines are designed to prevent invasive pneumococcal infections, pneumonia and acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae*. Uptake of vaccines into the Slovenian health system is being managed by the Health Council, which has identified five criteria for the evaluation of new health programs. The health effectiveness is defined as the most important criterion. The size of the problem or epidemiologic data of the disease is also considered. The criteria also include health economic parameters, with assessment of cost-effectiveness and to some extent also the budget impact of uptake of the vaccination program into the health system.

Key words: pneumococcal conjugate vaccines, vaccine uptake parameters, cost-effectiveness, budget impact

1 Uvod

Konjugirana pnevmokokna cepiva (PCV) so primarno namenjena preprečevanju invazivnih bolezni, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih in otrocih starih do 2 oziroma do 5 let, odvisno od vrste cepiva. *S. pneumoniae* je grampozitivna bakterija, ki normalno kolonizira nosnožrelni prostor in najpogosteje povzroča akutno vnetje srednjega ušesa, akutni sinusitis in pljučnico. V manjšem obsegu pa tudi invazivne okužbe, ki imajo lahko hude zdravstvene posledice ali celo smrt. Več kot 80% pnevmokoknih

invazivnih okužb povzročata 11 seroloških tipov, medtem ko je poznanih že več kot 90 seroloških tipov te bakterije (1). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je *S. pneumoniae* vodilni vzrok smrti pri otrocih mlajših od 5 let, ki se lahko prepreči s cepljenjem (2).

Prvo konjugirano pnevmokokno cepivo, ki je bilo v Evropi registrirano v letu 2001, je bilo 7 valentno cepivo (PCV-7). PCV-7 vsebuje pnevmokokne polisaharide naslednjih serotipov: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F, ki so konjugirani na nosilni protein toksina davice t.i. protein CRM197 (3).

Na tržišču sta prisotni tudi dve novejši cepivi, in sicer 10 valentno PHiD-CV in 13 valentno cepivo PCV-13. PHiD-CV poleg že omenjenih pnevmokoknih polisaharidov sedmih različnih serotipov, ki jih vsebuje PCV-7, vsebuje še polisaharide serotipov 1, 5 in 7F. Večina polisaharidov (razen 18C in 19F) pa je konjugiranih na nosilno beljakovino D, ki je pridobljena iz netipabilnega seva *Haemophilus influenzae* (NTHi) (4). PCV-13 poleg polisaharidov serotipov 1, 5 in 7F, vsebuje še 3, 6A in 19A. V tem primeru so vsi polisaharidi konjugirani na protein CRM197 (5).

PCV-7 se je kot prvo konjugirano pnevmokokno cepivo pojavilo v rutinski uporabi, predvsem v državah z višjim dohodkom (6). Do leta 2008 je bilo cepivo PCV-7 že vključeno v nacionalni program cepljenja 26 držav, med katerimi je bilo 15 evropskih držav (7). Podatki kažejo, da so posamezne države pristopile k uvajanju cepiva na postopen način. Večina se je namreč najprej odločila za uporabo cepiva le pri otrocih s povečanim tveganjem, kot je npr. imunokompromitiranost, po nekajletni uporabi pa tudi za rutinsko cepljenje sicer zdrave populacije. V Sloveniji je v programu cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2011 za rizično skupino bolnikov priporočljivo cepljenje z ustreznim konjugiranim cepivom, ki se financira iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja (8). V nacionalnem programu še ni predvideno cepljenje za celotno populacijo otrok, na razpolago pa je prostovoljno-samoplačniško cepljenje s PCV.

2 Način umeščanja cepiv v Sloveniji

V Sloveniji imamo dva načina uvajanja novih zdravstvenih tehnologij v javni zdravstveni sistem. V osnovi bi ju lahko razdelili glede na predmet umeščanja. Zdravila oziroma njihovo umeščanje se vrši preko Komisije za razvrščanje zdravil, ki je oblikovana v okviru Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Umeščanje ostalih zdravstvenih tehnologij pa poteka preko Ministrstva za zdravje. Pri tem odigra osrednjo vlogo Zdravstveni svet, najvišji usklajevalni in posvetovalni organ ministra, pristojnega za zdravje (9). Med njegovimi nalogami je tudi obravnava predlogov in ocenjevanje novih programov. Ne glede na to, da spadajo cepiva v skladu z Zakonom o zdravilih pod zdravila, se cepiva obravnavajo kot programi cepljenja na Zdravstvenem svetu (10). Posebno vlogo v postopkih priprave ustreznega predloga umeščanja imajo tudi strokovne komisije v okviru Inštituta za varovanje zdravja, ki običajno pripravijo vlogo za Zdravstveni svet.

Merila za vrednotenje naj bi kar najbolje odražala strateške usmeritve Ministrstva za zdravje. Med petimi merili, po katerih se vloga ocenjuje, ima največjo utež zdravstvena učinkovitost. Pri tem se opredeli prioriteta vrste programa. Najvišjo prioriteto ima npr. akutna bolezen z grozečo smrtjo, pri kateri predlagana zdravstvena obravnava prinese popolno ozdravitev ali omogoča preživetje brez popolnega ozdravljenja. Kot drugo merilo se uporablja raven znanstvene utemeljenosti programa, pri kateri ocenjevalci ocenjujejo vrste, težo in število dokazov o učinkovitosti programa. Naslednje merilo je ekonomska učinkovitost programa oziroma kolikšni so stroški zdravljenja na osebo. Med merili najdemo tudi populacijski vidik, pri katerem se opredeli predvideno število pacientov, ki bi jih program zajel. Kot zadnje merilo se upošteva stroškovna učinkovitost programa, izražena kot razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (vrednost ICER). Pri tem je prirastek učinkovitosti definiran kot dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALYG) (11).

3 Epidemiologija pnevmokoknih okužb

Med pnevmokoknimi okužbami, ki jih je mogoče preprečiti s cepljenjem s PCV, so najhujše invazivne okužbe, saj lahko povzročijo hude in dolgotrajne posledice. V Evropi zaradi pnevmokoknega meningitisa umre približno 11% zbolelih otrok, ki so stari manj kot 5 let, oziroma 4% pri otrocih mlajših od 2 let (12). Približno 10% preživelih otrok ima trajne nevrološke posledice, kot so umska zaostalost, krči in/ali pareze ter epileptični napadi (13, 14). Izguba sluha in naglušnost sta prisotni pri približno nadaljnjih 10% preživelih otrok. (13, 15).

Incidenca pnevmokoknega meningitisa v Sloveniji je majhna, zato so podatki o umrljivosti zaradi omenjene bolezni nezanesljivi. Po podatkih IVZ je bila v letu 2009 incidenčna stopnja pnevmokoknega meningitisa v Sloveniji 28/100.000 oseb (pri otrocih mlajših od dveh let) oziroma 39/100.000 oseb (pri otrocih mlajših od pet let). Pri starejših bolnikih je incidenca bistveno manjša. Če k incidenci pnevmokoknega meningitisa dodamo še incidenco ostalih invazivnih obolenj, kot je npr. pnevmokokna bakteriemija, je ocena incidenčne stopnje invazivnih pnevmokoknih okužb na 100.000 oseb takšna, kot je prikazana v preglednici 1.

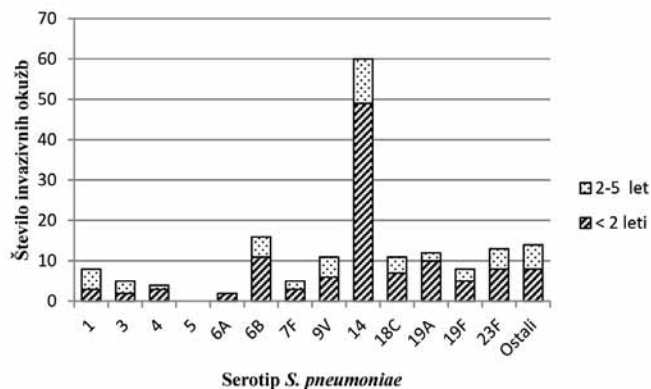
Preglednica 1: Starostno specifična incidenčna stopnja invazivnih pnevmokoknih okužb na 100.000 oseb.

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000 oseb
0-1	106,3
2-4	32,5
5-9	5,5
10-14	3,3
15-19	1,4
20-24	0,9
25-44	3,2
45-64	9,0
> 65	24,7

Po podatkih Centra za laboratorijsko dejavnost na Inštitutu za varovanje zdravja je pri otrocih mlajših od 5 let, serotip 14 najpogostejši povzročitelj invazivnih pnevmokoknih okužb v Sloveniji. Porazdelitev seroloških tipov *S. pneumoniae*, ki povzročajo invazivne bolezni in so pomembni za zaščito s PCV pri otrocih, so prikazani na sliki 1.

Po podatkih IVZ je bilo v Sloveniji v letu 2009 7.386 obravnav v bolnišnicah, kjer je bila pljučnica navedena kot primarna diagnoza (MKB: J12-J18). V zunajbolnišnični zdravstveni dejavnosti so zabeležili 26.305 obiskov zaradi pljučnice. Specifičnih podatkov o povzročiteljih teh pljučnic ni na voljo, saj se v praksi pri diagnozi pljučnice povzročitelj le redko določa. Iz preglednice 2 lahko razberemo, da kar 84% primerov predstavlja pljučnica, kjer povzročitelj ni bil opredeljen. Po literaturnih podatkih je *S. pneumoniae* povzročitelj v 30-50% zunajbolnišničnih pljučnic (16).

Slika 1: Porazdelitev serotipov *Streptococcus pneumoniae*, ki so v letih 2007-2009 povzročile invazivne bolezni pri otrocih mlajših od 2 let in pri otrocih starih od 2 do 5 let.



Vnetje srednjega ušesa (OM) je eden izmed najpogostejših vzrokov za obisk ambulante na primarnem nivoju. V Sloveniji je na leto zabeleženih okrog 100.000 obiskov zaradi OM (17), od tega jih nekaj več kot polovico (50-55%) pripada otrokom mlajših od 5 let. To kaže na veliko pojavnost OM pri otrocih. Od vseh OM jih je le manjši del opredeljenih kot gnojno vnetje. Starostno specifično incidenco vnetja srednjega ušesa za leto 2009, razdeljeno po MKB šifrah, prikazuje preglednica 3.

Podobno kot za pljučnico, tudi pri OM določanje povzročitelja ne poteka rutinsko. Razmerje povzročiteljev je časovno in geografsko odvisno, vendar pa so izvedene raziskave razkrile, da so najpogostejši povzročitelji bakterijskega vnetja srednjega ušesa *S. pneumoniae* (37%), *NTHi* (32%) in *Moraxella catarrhalis* (19%) (18). V primeru okužbe s *S. pneumoniae* so najpogosteje prisotni serotipi 23F, 19F in 14 (19).

Preglednica 2: Število obiskov zdravnika v zunajbolnišnični zdravstveni dejavnosti po diagnozah pljučnice in starostnih skupinah za leto 2009.

Diagnoza	Virusna pljučnica, ki ni uvrščena drugje (MKB: J12)	Pljučnica, ki jo povzroča <i>Streptococcus pneumoniae</i> (MKB: J13)	Pljučnica, ki jo povzroča <i>Haemophilus influenzae</i> (MKB: J14)	Bakterijska pljučnica, ki ni uvrščena drugje (MKB: J15)	Pljučnica zaradi drugih povzročiteljev, ki ni uvrščena drugje (MKB: J16)	Pljučnica pri boleznih, uvrščenih drugje (MKB: J17)	Pljučnica, povzročitelj ni opredeljen (MKB: J18)	SKUPAJ
Starostna skupina								
<1 leto	12	1	0	16	1	0	214	244
1-3	102	1	1	242	5	1	1794	2146
4-5	83	3	0	158	8	1	1288	1541
6-9	79	0	1	111	4	0	810	1005
10-14	63	0	0	114	4	0	685	866
15-19	44	3	0	91	3	0	486	627
20-29	62	1	0	161	3	2	912	1141
30-39	97	4	1	217	3	2	1503	1827
40-49	89	6	0	187	6	6	1594	1888
50-59	105	9	1	307	6	7	2455	2890
60-64	46	2	1	138	3	1	1187	1378
65 +	206	20	6	1221	26	20	9253	10752
Skupaj	988	50	11	2963	72	40	22181	26305

Preglednica 3: Število obiskov zdravnika v zunajbolnišnični zdravstveni dejavnosti po diagnozah za vnetje srednjega ušesa in starostnih skupinah za leto 2009.

Diagnoza	Negnojno vnetje srednjega ušesa (MKB: H65)	Gnojno in neopredeljeno vnetje srednjega ušesa (MKB: H66)	SKUPAJ
Starostna skupina			
< 1 leto	4799	685	5484
1 - 3	27417	4426	31843
4 - 5	16192	2368	18560
6 - 9	9003	1173	10176
10 - 14	6668	785	7453
15 - 19	3407	384	3791
20 - 64	19922	3437	23359
65+	2618	13765	16383
Skupaj	90026	13765	103791

4 Učinkovitost cepljenja s konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi

Učinkovitost PCV je odvisna tako od števila serotipov, ki jih vsebuje cepivo, kakor tudi od nosilnega proteina. Največ kliničnih raziskav je bilo opravljenih s prvim konjugiranim pnevmokoknim cepivom, torej s PCV-7. Manj raziskav je bilo izvedenih z novejšimi pnevmokoknimi cepivi, saj za registracijo takih cepiv zadostujejo že raziskave imunogenosti, ki dokazujejo primerljiv imunski odziv novega cepiva s PCV-7 (20, 21).

4.1 Invazivne pnevmokokne okužbe

V letu 2000 je bila prva objavljena raziskava o učinkovitosti pnevmokoknih konjugiranih cepiv proti invazivnim pnevmokoknim okužbam (22). Raziskava je bila izvedena v ZDA, vključenih je bilo skoraj 38.000 otrok, ki so bili cepljeni po shemi 3+1. Učinkovitost PCV-7, izražena kot zmanjšanje pojavnosti invazivnih pnevmokoknih okužb, je bila 94% (95% interval zaupanja (IZ): 78% - 98%) glede na posamezni serotip v cepivu. V letu 2009 je bil objavljen Cochranov sistematičen pregled učinkovitosti pnevmokoknih cepiv proti invazivnim pnevmokoknim okužbam (23). Vključene so bile randomizirane kontrolirane klinične raziskave, ki so primerjale PCV s placebom pri otrocih mlajših od dveh let, pri katerih je bil opazovani izid pojavnost invazivnih pnevmokoknih okužb. Avtorji Cochranovega sistematičnega pregleda so zaključili, da je učinkovitost za posamezni serotip v cepivu enaka 80% (95% IZ: 58% - 90%). Pri tem je potrebno poudariti, da so bile vključene tudi raziskave z različnimi shemami odmerjanja ter raziskave, ki so vključevale visoko rizične bolnike (npr. bolnike okužene s HIV). V slednjih raziskavah je bila učinkovitost PCV-7 bistveno nižja (24).

Delež zmanjšanja števila invazivnih pnevmokoknih okužb v Sloveniji lahko ocenimo z uporabo podatkov o učinkovitosti cepiva za posamezne serotipe in pokritosti serotipov s posameznim cepivom. Pokritost serotipov posameznega cepiva, ki je prikazano v preglednici 4, izhaja iz nacionalnih podatkov o porazdelitvi serotipov (slika 1).

Preglednica 4: Odstotek invazivnih pnevmokoknih okužb v letih 2007-2009 pri otrocih mlajših od 5 let v Sloveniji, ki jih povzročajo pnevmokokni serotipi zajeti v cepivu.

	PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
Pokritost serotipov	76%	81%	93%

4.2 Pljučnica

Del že omenjenega sistematičnega pregleda je vključeval tudi učinkovitost PCV-7 proti pljučnici. Za razliko od učinkovitosti proti invazivnim pnevmokoknim okužbam je bila učinkovitost PCV proti pljučnici določena glede na diagnostiko. Učinkovitost pri rentgensko diagnosticirani pljučnici je bila 19% (95% IZ: 0% to 44%) (23). To pomeni, da se je v povprečju za 19% zmanjšala incidenca pljučnice pri cepljeni populaciji, ne glede na povzročitelja pljučnice. Ob izključitvi izstopajoče raziskave je bila dokazana učinkovitost cepiva 27% (95% IZ: 15% - 36%). Nižja učinkovitost, le 6% (95% IZ: 2% - 9%), je bila dokazana pri klinično diagnosticirani pljučnici (23). V opazovanih raziskavah, ki so bile izvedene po uvedbi cepljenja s PCV v nacionalne programe, so se obiski otrok zaradi pljučnice v bolnišnicah zmanjšali za 39% (95% IZ: 22% - 52%) (25), manj pa so zbolevali tudi starši cepljenih otrok (26). To je mogoče pripisati

učinku kolektivne zaščite, ki nastopi pri dovolj veliki precepljenosti populacije. Zaradi dovolj velikega obsega cepljenja se kolonizacija mikroorganizmov ali njihovih sevov zmanjša, kar posredno pomeni, da so zaščitene tudi osebe, ki niso bile neposredno cepljene. Kolektivna zaščita običajno nastopi šele po nekajletnem rutinskem cepljenju, vendar je takrat mogoče opaziti tudi morebitno zamenjavo povzročiteljev ali njihovih sevov, kar lahko zmanjša predvidene učinke cepljenja.

4.3 Akutno vnetje srednjega ušesa

Leta 2009 objavljen sistematični pregled učinkovitosti PCV pri preprečevanju akutnega vnetja srednjega ušesa (AOM) je identificiral 7 raziskav, ki so bile heterogene v smislu populacije, vključene v raziskavo, zato metaanaliza ni bila mogoča (27). V štirih raziskavah je bilo pnevmokokno cepivo aplicirano novorojenčkom, v treh pa starejšim otrokom. Med štirimi raziskavami, kjer je bilo cepivo aplicirano novorojenčkom, je v raziskavi NCKP (28) in FinOM (29) bilo uporabljeno cepivo PCV-7, v eni cepivo s polisaharidi sedmih serotipov konjugiranih na membranski proteinski kompleks pridobljenega iz *Neisseria meningitidis* serotipa B (30) in v raziskavi POET (31) cepivo s polisaharidi enajstih serotipov večinoma konjugiranih na protein D (pridobljen iz *NTHi*).

V raziskavi NCKP so ugotovili 7% (95% IZ: 4 - 9%), v raziskavi FinOM pa 6% (95% IZ: -4 - 16%) relativno zmanjšanje tveganja za AOM, neodvisno od povzročitelja. V raziskavi FinOM je bila učinkovitost proti serotipom zajetih v cepivo 57% (95% IZ: 44 - 67%). Podobno učinkovitost, 58% (95% IZ: 41 - 69%), so za serotipe zajete v cepivo dokazali tudi v raziskavi POET. Pri tem je potrebno upoštevati, da je v raziskavi POET cepivo vsebovalo polisaharide pnevmokoknih serotipov 1, 3, 5 in 7F, ki jih PCV-7 ne vsebuje. Vendar serotipi 1, 5 in 7F redko povzročajo AOM, zato PHiD-CV bistveno ne poveča pokritosti serotipov, medtem ko PCV-13 lahko poveča pokritost serotipov tudi do 28%, odvisno od države oziroma geografskega območja (32).

V raziskavi POET je cepivo izkazalo tudi 35% (95% IZ: 2 - 57%) zmanjšanje incidence AOM, ki ga povzroča *NTHi*. Relativno zmanjšanje tveganja za AOM, neodvisno od povzročitelja, je v raziskavi POET znašalo kar 34% (95% IZ: 21 - 44%). Razlika v načrtu raziskav (10-krat manjša incidenca AOM v POET raziskavi kot v FinOM) je tudi pripomogla k tako veliki razliki v preprečevanju AOM, saj razlike ni mogoče pojasniti samo z drugačno sestavo cepiva.

5 Stroškovna učinkovitost cepljenja s pnevmokoknimi cepivi

Stroškovna učinkovitost se tudi v Sloveniji upošteva pri vrednotenju zdravstvenih tehnologij in njihovem vključevanju v zdravstveni sistem. Za uporabnost raziskave stroškovne učinkovitosti je pomembno, da v najboljši možni meri posnema dejansko stanje in spremembe, ki bi se zgodile z vpeljavo nove tehnologije. Zato morajo biti pri izvedbi raziskave stroškovne učinkovitosti upoštevane specifične karakteristike okolja oziroma mora biti raziskava izvedena za dotično državo. Objavljenih je veliko raziskav, ki so ekonomsko ovrednotile cepljenje s PCV v različnih okoljih (33). Uporabljeni so bili različni farmakoekonomski modeli, ki so na specifične načine projicirali učinke cepljenja. Na Fakulteti za farmacijo smo izvedli raziskavo, v kateri smo primerjali dva izbrana modela za

ocenjevanje stroškovne učinkovitosti pnevmokoknih cepiv (34). Iz te raziskave je mogoče razbrati tudi stroškovno učinkovitost cepljenja v Sloveniji.

V osnovni analizi, kjer smo uporabili konservativni pristop, smo predpostavili shemo cepljenja 3+1 (trije primarni in en obnovitveni odmerek), kolektivna zaščita ni bila upoštevana, trajanje zaščite je bilo omejeno na minimalno 5 in maksimalno 10 let. Prav tako smo upoštevali enako ceno cepiv, ki je znašala 47,74 EUR na odmerek. Vrednost ICER v osnovni analizi je bila ocenjena med 53.000 in 94.000 EUR/QALYG. Odvisna je bila od modela, ki smo ga uporabili in seveda od vrste cepiva, ki smo ga vrednotili. Na vrednost ICER vplivajo tudi vhodni parametri v farmakoekonomskem modelu, ki nosijo določeno mero variabilnosti, kar se kaže v negotovi oceni stroškovne učinkovitosti. Negotovost lahko ovrednotimo s posameznimi analizami, v katerih spreminjamo ocene vhodnih parametrov. Na podlagi rezultatov številnih občutljivostnih analiz smo ugotovili, da imajo največji vpliv na stroškovno učinkovitost stroški cepljenja vključno s ceno cepiva, obseg kolektivne zaščite, umrljivost zaradi invazivnih pnevmokoknih okužb in učinkovitost cepiv za invazivne okužbe ter pljučnico. V analizi, v kateri smo upoštevali kolektivno zaščito za invazivne pnevmokokne okužbe in bolnišnično obravnavane pljučnice, smo ugotovili, da prihaja celo do prihrankov v zdravstveni blagajni.

Dodatno smo izvedli tudi analizo mejne vrednosti cene cepiv na predvideno shemo cepljenja 2+1. Zaradi konservativnega pristopa, ki je bil uporabljen v osnovni analizi tudi za parametre učinkovitosti, je v tej analizi upoštevana enaka učinkovitost cepiv kot pri shemi cepljenja 3+1. Ostali parametri in izhodišča se glede na osnovno analizo niso spreminjali. Določili smo ceno cepiv, pri kateri se vrednost ICER zmanjša pod 30.000 EUR/QALYG. Cene cepiv, pri katerih je po kriterijih zdravstvenega sveta cepljenje s PCV stroškovno učinkovito, so prikazane v preglednici 5.

6 Finančni učinki cepljenja s pnevmokoknimi cepivi

Analiza finančnih učinkov upošteva tako predvidene finančne izdatke kot tudi finančne koristi, ki jih prinaša uvedba nove zdravstvene tehnologije. V nasprotju s stroškovno učinkovitostjo je pri analizi finančnih učinkov ključnega pomena predvideno število oseb, ki so koristniki zdravstvene tehnologije. Poleg števila oseb pa skupne stroške programa cepljenja določajo še shema cepljenja oziroma število odmerkov na osebo, morebitni dodatni stroški aplikacije zdravila glede na že obstoječi program cepljenja predšolskih otrok in stroški cepiva.

V primeru vrednotenja programov na Zdravstvenem svetu je finančni učinek vsaj posredno opredeljen v dveh merilih, in sicer v populacijskem vidiku ter ekonomski učinkovitosti programa. V teh merilih pa niso upoštewane finančne koristi uvedbe zdravstvene tehnologije, kar je običajno zajeto v celoviti analizi finančnih učinkov.

V primeru cepljenja s PCV sta na voljo dve shemi. Osnovna shema cepljenja obsega tri odmerke v prvih 6 mesecih starosti in en obnovitveni odmerek običajno v starosti od 11. do 15. meseca (shema 3+1). Alternativna shema cepljenja pa obsega le dva primarna in en obnovitveni odmerek (shema 2+1). Imetniki dovoljenja za promet navajajo, da je shema 2+1 mogoča v primeru vključenosti cepljenja s PCV v že obstoječe programe cepljenja predšolskih otrok (3, 4, 5). Zaradi sočasnega cepljenja z drugimi cepivi se stroški pregleda pred cepljenjem zmanjšajo, posledično pa tudi celokupni stroški programa. Pomemben del stroškov programa predstavljajo tudi stroški za cepivo, ki so opredeljeni s ceno cepiva. V Sloveniji se za zdravila, med katere spadajo tudi cepiva, določi najvišja dovoljena cena zdravila glede na cene zdravila v referenčnih državah. Dejanska cena pa ni vnaprej določena in se v primeru cepiv izoblikuje šele z javnim razpisom. Znana dejanska cena uporabljenega konjugiranega pnevmokoknega cepiva pa omogoča dokončno oceno stroškovne učinkovitosti in finančnih učinkov programa cepljenja s PCV.

7 Zaključek

Vrednotenje cepiv in njihovo vključevanje v slovenski zdravstveni sistem poteka preko Zdravstvenega sveta, kar pa ne velja za ostala zdravila. V Sloveniji se po zgledu drugih držav razvijajo in nadgrajujejo formalni načini vrednotenja in vključevanja zdravstvenih tehnologij. V večji meri se pri tem vključuje informacije s področja zdravstvene ekonomike, kot je npr. stroškovna učinkovitost in finančni učinki, ki nadgrajujejo klasično informacijo o koristih novih zdravstvenih tehnologij.

8 Literatura

- Moffitt KL, Malley R. Next generation pneumococcal vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2011 Jun;23 (3):407-13.
- Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007 Mar 23;82(12):93-104.
- European Medicines Agency. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prevenar. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000323/human_med_000987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Dostop: 10.4.2012.
- European Medicines Agency. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Synflorix. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Dostop: 10.4.2012.
- European Medicines Agency. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prevenar 13. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Dostop: 10.4.2012.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009 Sep 12;374(9693):893-902.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine - worldwide, 2000-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Oct 24;57(42):1148-51.

Preglednica 5: Rezultati analize mejne vrednosti cene cepiv v primerjanih modelih.

Strategija 1	Strategija 2	Mejna vrednost	Najvišja vrednost cepiva / model A	Najvišja vrednost cepiva / model B
Brez cepljenja	PCV-7	ICER = 30.000EUR/QALYG	35,65 EUR	39,45 EUR
Brez cepljenja	PHiD-CV	ICER = 30.000EUR/QALYG	44,53 EUR	48,89 EUR
Brez cepljenja	PCV-13	ICER = 30.000EUR/QALYG	46,49 EUR	51,23 EUR

8. Ministrstvo za zdravje. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2011. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/pravilniki/2011_objavljeno_v_UL/program_cepljenja_2011_okt_2011.pdf Dostop: 10.4.2012
9. Ministrstvo za zdravje. Zdravstveni svet. http://www.mz.gov.si/si/o_ministrstvu/zdravstveni_svet_in_rsk_ji/zdravstveni_svet/ Dostop: 10.4.2012.
10. Zakon o zdravilih. http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r00/predpis_ZAKO4280.html Dostop: 8.4.2012.
11. Ministrstvo za zdravje RS. Postopek ocenjevanja in vključevanja novih ali spremenjenih zdravstvenih programov in drugih novosti pri metodah dela v programe zdravstvene dejavnosti v Republiki Sloveniji. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/ZS_IN_RSK/zapisniki_2009/Postopek_uvodni_del_NOVI.pdf Dostop: 10.4.2012
12. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010 Mar;14(3):e197-209.
13. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 May;12(5):389-94.
14. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR et al. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med.* 1990 Dec 13;323(24):1651-7.
15. Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ et al. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):1049-53.
16. Obaro SK, Monteil MA, Henderson DC. The pneumococcal problem. *BMJ.* 1996 Jun 15;312(7045):1521-5.
17. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Zdravstveni statistični letopis 2009. http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=45&pi=5&_5_id=1339&_5_PageIndex=0&_5_groupId=184&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=45-5.0 Dostop: 10.4.2012
18. Murphy TF, Bakaletz LO, Smeesters PR. Microbial interactions in the respiratory tract. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Oct;28(10 Suppl):S121-6.
19. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Nov;21(11):1008-16.
20. World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. World Health Organization 2009. <http://www.who.int/biologicals/vaccines/pneumococcal/en/> Dostop: 10.4.2012
21. Feavers I, Knezevic I, Powell M et al. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. *Vaccine.* 2009 Jun 8;27(28):3681-8.
22. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Mar;19(3):187-95.
23. 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 Oct 7;(4):CD004977.
24. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1341-8.
25. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007 Apr 7;369(9568):1179-86.
26. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M et al. Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine.* 2006 Jan 23;24(4):468-75.
27. Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD001480.
28. Fireman B, Black SB, Shinefield HR et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jan;22(1):10-6.
29. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):403-9.
30. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):403-9.
31. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006 Mar 4;367(9512):740-8.
32. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R et al. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 2009 Jun 12;27(29):3802-10.
33. Chaiyakunapruk N, Somkruea R, Hutubessy R et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Med.* 2011 May 12;9:53.
34. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo. Primerjalna raziskava modelov namenjenih farmakoeonomski raziskavi konjugiranih pnevmokoknih cepiv v Sloveniji. <http://www.ffa.uni-lj.si/o-fakulteti/katedre/katedra-za-socialno-farmacijo/hta-ffa.html> Dostop: 10.4.2012.