

# A 13 valensű pneumococcus elleni konjugált vakcina (PCV13) hazai költség-hatékonysági elemzése a 7 valensű pneumococcus elleni konjugált vakcinával (PCV7) szemben

Szerzők: Tóth Emese<sup>1</sup>, Szegvári Boglárka<sup>2</sup>, Tirczka Tamás<sup>3</sup>, David Strutton<sup>4</sup>, Sharon Hwang<sup>4</sup>, Stephanie Earnshaw<sup>5</sup>, Raymond Farkouh<sup>5</sup>

Munkahely: <sup>1</sup>Healthware Kft, <sup>2</sup>Pfizer Kft, <sup>3</sup>Országos Epidemiológiai Központ (OEK), <sup>4</sup>Pfizer Inc, <sup>5</sup>RTI Health Solutions, Research Triangle Park, North Carolina, United State

## Háttér

- A Streptococcus pneumoniae baktérium által okozott invazív pneumococcus betegség (IPD), a kisgyermekkorban gyakoribb otitis media, illetve a bármely életkorban, de leginkább idősekben kifejlődő pneumococcus okozta pneumóniák ma is jelentős morbiditással és esetenként halálos kimenetellel járó betegségek.
- A PCV7 2008-tól Nemzeti Immunitációs Program (NIP) keretében térítésmentesen hozzáférhető a 0-2 éves gyermekek számára. A pneumococcus vakcinációs program egészség-gazdasági megítélésével kapcsolatban 2007 óta több hazai publikáció is megjelent. A McIntosh UK modell hazai adaptációjában egy megnyert életév költsége (LYG) 1,7 m Ft-nak adódott
- 2009-ben, az oltási program első évében a pneumococcus meningitisek száma 30%-kal a csecsemőkori korszpecifikus morbiditással a felére csökkent (4/100 000 főről (2001-2008) 2/100 000 főre (2009)).
- Az NIP-mal egy időben az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) elindította a S. pneumoniae által okozott invazív megbetegedések hazai surveillance rendszerét. Az eddigi szerotipizált mintákból jól látszik, hogy gyakoriak a nem PCV7 vakcina-szerotípusok által okozott megbetegedések.

1. táblázat. A pneumococcus fertőzés elleni különböző konjugált vakcinák által biztosított S. pneumoniae-szerotípus-lefedettség (korscsoportonként)

	<2	2-4	5-17	18-34	35-49	50-64	>65	Összesen
7-valens	46%	38%	10%	46%	35%	31%	42%	35%
10-valens	54%	50%	37%	62%	35%	41%	44%	45%
13-valens	76%	85%	90%	77%	65%	81%	78%	80%

- A PCV13 kifejlesztése a PCV7 tudományos alapjaira épült és további hat pneumococcus szerotípussal (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) szemben nyújt védettséget.
- Az itt bemutatott egészség-gazdaságtani modellt (Prevent) eddig Dél-Afrikában, Egyesült Királyságban, Görögországban, Hollandiában, Kanadában, Kolumbiában, Mexikóban, Németországban, Szingapúrban és az USA-ban publikálták, az eredmények alapján a 13 valensű készítmény domináns, vagy költséghatékony alternatívája volt a nincs-oltás, PCV7 és PCV10 oltási programoknak.

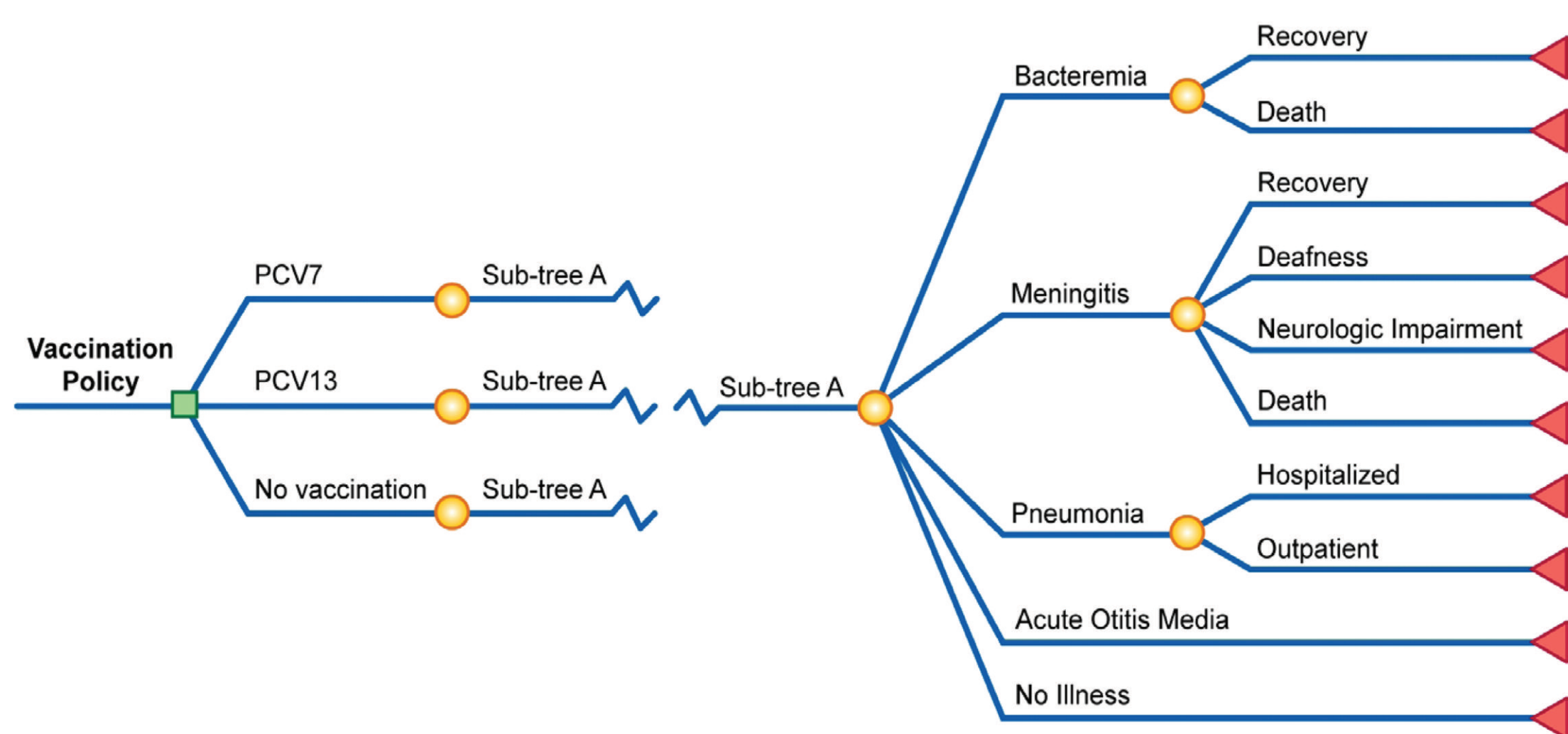
## Vizsgálati célkitűzés

- A PCV13-mal folytatott széleskörű oltási program bevezetésének népegészségügyi, valamint költség-hatékonysági konzekvenciái finanszírozói szempontból a PCV7 oltási programmal összehasonlítva.

## Módszertan

- Poszterünk a pneumococcus fertőzések elleni, a jelenleg Magyarországon elérhető pneumococcus elleni konjugált védőoltások (PCV7, PCV13) költség-hatékonyságát vizsgálja egy nemzetközi szinten publikált döntési fa modell hazai adaptációjának segítségével. Az elemzést finanszírozói szempontból készítettük, 5%-os diszkontrátát alkalmazva.
- Az alkalmazott döntési fa modell struktúráját az 1. ábra szemlélteti. A bemeneti adatokat korszpecifikusan (7 korszcsoport) kezelve 5 fő megbetegedés kategóriában (meningitis, bacteraemia, fekvő- és járóbeteg ellátásban kezelt pneumónia, otitis media) vizsgáljuk a vakcináció hatásait, vagyis az egyes karokon az oltással elkerült, S. pneumoniae által okozott megbetegedéseket és szövődményeket

1. ábra. A modell felépítése



- A modellhez szükséges főbb inputadatokat (klinikai események valószínűsége, mortalitás, klinikai eseményhez köthető költségek) az OEP adatbázisai alapján határoztuk meg. Az adatok meghatározásához olyan adatkérési folyamatot végeztünk, mely során az OEP az általunk meghatározott kritériumok alapján leválogatta a nyilvántartott adatainak az elemzés szempontjából releváns csoportját. Az adatokra szűrési algoritmusokat illesztettünk, és ezek eredményeképpen aggregáltuk a gyakorisági és költségadatokat. A költségek esetében az alábbi finanszírozási kasszákból vettük figyelembe a felhasználási adatokat: járóbeteg ellátás, kórházi ellátás, labor, CT és MRI, gyógyszer és gyógyászati segédeszköz.
- A modellezés során felhasznált populációs adatok (korszcsoport szerinti népesség, várható élettartam, várható születésszám) az EUROSTAT és a KSH adatbázisain alapulnak.
- Az OEK (Országos Epidemiológiai Központ) adatai alapján rendelkezésünkre állnak az elemzésre beküldött minták szerotípusai, ami alapján korszcsoportosan vizsgálhatóvá vált a 7 valensű és a 13 valensű vakcinák szerotípus lefedettsége, a modellbe ezeket az adatokat is betöltöttük.
- A modellezés során nemcsak a vakcináció direkt hatásait vettük figyelembe, hanem a populációs (HERD) immunitással is kalkuláltunk. A nemzetközi irodalom alapján ugyanis 80%-os átoltottság felett ezek a hatások is érvényesülnek. (A hazai publikált adatok alapján a hazai átoltottsági arányok ezt meg is haladják.)

## Irodalomjegyzék:

- Országos Epidemiológiai Központ Módszertani Levele a 2010. évi védőoltásokról Epirfo, 17 évf., 1. Különszám 2010 március 24.
- Black S, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(3): p. 187-95.
- Black S, et al. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 2): p. S79-S80.
- Dr. Káló Zoltán, Dr. Nagy Bence. Hogyan mérjük egy védőoltás költség-hatékonyságát? ELTE TáTK, Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont, Healthware Kft., IME VII. évfolyam 8. szám 2008. október
- Dr. Nagy Bence, Hegyi Ramóna, Dr. Káló Zoltán. A Prevenar vakcina egészség-gazdaságtani megítélése, szisztematikus irodalmi áttekintés, Healthware Kft., ELTE TáTK, Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont, IME VII. évfolyam 10. szám 2008. december
- Országos Epidemiológiai Központ Módszertani Levele a 2010. évi védőoltásokról Epirfo, 17 évf., 1. Különszám 2010 március 24.
- Black S, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(3): p. 187-95.
- Black S, et al. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 2): p. S79-S80.
- Dr. Káló Zoltán, Dr. Nagy Bence. Hogyan mérjük egy védőoltás költség-hatékonyságát? ELTE TáTK, Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont, Healthware Kft., IME VII. évfolyam 8. szám 2008. október
- Dr. Nagy Bence, Hegyi Ramóna, Dr. Káló Zoltán. A Prevenar vakcina egészség-gazdaságtani megítélése, szisztematikus irodalmi áttekintés, Healthware Kft., ELTE TáTK, Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont, IME VII. évfolyam 10. szám 2008. december
- Dr. Nagy Bence, Hegyi Ramóna, Healthware Kft., Dr. Káló Zoltán. A Prevenar vakcina egészség-gazdaságtani megítélése, szisztematikus irodalmi áttekintés, ELTE TáTK, Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont, IME VII. évfolyam 10. szám 2008. december
- Fireman Bruce, Black Stevens, Shinefield Henry, Lee, Janelle. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:10-16.
- 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; 369: 1179-1186.
- Isaacman D, J., D. R. Strutton, et al. "The impact of indirect (herd) protection on the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine." *Clin Ther* 2008; 30(2): 341-57.
- Kaye P, Mankani R et al. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) In England & Wales After 7-Valent Conjugate Vaccine (PCV7); Potential Impact Of 10 And 13-Valent Vaccines. European Society for Paediatric Infectious Diseases Annual Meeting, Brussels, 2009.

- A modellezés során alkalmazott feltételezéseink, illetve a betegség-specifikus és költség adatok validitását többváltozós érzékenységi vizsgálattal teszteltük.

## Eredmények

- A 2. táblázatban ismertetjük a karonkénti egészség-nyereség és a hatékonysági eredményeket a populációs immunitás figyelembe vételével:

2. táblázat. Egészség-nyereség és költség-hatékonysági mutatók karonként és inkrementális eredmények

Eredmények	PCV7 vs nincs oltás		PCV13 vs nincs oltás	
	Alapeset	HERD nélküli	Alapeset	HERD nélküli
közvetlen költségek	3 362 222 127 Ft	3 648 887 021 Ft	3 558 936 603 Ft	4 303 489 488 Ft
Elkerült esetek száma	2 816	1 613	5 266	2 277
Megnyert életévek száma	4 040	127	11 354	250
Megnyert minőséggel korrigált életévek száma	3 657	122	10 276	240

- A 2. táblázat alapján látható, hogy a populációs (HERD) immunitásnak jelentős hatása van a modellezés eredményeire. Az elkerült esetekben és költségekben tapasztalható különbségek között négyeszer a különbség. A QALY és a megmentett életév esetében ezek az arányok jóval nagyobbak, melynek okai a hazai adatokra vezethetőek vissza. Az idősök jelentős demográfiai súlya, és a vizsgált megbetegedések magas mortalitása a korszcsoportban megnöveli az egészségnyereségeket. Emellett nem állnak rendelkezésre hazai incidencia adatok az egyes megbetegedések esetében a kiváltó okok szintjén, emiatt a figyelembe vett incidencia értékek a valós értéknél magasabbak is lehetnek.

- A 3. táblázatban bemutatásra kerülnek a modellezés eredményeképpen kapott költség-hatékonysági arányszámok a populációs immunitás melletti és nélküli esetekben.

3. táblázat. Inkrementális költség-hatékonysági mutatók alapesetben és a populációs immunitás figyelmen kívül hagyásával

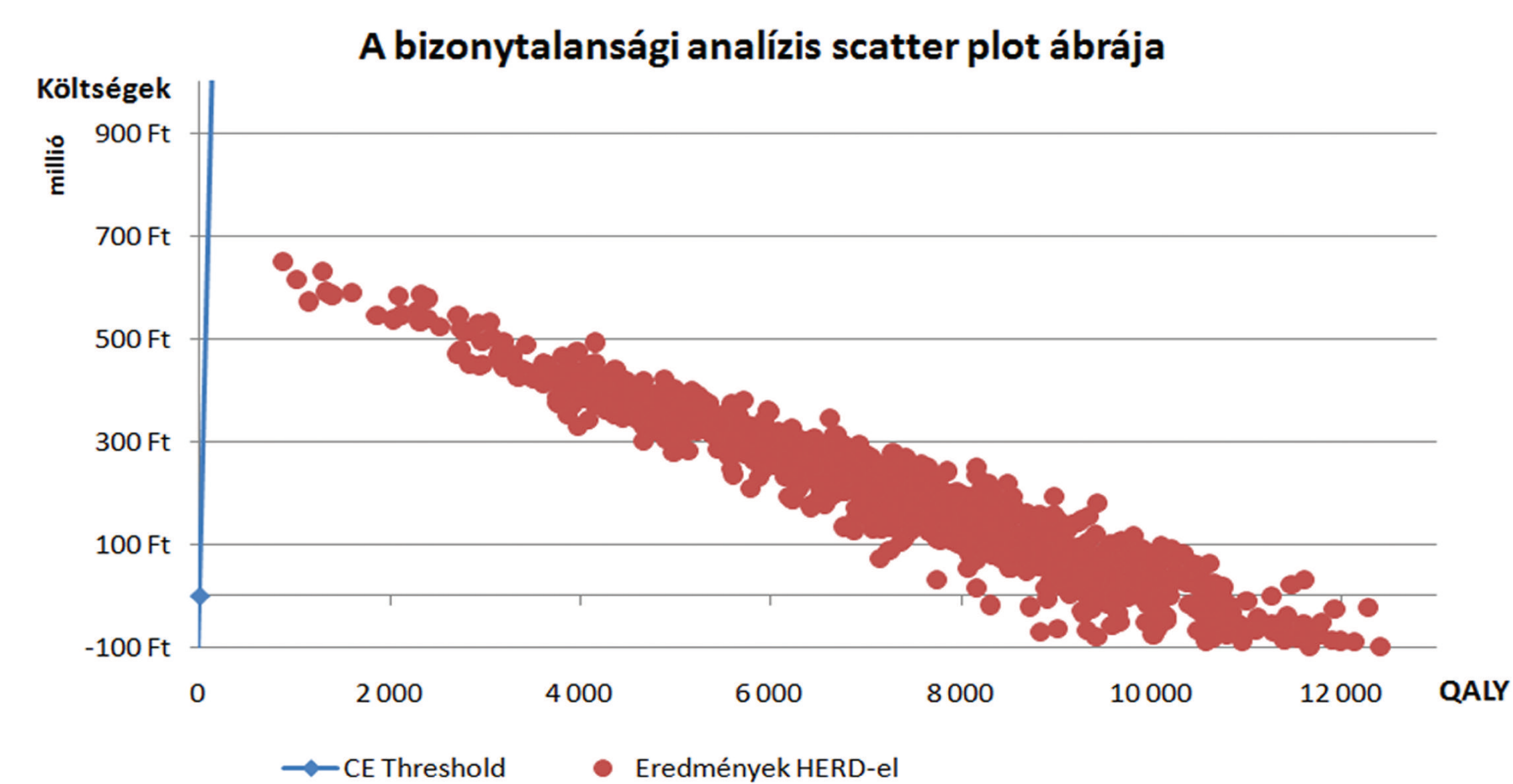
Inkrementális mutatók	Alapeset	HERD nélküli
Vakcináció nettó költsége gyermekenként	2 534 Ft	8 434 Ft
Megmentett életévnyereség költsége (LYG)	26 895 Ft	5 317 682 Ft
Minőségi életévnyereség költsége (QALY)	29 718 Ft	5 538 895 Ft

- A bizonytalansági modellezés esetén az egyes bemeneti paraméterek szélső értékeit figyelembe véve megvizsgáljuk, hogy ha nem az átlagok mentén vizsgálódunk, akkor milyen, a kezelési csoportokra jellemző átlagértékeket kapunk.

- A vizsgált bemeneti paraméter csoportok a következők voltak: Szerotípus lefedettség, direkt hatékonyság, indirekt hatékonyság, költségek. Alapesetben a hatékonysági paraméterekre beta eloszlás mellett 20%-os szórást alkalmaztunk, míg a költségeket gamma eloszlás mellett vizsgáltuk szintén 20%-os szórás mellett. A probablisztikus modellt 1000 iteráció mellett futtattuk.

- a fenti bizonytalanságok mellett, és a futtatás eredményét scatter plot ábrán mutatjuk be:

2. ábra. A bizonytalansági analízis scatter plot ábrája, populációs immunitás mellett



- Az ábra abcisszáján az egészségnyereség tekintetében tapasztalt különbségeket, míg a függőleges tengelyen a költségeket jelenítjük meg. Mivel a scatter plot képe sűrű, a bizonytalansági tényezők mellett sem szórnak jelentősen az eredmények, tehát a modellezés robusztusnak mondható. A 2. ábrán látható, hogy a WHO által ajánlott threshold a kapott eredményekhez képest szinte függőleges. Ennek az az oka, hogy a modellezés eredményeképpen kapott költség-hatékonysági arányszámok nagyságrendekkel a határérték alá esnek.

## Konklúzió

- A modellezés eredményeképpen a 13 valensű vakcina alkalmazásának bevezetése a széleskörű oltási programban a jelenleg alkalmazott 7 valensű vakcina helyett költség-hatékonynak bizonyult. A kapott ICER értékek a WHO ajánlásai alapján figyelembe vett threshold (7,5 M Ft) alá esnek.
- A kapott eredmények azt mutatták, hogy a populációs immunitásra vonatkozó feltételezésekre különösen érzékeny a modell. A nagymértékű különbség hátterében a HERD immunitás kalkulációjának módszertani nehézségei állhatnak, ugyanis jelenleg csupán nemzetközi viszonyok között mért populációs immunitásra vonatkozóan vannak információink. Hazai, populációs immunitásra vonatkozó adatok érdekében további vizsgálatok szükségesek, melyekkel tovább növelhetnénk eredményeink validitását.

- Maddigan SL, DH Feeny, and JA Johnson. Health-related quality of life deficits associated with diabetes and comorbidities in a Canadian National Population Health Survey. *Qual Life Res*. 2005 Jun;14(5):1311-20.
- Marton-Szics Gábor, Dr. Nagy Bence. A konjugált pneumococcus elleni vakcinák költség-hatékonysága Magyarországon, Dr. Healthware Tanácsadó Kft., IME VI. évfolyam, EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI KÜLÖNSZÁM 2007. október
- McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK - how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) vaccine. 2009 Feb; 25(2):141-17:39-45.
- McIntosh, E. D., P. Conway, et al. "The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine." *Vaccine* 2003; 21(19-20): 2564-72.
- Prevenar 13: Alkalmazási előírás
- Ray et al. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine: Evidence from the first five years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25: 494-501.
- Rinaldi et al. Clinical and Economic Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Singapore and Hong Kong Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Meeting, Atlanta, GA, May 15-19, 2010.
- Stoykova B, Patel R et al. A comparison of the cost effectiveness of the 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in the UK. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 12th Annual European Conference, Paris, France, October 2009.
- Stoykova et al: Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Costs and Outcomes in the United Kingdom Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium
- Torrance G.W., et al. Application of multi-attribute utility to measure social preferences for health states. *Oper Res* 1982; 30(6): 1043-69.
- Zhou, Fangjun; Kyaw, Moe H.; Shefer, Abigail; Winston, Carla A.; Nuorti, J. Pekka. Health Care Utilization for Pneumonia in Young Children After Routine Pneumococcal Conjugate Vaccine Use in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1162-1168.
- Zhou, Fangjun; Shefer, Abigail; Yuan, Kong; Nuorti, J. Pekka. Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 2008;121:253-260.