

Paradigmaváltás a preventív egészségügyi befektetések gazdasági megítélésében III.

A Prevenar vakcina egészség-gazdaságtani megítélése, szisztematikus irodalmi áttekintés

Dr. Nagy Bence, Hegyi Ramóna, Healthware Kft.

Dr. Kaló Zoltán, ELTE TáTK, Egészség-gazdaságtani Kutatóközpont

Cikksorozatunk első két részében a preventív vakcinációs programok új gazdasági aspektusait és speciális egészség-gazdaságtani megközelítéseit összegeztük. A védőoltások gazdasági értéke ország specifikus, ezért a nemzetközi költséghatékonysági elemzések eredményei nem alkalmazhatóak közvetlenül a magyarországi döntéshozatalra. Mostani záró cikkünkben a Prevenar vakcina konkrét példáján keresztül mutatjuk be ugyanazon egészségügyi technológia nemzetközi értékelési módszertani különbségeit, hatását a végső költséghatékonysági mutatószámokra. Az irodalmi áttekintések alapján a vakcináció költséghatékonyságát leginkább a populációs és társadalmi nézőpontok figyelembevétele módosította, ami igazolja a pneumococcus védőoltás széleskörű össztársadalmi nyereségnövelő hatását. A jelenlegi szabályozás egészségbiztosítási döntéshozatali algoritmusa és egészség-gazdaságtani irányelve nem ösztönzi Magyarországon az indirekt költségekkel való érvelést, bár a népegészségügyi szempontból kiemelt ellátásoknál megkerülhetetlen szempontokat képviselnek.

We summarized some new economic aspects and unique health economic approaches in the first two papers of our series on preventive vaccine programmes. The economic value of immunization is country specific; consequently results of international cost-effectiveness analyses cannot be adapted directly to the Hungarian situation. In this paper we demonstrate, via the example of Prevenar vaccine, the impact of methodological differences in international economic evaluations on cost-effectiveness results. Based upon findings of our systematic literature review, incorporation of herd immunity and social aspects into the analysis changed significantly the cost-effectiveness of vaccination, which substantiates the extensive social benefit of pneumococcus vaccine. The current health insurance decision making algorithms and guidelines for economic evaluations do not motivate inclusion of indirect costs into the arguments in Hungary. Nevertheless social aspects have to be taken into account in the assessment of public health programmes.

HÁTTÉR

A *Streptococcus pneumoniae* okozta fertőzések napjainkban sem vesztek jelentőségükből. Bár a pneumococcus

fertőzés gyógyítására rendelkezésre állnak hatásos antibiotikumok, azonban a fertőzés invazív, hiperakut jellege, illetve a rezisztencia viszonyok kedvezőtlen változásai miatt a betegségek megelőzése csak védőoltásokkal lehetséges. A konjugált vakcinák más módon stimulálják az immunrendszert, mint a poliszacharid vakcinák, így a konjugált vakcinák már csecsemőkortól alkalmazhatók, míg a poliszacharid vakcinák 2 éves kor alatt abszolút, 5 éves kor alatt relatív ellenjavalltak. A konjugált vakcinák által kiváltott immunválasz tartós, míg a poliszacharid vakcinákat 5 évente újra kell oltani. A fertőzés iránti fogékonyság általános, bár életkoronként és alapterettségűtől függően a fertőzés lefolyása és kimenetele jelentősen különbözhet. Mind a nagy halálozással járó invazív pneumococcus betegség (IPD), mind a kisgyermekkorban gyakoribb pneumococcus középfülgyulladás, illetve a bármely életkorban, de leginkább idősekben kifejlődő pneumococcus pneumoniák ma is jelentős morbiditással és esetenként halálos kimenetellel járó megbetegedések, melyek jelentős költségterhet jelentenek.

Számos országban vizsgálták már a Prevenar vakcinációval elérhető egészségnyereség és költségráfordítás viszonyát a poliszacharid vakcinákhoz képest. Szisztematikus irodalmi áttekintést végezve igyekszünk bemutatni az eddigi eredményeket és azok különbözőségeinek okait.

MÓDSZERTAN

Szisztematikus irodalomkeresést végeztünk 2008 augusztusában három nagy elektronikus adatbázisban:

- MEDLINE (1966-present): PubMed-en keresztül
- Cochrane Library 2008, Issue 3.
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Kötött és tetszőleges szövegkeresést alkalmaztunk, hogy maximalizáljuk a referenciaanyagok körét. Az angol nyelvi megkötések mellett a keresések csak a tanulmányok címére vagy absztraktjaira korlátozódtak. A kereséseket az utóbbi 10 év humán, csecsemő és gyermek populációra vonatkozó egészség-gazdaságtani vizsgálataira szűkítettük. Nem volt specifikus kizáró kritérium a keresésekkel kapcsolatban az előbb leírt szűkítéseken túl. Az irodalomkeresések alapján azonosított cikkeket három lépésben vizsgáltuk meg, először a cím, az absztrakt majd pedig a teljes szöveg alapján. A cím szerinti vizsgálatot arra használtuk, hogy az irreleváns tanulmányokat elvegyük. A további tanulmányok kivonatai alapján már könnyen ki tudtuk szűrni a Prevenar vakcinációval foglalkozó egészség-gazdaságtani elemzéseket, majd pedig a teljes szöveg megismerésével már el tud-

tuk dönteni melyek azok a vizsgálatok, amelyek elemzésünk szempontjából ténylegesen relevánsak. Azon tanulmányok esetében, amelyek nem tartalmaztak kivonatot, minden esetben a teljes publikációt megvizsgáltuk.

Az irodalomkutatás során alkalmazott keresési stratégia:

- #1 Search pneumococcal
- #2 Search pneumococcal disease
- #3 Search (#1) OR (#2)
- #4 Search cost-benefit analysis OR cost minimisation OR cost utility OR cost effectiveness OR burden of disease OR cost of illness
- #5 Search prevar
- #6 Search pneumococcal conjugate vaccine
- #7 Search #5 or #6
- #8 Search #3 and #4 and #7

Az egészség-gazdaságtani elemzések következtetései széles körben történő felhasználhatóságának feltétele a vizsgálatok átláthatósága, az eredmények általánosíthatósága, összehasonlíthatósága és áthelyezhetősége.

EREDMÉNYEK

Az elektronikus irodalomkeresés során 119 potenciálisan releváns cikket azonosítottunk a Pubmed adatbázisban. Ezekből 45 cikket a címvizsgálatnál és 40 cikket a kivonatvizsgálatban elvetettünk. A három lépcsős vizsgálat során végül 23 tanulmányt emeltünk ki további vizsgálatra. A Cochrane könyvtárban történő keresés során 61 cikket azonosítottunk. Ebből 25-öt zártunk ki cím alapján, 21-et egyezés miatt, 10-et absztrakt alapján és 5-öt pedig a teljes cikk megismerése után. Az NHS EED adatbázisból sem nyertünk már új cikket. Az irodalomkeresés folyamán 36 potenciálisan releváns cikket azonosítottunk. Ezekből 7 cikket a cím alapján, míg a többi 29 cikket azért zártuk ki, mert már szerepelt a korábbi találatokban.

A szisztematikus irodalmi áttekintés alapján 23 releváns cikket találtunk. Ahhoz, hogy értelmezni tudjuk a kiválogatott cikkek végső költséghatékonysági mutatószámait, tisztán kell látnunk, hogy milyen módszertani megközelítéssel kerültek meghatározásra az eredmények.

Elemzések főbb tulajdonságai

Mind a 23 elemzés a csecsemőkorban megkapott oltások hatásosságát vizsgálja. Az elemzésekben az alkalmazási előírásnak megfelelő oltási sémákat követték. Az elemzések döntő többségében a 4 oltásos séma költségeit vették alapul és csak négy vizsgálat esetében (Melegaro and Edmunds [14], Marchetti and Colombo [18], Hubben [22], Hueston [3]) nézték a három részoltás költséghatékonyságát. A legtöbb vizsgálat esetében az elemzés által lefedett időhossz 5-10 év, egy vizsgálat 2 éves korig, egy 14 éves korig követi a gyerekeket, három pedig életük végéig. Hat tanulmány a populációs immunitással is számol alapesetben (Wisloff [20], Ray [21], Lloyd [19], Hubben [22], McIntosh [16],

és Marton [23]). 10 vizsgálat a minőséggel korrigált életévnyereségben (QALY vagy DALY), míg 13 vizsgálat az életévnyereségben (LYG) méri az egészségnyereséget.

Az elemzés perspektívája nagymértékben befolyásolja a kapott eredményeket; finanszírozói szempont esetén csak a közvetlen egészségügyi költségek kerülnek számításba, míg társadalmi megközelítés esetén az indirekt költségeket is figyelembe veszik. A kapott találatok közül 22 vizsgálat finanszírozói szempontból vizsgálja a költségeket. Ezek közül 19 a társadalmi nézőpontot is értékeli, míg 1 vizsgálat (Weycker [1]) csak társadalmi szempontokat vesz figyelembe; viszont ezek közül csak 9 vizsgálatban szerepelnek ténylegesen használható értékek. Az elemzéseknél használt diszkontrátát a költség és hasznossági mutatókra egyaránt alkalmazták, ezek mértéke 3-5% között alakul. Mind a 23 elemzés Markov modellt használ, amivel a rizikó és a betegség súlyosságát a kor előrehaladtával értékelik.

A költséghatékonysági elemzések bemeneti adatait három nagy csoportba lehet sorolni. A készítmény hatásossága, az egyes egészségi állapotok ellátásához tartozó költségek és az egészségi állapotok gyakorisága. A tanulmányok ezen csoportosítás szerint ismertetjük a következőkben.

Vizsgálat	Ország	Publikáció éve	Vizsgálat típusa	Vizsgálat nézőpontja	Idő tartam	Diszkont ráta (%)
Weycker et al. ¹	USA	2000	CEA, CBA	T	5	K.3, H.3
Lieu et al. ²	USA	2000	CEA	F, T	5	K.3, H.3
Hueston et al. ³	USA	2000	CBA	F	2	NR
McIntosh et al. ⁴	UK	2003	CEA	F, T	10	K.6, H.0, 6
Ess et al. ⁵	Svájc	2003	CUA	F	5	K.3, H.0, 6
Ruedin et al. ⁶	Svájc	2003	CUA	F	10	K.3, H.3, 0
Claes et al. ⁷	Németo.	2003	CEA	F	10	K.5
Bos et al. ⁸	Hollandia	2003	CUA	F, T	10	K.4
Lebel et al. ⁹	Kanada	2003	CEA	F, T	10	K.3
De Wals et al. ¹⁰	Kanada	2003	CEA, CUA	F, T	10	K.3
Moore et al. ¹¹	Kanada	2003	CEA	F	5	NS
Butler et al. ¹²	Ausztr.	2004	CEA, CUA	F	5	K.5, H.5
Asensi et al. ¹³	Spanyolo.	2004	CEA	F, T	10	K.3, H.3
Melegaro and Edmunds ¹⁴	UK	2004	CEA, CUA	F	Élethosszig tartó	K.3, 5
Salo et al. ¹⁵	Finnó.	2005	CEA, CUA, CBA	F, T	5	K.3, H.3
McIntosh et al. ¹⁶	UK	2005	CEA	F	10	K.6, H.0, 6
Navas et al. ¹⁷	Spanyolo.	2005	CEA, CUA	F, T	10	K.5, H.5
Marchetti and Colombo ¹⁸	Olaszo.	2005	CEA	F, T	14	K.3, H. NS
Lloyd et al. ¹⁹	Németo.	2005	CEA, CUA	F, T	5	K.5, H.5
Wisloff T. et al. ²⁰	Norvégia	2006	CEA, CUA	T	Élethosszig tartó	K.3, H.3
Ray et al. ²¹	USA	2006	CEA	F, T	5	K.3, H.3
Hubben et al. ²²	Hollandia	2007	CEA	F	5	K.4, H.1, 5
Marton és Nagy ²³	Magyarország	2007	CEA	F	10	K.5, H.5

CEA: cost-effectiveness analysis, CUA: cost-utility analysis, CBA: cost-benefit analysis, F: finanszírozói, T: társadalmi, K: költség, H: haszon

1. táblázat
A vizsgálatok tulajdonságai

Hatásossági mutatók

A hatásosságot a klinikai vizsgálatok eredményei határozzák meg. A multicentrikus vizsgálatoknak köszönhetően az elemzésekben felhasznált értékek meglehetősen homogén képet nyújtanak. Mindegyik vizsgálat esetében ismertették a vakcina hatásosságát az invazív és a non-invazív betegségekre egyaránt. A vizsgálatokban az intention-to-treat csoportban mért hatásossági mutatószámok szerepelnek. Az IPD-re és az OM-ra átlagosan 89,77% és 6,36% értékeket kapunk. A tanulmányok többségében az

immunizáció után tapasztalható védelmet 5-10 évnek és az immunitás csökkenését évente 1-3%-nak vették. 11 tanulmányból 100%-os vakcina felhasználást feltételeztek a célpopulációban és a legkonzervatívabb becsléssel számoló tanulmány is legalább 50%-os áttoltottsággal számolt [23]. A magas evidenciaszintű kutatási eredményeknek köszönhetően a felhasznált klinikai paraméterek egységes képet mutatnak a tanulmányokban, így a hatásosság nem jelent további bizonytalansági elemet az összehasonlítások során.

Vizsgálat	Vakcina felhasználás (%)	Vakcina hatékonyság (%)	Védelem tartama	Immunitás csökkenése évente
		IPD	AOM	
Weycker et al.	100		0-5 y: 7	NR
Lieu et al.	80	90	7	NR
Hueston et al.	100	85	NR	2
McIntosh et al.	95	97,4	7	1-3%
Ess et al.	70	97	7	5
Ruedin et al.	80	89-87	6	10
	100	85	6	10
Claes et al.				
Bos et al.	100	86-95	5,8	5
Lebel et al.	100	89,1	5,8	5
De Wals et al.	80	97	8,2	10
Moore et al.	90	89	7	5
Butler et al.	100	93,9	6,4	5
Asensi et al.	100	97,4	5,8	5
Melegaro and Edmunds	100	63-87	7	10
Salo et al.	NR	89,1	6	5
McIntosh et al.	NR	97,4	NR	10
Navas et al.	95	89,1	6,4	IPD:10
Marchetti and Colombo	100	89,1	6,4	14
	100	92	6	5
Lloyd et al.				
Wisloff T. et al.	80	93,9	6	4
	70	0-0,5 y: 72,0; 0,5-1 y: 72,0; 1-2 y: 75,0; 2-3 y: 73,0; 3-4 y: 69,0; 4-5 y: 59,0	0-0,5 y: 2,7; 5 0,5-1 y: 4,3; 1-2 y: 8,0; 2-3 y: 3,2; 3-4 y: 3,2; 4-5 y: 3,2	NR
Ray et al.				
Hubben et al.	100	85,7-93,9	6,4	5
Marton és Nagy	50	97,4	7	10

IPD: invasive pneumococcal disease, AOM: acute otitis media, NR: not reported

2. táblázat

A vizsgálatok hatékonysági tulajdonságai

Egészségi állapotok

A Markov modellezésnél az egészségi állapotok előfordulási gyakorisága határozza meg az egyes átmeneti valószínűségeket. Bár a vakcinációval elkerülhető egészségi állapotok egy egzakt kört írnak le, azok előfordulása már jóval nagyobb mértékben szór. Az egészségi állapotokhoz köthető gyakoriságok meghatározásához ország-specifikus morbiditási és mortalitási adatokat használtak fel, ami igen jelentős, akár nagyságrendi különbségeket is eredményezett a bementi adatokban. További magyarázatot jelent a heterogenitásra az eltérő genetikai, epidemiológiai, dokumentációs és finanszírozási háttér is. A különböző terápiás protokollok nagyban növelhetik egy betegség dokumentáltságát országtól függően. Ha például a pneumococcus gyorsteszt / tenyésztések támogatást élveznek, akkor pontosan tudható a pneumococcushoz köthető bakterémiák, pneumoniák száma, míg ezek hiányában csak nemzet-

közi adatok átvételére vagy szakértő becslésre szorítkozhat az elemző, ami jelentős bizonytalanságot jelent. Az egészségi állapotok gyakoriságát alapvetően meghatározzák az országok adatgyűjtési szokásai, hiszen ha a szeptikémia finanszírozására nincs külön elszámolható forrás, akkor ezek az esetek könnyen lejelentődhetnek más diagnózissal. A gyakoriságok nagymértékű heterogenitása komoly hibaforrást jelent az adatok összehasonlításakor, de ezen faktorok korrekcióját jelen keretek között nem lehet elfogadható módon kezelni, így ezzel a bizonytalansággal a későbbiek során számolnunk kell.

Vizsgálat	IPD incidenciája (per 100,000 fő)			Halálozási arány (%)		
	Összes IPD	Meningitis	Bacteraemia	Összes IPD	Meningitis	Bacteraemia
Weycker et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lieu et al.	185,6	NR	NR	NR	5	0,7
Hueston et al.	NR	0-2 y: 1,05	0-2 y: 19,2	NR	0-2 y: 10	0-2 y: 25
McIntosh et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ess et al.	0-2 y: 31 0-5 y: 11	0-2 y: 5,6 0-5 y: 3,1	NA	0-5 y: 9,0	0-5 y: 9,0	NA
Ruedin et al.	0-9 y: 7,4 1-10 y: 5,7	NA	NA	0-10 y: 5,0	NA	NA
Claes and Graf von der Schulenburg	NA	1-2 y: 8,8 3-4 y: 1,6 5-10 y: 0,0	1-2 y: 12,2 3-4 y: 3,4 5-10 y: 0,8	NA	1-10 y: 8,3	1-10 y: 1,5
Bos et al.	NA	0-10 y: 11,4	0-10 y: 22,6	NA	0-10 y: 17,0	0-10 y: 6,0
Lebel et al.	NA	0-10 y: 3,0	0-10 y: 25,0	NA	0-10 y: 6,6	0-10 y: 1,26
De Wals et al.	NA	0-4 y: 0,47-19,37 5-9 y: 0,46	0-4 y: 12,8-94,8 5-9 y: 4,6	NA	0-10 y: 6,5	0-10 y: 2,0
Moore et al.	0-2 y: 90-150 2-4 y: 10-50	NA	NA	0-4 y: 0,02	NA	NA
Butler et al.	0-1 y: 13,7 2-4 y: 2,1	0-1 y: 67,6 2-4 y: 22,8	NA	0-1 y: 11,5 2-4 y: 7,1	0-1 y: 0,4 2-4 y: 1,4	
Asensi et al.	0-10 yrs: 3,4 0-1 y: 14,6 1-4 y: 1,6 5-9 y: 0,2 10-14 y: 0,2 15-19 y: 0,1 20-24 y: 0,2 25-44 y: 0,3 45-64 y: 0,5 65-74 y: 0,9 75+ y: 9,6	0-10 yrs: 27,5 0-1 y: 27,3 1-4 y: 10,6 5-9 y: 1,9 10-14 y: 0,7 15-19 y: 1,2 20-24 y: 1,8 25-44 y: 3,1 45-64 y: 6,5 65-74 y: 18,7 75+ y: 42,5	0-10 yrs: 9,3 0-1 y: 4,0 1-4 y: 4,0 5-9 y: 3,0 10-14 y: 0 15-19 y: 0 20-24 y: 0 25-44 y: 11,0 45-64 y: 18,0 65-74 y: 29,0 75+ y: 43,0	0-10 yrs: 9,3 0-1 y: 4,0 1-4 y: 4,0 5-9 y: 3,0 10-14 y: 0 15-19 y: 0 20-24 y: 0 25-44 y: 11,0 45-64 y: 18,0 65-74 y: 29,0 75+ y: 43,0	0-10 yrs: 9,3 0-1 y: 4,0 1-4 y: 4,0 5-9 y: 3,0 10-14 y: 0 15-19 y: 0 20-24 y: 0 25-44 y: 11,0 45-64 y: 18,0 65-74 y: 29,0 75+ y: 43,0	0-10 yrs: 9,3 0-1 y: 4,0 1-4 y: 4,0 5-9 y: 3,0 10-14 y: 0 15-19 y: 0 20-24 y: 0 25-44 y: 11,0 45-64 y: 18,0 65-74 y: 29,0 75+ y: 43,0
McIntosh et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Navas et al.	NR	NR	NR	1,4	NA	NA
Marchetti and Colombo	0-1 y: 27,1 1-4 y: 20,9 5-14 y: 5,0	0-1 y: 7,6 1-4 y: 2,1 5-14 y: 0,5	0-1 y: 12,7 1-4 y: 13,6 5-14 y: 3,3	NA	0-1 y: 14,0 2-4 y: 7,0 5-10 y: 1,0	0,9
Lloyd et al.	0-2 y: 52,3 2-5 y: 72,2 5-10 y: 35,6	0-2 y: 9,9 2-4 y: 2,3 4-10 y: 0,5	0-2 y: 38,5 2-4 y: 11,4 4-10 y: 2,5	0-1 y: 0,02 1-10 y: 0,01	0-10 y: 7,5	0-10 y: 2
Salo et al.	1-2 y: 54,9	0-1 y: 5,3 1-2 y: 2,4	0-1 y: 25,0 1-2 y: 52,5	0-5 y: 1,4	NA	NA
Wisloff T. et al.	90,4 0-0,5 y: 155 0,5-1 y: 155 1-2 y: 186 2-3 y: 62 3-4 y: 20 4-5 y: 23 5-15 y: 5 15-45 y: 11 45-65 y: 21 65+ y: 60	4 y: 15 4 y: 13,1	9,5	NR	0-1 y: 2,3 2-3 y: 6,7 4-5 y: 12,5	NR
Ray et al.	NA	NR	NR	NA	0-5 y: 5,1	0-5 y: 0,8
Hubben et al.	NA	NA	NA	NA	0-9 y: 16,9	0-9 y: 6,0

3. táblázat
Incidencia és halálozási adatok

Felhasznált költségelemek

A vakcináció költségét alapvetően meghatározza a Pre-venar ára és az elkerült egészségi állapotok kezelési költségei. A PCV7 vakcina adminisztrációval kiegészített költségei között négyszeres különbség van, ami jelentősnek mondható, ha arra gondolunk, hogy egy vakcina beadása nem igényel jelentős háttérkapacitást, így a gyógyszerköltségen kívül az injekció beadásának nem túl jelentős költségeit kell megtéríteni. Ha a fertőzésekhez kapcsolódó ellátások költségeit tekintjük át, akkor ezek a különbségek még markánsabbak, hiszen az eltérő terápiás irányelvek és finanszírozási protokollok miatt jelentős különbségek keletkeznek a diagnosztikai és kontroll költségekben, nem is beszélve az azonos egység szolgáltatások (pl. orvosi konzultáció) nagyságrendi eltéréseiről (4. táblázat).

Költséghatékonysági eredményszámok

A bemeneti adatok közül csak a hatásossági mutatóknál láthatunk egységes képet. Mindezek figyelembevételével az eredmények összegzése nem könnyű, és nehéz kiszűrni az egyes heterogenitást indokoló tényezőket. Az összehasonlíthatóság érdekében mindenképpen szükséges olyan közös eredménymutatók kialakítása, amelyek mentén értelmezni lehet az eredményeket. Az országok morbiditási és mortalitás gyakoriságainál erre nincs módunk. A költségek tekintetében azonban lehetőségünk van az árszínvonal időbeli változásának korrigálására az infláció segítségével, illetve az egyes országok közötti költségkülönbségeket vásárlóerő paritással tudjuk egymásnak megfeleltetni. Az inflációval és vásárlóerő paritással standardizált eredményeket életévnyereség és minőséggel korrigált életévnyereségben mutatjuk be (4. táblázat).

Vizsgálat	Ország	Vakcina költség (ár + adminisztrációs költség) Ft, 2008	Pneumococcus meningitis átlagos költsége Ft, 2008	Neurológiai költségek (millió Ft)	Adagolási módok	Eredmények: inkrementális költség-hatékonysági ráta (ICER) Ft, 2008	Társadalmi nézőpont (millió Ft)
Weycker et al.	USA	12,842	1,938-2,253	4			NA
Lieu et al.	USA	21,484	2,225	4		60,281 dLYG	27,281 dLYG
Hueston et al.	USA	NR	4,716	3		NA	
McIntosh et al.	UK	16,649		4		10,652 udLYG	9,518 udLYG
Eso et al.	Svájc	8,806	0,805	4		3,175 udQALY	NA
Ruedin et al.	Svájc	13,340	1,388	3		6,423 dQALY	NA
						5,999 udQALY	
Claes et al.	Németo.	14,456	1,472	4		14,813 dLYG	savings
Bos et al.	Hollandia	9,69	1,229	4		17,843 Ft dQALY	15,274 Ft dQALY
							17,729 Ft dLYG
Lebel et al.	Kanada	13,37	NR	4		30,623 Ft dLYG	15,605 dLYG
De Wals et al.	Kanada	12,792	2,936	4		37,241 Ft dLYG	24,761 dLYG
						34,665 dQALY	22,978 dQALY
Moore et al.	Kanada	13,370	NR	4		8,427 - 17,828 udLYG	NA
Butler et al.	Ausztr.	16,447	1,443	4		39,843 dLYG	NA
Asensi et al.	Spanyolo.	15,908	NR	4		16,754 dLYG	savings
Melegaro and Edmunds	UK	13,521	1,590	3		38,276 dLYG	NA
Salo et al.	Finno.	8,750	1,274	4		35,401 dLYG	22,670 dLYG
						12,886 udLYG	4,027 udLYG
						7,564 dQALY	4,844 dQALY
McIntosh et al.	UK	16,649		4		1,598 dLYG*	NA
Navas et al.	Spanyolo.	15,382	NR	4		16,647 dLYG	4,017 Ft dLYG
						21,646 dDALY averted	11,945 dDALY averted
							BCR: 0.59
Marchetti and Colombo	Olaszo.	9,548	1,635	3		8,308 dLYG	5,739 dLYG
Lloyd et al.	Németo.	13,005	1,024	4		7,963 dLYG*	NR
						20,967 dLYG	
Wisloff T. et al.	Norvégia	8,250	1,799	4		47,512 dLYG	18,944 dLYG
						21,388 dQALY*	8,555 dQALY*
						23,374 dLYG	8,875 dQALY
						14,666 dQALY*	5,653 dQALY*
Ray et al.	USA	13,562	2,765	3-4		3,868 dLYG*	1,648 dLYG*
Hubben et al.	Hollandia	10,276	1,527	3		2,877 dQALY*	NR
						3,206 dLYG*	
						8,755 dQALY	
						12,064 dLYG	
Marlon és Nagy	Magyarország	17,234	2,148	4		10,134 dLYG	
						1,832 dLYG*	

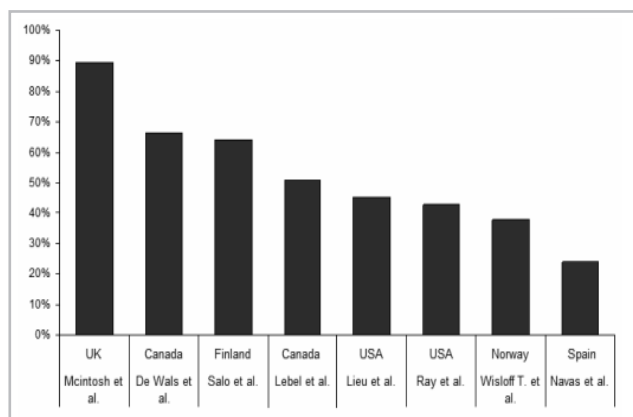
*populációs immunitás figyelembe vételével
LYG: life-year gained, QALY: quality-adjusted life year, DALY: disability-adjusted life year, NA: not applicable, NR: not reported, d: discounted, ud: undiscounted

4. táblázat
Költségek és költséghatékonysági eredmények

Finanszírozói szempontú értékeléseknél a diszkontált eredmények elsősre igen heterogén képet mutatnak, hiszen az inkrementális LYG 1,6 és 60,3 millió forint között alakul. A széles intervallum ellenére az átlagértékek a különböző statisztikai próbák mellett 22 millió forint körül mozognak. A QALY esetében az inkrementális értékek 2,9 és 34,7 millió forint között alakulnak, így az átlagok 13,6 millió Ft-nak adódnak.

Társadalmi szempontú elemzéseknél az inkrementális életévnyereségek 1,6 és 27 millió forint között, az átlagok pedig 15 millió forint körül alakulnak. A QALY esetében az inkrementális értékek 4,8 és 23 millió forint között mozognak. Az átlag értéke 11,4 millió Ft.

Az egyes csoportoknál tovább vizsgáltuk a követési hossz, oltási szám és populációs immunitás hatását. Az oltási számok tekintetében elmondható, hogy három oltási rezsimmel kedvezőbb inkrementális értékeket lehet elérni. Érdekesebb, hogy finanszírozói megközelítés esetén a vizsgált időszak növekedésével alacsonyabb ICER értékeket várunk, de mind a LYG mind a QALY tekintetében a vizsgált időhossz növekedése mentén egyre magasabb értékeket (5, 10 év, élethosszig tartó vizsgálat esetében; LYG: 33, 29, 42 millió Ft; QALY: 6.5, 19, 20 millió Ft) kapunk. Ennek hátterében az állhat, hogy a kezelési költségek jellemzően a kezdeti időszakokban lépnek fel és a konjugált vakcina tartósabb hatása révén az elkerült események költségeit a hosszabb távú modellek esetleg későbbre vetítik, amikor már a diszkont ráta hatása erőteljesebben jelentkezik. A diszkontálás nélkül publikált eredmények azonban nem igazolják ezen feltételezésünket, ezért a hatásosságot befolyásoló, a vakcina védettségi időszakára becsült értékek (5-10 éves) torzító hatásra illetve a pneumococcus okozta megbetegedések megjelenésének eltérő dinamikájára lehet gondolni. Mivel ezen értékek változtatásával kapcsolatos végső eredménymutatók nem állnak rendelkezésre, így ennek pontos megítélése nem áll módunkban. Társadalmi nézőpont esetében sem látható egyértelmű összefüggés a vizsgált időhossz tekintetében (LYG: 25, 15.5, millió Ft; QALY: 4.8, 19, 8 millió Ft). A társadalmi nézőpontnál tapasztalható alacsonyabb értékek nem okoznak meglepetést, azonban érdemes megfigyelni, hogy hogyan alakul az egyes országokban publikált finanszírozói és társadalmi költséghatékonysági mutatószámok aránya egymáshoz képest. A magas százalékos értékek mutatják, hogy a két érték közel esik egymáshoz, így nem származik jelentős többletelőny a társadalmi szempontú vizsgálódásból. Az 1. ábra csak azon értékeket tartalmazza, ahol egyazon elemzés keretén belül vizsgálták mindkét nézőpontot.

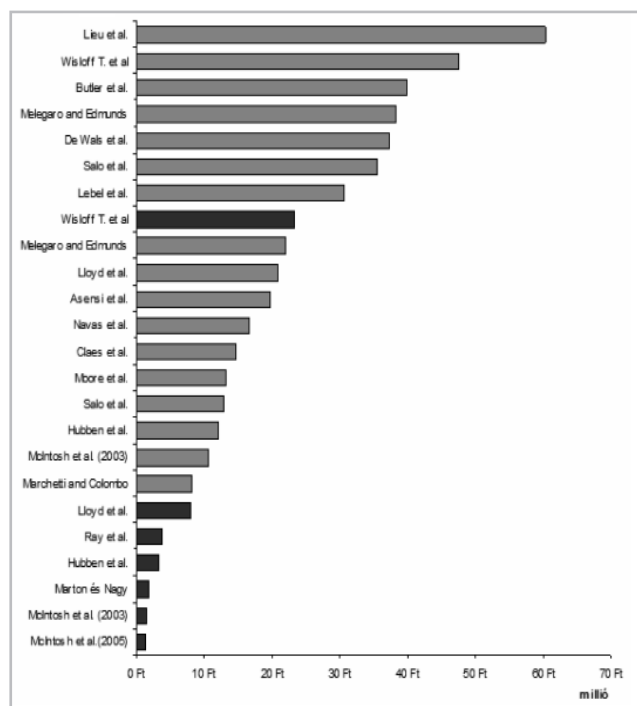


1. ábra
A társadalmi és finanszírozói nézőpont összehasonlítása a két ICER hányadosaként %-ban $(ICER_{társ} / ICER_{fin}) * 100$

Míg az Egyesült Királyságban a társadalmi nézőpont nem jár jelentős előnnyel, addig Spanyolországban, Norvégiában és az USA-ban a költségek nagyobb részét teszik ki a társadalmi terhek. Érdekes, hogy a hagyományosan magas szociális juttatásokkal rendelkező skandináv államok közül Finnországban ez az arány „csak” 64%-nak adódik. Ezen értékeket az egy főre jutó GDP függvényében is megvizsgáltuk, de ez nem mutatott egyértelmű összefüggést.

A LYG-hez képest a QALY-ban nyert kedvezőbb értékeket a nem halálos megbetegedések (pneumonia, OM) és az ezekhez társuló súlyos szövődmények hosszútávú (sükettség) hatásai magyarázzák. Ezek alapján elmondható, hogy a vakcináció az életminőséget kedvezőbben befolyásolja, mint az életvényerességet.

A populációs immunitás kedvező hatása a végső költségmutatókra minden egyes alcsoportban egyértelműnek látszik. Kimagaslóan kedvező hatását jól szemlélteti a következő 2. ábra, ahol mindenféle csoportosítás nélkül láthatóak a végső eredménymutatók. Látható, hogy 23 elemzés közül a legkedvezőbb értékeket mutató első hat vizsgálat mind populációs immunitással számol. 8 millió Ft alatti inkrementális költséghatékonyságot jelenleg csak a populációs immunitás figyelembevételével lehet elérni, ezért kiemelt fontossággal bír a döntéshozók számára, hogy a betegségre jellemző pontos populációs immunitási értékek rendelkezésre álljanak.



2. ábra
Végső eredménymutatók a különböző vizsgálatokban

ÖSSZEGZÉS

Az eredmények alapján látható, hogy az egészség-gazdaságtani elemzések összehasonlíthatóságát jelentős mér-

tékben befolyásolja a bemeneti adatok különbözősége és az elemzések módszertana. A klinikai vizsgálatok eredményességi mutatóinak homogenitása, a költséghatékonysági elemzések során általánosan használt és letisztult megközelítések ellenére a költség, adminisztrációs és morbiditási adatok jelentős heterogenitást mutathatnak. Igazán közeli és könnyen összevethető értékekre elsősorban adaptációk esetében számíthatunk – pl.: McIntosh modelljének hazai adaptációja – ahol a módszertan és az adatstruktúra is azonos. Az elemzés során az összes hatást részleteiben nem vizsgáltuk, de a megfelelő időhorizont kiválasztása, a direkt egészségügyi költségek szerepeltetése javította az összehasonlítás és az eredmények transzferének lehetőségét. A költségek és végső eredménymutatók inflációval és vásárlóerő paritással történő standardizálása, ill. a vizsgálatok hosszának 5-10 éves használata teheti pontosabbá az eltérő korfajú populációkra történő adaptációk értelmezését.

Az elemzésünk értelmezése kapcsán érdemes megjegyezni, hogy a nemzetközi pénznemek összehasonlíthatóságát csak részben korrigálja a vásárlóerő paritás alkalmazása, hiszen egyrészt a devizaárfolyamok volatilitását nem lehet a forintba lefordított értékekben figyelembe venni. Másrészt a vakcinák ára a hivatalos nemzetközi deviza árfolyamok alapján számított szűk árszámban mozog, ezért a vásárlóerő paritással történő korrekció torzíthatja a nemzetközi publikációk forintban számított költséghatékonysági rátáit ahhoz képest, mint ha simán deviza árfolyammal számítanánk át a nemzetközi pénznemeket forintra.

A PCV7 vakcinációval kapcsolatban az egyes elemzések módszertanát összevetve elmondhatjuk, hogy a végső költséghatékonysági számokat leginkább befolyásoló tényező a populációs immunitás mértéke és az elemzés nézőpontja (társadalmi vagy finanszírozói) jelentette. A QALY-ban mért tanulmányok kedvezőbb inkrementális értéket biztosítanak, amit a nem halálos megbetegedések és az ezekhez társuló súlyos szövődmények hosszú távú hatásai magyaráznak.

Egy terápia megjelenését követően, a kezelési stratégia elfogadottsága érdekében kiemelt szerepe van a különböző ország-adaptációk összehasonlíthatóságának, amiben nagy szerepet kaphatnak a fentiekben felvázolt módszertani megközelítések. Ennek ellenére nem veszíthetjük szem elől azt a tényt, hogy a társadalmi szempontból kiemelkedő fontosságú, például preventív oltási stratégiák értékeléséhez társadalmi nézőpontú elemzések, költség és populációs szintű eredményességi vizsgálatok szükségeltetnek. Gyakorlatban ez az adott területre alkalmazott gazdasági modell továbbfejlesztését, az országonként megállapított költséghatékonysági értékek pontosabb meghatározását jelenti, ami azonban az eredmények egyre nagyobb varianciájával jár. Egy döntéshozó számára ezért kiemelt fontossággal bír, hogy az egészség-gazdaságtani elemzéseket mind a végső költséghatékonysági mutatók értéke, mind az adott modell logikai felépítése alapján ítélje meg az érintett populáció szempontjából.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Weycker D, Richardson E, Oster G, Childhood vaccination against pneumococcal otitis media and pneumonia: an analysis of benefits and costs, 2000 *American Journal of Managed Care*
- [2] Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, Miller MA, Shinefield HR., Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children., *JAMA*. 2000 Mar 15; 283(11):1460-8.
- [3] Hueston WJ, Mainous AG 3rd, Brauer N., Predicting cost-benefits before programs are started: looking at conjugate vaccine for invasive pneumococcal infections., *J Community Health*. 2000 Feb;25(1):23-33.
- [4] McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential costeffectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21(19-20):2564-72.
- [5] Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinosch S, Szucs TD. Costeffectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003;21(23):3273-81.
- [6] Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003;21(27-30):4145-52.
- [7] Claes C, Graf von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):587-600.
- [8] Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther* 2003;25(10):2614-30.
- [9] Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL, Hvidsten K, Wang EC, Ciuryla V, et al. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):259-68.
- [10] DeWals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 2003;21(25-26):3757-64.
- [11] Moore D, Bigham M, Patrick D. Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia. *Can Commun Dis Rep* 2003;29(11):97-104.
- [12] Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine* 2004; 22(9-10):1138-49.
- [13] Asensi F, De Jose M, Lorente M, Moraga F, Ciuryla V, Arikian S, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health* 2004;7(1):36-51.
- [14] Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22(31-32):4203-14.
- [15] Salo H, Sintonen H, Nuorti JP, Linna M, Nohynek H, Verho J, Kilpi T., Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland., *Scand J Infect Dis*. 2005;37(11-12):821-32.
- [16] 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* 2005; 23(14):1739-45.
- [17] Navas E, Salleras L, Gisbert R, Dominguez A, Timoner E, Ibanez D, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). *Vaccine* 2005;23(17-18):2342-8.
- [18] Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 2005;23(37):4565-76.
- [19] Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M., Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects., *Eur J Health Econ*. 2008 Feb;9(1):7-15. Epub 2007 Mar 2.
- [20] Wisløff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Løvøll Ø, Møller P, Pedersen MK, Kristiansen IS., Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program., *Vaccine*. 2006 Jul 17;24(29-30):5690-9. Epub 2006 May 5.
- [21] Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB., Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects., *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jun;25(6):494-501.
- [22] Hubben GA, Bos JM, Glynn DM, van der Ende A, van Alphen L, Postma MJ., Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models--illustrated with a cost-effectiveness analysis of nation-wide infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands., *Vaccine*. 2007 May 4;25(18):3669-78. Epub 2007 Feb 5.
- [23] Dr. Marton-Szűcs Gábor, Dr. Nagy Bence, A konjugált pneumococcus elleni vakcinák költség-hatékonysága Magyarországon, IME VI. évf. Egészség-gazdaságtani különszám, 2007. október.

Dr. Nagy Bence és Dr. Kaló Zoltán bemutatása lapunk VII. évfolyamának 8. számában olvasható.