

Univerza v Ljubljani

Fakulteta *za farmacijo*



**Primerjalna raziskava modelov namenjenih
farmakoekonomske raziskavi konjugiranih
pnevmokoknih cepiv v Sloveniji**

~ FEKO MODELI PNEVMOKOK 2010 ~

Ljubljana, 13. september 2011

Splošne informacije

Naročnika:

GSK d.o.o., Ljubljana

Knezov štadron 90

1000 Ljubljana, Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Luksemburg,**podružnica za svetovanje s področja****farmacevtske dejavnosti, Ljubljana**

Letališka cesta 3c

1000 Ljubljana, Slovenija

Pogodbeni predstavnik: Victor Hoff, direktor

Pogodbeni predstavnik: Barbara Kosler,

direktor

Kontaktna oseba: Katja Klun Dobrila, mag.
farm.Kontaktna oseba: Kamilo Lukanović, dr. med.,
spec.

Izvajalec:

Katedra za socialno farmacijo**Univerza v Ljubljani- Fakulteta za farmacijo**

Aškerčeva 7

1000 Ljubljana

Pogodbeni predstavnik: prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm., dekan

Vodja projekta: doc. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Tel.: +386 1 4769 686, e- pošta: mitja.kos@ffa.uni-lj.si**Raziskovalna skupina:**

asist. Andreja Devetak, mag. farm.

asist. Andrej Janžič, mag. farm.

asist. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

asist. doc. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Izjava

Raziskovalci, ki smo sodelovali pri izvedbi raziskave izjavljamo, da smo raziskavo opravili objektivno ter strokovno neodvisno od naročnikov raziskave.

Nasveti strokovnjakov in njihova recenzija

Pri pripravi raziskave so nam z nasveti in recenzijo našega dela pomagali spodaj navedeni strokovnjaki. Za njihov angažma se jim posebej zahvaljujemo.

Prim. doc. dr. Alenka Kraigher, dr. med. Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, Inštitut za varovanje zdravja

Dr. Metka Paragi, univ. dipl. biol., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Inštitut za varovanje zdravja

Prof. dr. Milan Čížman, dr. med., spec. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Bojana Beović, dr. med., spec. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Asist. mag. Saba Battelino, dr. med., Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Sodelavci Inštituta za varovanje zdravja, ki so pripomogli k zajemu epidemioloških podatkov

Vsi navedeni strokovnjaki so s svojimi nasveti sodelovali na posameznih vsebinah farmakoekonomske raziskave na pobudo Fakultete za farmacijo in neodvisno od naročnikov raziskave. Navedeni strokovnjaki tudi ne nosijo odgovornosti za izvedbo raziskave.

V sredo 9.3.2011 ob 15.00 je v prostorih Fakultete za farmacijo potekala predstavitev poročila raziskave z dne 21.2.2011, ki je bila predhodno posredovana vsem strokovnjakom. Namen predstavitve je bila izmenjava mnenj o ustreznosti uporabljene metodologije ter pomenu rezultatov raziskave za slovenski zdravstveni sistem. Na podlagi komentarjev strokovnjakov na srečanju in po njem je nastalo poročilo z dne 9.5.2011. Na sestanku Posvetovalne skupine za cepljenje, IVZ dne 8.9.2011, na katero smo bili povabljeni tudi raziskovalci Fakultete za farmacijo, smo se dogovorili, da izvedemo analizo stroškovne učinkovitosti za dodatni scenarij. Poročilu z dne 13.9.2011 je tako dodana analiza za IVZ, popravljene so bile tudi nekatere napake.

Komentar GSK in Pfizer

GSK in Pfizer sta pripravila komentar metod in rezultatov predstavljenih v poročilu z dne 22.2.2011. Njihov komentar je predstavljen na koncu poročila.

Kazalo

Splošne informacije.....	2
Izjava.....	3
Nasveti strokovnjakov in njihova recenzija	4
Komentar GSK in Pfizer.....	4
Kazalo.....	5
Povzetek.....	15
Namen	30
Metode.....	31
Primerjava modelov	31
Lastnosti farmakoekonomske raziskave.....	32
Vrsta farmakoekonomske analize.....	32
Osebe, ki so bile vključene v analizo.....	32
Učinkovitost	32
Epidemiološki podatki	33
Vidik raziskave in stroški, ki so vključeni v analizo	33
Obdobje analize	34
Izidi	34
Diskontna stopnja.....	34
Opis in primerjava modela, ki sta ju predlagala GSK in Pfizer.....	35
Splošne informacije.....	35
Značilnosti modelov	36
Simulacija izidov	40
Vhodni parametri in specifični izračuni obeh modelov.....	43
Vhodni parameter – Epidemiologija.....	43
Vhodni parameter – Učinkovitost.....	44
Neposredna učinkovitost cepiv.....	44
Učinkovitost proti invazivnim boleznim	44
Učinkovitost proti pljučnici	44
Učinkovitost proti akutnemu vnetju srednjega ušesa.....	44
Spreminjanje zaščite	45
Navzkrižna zaščita.....	46
Posredna učinkovitost	46

Izračun učinkovitosti	46
Pregled primerjave modelov glede učinkovitosti.....	50
Vhodni parameter – Stroški	51
Neposredni stroški	51
Posredni stroški	51
Preračun stroškov.....	52
Pregled primerjave modelov glede stroškov.....	53
Vhodni parameter – Utež uporabnosti.....	54
Vhodni parameter – Ostali podatki.....	55
Učinkovitost cepiv	56
Invazivne pnevmokokne bolezni	57
Razmerje tveganja in učinkovitost cepiv proti IPD za serotipe, ki jih cepivo vsebuje	60
Razmerje tveganja in učinkovitost cepiva za vse serotipe - IPD	61
Razmerje tveganja in učinkovitost cepiv, proti IPD, za serotipe, ki jih cepivo ne vsebuje....	62
Razmerje tveganja in učinkovitost cepiva proti IPD, za serotipe povezane s cepivom	62
Predpostavke za primerjavo modelov- IPD učinkovitost	63
Pfizer in GSK predpostavke- IPD učinkovitost	63
Pljučnica.....	65
Razmerje tveganja in učinkovitost cepiv proti rentgensko diagnosticirani pljučnici.....	67
Relativno tveganje in učinkovitost cepiva proti klinični pljučnici.....	68
Predpostavke za primerjavo modelov-pljučnica.....	68
Pfizer in GSK predpostavke-učinkovitost cepiv proti pljučnici	69
Akutno vnetje srednjega ušesa (akutni otitis media, AOM).....	71
Predpostavke za primerjavo modelov – učinkovitost za akutni otitis media.....	76
Predpostavke za primerjavo modelov- učinkovitost pri miringotomiji.....	81
Pfizer in GSK predpostavke- učinkovitost za akutni otitis media.....	81
Navzkrižna zaščita.....	84
Predpostavke za primerjavo modelov - navzkrižna zaščita	85
Pfizer in GSK predpostavke-navzkrižna zaščita	86
Posredna zaščita.....	88
Predpostavke za primerjavo modelov-posredna zaščita	89
Pfizer in GSK predpostavke – posredna zaščita	90
Trajanje zaščite in zmanjševanje učinkovitosti.....	94
Uteži uporabnosti.....	96

Epidemiološki podatki	98
Incidenca IPD.....	99
Incidenca pnevmokoknega meningitisa in trajne posledice meningitisa	100
Incidenca pnevmokoknega meningitis in umrljivost	100
IVZ podatki.....	100
Literaturni podatki.....	101
Predpostavke za primerjavo modelov	103
Trajne posledice pnevmokoknega meningitisa.....	104
Predpostavke za primerjavo modelov	104
Incidenca pnevmokokne bakteriemije in njene trajne posledice	105
IVZ podatki – Incidenca pnevmokokne bakteriemije in njene trajne posledice	105
Publikacije – stopnja umrljivosti zaradi pnevmokokne bakteriemije	106
Predpostavke za primerjavo modelov.....	107
Porazdelitev serotipov <i>S. pneumoniae</i> za invazivne pnevmokokne okužbe	109
IVZ podatki	109
Predpostavke za primerjavo modelov.....	110
Incidenca invazivnih bolezni, ki jih povzročajo NTHi	111
IVZ podatki	111
Predpostavke za primerjavo modelov.....	111
Incidenca pljučnice ter umrljivost zaradi nje	112
IVZ podatki	112
Predpostavke za primerjavo modelov.....	115
Porazdelitev serotipov <i>S. pneumoniae</i> , ki povzročajo pljučnico	116
Predpostavke za primerjavo modelov.....	116
Starostno specifična porazdelitev serotipov, ki povzročajo pljučnico	118
IVZ podatki	118
Predpostavke za primerjavo modelov.....	119
Incidenca akutnega vnetja srednjega ušesa ter njegovih posledic.....	120
Incidenca AOM.....	120
IVZ podatki.....	120
Predpostavke za primerjavo modelov	120
Trajne posledice	121
Predpostavke za primerjavo modelov	122
Porazdelitev serotipov <i>S. Pneumoniae</i> , ki povzročajo akutno vnetje srednjega ušesa.....	123

Predpostavke za primerjavo modelov.....	126
Patogeni, ki povzročajo akutno vnetje srednjega ušesa (AOM)	127
Predpostavke za primerjavo modelov.....	128
Stroški.....	129
Cepiva.....	131
Analiza mejne vrednosti cene cepiva.....	132
Cepljenje	133
Shema cepljenja.....	134
Pnevmokokni meningitis.....	135
Motnje sluha	135
Pregled stroškov zdravljenja motenj sluha	138
Nevrološke okvare.....	138
Umska zaostalost.....	139
Krči.....	140
Spastičnost in/ali pareze.....	141
Pregled stroškov zdravljenja nevroloških okvar	142
Pnevmokokna bakteriemija.....	143
Bolnišnično obravnavana pljučnica	144
Sobivanje starša v zdravstvenem zavodu.....	145
Ambulantno obravnavana pljučnica	146
Akutno vnetje srednjega ušesa.....	148
Miringotomija	149
Rezistenca na antibiotike	150
Pregled neposrednih stroškov	151
Posredni stroški	152
Izguba produktivnosti zaradi bolezni.....	152
Izguba produktivnosti zaradi smrti	153
Rezultati primerjave modelov	154
Predpostavke za primerjavo modelov	154
Osnovni model, GSK model.....	155
Število primerov	155
Učinkovitost, stroški in ICER.....	156
Osnovni model, Pfizer model.....	157
Število primerov	157

Učinkovitost, stroški in ICER.....	158
Povzetek rezultatov za osnovni model	160
Povzetek rezultatov za osnovni model za GSK model.....	160
Povzetek rezultatov za osnovni model za Pfizer model	161
Občutljivostna analiza, za režim cepljenja, GSK model.....	166
Predpostavke za primerjavo modelov.....	166
Število primerov	167
Učinkovitost, stroški in ICER.....	168
Povzetek.....	169
Občutljivostna analiza, za režim cepljenja, Pfizer model.....	170
Predpostavke za primerjavo modelov.....	170
Število primerov	171
Učinkovitost, stroški in ICER.....	172
Povzetek.....	174
Občutljivostna analiza za 50% precepljenost, GSK model.....	175
Predpostavke za primerjavo modelov.....	175
Število primerov	176
Učinkovitost, stroški in ICER.....	177
Povzetek.....	178
Občutljivostna analiza za 50% precepljenost, Pfizer model	179
Predpostavke za primerjavo modelov.....	179
Število primerov	180
Učinkovitost, stroški in ICER.....	182
Povzetek.....	183
Občutljivostna analiza za IPD učinkovitost, GSK model.....	184
Predpostavke za primerjavo modelov.....	184
Število primerov	185
Učinkovitost, stroški in ICER.....	186
Povzetek.....	187
Občutljivostna analiza za IPD učinkovitost, Pfizer model	188
Predpostavke za primerjavo modelov.....	188
Število primerov	189
Učinkovitost, stroški in ICER.....	190
Povzetek.....	192

Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici, GSK model.....	193
Predpostavke za primerjavo modelov.....	193
Število primerov.....	194
Učinkovitost, stroški in ICER.....	195
Povzetek.....	196
Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici, Pfizer model.....	197
Predpostavke za primerjavo modelov.....	197
Število primerov.....	198
Učinkovitost, stroški in ICER.....	199
Povzetek.....	201
Občutljivostna analiza za AOM učinkovitost, GSK model.....	202
Predpostavke za primerjavo modelov.....	202
Število primerov.....	203
Učinkovitost, stroški in ICER.....	204
Povzetek.....	205
Občutljivostna analiza za AOM učinkovitost, Pfizer model.....	206
Predpostavke za primerjavo modelov.....	206
Število primerov.....	207
Učinkovitost, stroški in ICER.....	208
Povzetek.....	210
Občutljivostna analiza- učinkovitost proti miringotomiji, GSK model.....	211
Predpostavke za primerjavo modelov.....	211
Število primerov.....	212
Učinkovitost, stroški in ICER.....	213
Povzetek.....	214
Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito, GSK model.....	215
Predpostavke za primerjavo modelov.....	215
Število primerov.....	216
Učinkovitost, stroški in ICER.....	217
Povzetek.....	218
Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito, Pfizer model.....	219
Predpostavke za primerjavo modelov.....	219
Število primerov.....	220
Učinkovitost, stroški in ICER.....	221

Povzetek.....	223
Občutljivostna analiza za posredno zaščito, GSK model	224
Predpostavke za primerjavo modelov.....	224
Število primerov	225
Učinkovitost, stroški in ICER.....	226
Povzetek.....	227
Občutljivostna analiza za posredno zaščito, Pfizer model	228
Predpostavke za primerjavo modelov.....	228
Število primerov	229
Učinkovitost, stroški in ICER.....	230
Povzetek.....	232
Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti, GSK model	233
Predpostavke za primerjavo modelov.....	233
Število primerov	234
Učinkovitost, stroški in ICER.....	235
Povzetek.....	236
Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti, Pfizer model	237
Predpostavke za primerjavo modelov.....	237
Število primerov	238
Učinkovitost, stroški in ICER.....	239
Povzetek.....	241
Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti za akutna stanja, GSK model.....	242
Predpostavke za primerjavo modelov.....	242
Število primerov	243
Učinkovitost, stroški in ICER.....	244
Povzetek.....	245
Občutljivostna analiza za IPD smrtnost, GSK model.....	246
Predpostavke za primerjavo modelov.....	246
Število primerov	247
Učinkovitost, stroški in ICER.....	248
Povzetek.....	249
Občutljivostna analiza za IPD smrtnost, Pfizer model	250
Predpostavke za primerjavo modelov.....	250
Število primerov	251

Učinkovitost, stroški in ICER.....	252
Povzetek.....	254
Občutljivostna analiza- stroški bolezni, GSK model.....	255
Predpostavke za primerjavo modelov.....	255
Učinkovitost, stroški in ICER.....	256
Povzetek.....	257
Občutljivostna analiza- stroški bolezni, Pfizer model.....	258
Predpostavke za primerjavo modelov.....	258
Učinkovitost, stroški in ICER.....	259
Povzetek.....	261
Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic, GSK model.....	262
Predpostavke za primerjavo modelov.....	262
Učinkovitost, stroški in ICER.....	263
Povzetek.....	264
Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic, Pfizer model.....	265
Predpostavke za primerjavo modelov.....	265
Učinkovitost, stroški in ICER.....	266
Povzetek.....	268
Občutljivostna analiza- stroški cepljenja, GSK model.....	269
Predpostavke za primerjavo modelov.....	269
Učinkovitost, stroški in ICER.....	270
Povzetek.....	271
Občutljivostna analiza- stroški cepljenja, Pfizer model.....	272
Predpostavke za primerjavo modelov.....	272
Učinkovitost, stroški in ICER.....	273
Povzetek.....	275
Občutljivostna analiza- cene cepiv, GSK model.....	276
Predpostavke za primerjavo modelov.....	276
Učinkovitost, stroški in ICER.....	277
Povzetek.....	278
Občutljivostna analiza- cene cepiv, Pfizer model.....	279
Predpostavke za primerjavo modelov.....	279
Učinkovitost, stroški in ICER.....	280
Povzetek.....	282

Analiza mejne vrednosti cene cepiva, GSK model	283
Predpostavke za primerjavo modelov, dominanca	283
Mejna cena, dominanca.....	283
Povzetek, dominance	283
Predpostavke za primerjavo modelov, mejna vrednot ICER.....	284
Mejna cena, mejna vrednost ICER	284
Povzetek.....	284
Analiza mejne vrednosti cene cepiva, Pfizer model	286
Predpostavke za primerjavo modelov, dominanca	286
Mejna cena, dominanca.....	286
Povzetek.....	286
Predpostavke za primerjavo modelov, mejna vrednot ICER.....	287
Mejna cena, mejna vrednost ICER	287
Povzetek.....	287
Rezultati analize z vidika družbe.....	289
Rezultati analize z vidika družbe, GSK model.....	289
Predpostavke za primerjavo modelov.....	289
Število primerov	290
Učinkovitost, stroški in ICER.....	291
Povzetek.....	292
Rezultati analize z vidika družbe, Pfizer model.....	293
Predpostavke za primerjavo modelov.....	293
Število primerov	294
Učinkovitost, stroški in ICER.....	295
Povzetek.....	297
Rezultati analize na podlagi GSK in Pfizer predpostavk	298
GSK in Pfizer predpostavke.....	298
Rezultati analize na podlagi GSK in Pfizer predpostavk, GSK Model.....	299
Število primerov	299
Učinkovitost, stroški in ICER.....	300
Povzetek.....	301
Rezultati analize na podlagi GSK in Pfizer predpostavk, Pfizer model.....	304
Število primerov	304
Učinkovitost, stroški in ICER.....	305

Povzetek.....	307
Dodatne analize na pobudo GSK	312
GSK scenarij 1 (GSK-SC1).....	312
GSK scenarij 2 (GSK-SC2).....	312
Rezultati analiz za GSK scenarija, GSK model	313
Število primerov	313
Učinkovitost, stroški in ICER.....	314
Povzetek.....	315
Rezultati analiz za GSK scenarija, Pfizer model.....	316
Število primerov	316
Učinkovitost, stroški in ICER.....	317
Povzetek.....	319
Dodatne analize na pobudo strokovnega panela	320
Predpostavke za primerjavo modelov	320
Rezultati analize scenarija strokovnega panela, GSK model.....	321
Število primerov.....	321
Učinkovitost, stroški in ICER.....	322
Povzetek.....	323
Rezultati analize scenarija strokovnega panela, Pfizer model	324
Število primerov	324
Učinkovitost, stroški in ICER.....	325
Povzetek.....	327
Zaključki.....	328
Komentar GSK ter Pfizer.....	329
Dodatna analiza za Posvetovalne skupine za cepljenje, IVZ 12.9.2011.....	354

Povzetek

Namen

Primarni namen raziskave je primerjava GSK in Pfizer modela, ki sta bila razvita za farmakoekonomske raziskave konjugiranih pnevmokoknih cepiv. Obe podjetji sta pri tem izbrali model za katerega menita, da je najbolj primeren za predstavitev izidov analize stroškovne učinkovitosti strokovnjakom, ki odločajo o umeščanju cepiv v Sloveniji.

Poleg opisa karakteristik in razlik obeh modelov smo izvedli tudi analizo stroškovne učinkovitosti, ki vključuje specifične podatke slovenskega zdravstvenega sistema. Ovrednotena je bila stroškovna učinkovitost treh alternativnih konjugiranih pnevmokoknih cepiv ter strategije brez cepljenja. Konjugirana pnevmokokna cepiva, ki so trenutno relevantna v Sloveniji so predstavljena v preglednici. Rezultati analize stroškovne učinkovitosti so s tem potencialno lahko uporabljeni tudi pri odločitvah o kritju cepljenja iz naslova obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Preglednica: Konjugirana pnevmokokna cepiva v Sloveniji.

Kratica	Komercialno ime	Serotipi, ki so vključeni v cepivo	Nosilni protein
PCV-7	Prevenar	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM-197 (toksoid difterije)
PHiD-CV	Synflorix	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	toksoid difterije, toksoid tetanusa, protein D
PCV-13	Prevenar 13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	CRM-197 (toksoid difterije)

Posebej so predstavljeni tudi rezultati analize stroškovne učinkovitosti na izhodiščih obeh konkurenčnih podjetij. Ti sta pripravili tudi komentar metod in rezultatov predstavljenih v poročilu. Avtorji raziskave ne podajamo specifične diskusije rezultatov analiz stroškovne učinkovitosti. S tem ne prejudiciramo morebitnih odločitev glede posameznega cepiva. Kljub temu, se lahko pomen posameznih rezultatov razbere preko strokovne interpretacije sistematičnega pregleda vhodnih podatkov.

Metode

Model, ki ga je izbral GSK je bil "PHiD-CV Cost-Effectiveness and Budget Impact Model (Population model)", Pfizer pa "PREVENT - Prevenar 13 Public Health and Economic Impact Model". Modela smo primerjali s tem, da smo ovrednotili strukturne in tehnične razlike v njunem delovanju ter izsledke farmakoekonomske raziskave konjugiranih pnevmokoknih cepiv. V ta namen je bila izvedena analiza stroškovne učinkovitosti (ang. Cost-Effectiveness Analysis) ter analiza stroškovne uporabnosti (Cost-Utility Analysis).

Populacija

V osnovni analizi smo predpostavili, da je bila kohorta novorojenčkov cepljena s štirimi odmerki cepiva in sicer s tremi odmerki v prvem letu ter z zadnjim odmerkom v drugem letu. Predpostavili smo 100% precepljenost. Čeprav je takšna vrednost nerealna, sama predpostavka nima vpliva na rezultate stroškovne učinkovitosti. V osnovni analizi smo namreč predpostavili, da ne prihaja do posredne zaščite (ang. herd immunity). V primeru, da so posredni učinki cepljenja upoštevani v analizi, je potrebno rezultate interpretirati kot maksimalni možni učinek posredne zaščite. V občutljivostni analizi smo posebej ovrednotili predpostavko 50% precepljenosti.

Učinkovitost

Podatke učinkovitosti cepiv, ki smo jih uporabili v primerjavi modelov smo skušali v čim večji možni meri osnovati na sistematičnih pregledih skupine Cochrane Collaboratve Group. Te smo najprej ovrednotili glede njihove aktualnosti ter relevantnosti za raziskavo. Predpostavke o učinkovitosti smo ovrednotili v ekstenzivni enosmerni občutljivostni analizi (analiza scenarijev ob različnih predpostavkah), ki smo jo primarno osnovali na spodnjih in zgornjih mejah 95% intervalov zaupanja. Pri posameznih parametrih smo uporabili tudi druge relevantne vrednosti z namenom celostnega vpogleda v robustnost izsledkov raziskave.

Poleg tega smo GSK in Pfizer zaprosili za njuno interpretacijo trenutno poznanih dejstev o učinkovitosti cepiv. Na podlagi njunih predpostavk smo pripravili analize ter ločeno predstavili rezultate.

Preglednica: Ključni parametri učinkovitosti, ki so bili uporabljeni pri primerjavi modelov (Osnovni model, BC).

Učinkovitost cepiv		PCV-7	PHiD-CV	PCV-13	
IPD (Cochrane)		BC	80%	80%	80%
		SA	58% 90%	58% 90%	58% 90%
Pljučnica (Cochrane)	bolnišnično obravnavana	BC	27%	30%	34%
		SA	15% 36%	17% 40%	19% 45%
	ambulantno obravnavana	BC	6%	7%	7%
		SA	2% 9%	2% 10%	2% 11%
AOM (Cochrane)		BC	6,4%	17,6%	9,8%
		SA	0,0% 12,5%	0,0% 22,9%	0,0% 11,2%
Navzkrižna zaščita (Whitney)	6A	BC	64%	64%	-
		SA	- 90%	- 90%	- -
	19A	BC	-	-	-
		SA	- 62%	- 62%	- -
Posredni učinek (Whitney and Grijalva)		BC	No herd effect		
		SA	Herd effect for IPD and inpatient pneumonia		
Zaščita (Whitney)	Trajanje zaščite (leta)	BC	10		
	Starost pri kateri se začne zmanjševati zaščita	BC	5		
	Letni delež zmanjšanja zaščite	BC	37%		
Legenda:					
BC: Podatki za primerjavo modelov					
SA: Min in max vrednosti parametrov, ki smo jih uporabili v občutljivostni analizi					

Preglednica: Vrednosti parametrov učinkovitosti GSK in Pfizer.

Učinkovitost cepiv		PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
IPD	BC	80%	80%	80%
	GSK	94%	94%	94%
	Pfizer	94%	85%	94%
Bolnišnično obravnavana pljučnica	BC	27%	30%	34%
	GSK	26%	26%	26%
	Pfizer	26%	22%	29%
Ambulantno obravnavana pljučnica	BC	6%	7%	7%
	GSK	6%	6%	6%
	Pfizer	6%	5%	7%
AOM	BC	6,4%	17,6%	9,8%
	GSK	7%	33,6%	10,8%
	Pfizer	7%	5,3%	10,5%
Navzkrižna zaščita 6A	BC	64%	64%	-
	GSK	76%	76%	-
	Pfizer	-	-	-
Navzkrižna zaščita 19A	BC	-	-	-
	GSK	26%	26%	-
	Pfizer	-	-	-
Posredni učinek	BC	ni vključen		
	GSK	vključen		
	Pfizer	vključen	ni vključen	vključen

Epidemiološki podatki

Epidemiološke podatke smo pridobili od Statistične urada RS ter statistične pisarne Inštituta za varovanje zdravja. V primerih, ko niso bili razpoložljivi kredibilni slovenski podatki smo uporabili podatke iz literature.

Vidik raziskave in stroški, ki so vključeni v analizo

Raziskavo smo izvedli z vidika plačnika (vidik zdravstvenega zavarovanja). Poleg stroškov cepiv in cepljenja smo v analizo vključili stroške obravnave naslednjih zdravstvenih stanj ter njihovih komplikacij: pnevmokokni meningitis, vključujoč dolgoročno prizadetost sluha ter nevrološke posledice, pnevmokokna bakteriemija, ambulantno in bolnišnično obravnavana pljučnica, akutno vnetje srednjega ušesa, vključujoč miringotomijo. V občutljivostni analizi smo vse stroške variirali za $\pm 20\%$ z namenom ovrednotenja robustnosti rezultatov modelov. Raziskavo smo izvedli tudi z vidika družbe, kjer smo poleg neposrednih stroškov vključili tudi stroške zaradi izgube produktivnosti. Temu vidiku nismo posvečali primarne pozornosti.

Preglednica: Pregled ključnih stroškovnih postavk.

Stroški	Stroški za otroke (EUR)	Stroški za odrasle (EUR)
Stroški akutnih stanj		
Pneumokokni meningitis	4840,1	4442,04
Pneumokokna bakteriemija	1989,62	1830,43
Pljučnica	bolnišnično obravnavana	3097,37
	ambulantno obravnavana	37,96
AOM	32,89	30,56
Miringotomija	653,57	653,57
Stroški posledic bolezni		
Neurološke posledice	904,76	386,26
Posledice na sluhu	138,02	65,43

Cena cepiva (EUR)	PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
	47,74	47,74	47,74

Legenda:

BC: Podatki za primerjavo modelov

SA: Min in max vrednosti parametrov, ki smo jih uporabili v občutljivostni analizi

Obdobje analize

Obdobje analize smo postavili na celo življenje.

Izidi

Učinkovitost smo predstavili v pridobljenih letih življenja (Life Years Gained, LYG), pridobljenih letih zdravstveno kakovostnega življenja (Quality Adjusted Life Years Gained, QALYG) ter s številom primerov specifičnih zdravstvenih stanj. Stroške smo predstavili v EUR. Razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (Incremental cost effectiveness ratio, ICER) smo predstavili v EUR na LYG ter EUR na QALYG.

Diskontna stopnja

V raziskavi smo uporabili 5% diskontno stopnjo za stroške, kot tudi za klinične in humanistične izide.

Rezultati

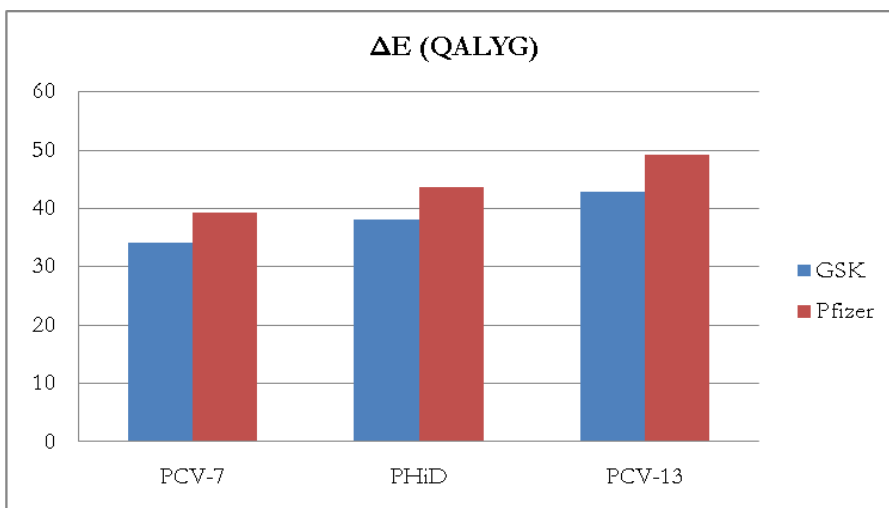
V preglednici so predstavljene strukturne in tehnične lastnosti obeh modelov.

Model:	Pfizer model	GSK model
Splošne informacije		
Naziv modela	PREVENT - Prevenar 13 Public Health and Economic Impact Model	PHiD-CV Cost-Effectiveness and Budget Impact Model (Population model)
Razvijalec	RTI(h)(s)	
Verzija (datum)	Julij 2009	Maj 2010
Programsko okolje	MS Excel	
Analize	Analiza stroškovne učinkovitosti; Analiza stroškovne uporabnosti; Analiza finančnih učinkov	
Značilnosti modela		
Vrsta modela	Primarno model stacionarnega stanja, omogoča analizo tudi le z izbranimi cepljenimi generacijami	Model stacionarnega stanja
Vrsta simulacije	Kohortna simulacija	
Časovno obdobje	Definirano z vključitvijo zaporednih starostnih skupin v analizo	
Zdravstvena stanja	Prilagodljiva – definira uporabnik	Vnaprej določena, dodatno zdravstveno stanje invazivnih okužb z NTHi
Občutljivostna analiza	Enosmerna občutljivostna analiza	
	/	PSA (verjetnostna občutljivostna analiza)
Delovanje modela / Simulacija izidov		
Simulacija izidov	- analiza kohorte, ki je določena s serotipi prisotnimi v cepivu (npr. učinkovitost za posamezne serotipe proti IPD) - analiza kohorte novorojenčkov (npr. za pljučnico ne glede na povzročitelja)	- analiza kohorte novorojenčkov
Vhodni parametri / Epidemiološki podatki		
Pnevmokokni meningitis	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni in umrljivost	
	Delež bolezni s posledicami je enak za vse starostne skupine	Delež bolezni s posledicami je posebej določen za otroke in odrasle
Pnevmokokna bakteriemija	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni, umrljivost in posledice bolezni	
Bolnišnično obravnavana pljučnica	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni in umrljivost	
Ambulantno obravnavana pljučnica	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni	
Akutno vnetje srednjega ušesa	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni in posledice (motnje sluha)
	Pogostnost miringotomije: miringotomija se pojavi pri določenem delu bolnikov (neodvisno od starosti bolnika)	Pogostnost miringotomije definiramo za vsako starostno skupino posebej in je neodvisna od pojavnosti AOM

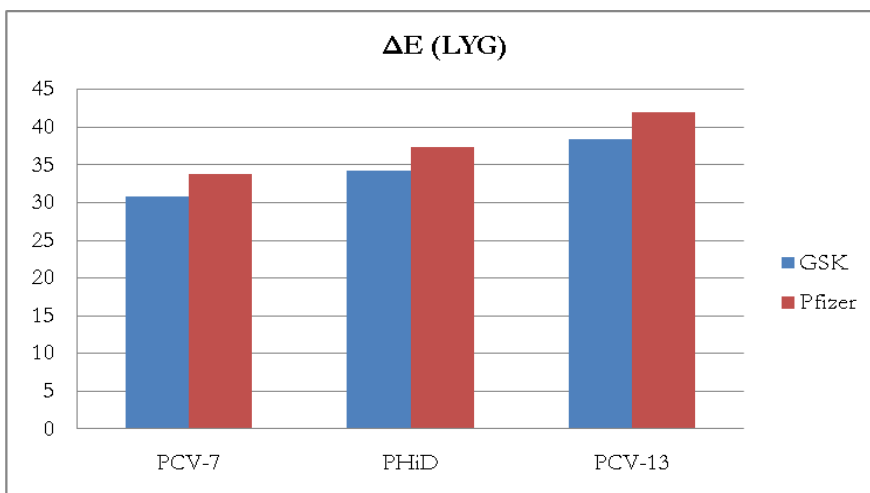
Model:	Pfizer model	GSK model
Vhodni parametri / Učinkovitost		
Pnevmokokni meningitis	povprečna učinkovitost za serotipe v cepivu	učinkovitost za vsak posamezni serotip v cepivu
Pnevmokokna bakteremija	povprečna učinkovitost za serotipe v cepivu	učinkovitost za vsak posamezni serotip v cepivu
Pljučnica	učinkovitost proti pljučnici, neodvisno od povzročitelja	
	/	dodatna učinkovitost proti pljučnici, ki jo povzroči NTHi
Akutno vnetje srednjega ušesa	učinkovitost proti AOM, neodvisno od povzročitelja	učinkovitost proti AOM, , ki ga povzroča <i>S.Pneumoniae</i>
	dodatna učinkovitost proti AOM, ki ga povzroča NTHi	učinkovitost proti AOM, , ki ga povzroča NTHi
	zmanjšanje št. miringotomij je vezano na zmanjšanje incidence AOM	učinkovitost za miringotomije
Spreminjanje zaščite	trajanje zaščite in letni upad učinkovitosti se lahko prilagaja	
	/	vključen je čas nastopa največje učinkovitosti (ang. rump up) (prilagoditev urnika oz režima cepljenja)
Imunogenost	zahteva faktor zmanjšanja imunogenosti za PHiD-CV (zmanjšana učinkovitost zaradi zmanjšane imunogenosti)	učinkovitost ni odvisna od imunogenosti
Navzkrižna zaščita	vključiti je mogoče povečano pokritost cepiva PHiD-CV zaradi navzkrižne zaščite	učinkovitost proti serotipu 6A in/ali 19A lahko upoštevamo za cepiva, ki imajo soroden serotipe (PCV-7 in PHiD-CV)
Nadomestitev serotipov/patogenov	delež nadomestitve serotipov se lahko upošteva tako za neposredno kot tudi za posredno učinkovitost in je upoštevana pri vseh boleznih	nadomestitev serotipov/patogenov je predvidena samo za AOM
Vhodni parametri / Stroški		
Strošek cepiva	strošek enega odmerka in št. odmerkov	
Strošek cepljenja	strošek dajanja cepiva	
Neposredni stroški (akutna stanja)	starostno specifični stroški zdravljenja vsake bolezni	stroški zdravljenja bolezni pri otrocih in odraslih, ločeno
Neposredni stroški (posledice)	stroški niso predvideni (vključiti jih je mogoče v stroške posamezne bolezni)	letni stroški zdravljenja
Posredni stroški	dnevni zaslužek in št. dni odsotnosti z dela (posebej za smrt in posledice)	starostno specifični letni zaslužki in stopnja zaposlenosti, izostanek od dela v dnevih zaradi bolezni
Vhodni parametri / Podatki o uporabnosti		
Zmanjšana uteži uporabnosti	zmanjšane uteži uporabnosti lahko upoštevamo le pri dolgotrajnih posledicah bolezni	zmanjšane uteži uporabnosti so upoštevane pri dolgotrajnih posledicah bolezni
		zmanjšane uteži uporabnosti so upoštevane tudi za akutna stanja

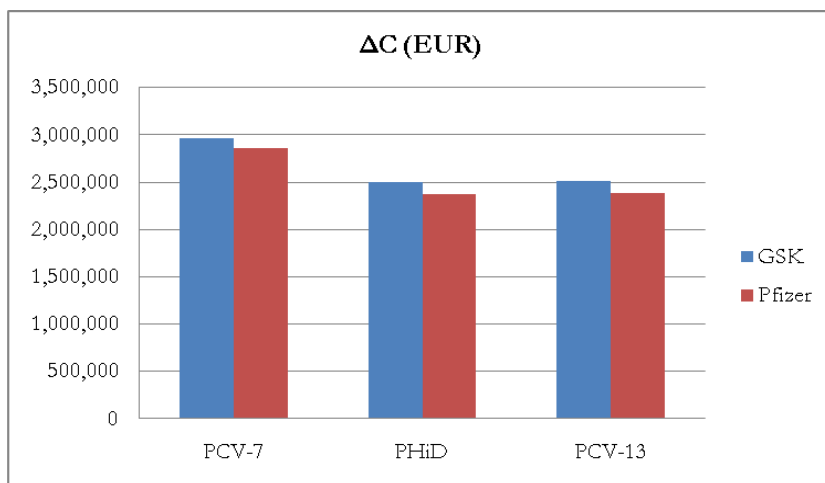
Na naslednjih slikah je prikazana primerjava rezultatov analize stroškovne učinkovitosti, ki jih dajeta GSK in Pfizer model.

Slika: Primerjava modelov: ΔE (QALYG) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo »Brez cepljenja«.

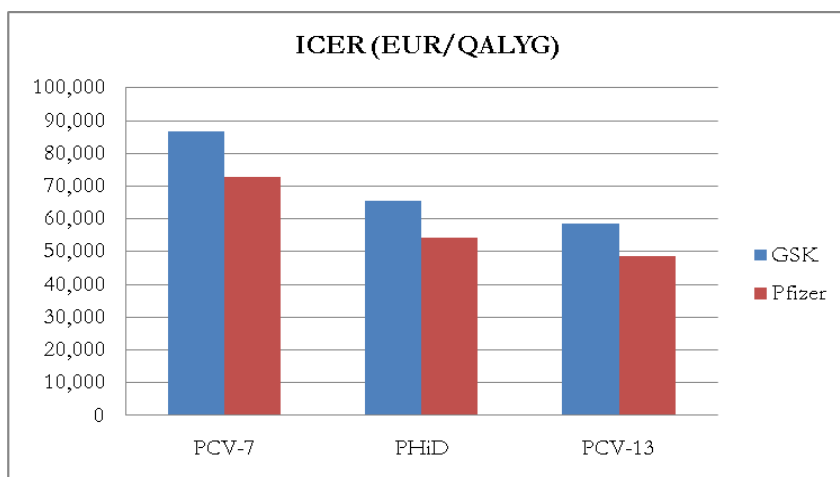


Slika: Primerjava modelov: ΔE (LYG) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo »Brez cepljenja«.

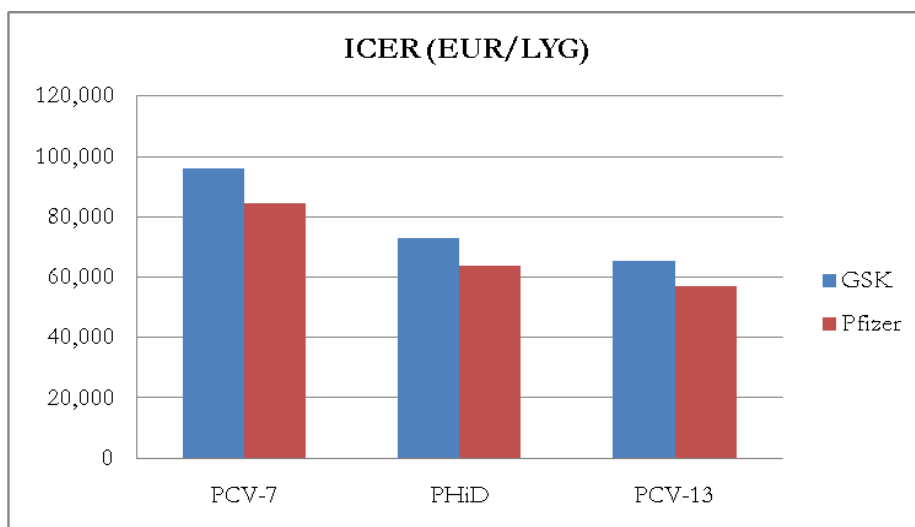


Slika: Primerjava modelov: ΔC (EUR) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo »Brez cepljenja«.

Slika: Primerjava modelov: ICER (EUR/QALYG) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo »Brez cepljenja«.



Slika: Primerjava modelov: ICER (EUR/LYG) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo »Brez cepljenja«.



V naslednjih preglednicah so predstavljeni rezultati enosmerne občutljivostne analize stroškovne učinkovitosti za GSK ter Pfizer model. Prikazani so samo rezultati ICER v EUR na QALYG za ekstremne vrednosti parametrov (ekstremna parametra sta podana v oklepaju, najprej je podan ekstrem parametra, ki daje najnižji ICER, nato pa ekstrem parametra, ki daje najvišji ICER).

Preglednica: Rezultati primerjave PCV-7 glede na strategijo brez cepljenja

Občutljivostne analize	GSK model		Pfizer model	
	Najnižji ICER (EUR/QALYG)	Najvišji ICER (EUR/QALYG)	Najnižji ICER (EUR/QALYG)	Najvišji ICER (EUR/QALYG)
Osnovni model (BC)	86.743		72.846	
IPD učinkovitost (58%; 90%)	80.746	103.441	67.523	87.863
Pljučnica- učinkovitost (bolnišnična obravnava: 15%; 36%; ambulantna obravnava: 2%; 9%)	64.126	129.691	53.478	108.702
AOM - učinkovitost (12,5%; 0,0%)	81.877	91.890	68.475	77.469
Miringotomija - učinkovitost (18,4%)	82.993		n.a.	
Navzkrižna zaščita (6A: 90%, 0%; 19A: 62%, 0%)	84.937	87.447	69.135	73.526
Posredna zaščita*	-1.534	10.567	-1.607	12.619
50% precepljenost	86.743		72.846	
Uteži uporabnosti (splošna populacija: 0,83; 1,00 nevrološke posledice: 0,51; 0,63 slušne posledice: 0,66; 0,80)	80.185	96.004	69.428	78.036
Uteži uporabnosti - akutna stanja (meningitis: 0,023; bakteremija; 0,008; bolnišnična pljučnica: 0,008; ambulantna pljučnica: 0,006; AOM: 0,005)	54.251		n.a.	
IPD umrljivost (Slo podatki: meningitis, st.sk 40-65: 21,9%; bakteremija: st.sk 20-40: 7,5%, 40-65: 6% ter nad 65: 24%)	141.212		118.096	
Stroški bolezni (variacija stroškov -20% ter +20%)	77.316	96.171	64.236	81.456
Stroški trajnih posledic (variacija stroškov -20% ter +20%)	86.689	86.798	72.772	72.919
Stroški cepljenja (23,33 EUR)	134.506		114.240	
Cena cepiva (51,88 EUR)	97.340		82.030	
Vidik družbe	60.225		67.649	
Režim cepljenja (2+1)	53.212		43.780	
* Posredna zaščita za IPD je variirala za posamezne starostne skupine od 1% do 36%; posredna zaščita za bolnišnično obravnavo pljučnice je variirala za posamezne starostne skupine od 0% do 46%.				

Preglednica: Rezultati primerjave PHiD-CV glede na strategijo brez cepljenja

Občutljivostne analize	GSK Model		Pfizer Model	
	Najnižji ICER (EUR/QALY)	Najvišji ICER (EUR/QALY)	Najnižji ICER (EUR/QALY)	Najvišji ICER (EUR/QALY)
Osnovni model (BC)	65.560		54.385	
IPD učinkovitost (58%; 90%)	60.902	77.708	50.299	65.932
Pljučnica- učinkovitost (bolnišnična obravnava: 15%; 36%; ambulantna obravnava: 2%; 9%)	45.840	102.924	37.369	85.849
AOM - učinkovitost (22,9%; 0,0%)	61.853	78.228	51.048	65.787
Miringotomija – učinkovitost (50,5%)	56.331		n.a.	
Navzkrižna zaščita (6A: 90%, 0%; 19A: 62%, 0%)	62.677	66.043	51.840	54.848
Posredna zaščita*	-1.607	7.928	-1.682	9.129
50% precepljenost	65.560		54.385	
Uteži uporabnosti (splošna populacija: 0,83; 1,00 nevrološke posledice: 0,51; 0,63 slušne posledice: 0,66; 0,80)	60.615	72.555	51.889	58.202
Uteži uporabnosti - akutna stanja (meningitis: 0,023; bakteremija; 0,008; bolnišnična pljučnica: 0,008; ambulantna pljučnica: 0,006; AOM: 0,005)	29.098		n.a.	
IPD umrljivost (Slo. podatki: meningitis, st.sk 40-65: 21,9%; bakteremija: st.sk 20-40: 7,5%, 40-65: 6% ter nad 65: 24%)	106.313		87.763	
Stroški bolezni (variacija stroškov -20% ter +20%)	54.681	76.440	44.454	64.316
Stroški trajnih posledic (variacija stroškov -20% ter +20%)	65.504	65.616	54.309	54.461
Stroški cepljenja (23,33 EUR)	108.369		91.561	
Cena cepiv (50,35 EUR)	71.548		74.189	
Vidik družbe	19.255		49.214	
Režim cepljenja (2+1)	65.560		54.385	
* Posredna zaščita za IPD je variirala za posamezne starostne skupine od 1% do 36%; posredna zaščita za bolnišnično obravnavo pljučnice je variirala za posamezne starostne skupine od 0% do 46%.				

Preglednica: Rezultati primerjave PCV-13 glede na strategijo brez cepljenja

Občutljivostne analize	GSK model		Pfizer model	
	Najnižji ICER (EUR/QALY)	Najvišji ICER (EUR/QALY)	Najnižji ICER (EUR/QALY)	Najvišji ICER (EUR/QALY)
Osnovni model (BC)	58.611		48.570	
IPD učinkovitost (58%; 90%)	54.413	70.321	44.888	58.973
Pljučnica- učinkovitost (bolnišnična obravnava: 19%; 45%; ambulantna obravnava: 2%; 11%)	39.744	94.280	32.219	78.741
AOM - učinkovitost (15,3%; 0,0%)	55.073	64.850	45.385	54.188
Miringotomija - učinkovitost (28,1%)	54.065		n.a.	
Navzkrižna zaščita (6A: 0%, 0%; 19A: 0%, 0%)	58.611	58.611	48.570	48.570
Posredna zaščita*	-1.602	7.811	-1.664	8.648
50% precepljenost	58.611		48.570	
Uteži uporabnosti (splošna populacija: 0,83; 1,00 nevrološke posledice: 0,51; 0,63 slušne posledice: 0,66; 0,80)	54.190	64.864	46.338	51.982
Uteži uporabnosti - akutna stanja (meningitis: 0,023; bakteremija; 0,008; bolnišnična pljučnica: 0,008; ambulantna pljučnica: 0,006; AOM: 0,005)	34.615		n.a.	
IPD umrljivost (Slo podatki: meningitis, st.sk 40-65: 21,9%; bakteremija: st.sk 20-40: 7,5%, 40-65: 6% ter nad 65: 24%)	95.085		78.401	
Stroški bolezni (variacija stroškov -20% ter +20%)	49.017	68.205	39.794	57.346
Stroški trajnih posledic (variacija stroškov -20% ter +20%)	58.555	58.667	48.495	48.646
Stroški cepljenja (23,33 EUR)	96.657		81.620	
Cena cepiv (57,68 EUR)	78.878		53.193	
Vidik družbe	29.227		43.397	
Režim cepljenja (2+1)	31.902		25.363	

* Posredna zaščita za IPD je variirala za posamezne starostne skupine od 1% do 36%; posredna zaščita za bolnišnično obravnavo pljučnice je variirala za posamezne starostne skupine od 0% do 46%.

Preglednica: Rezultati primerjave PCV-13 glede na PHiD-CV

Občutljivostne analize	GSK model		Pfizer model	
	Najnižji ICER (EUR/QALYG)	Najvišji ICER (EUR/QALYG)	Najnižji ICER (EUR/QALYG)	Najvišji ICER (EUR/QALYG)
Osnovni model (BC)	3.102		1.990	
IPD učinkovitost (PHiD-CV, PCV-13: 58%; 90%)	2.575	5.513	1.536	3.272
Pljučnica- učinkovitost (PHiD-CV: bolnišnična obravnava: 15%; 36%; ambulantna obravnava: 2%; 9%) (PCV-13: bolnišnična obravnava: 19%; 45%; ambulantna obravnava: 2%; 11%)	-8.863	25.339	-8.950	21.850
AOM - učinkovitost (PHiD-CV:22,9%; 0,0%) (PCV-13:15,3%; 0,0%)	-63.303	24.740	-57.950	21.521
Miringotomija - učinkovitost (PHiD-CV: 50,5%) (PCV-13: 28,1%)	35.970		n.a.	
Navzkrižna zaščita (PHiD-CV: 6A: 90%, 0%; 19A: 62%, 0%) (PCV-13: 6A: 0%, 0%; 19A: 0%, 0%)	2.733	7.131	1.644	5.617
Posredna zaščita*	3.102	11.640	1.857	3.236
50% precepljenost	3.102		1.990	
Uteži uporabnosti (PHiD-CV, PCV-13: splošna populacija: 0,83; 1,00 nevrološke posledice: 0,51; 0,63 slušne posledice: 0,66; 0,80)	2.868	3.433	1.897	2.131
Uteži uporabnosti - akutna stanja (PHiD-CV, PCV-13: meningitis: 0,023; bakteremija; 0,008; bolnišnična pljučnica: 0,008; ambulantna pljučnica: 0,006; AOM: 0,005)	-1.116		n.a.	
IPD umrljivost (Slo podatki: PHiD-CV, PCV-13: meningitis, st.sk 40-65: 21,9%; bakteremija: st.sk 20-40: 7,5%, 40-65: 6% ter nad 65: 24%)	5.033		3.219	
Stroški bolezni (PHiD-CV, PCV-13: variacija stroškov -20% ter +20%)	2.425	5.346	1.516	4.018
Stroški trajnih posledic (PHiD-CV, PCV-13: variacija stroškov -20% ter +20%)	3.047	3.157	1.915	2.064
Stroški cepljenja (PHiD-CV, PCV-13: 23,33 EUR)	3.102		1.990	
Cene cepiv (PHiD-CV: 50,35 EUR) (PCV-13: 57,68 EUR)	137.425		-114.987	
Vidik družbe	108.880		-3.197	
Režim cepljenja (2+1)	-236.975		-207.108	

* Posredna zaščita za IPD je variirala za posamezne starostne skupine od 1% do 36%; posredna zaščita za bolnišnično obravnavo pljučnice je variirala za posamezne starostne skupine od 0% do 46% .

V preglednici so poleg rezultatov analize stroškovne učinkovitosti na izhodiščih avtorjev raziskave za primerjavo modelov predstavljeni tudi rezultati na izhodiščih GSK ter Pfizer.

Preglednica: Rezultati analize stroškovne učinkovitosti na izhodiščih avtorjev raziskave za primerjavo modelov ter izhodiščih GSK ter Pfizer.

		GSK model	Pfizer model
		ICER (EUR/QALYG)	
Osnovni model	PCV-7 - Brez cepljenja	86.743	72.846
	PHiD-CV - Brez cepljenja	65.560	54.385
	PCV-13 - Brez cepljenja	58.611	48.570
	PCV-13 - PHiD-CV	3.102	1.990
GSK predpostavke	PCV-7 - Brez cepljenja	18.945	34.021
	PHiD-CV - Brez cepljenja	13.692	19.983
	PCV-13 - Brez cepljenja	17.519	21.746
	PCV-13 - PHiD-CV	285.117	30.542
Pfizer predpostavke	PCV-7 - Brez cepljenja	1.948	9.539
	PHiD-CV - Brez cepljenja	92.491	77.634
	PCV-13 - Brez cepljenja	1.324	5.876
	PCV-13 - PHiD-CV	-2.635	-5.801

Zaključki

Modela sta strukturno in po načinu delovanja podobna, nista pa v celoti enaka. Oba modela omogočata, da je kohorta definirana kot celotna populacija novorojenčkov. Poleg tega pa Pfizer model omogoča tudi možnost, kjer je kohorta definirana glede na serotipe v cepivu. Modela se razlikujeta tudi v načinu vključevanja podatkov o učinkovitosti cepiv proti AOM. Pfizer model upošteva celokupno učinkovitost proti AOM, GSK model pa iz podatkov o učinkovitosti proti posameznim povzročiteljem AOM izračuna celokupno učinkovitost proti AOM. GSK model ima predvidena dodatna stanja bolezni, ki jih povzroča NTHi, medtem pa je Pfizer model bolj fleksibilen in omogoča definiranje sedem poljudnih zdravstvenih stanj. Razlika med modeloma je tudi pri vpisovanju stroškov, saj GSK model omogoča tudi vpisovanje stroška posameznih storitev (microcosting), ki jih predvideva obravnava specifične bolezni, poleg vpisovanja celokupnih stroškov obravnave izbrane bolezni. Pri GSK modelu je opaziti več pridruženih elementov, kot so urnik oz. shema cepljenja, naraščanje učinkovitosti s povečanjem števila prejetih odmerkov in delež otrok, ki prejmejo posamezne odmerke oz. dokončajo cepljenje.

Rezultati analize stroškovne učinkovitosti obeh modelov so primerljivi. GSK model pri tem daje večje razlike v stroških in manjše razlike v učinkovitosti pri primerjavi cepljenja s strategijo brez cepljenja kot Pfizer model. To ima za posledico tudi nekoliko višje vrednosti ICER (EUR/LYG ter EUR/QALYG) pri GSK modelu v primerjavi s Pfizer modelom.

Parametri, ki imajo največji vpliv na rezultate analize stroškovne učinkovitosti so: parametri učinkovitosti za IPD in pljučnico, posredna zaščita, epidemiološki podatek za IPD umrljivost ter stroški cepljenja v primerih, ko bi bili za cepljenje potrebni dodatni obiski zdravnika.

Namen

Primarni namen raziskave je primerjava GSK in Pfizer modela, ki sta bila razvita za farmakoekonomske raziskave konjugiranih pnevmokoknih cepiv (PCV). Obe podjetji sta pri tem izbrali model za katerega menita, da je najbolj primeren za predstavitev izidov analize stroškovne učinkovitosti strokovnjakom, ki odločajo o umeščanju cepiv v Sloveniji.

Poleg opisa karakteristik in razlik obeh modelov smo izvedli tudi analizo stroškovne učinkovitosti, ki vključuje specifične podatke slovenskega zdravstvenega sistema. Ovrednotena je bila stroškovna učinkovitost treh alternativnih konjugiranih pnevmokoknih cepiv ter strategije brez cepljenja. Konjugirana pnevmokokna cepiva, ki so trenutno relevantna v Sloveniji so predstavljena v preglednici 1. Rezultati analize stroškovne učinkovitosti so s tem potencialno lahko uporabljeni tudi pri odločitvah o kritju cepljenja iz naslova obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Preglednica 1: Konjugirana pnevmokokna cepiva v Sloveniji.

Kratica	Komercialno ime	Serotipi, ki so vključeni v cepivo	Nosilni protein
PCV-7	Prevenar	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM-197 (toksoid difterije)
PHiD-CV	Synflorix	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	toksoid difterije, toksoid tetanusa, protein D
PCV-13	Prevenar 13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	CRM-197 (toksoid difterije)

Avtorji raziskave smo se osredotočili na sistematični pregled vhodnih podatkov za farmakoekonomsko analizo ter primerjavo izbranih modelov. Poleg tega smo GSK in Pfizer zaprosili, da predložita svoje predpostavke analize stroškovne učinkovitosti. Posebno poglavje poročila tako predstavlja rezultate analiz, ki so bili opravljene na predpostavkah obeh konkurenčnih podjetij. GSK and Pfizer sta pripravila tudi komentar metod in rezultatov predstavljenih v poročilu. Umestitev njunega komentarja v poročilo je bilo vnaprej dogovorjeno. Avtorji ne podajamo specifične diskusije rezultatov analiz stroškovne učinkovitosti. S tem ne prejduramo morebitnih odločitev glede posameznega cepiva. Kljub temu, se lahko pomen posameznih rezultatov razbere preko strokovne interpretacije sistematičnega pregleda vhodnih podatkov.

Metode

Primerjava modelov

Model, ki ga je izbral GSK je bil "PHiD-CV Cost-Effectiveness and Budget Impact Model (Population model)", Pfizer pa "PREVENT - Prevenar 13 Public Health and Economic Impact Model".

Modela smo primerjali s tem, da smo ovrednotili:

- strukturne in tehnične razlike v njunem delovanju,
- izsledke farmakoekonomske raziskave konjugiranih pnevmokoknih cepiv.

Strukturne in tehnična primerjava delovanja modelov je predstavljena v poglavju "Opis in primerjava modela, ki sta ju predlagala GSK in Pfizer". Lastnosti farmakoekonomske raziskave so predstavljene v nadaljevanju tega poglavja, njeni izsledki pa v poglavju »Rezultati«.

Lastnosti farmakoekonomske raziskave

Vrsta farmakoekonomske analize

Izvedena je bila analiza stroškovne učinkovitosti (ang. Cost-Effectiveness Analysis) ter analiza stroškovne uporabnosti (Cost-Utility Analysis) naslednjih alternativnih strategij:

- brez cepljenja,
- Prevenar (PCV-7)- shema 3+1,
- Synflorix (PHiD-CV)- shema 3+1,
- Prevenar 13 (PCV-7)- shema 3+1.

V občutljivostni analizi so bile ovrednotena tudi sheme 2+1.

Osebe, ki so bile vključene v analizo

V osnovni analizi smo predpostavili, da je bila kohorta novorojenčkov cepljena s štirimi odmerki cepiva in sicer s tremi odmerki v prvem letu ter z zadnjim odmerkom v drugem letu. Predpostavili smo 100% precepljenost. Čeprav je takšna vrednost nerealna, sama predpostavka nima vpliva na rezultate stroškovne učinkovitosti. V osnovni analizi smo namreč predpostavili, da ne prihaja do posredne zaščite (ang. herd immunity). V primeru, da so posredni učinki cepljenja upoštevani v analizi, je potrebno rezultate interpretirati kot maksimalni možni učinek posredne zaščite. V občutljivostni analizi smo posebej ovrednotili predpostavko 50% precepljenosti.

Učinkovitost

Podatke učinkovitosti cepiv, ki smo jih uporabili v primerjavi modelov smo skušali v čim večji možni meri osnovati na sistematičnih pregledih skupine Cochrane Collaboratve Group.¹ Te smo najprej ovrednotili glede njihove aktualnosti ter relevantnosti za raziskavo. Predpostavke o učinkovitosti smo ovrednotili v ekstenzivni enosmerni občutljivostni analizi (analiza scenarijev ob različnih predpostavkah), ki smo jo primarno osnovali na spodnjih in zgornjih mejah 95%

¹ The Cochrane Collaboration URL: <http://www.cochrane.org/> (Dostop: 9.7.2010)

intervalov zaupanja. Pri posameznih parametrih smo uporabili tudi druge relevantne vrednosti z namenom celostnega vpogleda v robustnost izsledkov raziskave.

Poleg tega smo GSK in Pfizer zaprosili za njuno interpretacijo trenutno poznanih dejstev o učinkovitosti cepiv. Na podlagi njihovih predpostavk smo pripravili analize ter ločeno predstavili rezultate.

Opis aktualnih izsledkov o učinkovitosti cepiv ter predpostavk, ki smo jih uporabili v analizi smo opisali v poglavju "Učinkovitost cepiv".

Epidemiološki podatki

Epidemiološke podatke smo pridobili od Statistične urada RS¹ ter statistične pisarne Inštituta za varovanje zdravja². V primerih, ko niso bili razpoložljivi kredibilni slovenski podatki smo uporabili podatke iz literature. Epidemiološki podatki, ki smo jih uporabili v raziskavi, so predstavljeni v posebnem poglavju "Epidemiološki podatki".

Vidik raziskave in stroški, ki so vključeni v analizo

Raziskavo smo izvedli z vidika plačnika (vidik zdravstvenega zavarovanja). V analizo smo vključili neposredne medicinske stroške. Te smo ovrednotili preko določitve tipičnih kliničnih poti oz. storitev za »povprečnega« pacienta. Stroškovne postavke posameznih storitev smo osnovali na specifičnih podatkih slovenskega zdravstvenega sistema.

Poleg stroškov cepiv in cepljenja smo v analizo vključili stroške obravnave naslednjih zdravstvenih stanj ter njihovih komplikacij:

- pnevmokokni meningitis, vključujoč dolgoročno prizadetost sluha ter nevrološke posledice,
- pnevmokokna bakteriemija,
- ambulantno in bolnišnično obravnavana pljučnica,
- akutno vnetje srednjega ušesa, vključujoč miringotomijo.

¹ Statistični urad RS. URL: www.stat.si

² Inštitut za varovanje zdravja. URL: www.ivz.si

V občutljivostni analizi smo vse stroške variirali za $\pm 20\%$ z namenom ovrednotenja robustnosti rezultatov modelov.

Raziskava smo izvedli tudi z vidika družbe, kjer smo poleg neposrednih stroškov vključili tudi stroške zaradi izgube produktivnosti. Temu vidiku nismo posvečali primarne pozornosti.

Obdobje analize

Obdobje analize smo postavili na celo življenje.

Izidi

Učinkovitost smo predstavili v pridobljenih letih življenja (Life Years Gained, LYG), pridobljenih letih zdravstveno kakovostnega življenja (Quality Adjusted Life Years Gained, QALYG) ter s številom primerov specifičnih zdravstvenih stanj: pnevmokokni meningitis, pnevmokokna bakteriemija, ambulantno ter bolnišnično obravnavana pljučnica in akutno vnetje srednjega ušesa. Stroške smo predstavili v EUR. Razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (Incremental cost effectiveness ratio, ICER) smo predstavili v EUR na LYG ter EUR na QALYG.

Diskontna stopnja

V raziskavi smo uporabili 5% diskontno stopnjo za stroške, kot tudi za klinične in humanistične izide.

Opis in primerjava modela, ki sta ju predlagala GSK in Pfizer

Splošne informacije

Raziskavo smo izvedli na modelih, ki sta ju predlagali podjetji GSK in Pfizer. Vsako podjetje je izbralo model, ki je po njihovem mnenju najprimernejši za predstavitev rezultatov analize stroškovne učinkovitosti v Sloveniji. V preglednici 2 so predstavljene splošne informacije o predlaganih modelih. V nadaljevanju bomo za model, ki ga je predlagalo podjetje Pfizer uporabljali izraz »Pfizer model«, za model, ki ga je predlagalo podjetje GSK pa »GSK model«.

Preglednica 2: Splošne informacije o GSK in Pfizer modelu.

Splošne informacije	Pfizer model	GSK model
Naziv modela	PREVENT - Prevenar 13 Public Health and Economic Impact Model	PHiD-CV Cost-Effectiveness and Budget Impact Model (Population model)
Razvijalec	RTI(h)(s)	
Verzija (datum)	Julij 2009	Maj 2010
Programsko okolje	MS Excel	
Možne analize	analiza stroškovne učinkovitosti; analiza stroškovne uporabnosti; analiza finančnih učinkov	

Značilnosti modelov

V osnovi oba modela računata izide glede na stacionarno stanje. Značilnosti obeh modelov so predstavljene tudi v preglednici 3. Alternativno laho v Pfizer modelu izvedemo analizo pri kateri opredelimo generacije, ki jih cepimo. Takšna analiza omogoča oceno neposrednih učinkov cepljenja ene ali več generacij ter posrednih učinkov cepljenja na celotno generacijo (tudi necepljenih).

Oba modela predpostavljata, da so otroci cepljeni pri starosti 0-2 let. Trajanje analize je omejeno na 1 leto, vendar so učinki cepljenja, skladno z opredeljenim trajanjem zaščite, nastopom zaščite in upadanjem zaščite, preneseni tudi na druge generacije. Pri tem opredelimo starostne skupine, ki bodo vključene v analizo. V kolikor so v analizo vključene vse starostne skupine (celotna populacija), je to identično kot da bi eno generacijo novorojenčkov spremljali skozi celotno življenjsko obdobje. Posledično lahko časovno obdobje analize prilagajamo skozi vključevanje zaporedne starostnih skupin v analizo. Na primer, če v analizo vključimo otroke stare do 5 let, je to enako kot da bi kohorto novorojenčkov spremljali 5 let.

Struktura modelov, ki je prikazana za Pfizer model na sliki 1 in za GSK model na sliki 2, je zelo podobna. Modela ocenjujeta stroškovno učinkovitost cepiv skozi zmanjšanje pojavnosti pnevmokoknega meningitisa, pnevmokokne bakteremije, bolnišnične pljučnice, zunajbolnišnične pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa. GSK model predvideva dodatno zdravstveno stanje – hemofilusov meningitis Pfizer model je glede zdravstvenih stanj bolj prilagodljiv, v njem je mogoče v analizo vključiti do skupno 7 zdravstvenih stanj. V obeh modelih so celokupni izidi definirani kot leta preživetja (ang. life years, LY) in pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja (ang. quality adjusted life years, QALY). Iz rezultatov pa lahko v obeh modelih razberemo tudi število primerov določene bolezni in posledice.

Pri obeh modelih je možno narediti enosmerno občutljivostno analizo, medtem ko je le pri GSK modelu možno izvesti tudi verjetnostno občutljivostno analizo. V tem primeru so v modelu uporabljene naslednje porazdelitve:

- Dirichletova porazdelitev oz. porazdelitev beta za vrednotenje negotovosti parametrov, ki se nanašajo na podatke o pnevmokoknih serotipih,
- trikotna metoda ($\pm 20\%$) za epidemiološke podatke,
- logaritemsko-normalna porazdelitev za podatke o posrednih učinkih,

- logaritemsko-normalna porazdelitev oz. trikotna metoda ($\pm 20\%$) za podatke o učinkovitosti cepiva,
- trikotna porazdelitev ($\pm 20\%$) za podatke o stroških,
- porazdelitev beta oz. trikotna metoda ($\pm 20\%$) za podatke o uporabnosti.

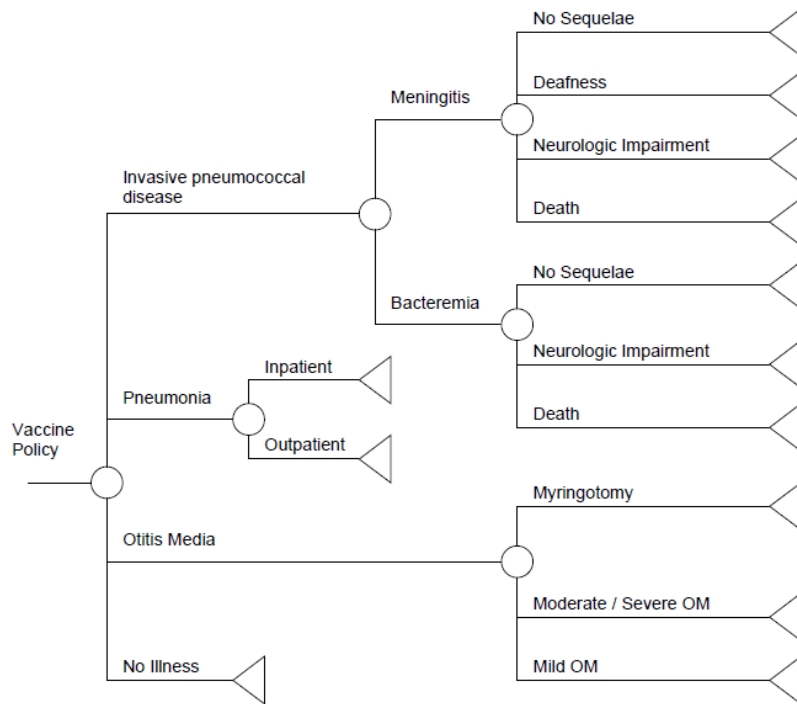
Vse porazdelitve so bile generirane na osnovi enakomerne porazdelitve (vrednosti od 0 do 1), ki temelji na funkciji RAND v MS Excelu. Za starejše različice MS Excela (npr. 2003) so nekateri avtorji ugotovili, da je uporaba te funkcije za generiranje spremenljivk neprimerna^{1,2}. Poleg tega so tudi ugotovili, da so izračuni, ki temeljijo na funkciji BETAINV nepravilni pri majhnih p vrednostih. MS Excel 2003 ne vsebuje funkcij, s katero bi lahko generirali Dirichletovo porazdelitev³. Zato je bil v GSK modelu uporabljen približek te porazdelitve, ki temelji na seštevanju več spremenljivk, ki izhajajo iz neodvisnih porazdelitev gama. Tak postopek vključuje tudi funkcijo za porazdelitev gama. Tudi za to funkcijo so avtorji poročali numerične nepravilnosti in sicer za vrednosti, ki se nahajajo v centralnem delu porazdelitve². Avtorjem tega poročila ni znano, ali so v MS Excel 2007 naštetih tehnični problemi odpravljene.

¹ McCullough BD, Wilson B. On the accuracy of statistical procedures in Microsoft Excel 2003. *Computational Statistics and Data Analysis* 49 (2005) 1244-1252.

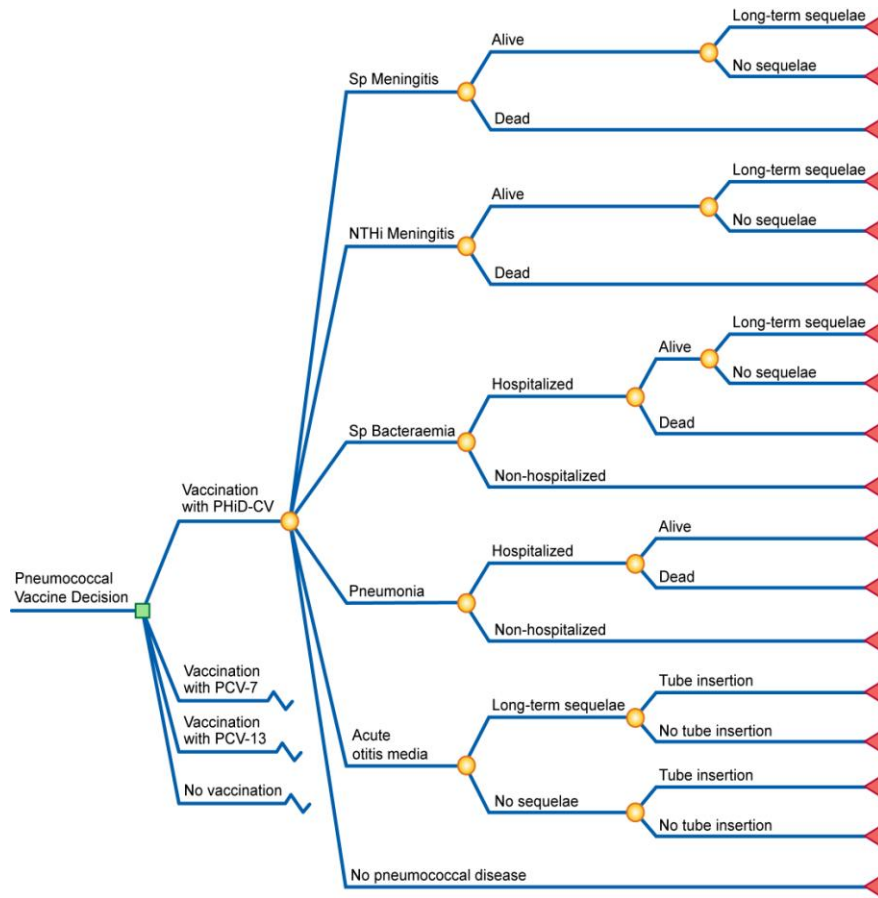
² Knusel L. On the accuracy of statistical distributions in Microsoft Excel 2003. *Computational Statistics and Data Analysis* 48 (2005) 445-449.

³ Briggs AH, Ades AE, Price MJ. Probabilistic Sensitivity Analysis for Decision Trees with Multiple Branches: Use of the Dirichlet Distribution in a Bayesian Framework. *Med Decis Making* (2003) 23: 341-350.

Slika 1: Struktura Pfizer modela.



Slika 2: Struktura GSK modela.



Preglednica 3: Značilnosti Pfizer in GSK modela.

Značilnosti	Pfizer model	GSK model
Vrsta modela	Primarno model stacionarnega stanja, omogoča analizo tudi le z izbranimi cepljenimi generacijami	Model stacionarnega stanja
Vrsta simulacije	Kohortna simulacija	
Časovno obdobje	Definirano z vključitvijo zaporednih starostnih skupin v analizo	
Zdravstvena stanja	Prilagodljiva – definira uporabnik	Vnaprej določena, dodatno zdravstveno stanje invazivnih okužb z NTHi
Občutljivostna analiza	Enosmerna občutljivostna analiza	
	/	PSA (verjetnostna občutljivostna analiza)

Simulacija izidov

Modela se razlikujeta v načinu definiranja kohort, na katerih je izvedena simulacija. Kohorta je definirana kot celotna populacija novorojenčkov (glej preglednico 4). Pfizer model ima dodatno možnost izbire, kjer je kohorta definirana glede na serotipe v cepivu. Ta možnost je primerna, ko imamo podatke o učinkovitosti/incidenčni stopnji za posamezne mikroorganizme/seve. V takšnem primeru je kohorta definirana kot tisti del kohorte novorojenčkov, na katere bi cepivo lahko neposredno vplivalo. Če izvedemo analizo z drugačnim cepivom, ki ima drugačno pokritost serotipov, se posledično spremeni tudi analizirana kohorta.

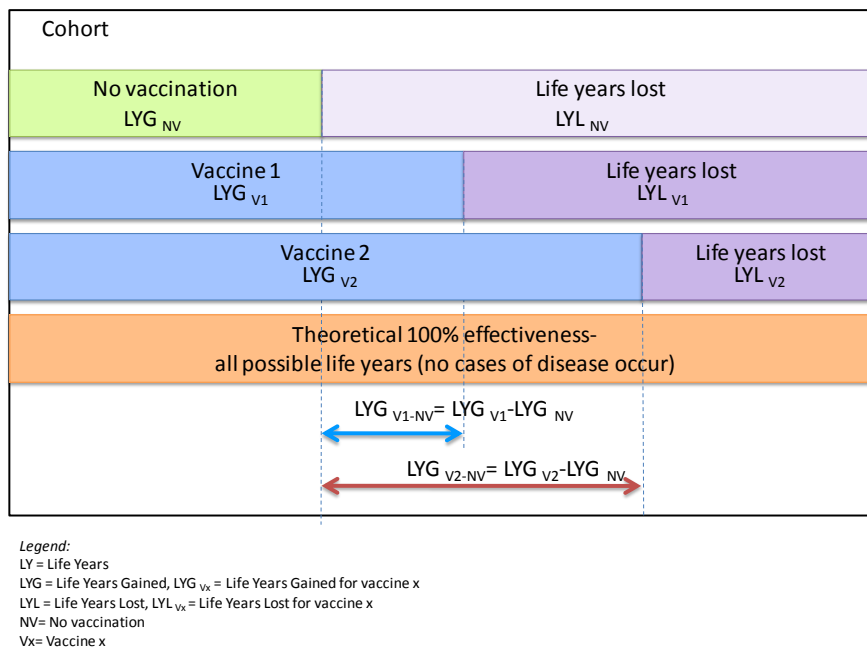
Pfizer model istočasno poroča rezultate kot primerjavo samo dveh strategij, medtem ko GSK model poroča rezultate vseh alternativnih strategij istočasno.

Preglednica 4: Simulacija izidov

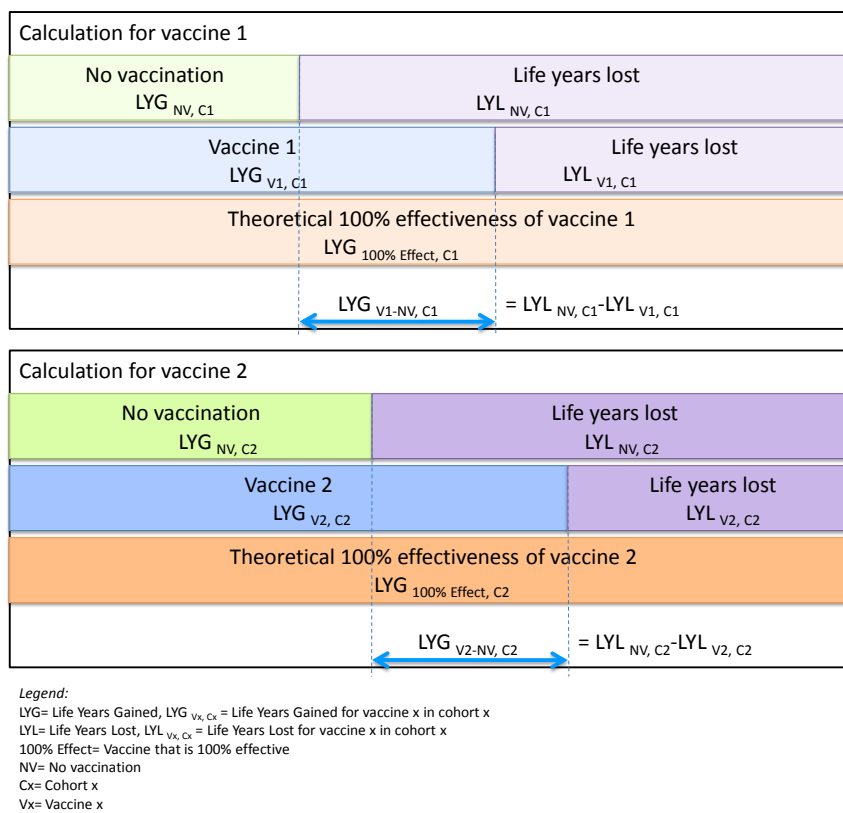
Delovanje modela	Pfizer model	GSK model
Simulacija izidov	- analiza kohorte, ki je določena s serotipi prisotnimi v cepivu (npr. učinkovitost za posamezne serotipe proti IPD) - analiza kohorte novorojenčkov (npr. za pljučnico ne glede na povzročitelja)	- analiza kohorte novorojenčkov

GSK model uporablja izračun terapijskih izidov za celotno populacijo novorojenčkov, kot je predstavljeno na sliki 3. Slika 4 prikazuje prvo izmed možnosti izračuna terapijskih izidov v Pfizer modelu. Ta možnost temelji na celotni populaciji novorojenčkov. Druga možnost izračuna Pfizer modela, pri katerem kohorta temelji na serotipih v cepivu, je predstavljena na sliki 5.

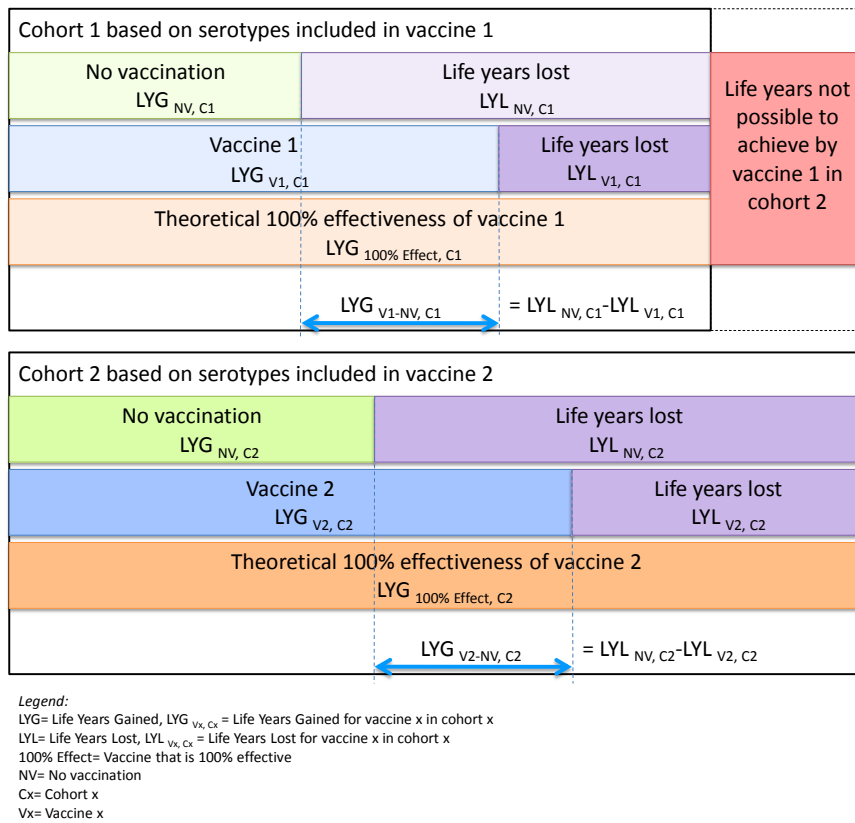
Slika 3: Izračun, ki temelji na kohorti novorojenčkov, zdravstvenih izidov v GSK modelu.



Slika 4: Izračun, ki temelji na kohorti novorojenčkov, zdravstvenih izidov v Pfizer modelu.



Slika 5: Izračun, ki temelji na kohorti na katero ima cepivo neposreden vpliv, zdravstvenih izidov v Pfizer modelu.



Vhodni parametri in specifični izračuni obeh modelov

Vhodni parameter – Epidemiologija

Zaradi podobne strukture in podobno definiranih zdravstvenih stanj je vpisovanje epidemioloških podatkov v modela zelo podobno. Oba modela potrebujeta za izračun starostno specifične podatke o incidenčni stopnji bolezni. Ker ima GSK model definiranih več starostnih skupin, lahko v analizo vključimo bolj podrobne podatke. V GSK modelu je mogoče simulirati tudi vplive cepiv na bolezni, ki jih povzroča NTHi. Za takšno vključitev potrebujemo tudi epidemiološke podatke o teh boleznih, ki jih vpišemo v GSK model. Pfizer model pa ima možnost, da definiramo celokupno višjo učinkovitost cepiva in tako ne potrebujemo dodatnih epidemioloških podatkov. V preglednici 5 je predstavljena primerjava modelov z ozirom na epidemiološke podatke.

Preglednica 5: Primerjava modelov – epidemiološki podatki.

Epidemiološki podatki	Pfizer model	GSK model
Pnevmokokni meningitis	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni in umrljivost	
	Delež bolezni s posledicami je enak za vse starostne skupine	Delež bolezni s posledicami je posebej določen za otroke in odrasle
Pnevmokokna bakteriemija	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni, umrljivost in posledice bolezni	
Bolnišnična pljučnica	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni in umrljivost	
Zunajbolnišnična pljučnica	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni	
Akutno vnetje srednjega ušesa	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni	Starostno specifična incidenčna stopnja bolezni in posledice (motnje sluha)
	Pogostnost miringotomije: miringotomija se pojavi pri določenem delu bolnikov (neodvisno od starosti bolnika)	Pogostnost miringotomije definiramo za vsako starostno skupino posebej in je neodvisna od pojavnosti AOM

Vhodni parameter – Učinkovitost

Neposredna učinkovitost cepiv

Za invazivna obolenja je potrebno v modela vpisati podatke o specifični učinkovitosti cepiv za serotipe, ki jih cepivo vsebuje. Učinkovitost cepiv proti pljučnici in akutnemu vnetju srednjega ušesa pa je definirana kot celokupno (neodvisno od povzročitelja) zmanjšanje pojavnosti omenjenih bolezni. V Pfizer modelu je možnost izbire med omenjenima opcijama vpisovanja učinkovitosti cepiv za vsako zdravstveno stanje. V GSK modelu pa je to vnaprej definirano.

Učinkovitost proti invazivnim boleznim

Direktna učinkovitost cepiva za preprečevanje invazivnih bolezni je v GSK modelu definirana kot učinkovitost za posamezni serotip. V Pfizer modelu je učinkovitost za IPD definirana kot celokupna učinkovitost za vse serotipe, ki jih vsebuje cepivo.

V GSK modelu je mogoče upoštevati tudi učinkovitost za invazivne bolezni, ki jih povzroča NTHi. S tem namenom je v GSK modelu definirano dodatno zdravstveno stanje.

Učinkovitost proti pljučnici

Tako GSK model kot tudi Pfizer model pljučnico delita na bolnišnično in ambulantno obravnavano pljučnico. Učinkovitost je definirana kot celokupno zmanjšanje pojavnosti bolnišnično oz. ambulantno obravnavane pljučnice. GSK model omogoča tudi upoštevanje dodatne učinkovitosti cepiv povzročenih z NTHi.

Učinkovitost proti akutnemu vnetju srednjega ušesa

Učinkovitost proti akutnemu vnetju srednjega ušesa je v modelih definirana različno. V Pfizer modelu je definirana kot celokupno zmanjšanje incidence akutnega vnetja srednjega ušesa, ne glede na povzročitelja. GSK model pa izračuna celokupno učinkovitost iz vhodnih podatkov o učinkovitosti cepiva proti AOM, ki ga povzročajo v cepivo vključeni serotipi *S. Pneumoniae*, učinkovitosti proti AOM zaradi serotipov, ki jih cepivo ne vsebuje (upoštevanje navzkrižne zaščite in nadomestitev serotipov) in učinkovitosti proti AOM, ki ga povzroča *netipabilen H.*

Influenzae. Dodatno se definira vpliv cepiva na zmanjšanje števila miringotomij. Učinkovitost cepiva proti AOM zaradi serotipov, ki jih cepivo ne vsebuje in učinkovitost proti AOM, ki ga povzroča *netipabilen H. Influenzae (NTHi)* lahko ima negativno vrednost zaradi možne nadomestitve serotipov/patogena (serotype/pathogen replacement). V Pfizer modelu se učinek cepiva na zmanjšanje št. miringotomij izračuna iz zmanjšane incidence AOM in deleža bolnikov z AOM, pri katerih je miringotomija potrebna. V Pfizer modelu je mogoče upoštevati tudi učinke cepiva PHiD-CV na AOM, katerih povzročitelj je NTHi.

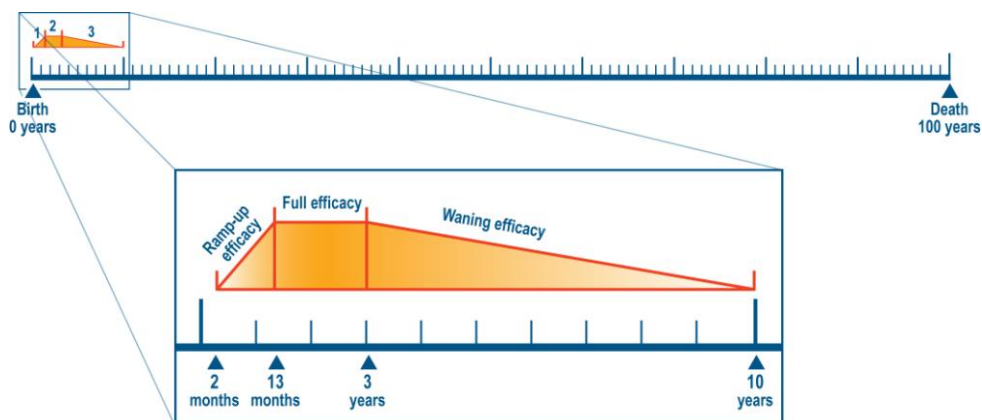
Kot je bilo že omenjeno, lahko v obeh modelih upoštevamo tudi učinke cepiva proti AOM, ki jih povzroči NTHi, a modela na različen način to vključujeta v izračune. V GSK model je potrebno vpisati specifične epidemiološke podatke o NTHi in podatke o učinkovitosti proti boleznim, ki jih povzroča NTHi. V Pfizer modelu pa se definira učinke protin NTHi s povečanjem celokupne učinkovitosti proti AOM.

Spreminjanje zaščite

Trajanje in stopnjo zaščite je mogoče prilagajati v obeh modelih. Običajno je največja zaščita dosežena po določenem času (rump-up efficacy), traja nekaj časa (full efficacy) in nato začne z različno intenziteto padati (waning efficacy), kot je prikazano na sliki 6.

V GSK modelu so definirana vsa tri časovna obdobja: obdobje naraščanja zaščite, obdobje najvišje zaščite in obdobje upadanja zaščite. Vsa obdobja lahko uporabnik definira za vsako cepivo posebej. Za obdobje upadanja zaščite je predvideno enakomerno upadanje skozi celotno definirano časovno obdobje. Po tem obdobju je predvideno, da cepivo nima več neposrednega učinka.

Slika 6: Spreminjanje zaščite.



V Pfizer modelu je spreminjanje zaščite omejeno na starostne skupine (za katere smo vpisovali epidemiološke podatke in podatke o učinkovitosti). Za prvi dve starostni skupini je predpostavljena najvišja učinkovitost, ki sorazmerno pada skozi obdobje tretje starostne skupine.

Direktne učinke cepljenja lahko v Pfizer modelu prenesemo tudi na starostne skupine odraslih. Učinkovitost je v tem primeru enaka najnižji učinkovitosti iz starostne skupine, kjer je učinkovitost padala oz. enaka kot učinkovitost, ki je bila pripisana najstarejšim v omenjeni starostni skupini. V Pfizer modelu pa imamo tudi možnost, da neposredno učinkovitost pripišemo le najmlajši starostni skupini (0-2 leti) in le-ta ni prenesena na ostale starostne skupine.

Navzkrižna zaščita

V obeh modelih lahko upoštevamo navzkrižno zaščito (ang. cross protection). V GSK modelu navzkrižna zaščita vpliva le na učinkovitost cepiv proti invazivnim boleznim: meningitis in bakteriemija. Pri upoštevanju je potrebno v model vpisati učinkovitost za vsak posamezni navzkrižni serotip (6A in 19A). Predpostavljeno je, da imata navzkrižna serotipa enako učinkovitost tako pri cepljenju s PCV-7 kot tudi pri cepljenju s PHiD-CV, ki teh dveh serotipov ne vsebujeta.

V Pfizer modelu pa je mogoče upoštevati navzkrižno zaščito le pri cepljenju s PHiD-CV. Pri tem v model ne vpišemo neposredne učinkovitosti za navzkrižna serotipa, ampak je upoštevano kot dodatna učinkovitost cepiva zaradi povečane pokritosti serotipov v cepivu. Še več, upoštevamo lahko navzkrižno zaščito pri vseh boleznih in ne le za invazivne bolezni, kot je to v GSK modelu.

Posredna učinkovitost

Posredno učinkovitost cepiva, posebej za vsako starostno skupino in bolezen, je mogoče upoštevati v obeh modelih.

Izračun učinkovitosti

Modela se razlikujeta v načinu računanja učinkovitosti cepiv.

Pfizer model

Kot smo že omenili, je kohorta v Pfizer modelu lahko definirana kot kohorta novorojenčkov (vzrok bolezni ni pomemben) ali kot kohorta določena s serotipi v cepivu.

V kolikor je kohorta v modelu (nastavitve uporabnika) definirana kot kohorta določena s serotipi v cepivu, je učinkovitost za PCV-13 enaka učinkovitosti PCV-7. Učinkovitost PHiD-CV pa je izračunana kot PCV-7 učinkovitost pomnožena s faktorjem imunogenosti.

V kolikor je kohorta v modelu (nastavitev uporabnika) definirana kot kohorta novorojenčkov, je učinkovitost PCV-13 in PHiD-CV izračunana iz učinkovitosti PCV-7 z upoštevanjem pokritosti serotipov posameznega cepiva za specifično bolezen. Dodatno je pri izračunu učinkovitosti PHiD-CV upoštevan faktor imunogenosti. Izračun učinkovitosti v Pfizer modelu je predstavljen v enačbi 1.

Enačba 1: izračun učinkovitosti cepiv v Pfizer modelu.

$$Direct_Efficacy_{PCV-13} = Direct_Efficacy_{PCV-7} \times \left(\frac{Coverage_{PCV-13}}{Coverage_{PCV-7}} \right)$$

$$Direct_Efficacy_{PHiD-CV} = Direct_Efficacy_{PCV-7} \times \left(\frac{Coverage_{PHiD-CV}}{Coverage_{PCV-7}} \right) \times IAF^1$$

¹ ce je primemo; IAF = faktor imunogenosti (ang. immunogenicity adjustment factor)

Izidi (LYG, QALYG) so v Pfizer modelu izračunani za vsako strategijo napram strategiji brez cepljenja. Razlike v izidih so določene kot razlika med izgubljenimi leti zdravstveno kakovostnega življenja (QALYL) oz. preživetja (LYL) pri programu cepljenja in strategiji brez cepljenja.

Enačba 2 prikazuje izračun št. primerov posamezne bolezni, ki so osnova za izračun št. umrlih oz. št. ljudi z dolgotrajnimi posledicami.

Enačba 2: Izračun št. primerov bolezni v Pfizer modelu.

$$\text{Number of Cases} = \text{Population At Risk} \times IR \times SC \times (VC \times (1 - \text{Direct Efficacy}) + (1 - VC))$$

IR - Incidenca(ang. IncidenceRate)

SC - Pokritostserotipov(ang. SerotypeCoverage) (upoštevamo le v primeru kohorte definirane s serotipi v cepivu; drugcel)

VC - delež cepljenih otrok(ang. Vaccination Coverage)

Vpliv navzkrižne zaščite, nadomestitve serotipov, upadanja učinkovitosti in posredne učinkovitosti je upoštevan pri izračunu Neposrednega učinka (ang. Direct Efficacy).

GSK model

Kot smo že omenili, je kohorta v GSK modelu definirana kot kohorta novorojenčkov (vzrok bolezni ni pomemben).

Vpliv cepiva je osnovan na neposredni učinkovitosti cepiva. Pri tem lahko v GSK modelu spreminjamo upadanje učinkovitosti, čas nastopa najvišje učinkovitosti, shemo cepljenja, navzkrižno zaščito in posredno učinkovitost. Enačba 3 prikazuje izračun št. primerov posamezne bolezni v GSK modelu.

Enačba 3: Izračun št. primerov bolezni v GSK modelu.

$$\text{Number of Cases} = \text{Population At Risk} \times IR \times (1 - \text{Vaccine Efficacy} \times VC)$$

IR - Incidenca(ang. IncidenceRate)

VC - delež cepljenih otrok(ang. Vaccination Coverage)

Neposreden učinek cepiva za bolezni, katerih vzrok ni pomemben (pljučnica, AOM), vpišemo v model kot celokupno učinkovitost cepiva. Za bolezni, pri katerih je vzrok definiran na serotipe, kot je to pri invazivnih boleznih, pa je neposreden učinek izračunan kot vsota zmnožka med incidenco ter učinkovitostjo cepiva za posamezen serotip (glej enačbo 4).

Enačba 4: Izračun neposrednega učinka cepiva v GSK modelu.

$$\text{Direct Efficacy} = \sum (\text{incidence}_A \times \text{efficacy}_A)$$

A - posamezen serotip v cepivu

Ob upoštevanju posrednih učinkov cepiva so zaščitene tudi osebe, ki se niso cepile. Model upošteva to na način, da zmanjša št. oseb v ogroženi kohorti.

V GSK modelu lahko upoštevamo tudi zmanjšanje kakovosti življenja zaradi akutnih primerov. Pri tem model upošteva zmanjšano kakovost zaradi akutnega primera za obdobje 1 meseca pri otrocih mlajših od 2 let oz 1 leto za vse ostale starostne skupine.

Pregled primerjave modelov glede učinkovitosti

Pregled primerjave modelov glede učinkovitosti je predstavljen v preglednici 6.

Preglednica 6: Pregled primerjave modelov glede učinkovitosti.

Učinkovitost	Pfizer model	GSK model
Pnevmokokni meningitis	povprečna učinkovitost za serotipe v cepivu	učinkovitost za vsak posamezni serotip v cepivu
Pnevmokokna bakteremija	povprečna učinkovitost za serotipe v cepivu	učinkovitost za vsak posamezni serotip v cepivu
Pljučnica	učinkovitost proti pljučnici, neodvisno od povzročitelja	
	/	dodatna učinkovitost proti pljučnici, ki jo povzroči NTHi
Akutno vnetje srednjega ušesa	učinkovitost proti AOM, neodvisno od povzročitelja	učinkovitost proti AOM, , ki ga povzroča <i>S.Pneumoniae</i>
	dodatna učinkovitost proti AOM, ki ga povzroča NTHi	učinkovitost proti AOM, , ki ga povzroča NTHi
	zmanjšanje št. miringotomij je vezano na zmanjšanje incidence AOM	učinkovitost za miringotomije
Spreminjanje zaščite	trajanje zaščite in letni upad učinkovitosti se lahko prilagaja	
		vključen je čas nastopa največje učinkovitosti (ang. rump up) (prilagoditev urnika oz režima cepljenja)
Imunogenost	demands immunogenicity factor for PHiD-CV (reduced efficacy due to reduced immunogenicity)	učinkovitost ni odvisna od imunogenosti
Navzkrižna zaščita	vključiti je mogoče povečano pokritost cepiva PHiD-CV zaradi navzkrižne zaščite	učinkovitost proti serotipu 6A in/ali 19A lahko upoštevamo za cepiva, ki imajo soroden serotipe (PCV-7 in PHiD-CV)
Nadomestitev serotipov/patogenov	delež nadomestitev serotipov se lahko upošteva tako za neposredno kot tudi za posredno učinkovitost in je upoštevana pri vseh boleznih	nadomestitev serotipov/patogenov je predvidena samo za AOM

Vhodni parameter – Stroški

Neposredni stroški

Pri zahtevanih vhodnih podatkih o stroških med modeloma obstajajo manjše razlike.

V Pfizer model moramo vpisati celokupen strošek na epizodo za vsako starostno skupino. Ločimo lahko neposredne medicinske in nemedicinske stroške.

V GSK model pa je mogoče stroške vpisati na dva načina, in sicer kot stroške posameznih storitev ali kot celokupne stroške obravnave. V primeru vpisovanja stroškov posameznih storitev potrebujemo stroške za vse storitve, ki se pojavljajo v predhodno definirani klinični poti. Med simulacijo je dejanski strošek izračunan ob upoštevanju vrednosti in verjetnosti za posamezno storitev. V primeru vpisa celokupnih stroškov obravnave se stroški vpisujejo podobno kot v Pfizer modelu (celokupni strošek za posamezno epizodo). GSK model razlikuje stroške, ki nastanejo pri zdravljenju otrok in stroške za zdravljenje odraslih.

Pri upoštevanju stroškov za zdravljenje dolgotrajnih posledic so med modeloma večje razlike. V GSK model vpišemo letne stroške zdravljenja posledice, Pfizer model pa nima predpostavljenih teh stroškov. V kolikor želimo upoštevati te stroške tudi v Pfizer modelu, jih moramo vključiti v stroške posamezne epizode.

Posredni stroški

Posredne stroške zdravljenja je mogoče upoštevati v obeh modelih, vendar na nekoliko drugačen način. V GSK model je potrebno vnesti podatke o povprečnem letnem zaslužku in stopnji zaposlenosti za posamezno starostno obdobje ter podatke o povprečni plači staršev otrok. Ker model upošteva tudi izostanek staršev od dela zaradi bolezni otroka, je potrebno vnesti tudi podatek o trajanju odsotnosti v dnevih.

V Pfizer model pa moramo vnesti povprečni urni zaslužek za vsako starostno skupino, št. delovnih ur na dan in teden in št. delovnih tednov na leto.

Oba modela le poročata celokupne posredne stroške in jih kljub izbrani družbeni perspektivi ne vključujeta v izračun ICERja.

Preračun stroškov

Pfizer model

Pfizer model poroča celokupne stroške izbrane strategije kot razliko v stroških programa cepljenja in strategije brez cepljenja. Stroški strategije so izračunani kot vsota stroškov posameznih zdravstvenih stanj starostnih skupin. Dodani so stroški cepljenja najmlajše starostne skupine (0-2 leti). Celokupni stroški starostne skupine vključujejo tako stroške akutnih bolezni kot tudi dodatne stroške zaradi antibiotične rezistence.

GSK model

GSK model poroča celokupne stroške izbrane strategije kot vsoto stroškov vseh zdravstvenih stanj in stroške cepljenja za vsako strategijo zdravljenja. Stroški zdravstvenih stanj so osnovani na stroških posameznega dogodka in št. primerov bolezni v starostnem obdobju. Dodani so tudi stroški zdravljenja posledic bolezni.

Posredni stroški so poročani posebej. Posredni stroški zaradi smrti so izračunani kot izguba produktivnosti preostanka življenja. Posredni stroški dolgotrajnih posledic bolezni so opredeljeni kot del posrednih stroškov zaradi smrti ob upoštevanju zmanjšanja uteži uporabnosti za to zdravstveno stanje.

Pregled primerjave modelov glede stroškov

Pregled primerjave modelov glede stroškov je predstavljen v preglednici 7.

Preglednica 7: Pregled primerjave modelov glede stroškov.

Stroški	Pfizer model	GSK model
Strošek cepiva	strošek enega odmerka in št. odmerkov	
Strošek cepljenja	strošek dajanja cepiva	
Neposredni stroški (akutna stanja)	starostno specifični stroški zdravljenja vsake bolezni	stroški zdravljenja bolezni pri otrocih in odraslih, ločeno
Neposredni stroški (posledice)	stroški niso predvideni (vključiti jih je mogoče v stroške posamezne bolezni)	letni stroški zdravljenja
Posredni stroški	dnevni zaslužek in št. dni odsotnosti z dela (posebej za smrt in posledice)	starostno specifični letni zaslužki in stopnja zaposlenosti, izostanek od dela v dnevih zaradi bolezni

Vhodni parameter – Utež uporabnosti

V GSK model vpišemo starostno specifične podatke o uteži uporabnosti, v Pfizer modelu pa ti podatki niso starostno specifični, temveč vpišemo podatek o povprečni uteži uporabnosti za populacijo.

Bolezen običajno vpliva na kakovost življenja posameznika. Pfizer model ni zasnovan za vključevanje zmanjšanja uteži uporabnosti za akutna stanja bolezni (kratkotrajna zdravstvena stanja). V GSK model pa lahko vključujemo tudi ta, kratkotrajna zdravstvena stanja, vendar model ne upošteva zmanjšanje uteži uporabnosti za dejansko obdobje trajanja zdravljenja. Pri otrocih mlajših od dveh let upošteva zmanjšanje kakovosti življenja za obdobje enega meseca, pri odraslih bolnikih pa za eno leto. Pri dolgotrajnih posledicah bolezni pa oba modela upoštevata doživljensko zmanjšanje kakovosti življenja, glej preglednico 8.

Preglednica 8: Primerjava modelov glede uteži uporabnosti.

Podatki o uporabnosti	Pfizer model	GSK model
Zmanjšana utež uporabnosti	zmanjšane uteži uporabnosti lahko upoštevamo le pri dolgotrajnih posledicah bolezni	zmanjšane uteži uporabnosti so upoštevane pri dolgotrajnih posledicah bolezni
		zmanjšane uteži uporabnosti so upoštevane tudi za akutna stanja

Vhodni parameter – Ostali podatki

Tako Pfizer model, kot tudi GSK model vsebujeta nekatere dodatne elemente, kateri izboljšujejo model oz. napovedno vrednost tega modela.

GSK model vsebuje npr. možnost izbire režima cepljenja: 2+1 ali 3+1. Pri režimu 2+1 moramo upoštevati tudi morebitno nižjo učinkovitost cepiva. To je v modelu elegantno rešeno z indeksom zmanjšane učinkovitosti. V kolikor bi v Pfizer modelu želeli preučiti režim cepljenja 2+1, bi morali prilagoditi posamezno učinkovitost za vse bolezni posebej.

V GSK modelu lahko preučimo tudi različne urnike cepljenja in delež otrok, ki prejmejo posamezne odmerke. Prilagajanje urnika cepljenja oz starosti otrok, pri kateri prejmejo posamezne odmerke, vpliva na izračune učinkov in stroškov, saj zaščita nastopi po zaključenem cepljenju. GSK model podobno upošteva tudi vpliv deleža cepljenih otrok na zaščito pred okužbami.

V Pfizer model je naposredno vključena tudi rezistenca na antibiotike. V model je potrebno vnesti podatke o deležu neuspešnih zdravljenj (začetnih terapij) in stroške, ki so posledica neuspešnih terapij.

Učinkovitost cepiv

Streptococcus pneumonia je eden glavnih povzročiteljev meningitisa, bakteriemije, pljučnice ter akutnega vnetja srednjega ušesa pri otrocih.¹ S cepljenjem s pnevmokoknim konjugiranim cepivom lahko preprečimo invazivne bolezni med otroci.

Spodnje poglavje obsega pregled aktualnih člankov o učinkovitosti konjugiranih pnevmokoknih cepiv. Poglavje opisuje načine na katere smo iskali informacije v publikacijah in predpostavke glede učinkovitosti cepiv. Poglavje o učinkovitosti je razdeljeno na spodnja podpoglavja:

- invazivne pnevmokokne bolezni,
- pljučnica,
- akutno vnetje srednjega ušesa,
- navzkrižna zaščita,
- posredni učinek,
- trajanje zaščite in
- uteži uporabnosti.

Na koncu vsakega podpoglavja so predstavljene “predpostavke za primerjavo modelov” ter “Pfizerjeve in GSK predpostavke”.

¹Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohyn ek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); The Cochrane Library 2009; Issue 4.

Invazivne pnevmokokne bolezni

Izmed več kot 90-ih pnevmokoknih serotipov, jih le nekaj povzroča invazivne pnevmokokne bolezni (IPD). Cochrane združenje je leta 2009 posodobilo pregled učinkovitosti pnevmokoknih konjugiranih cepiv (PCV) proti IPD iz leta 2004.¹ Namen pregleda je bil, določiti učinkovitost PCV pri zmanjševanju incidence IPD povzročene s serotipi, ki jih cepivo vsebuje. Namen pregleda je bil tudi, določiti učinkovitost PCV proti vsem serotipom, ki povzročajo IPD, proti serotipom, ki jih PCV cepiva ne vsebujejo ter proti s cepivom povezanimi serotipi.

V pregled so vključili randomizirane kontrolirane raziskave, ki so primerjale PCV s placebom ali z drugim cepivom, pri otrocih starih pod dve leti, pri katerih je bil opazovani izid IPD. Pregled je vseboval sledeče članke:

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000; 19(3):187–95.
2. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9465):1139–46.
3. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(6):403–9.
4. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37(9):1155–64.
5. Klugman K, Madhi S, Huebner R, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N for the Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *New England Journal of Medicine* 2003; 349 (14):1341–8.
6. Lucero M, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simoes E, Lupisan S, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than two years of age in the Philippines: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* June 2009; 28(6):455–62.
7. O'Brien K, Moulton L, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362(9381):355–61

Preglednica 9 prikazuje značilnosti vključenih raziskav.

¹ Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); *The Cochrane Library* 2009; Issue 4.

Preglednica 9: IPD- značilnosti raziskav, ki so bile vključene v Cochrane-ov pregled

ID	Raziskava	Metode	Udeleženci	Trajanje	Starost ob zaključku	Intervencija	Izid
1	Black 2000	RC, DB raziskava	US raziskava, 37.868 zdravih otrok starih manj kot dva meseca	Dogodek, ki je nastopil prvi: pojav IPD, smrt, zaključek raziskave	12 mesecev	7-PCV , ki je vseboval polisaharide serotipov 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F konjugirane na nosilni protein CRM197	IPD, AOM, varnost, imunogenost
2	Cutts 2005	RC, DB raziskava	Gambijska raziskava, 17.437 otrok, starih 6-51 tednov	Dogodek, ki je nastopil prvi: prva epizoda IPD, umik iz raziskave, smrt, starost 30 mesecev, zaključek raziskave 30.4.2004	6 mesecev	9-PCV , ki je vseboval serotipe 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 19F, 23F in 18C konjugirane na nosilni protein CRM197	Pljučnica, klinična pljučnica, IPD, sprejem v bolnišnico, umrljivost
3	Eskola 2001	RC, DB raziskava	Finska raziskava, 2.497 otrok starih pod 2 meseca	Starost 24 mesecev	6 mesecev	7-PCV , ki je vseboval polisaharide serotipov 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F konjugirane na nosilni protein CRM197	AOM in IPD
4	Kilpi 2003	RC, DB raziskava	Finska raziskava, 2.497 otrok starih pod 2 meseca	Starost 24 mesecev	6 mesecev	7-PCV , ki je vseboval polisaharide serotipov 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F konjugirane na zunanjo membrano proteinskega kompleksa N. meningitidis serogroup B.	AOM in IPD
5	Klugman 2003	RC, DB raziskava	Južno Afriška raziskava, 39.836 otrok	60-1.354 dni po vključitvi v raziskavo	9 mesecev	9-PCV , ki je vsebovalo serotipe 1, 4, 5, 6F, 9V, 14V, 19F, 18C in 23F	IPD, radiološko potrjena pljučnica, na antibiotike rezistentna IPD, varnost

6	Lucero 2009	RC, DB raziskava	Filipinska raziskava 12.191 otrok starih 6 tednov do 6 mesecev	Dogodek, ki je nastopil prvi: starost 24 mesecev, konec spremljanja 31.12.2004	6 mesecev	11-PCV, ki je vsebovalo polisaharide konjugirane na tetanusov toksoid (1, 4, 5, 7F, 9V, 19F 23F), in polisaharide (3, 6B, 14 in 18C) konjugirane na difterija toksoid.	Radiološko potrjena pljučnica, klinična pljučnica, IPD, sprejem v bolnišnico, smrtnost, varnost, imunogenost
7	O'Brien 2003	Randomizirana raziskava	US raziskava 8.091 otrok starih šest tednov do 24 mesecev	Prvih 24 mesecev življenja	12 mesecev	7-PCV, ki je vseboval 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, in 23F konjugirane na nosilni protein CRM197; in 0.5 mg aluminijevega fosfata (PnCRM7)	IPD, varnost
RC: randomizirana kontrolirana raziskava; DB: dvojno slepa raziskava							

Razmerje tveganja in učinkovitost cepiv proti IPD za serotipe, ki jih cepivo vsebuje

Sedem raziskav (Black, Cutts, Eskola, Kilpi, Klugman, Lucero, in O'Brien) je obravnavalo učinkovitost cepiv proti IPD za serotipe, ki jih cepivo vsebuje. V Cochrane pregledu so z metodo generične inverzne analize in modeli naključnih učinkov določili razmerje tveganja (cepljeni proti necepljenim) za serotipe, ki jih cepivo vsebuje. Razmerje tveganja je bilo 0,20 (95% IZ: 0,10 - 0,42). Učinkovitost cepiva proti IPD za serotipe vključene v cepivu je bila 80% (95% IZ: 58% - 90%), slika 7.¹ Ker je bila opažena heterogenost med raziskavami, so opravili spodnji občutljivostni analizi:

1. Z izključitvijo Lucero raziskave (izstopajoča raziskava) je bilo razmere tveganja 0,18 (95% IZ: 0,11 - 0,30).
2. Po izključitvi raziskav Eskola, Kilpi in Lucero (majhno število dogodkov) je bilo razmerje tveganja 0,17 (95% IZ: 0,09 - 0,31)².

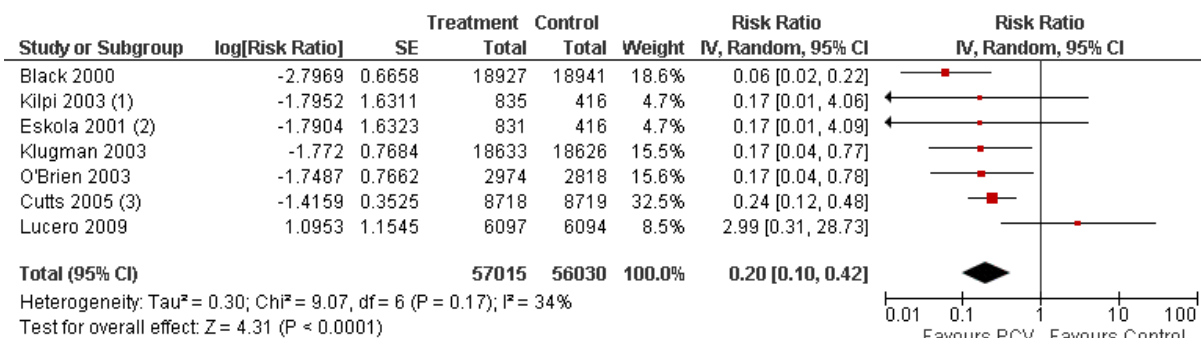
Heterogenost je bila pojasnjena z izključitvijo izstopajoče raziskave. Razmerje tveganja se ni bistveno razlikovalo po izključitvi Lucerove raziskave. Avtorji Cochranovega pregleda so zaključili, da imajo vse raziskave vključene v pregled nizko verjetnost napak, ki bi vplivale na učinkovitost cepiv proti IPD za serotipe, ki jih cepivo vsebuje.³

¹ Učinkovitost = 1-razmerje tveganja

² Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); The Cochrane Library 2009; Issue 4

³ Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); The Cochrane Library 2009; Issue 4

Slika 7: Razmerje tveganja za serotipe vključene v cepivu.

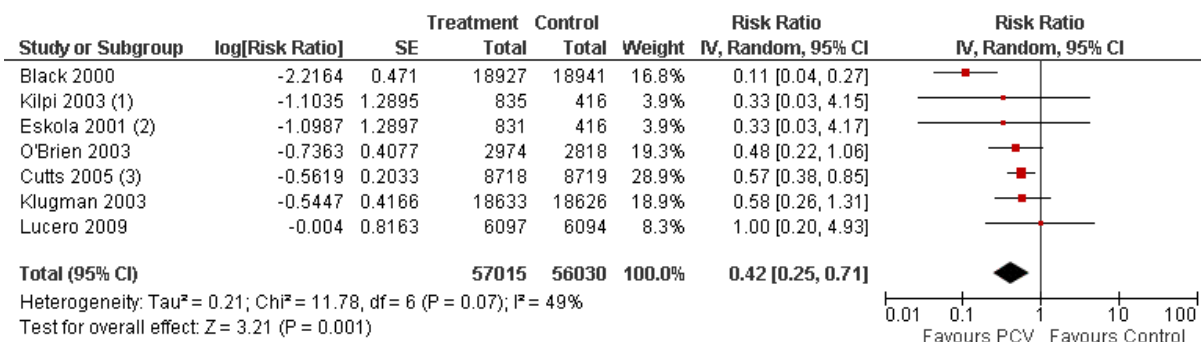


- (1) The software could not accept entry of 415.5 so we had to enter a whole number of 416. Actual number of controls in Finnish studies is 415.
(2) The software could not accept entry of 415.5 so we had to enter a whole number of 416. Actual number of controls in Finnish studies is 415.
(3) Treatment and control totals included children < 29 months of age because investigators of the Gambian trial could not provide us with 1

Razmerje tveganja in učinkovitost cepiva za vse serotipe - IPD

Sedem raziskav (Black, Cutts, Eskola, Kilpi, Klugman, Lucero, O'Brien) je obravnavalo učinkovitost cepiv proti IPD; za vse serotipe. Z metodo generične inverzne analize ter modeli naključnih učinkov je bilo določeno razmerje tveganja 0,42 (95% IZ 0,25 – 0,71). Učinkovitost cepiva je bila 58% (95% IZ: 29% - 75%), slika 8. Z občutljivostno analizo, ki je izključevala raziskave Eskola, Kilpi in Lucero je bilo določeno razmerje tveganja 0,39 (95% IZ: 0,20 – 0,75). V primeru, ko so izključili Black-ovo raziskavo, ki je izkazovala najvišjo učinkovitost cepiv, (ni bilo več heterogenosti) je bilo dobljeno razmerje tveganja 0,56 (95% CI 0,41 – 0,77)¹.

Slika 8: Razmerje tveganja za vse serotipe - IPD



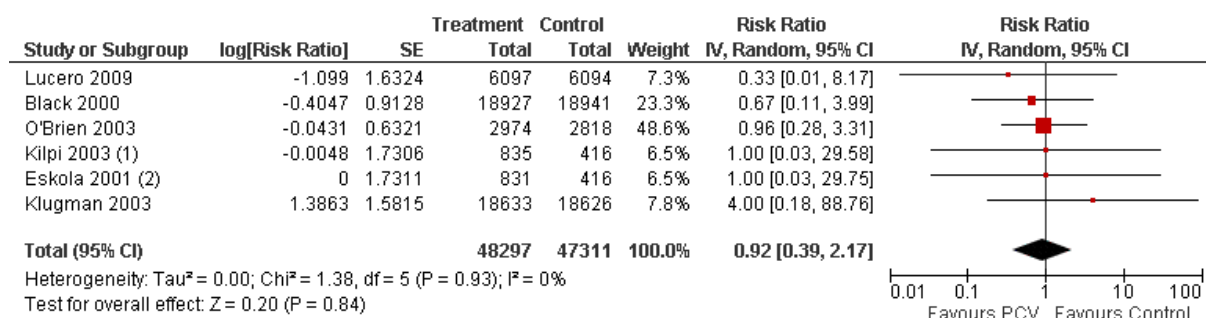
- (1) The software could not accept entry of 415.5 so we had to enter a whole number of 416. Actual number of controls in Finnish studies is 415.
(2) The software could not accept entry of 415.5 so we had to enter a whole number of 416. Actual number of controls in Finnish studies is 415.
(3) Treatment and control totals included children < 29 months of age because investigators of the Gambian trial could not provide us with 1

¹ Lucero MG, Dulaliya VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); The Cochrane Library 2009; Issue 4

Razmerje tveganja in učinkovitost cepiv, proti IPD, za serotipe, ki jih cepivo ne vsebuje

Šest raziskav je obravnavalo učinkovitost cepiv za serotipe, ki jih cepivo ne vsebuje (Black, Eskola, Kilpi, Klugman, Lucero, in O'Brien). Z generično inverzno metodo in modeli naključnih učinkov so določili razmerje tveganja 0,92 (95% IZ 0,39 – 2,17), slika 9. Učinkovitost cepiva je bila 8% (95% IZ (-117%) – (61%))¹. Raziskave so bile homogene.

Slika 9: Razmerje tveganja za serotipe, ki jih cepivo ne vsebuje



- (1) The software could not accept entry of 415.5 so we had to enter a whole number of 416. Actual number of controls in Finnish studies is 415.
(2) The software could not accept entry of 415.5 so we had to enter a whole number of 416. Actual number of controls in Finnish studies is 415.

Razmerje tveganja in učinkovitost cepiva proti IPD, za serotipe povezane s cepivom

Štiri raziskave so obravnavale učinkovitost cepiv za serotipe povezane s cepivom (Black, Klugman, Lucero, in O'Brien). Z generično inverzno metodo in modelom naključnih učinkov je bilo določeno razmerje tveganja 0,89 (95% IZ 0,24 to 3,36). Učinkovitost cepiva je bila 11% (95% IZ -23,6% - 76%). Statistična heterogenost ni bila prisotna².

¹ Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); The Cochrane Library 2009; Issue 4

² Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); The Cochrane Library 2009; Issue 4

Predpostavke za primerjavo modelov- IPD učinkovitost

Ker ni bilo podatkov o učinkovitosti cepiv proti IPD za vsa cepiva vključena v analizo, smo privzeli »povprečno učinkovitost« za serotipe iz Cochranovega pregleda (učinkovitost cepiv, proti IPD, za serotipe, ki jih cepivo vsebuje). Možna sta bila dva pristopa: lahko bi izračunali utežno učinkovitost za PCV-7 iz raziskav, v katerih je bilo vključeno cepivo PCV-7 (4 od 7-ih raziskav iz Cochranovega pregleda) in pripisali to vrednost še PHiD-CV in PCV-13. Drugi pristop; izračunali bi utežno učinkovitost za serotipe vključene v cepivu za vse raziskave vključene v Cochranovem pregledu in pripisali vrednost cepivom PCV-7, PHiD-CV in PCV-13. V farmakoekonomski analizi smo uporabili drugi pristop. Privzeli smo 80% učinkovitost proti IPD; za posamezen serotip vključen v cepivu. Takšen pristop omogoča konzervativno oceno IPD učinkovitosti za PHiD-CV in PCV-13. V občutljivostni analizi smo uporabili 58% ter 90% učinkovitost proti IPD (95 % interval zaupanja iz Cochranovega pregleda). Predpostavke za primerjavo modelov so predstavljene v preglednici 10.

Preglednica 10: Predpostavke za primerjavo modelov-IPD učinkovitost

Učinkovitost cepiv IPD	Osnovna analiza	Občutljivostna analiza	
Kratica	BC	SA1	SA2
PCV-7	80%	58%	90%
PHiD-CV	80%	58%	90%
PCV-13	80%	58%	90%

Legenda:
 BC: Osnovni model (Cochrane)
 SA1 Občutljivostna analiza; spodnja meja 95% IZ iz Cochrane
 SA2: Občutljivostna analiza, zgornja meja 95% IZ iz Cochrane

Pfizer in GSK predpostavke- IPD učinkovitost

Pfizerjeva predpostavka je bila, da je učinkovitost PCV-7 ter PCV-13 za serotipe, ki jih cepivo vključuje 94%, kot jo poročajo v raziskavi Black in kolegi¹. Pfizer trdi, da je učinkovitost cepiva PHiD-CV negotova, zaradi drugačnega nosilnega proteina in pomanjkanja raziskav o imunogenosti cepiva. Učinkovitost cepiva PHiD-CV je posledično zmanjšana za faktor 0,9, zaradi zmanjšane imunogenosti. GSK predpostavka je, da je učinkovitost cepiva PHiD-CV enaka kot učinkovitost cepiv PCV-7 in PCV-13.

¹ Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(3):187–95

Preglednici 11 prikazuje Pfizer in GSK predpostavke o učinkovitosti cepiv proti IPD.

Preglednica 11: Pfizer in GSK predpostavke o učinkovitosti cepiv.

Učinkovitost cepiv IPD	GSK	Pfizer
PCV-7	94%	94%
PHiD-CV	94%	85%
PCV-13	94%	94%

Pljučnica

Streptococcus pneumoniae je eden glavnih povzročiteljev bakterijske pljučnice. Po podatkih WHO sta meningitis in pljučnica odgovorna za 800.000 do 1 milijon smrti otrok vsako leto.¹ Po vključitvi cepiva PCV-7 v nacionalno shemo je dokumentirano zmanjšano pojavljanje pljučnice v številnih državah. Vidno je zmanjšanje vseh vrst pljučnice in ne le pnevmokokne pljučnice.²

Namen Cochranovega pregleda je bil določiti učinkovitost PCV pri zmanjšanju rentgensko diagnosticirane pljučnice v skladu z WHO smernicami. Sekundarni namen je bil določiti učinkovitost PCV proti klinični pljučnici z ali brez rentgenske potrditve.³

Vključitveni kriteriji so bili randomizirane kontrolirane raziskave, ki so primerjale PCV s placebom, ali drugim cepivom pri otrocih starih manj kot dve leti, s pljučnico kot končnim izidom. Pregled vključuje spodnje raziskave:

1. Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21(9):810–5
2. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9465):1139-46.
3. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006; 25(9):779–81
4. Klugman K, Madhi S, Huebner R, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N for the Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *New England Journal of Medicine* 2003; 349 (14):1341–8.
5. Lucero M, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simoes E, Lupisan S, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than two years of age in the Philippines: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* June 2009; 28(6):455–62.
6. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and -uninfected children. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40(10):1511–8.

Pregledna 12 prikazuje značilnosti raziskav vključenih v Cochrane pregled.

¹ Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); *The Cochrane Library* 2009; Issue 4

² Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); *The Cochrane Library* 2009; Issue 4

³ Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); *The Cochrane Library* 2009; Issue 4

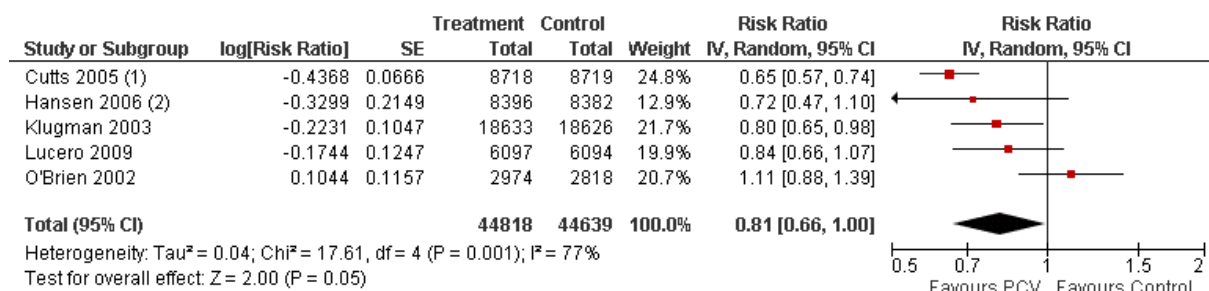
Preglednica 12: Značilnosti raziskav vključenih v Cochrane pregled

ID	Raziskava	Metode	Udeleženci	Intervencija	Izid
1	Black 2002a	RC, DB raziskava	US raziskava 37.868 zdravih otrok mlajših od dveh mesecev	7-PCV, ki vsebuje serotipe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F konjugirane na nosilni protein CRM197	Klinična pljučnica, rentgensko potrjena pljučnica
2	Cutts 2005	RC, DB raziskava	Gambijska raziskava, 17.437 otrok starih 6-51 tednov	9-PCV ki vsebuje serotipe 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 19F, 23F in 18C konjugirane na nosilni protein CRM197	Klinična pljučnica, rentgensko potrjena pljučnica, IPD, sprejem v bolnišnico, umrljivost
3	Hansen 2006	RC, DB raziskava	USA raziskava 37.868 zdravih otrok mlajših od dveh mesecev	7-PCV, ki vsebuje serotipe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F konjugirane na nosilni protein CRM197	Rentgensko potrjena pljučnica
4	Klugman 2003	RC, DB raziskava	Južno Afriška raziskava 39.836 otrok	9-PCV, ki vsebuje serotipe 1, 4, 5, 6F, 9V, 14V, 19F, 18C in 23F	IPD, rentgensko potrjena pljučnica, na antibiotike rezistentna IPD, varnost
5	Lucero 2009	RC, DB raziskava	Filipinska raziskava 12.191 otrok starih 6 tednov do 6 mesecev	11-PCV, ki vsebuje serotipe 1, 4, 5, 7F, 9V, 19F, 23F, 3, 6B, 14 in 18C konjugirane na difterija toksoid.	Rentgensko potrjena pljučnica, klinična pljučnica, IPD, varnost, imunogenost
6	Madhi 2005	RC, DB raziskava	Južno Afriška raziskava 39.836 otrok	9-PCV, ki vsebuje serotipe 1, 4, 5, 6F, 9V, 14V, 19F, 18C in 23F	Klinična pljučnica
7	O'Brien 2002	Randomizirana raziskava	US raziskava 8.091 otrok starih 6 tednov do 24 mesecev	7-PCV, ki vsebuje 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, in 23F konjugirane na nosilni protein CRM197 in 0,5 mg aluminijevega fosfata (PnCRM7)	IPD, varnost
RC: Randomizirana kontrolirana raziskava; DB: Dvojno slepa raziskava					

Razmerje tveganja in učinkovitost cepiv proti rentgensko diagnosticirani pljučnici

Podatke o rentgensko diagnosticirani pljučnici je vsebovalo 5 raziskav (Cutts, Hansen, Klugman, Lucero, O'Brien). Določeno razmerje tveganja je bilo 0,81 (95% IZ: 0,66 – 1,00), **Napaka! Vira sklicevanja ni bilo mogoče najti.** 10. Učinkovitost cepiva je bila 19% (95% IZ: 0% to 44%).

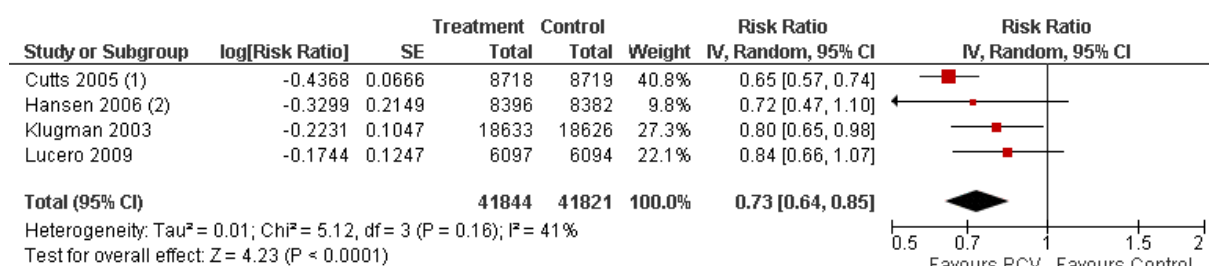
Slika 10: Graf učinkovitosti cepiv proti rentgensko določeni pljučnici



- (1) Treatment and control totals included children < 29 months of age because investigators of the Gambian trial could not provide us with
(2) Treatment and control totals are in person-years as provide by Hansen. No actual counts were available.

Heterogenost je bila prisotna. Izstopajoča raziskava je bila O'Brien's American Indian raziskava, z učinkovitostjo cepiva -11% (95% IZ: -39.3% - 11.5%). Z izključitvijo O'Brien raziskave je bilo določeno razmerje tveganja 0,73 (95% IZ: 0,64 – 0,85), (slika 11), kar pomeni 27% učinkovitost cepiva (95% IZ: 15% - 36%)¹⁹.

Slika 11: Graf učinkovitosti cepiv proti rentgensko določeni pljučnici (izključitev O'Brien raziskave).



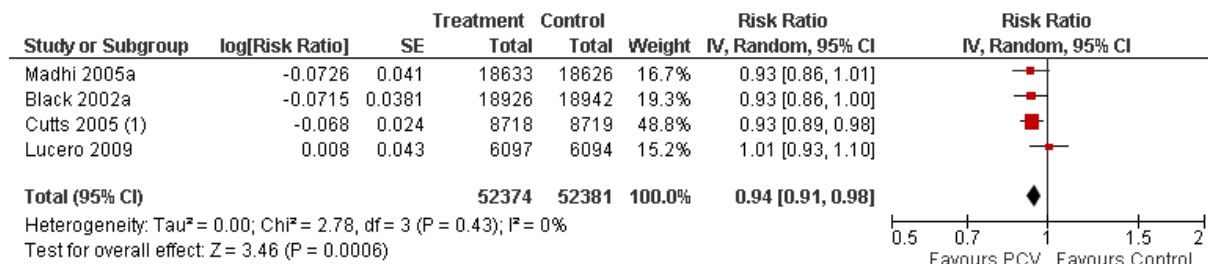
- (1) Treatment and control totals included children < 29 months of age because investigators of the Gambian trial could not provide us with
(2) Treatment and control totals are in person-years

¹⁹ Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); The Cochrane Library 2009; Issue 4

Relativno tveganje in učinkovitost cepiva proti klinični pljučnici

Štiri raziskave (Black, Cutts, Lucero, Madhi) so obravnavale klinično pljučnico. Ugotovljeno razmerje tveganja je bilo 0,94 (95% IZ: 0,91 – 0,98), slika 12. Ugotovljena učinkovitost cepiva je bila 6% (95% IZ: 2% - 9%). Statistična heterogenost ni bila prisotna²⁰.

Slika 12: Graf učinkovitosti cepiv proti klinični pljučnici



(1) Treatment and control totals included children < 29 months of age because investigators of the Gambian trial could not provide us with

Predpostavke za primerjavo modelov-pljučnica

Učinkovitost cepiv iz Cochranovega pregleda je bila pripisana PCV-7, kljub temu, da so nekatere raziskave iz Cochranovega pregleda, vsebovale druga cepiva. Uporabljena je bil 27% učinkovitost proti rentgensko diagnosticirani pljučnici (izključitev O'Brien raziskave) ter 6% učinkovitost cepiva proti klinični pljučnici.

Predpostavke o učinkovitosti PHiD-CV in PCV-13 so bile določene z upoštevanjem pokritosti serotipov. (enačba 5 in enačba 6). Pristop je omogočil konzervativno določanje učinkovitosti.

Enačba 5: Učinkovitost cepiva PHiD-CV proti pljučnici

$$E_{PHiD-CV} = E_{PCV-7} \times \frac{Coverage_PHiD-CV}{Coverage_PCV-7}$$

Enačba 6: Učinkovitost cepiva PCV-13 proti pljučnici

$$E_{PCV-13} = E_{PCV-7} \times \frac{Coverage_PCV-13}{Coverage_PCV-7}$$

²⁰ Lucero MG, Dulaliva VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age (Review); The Cochrane Library 2009; Issue 4

V pokritost cepiva za pljučnico je všteta tudi navzkrižna zaščita proti serotipu 6A za cepivi PCV-7 ter PHiD-CV, glej preglednico 52.

V občutljivostni analizi smo upoštevali spodnjo in zgornjo mejo 95% intervala zaupanja iz Cochrane-ovega pregleda. V občutljivostni analizi 3 (SA3), pri izračunu pokritosti nismo upoštevali navzkrižne zaščite proti serotipu 6A. Preglednica 13 prikazuje predpostavke za primerjavo modelov.

Preglednica 13: Predpostavke za primerjavo modelov-učinkovitost proti pljučnici

Učinkovitost cepiva-pljučnica		Osnovna analiza	Občutljivostna analiza		
Okrajšava		BC	SA1	SA2	SA3
PCV-7	bolnišnično obravnavana	27%	15%	36%	27%
	ambulantno obravnavana	6%	2%	9%	6%
PHiD-CV	bolnišnično obravnavana	30%	17%	40%	30%
	ambulantno obravnavana	7%	2%	10%	7%
PCV-13	bolnišnično obravnavana	34%	19%	45%	34%
	ambulantno obravnavana	7%	2%	11%	8%

Legend:
 BC: Osnovna analiza, učinkovitost iz pregleda Cochrane, z upoštevanjem navzkrižne zaščite proti 6A
 SA1: Občutljivostna analiza, spodnja meja 95% IZ iz Cochrane
 SA2: Občutljivostna analiza, zgornja meja 95% IZ iz Cochrane
 SA3: Občutljivostna analiza, brez upoštevanja navzkrižne zaščite proti serotipu 6A

Pfizer in GSK predpostavke-učinkovitost cepiv proti pljučnici

Pfizer predpostavke o učinkovitosti PCV-7 proti hospitalizirani pljučnici temeljijo na utežnem povprečju iz Ray²¹ (0.06) in Grijalva²² (0.39). Tako utežno povprečje je 26%. Predpostavke o učinkovitosti PCV-7 o učinkovitosti cepiv proti ambulantni pljučnici temeljijo na vrednostih, ki sta jih poročala²³ (0.06) in Grijalva²⁴ (0.31) in je 6%. Pfizerjeva predpostavka o učinkovitosti PCV-

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;25:494-501

²² Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179-86

²³ 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;25:494-501

13 je izračunana iz učinkovitosti PCV-7 in upošteva pokritost serotipov PCV-7 in PCV-13 (hospitalizirana 29% in ambulantna 7%). Pfizerjeva predpostavka o učinkovitosti PHiD-CV je določena kot učinkovitost za PCV-13, ampak upošteva še zmanjšanje učinkovitosti za faktor 0,85 (za bolnišnično pljučnico) in 0,80 (za ambulantno pljučnico) zaradi zmanjšanje imunogenosti cepiva PHiD-CV (bolnišnična = 22% in ambulantna = 5%).

GSK predpostavke o učinkovitosti cepiv proti pljučnici, so da je PHiD-CV enako učinkovito kot PCV-7.

Preglednica 14 prikazuje Pfizer in GSK predpostavke o učinkovitosti cepiv proti pljučnici.

Preglednica 14: Pfizer in GSK predpostavke o učinkovitosti cepiv proti pljučnici

Učinkovitost cepiv proti pljučnici		GSK	Pfizer
PCV-7	bolnišnično obravnavana	26%	26%
	ambulantno obravnavana	6%	6%
PHiD-CV	bolnišnično obravnavana	26%	22%
	ambulantno obravnavana	6%	5%
PCV-13	bolnišnično obravnavana	26%	29%
	ambulantno obravnavana	6%	7%

²⁴ Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118:865-73

Akutno vnetje srednjega ušesa (akutni otitis media, AOM)

Na osnovi Cochranovega registra kontroliranih kliničnih raziskav je bilo v letu 2009 narejeno Cochranovo pregledno poročilo. Cilj tega poročila je bil ovrednotiti učinek pnevmokoknih cepiv pri preprečevanju akutnega vnetja srednjega ušesa (AOM) in sicer pri otrocih do starosti 12 let²⁵. V pregled so vključili le randomizirane kontrolirane klinične raziskave pri otrocih starih do 12 let, ki so bili spremljani vsaj 6 mesecev po zadnjem cepljenju. Zbranih je bilo 7 raziskav, ki so zajemale 46,885 otrok. Te raziskave so:

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;**19**(3):187–95

Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;**22**:10–6
2. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2001;**20**(10): 951–8
3. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a Pneumococcal Conjugate Vaccine against Acute Otitis Media. *New England Journal of Medicine* 2001;**344**(6): 403–9
4. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clinical Infectious Diseases* 2003;**37**(9):1155–64
5. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;**367**(9512): 740–8
6. Van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vanechoutte M, Claeys G, Veenhoven RH, Rijkers GT, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative?. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006;**70**(2):275–85
7. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;**361**(9376):2189–95

Preglednica 15 prikazuje značilnosti 7 raziskav vključenih v Cochranov pregled²⁶.

²⁵ Jansen AGSC, Hank E, Veenhoven RH, Damoiseaux RAMJ, Schilder AGM, Sanders EAM: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media (Review); Cochrane Library 2009, Issue 2

²⁶ Jansen AGSC, Hank E, Veenhoven RH, Damoiseaux RAMJ, Schilder AGM, Sanders EAM: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media (Review); Cochrane Library 2009, Issue 2

Preglednica 15: Značilnosti raziskav vključenih v Cochranov pregled za akutni otitis media.

Št.	Raziskava	Metode	Udeleženci	Intervencije	Izidi
1	Black 2000 (Razširitev te raziskave je Firemanova raziskava)	RC, DB	ZDA, 37.868 novorojenčkov starih 2 meseca	7-PCV, ki vsebuje serotipe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F in je konjugiran na protein CRM197	Ponavljajoče epizode / obiski zaradi otitis media so bili pridobljeni iz računalniško vodene podatkovne baze, v kateri so bili vpisani vsi obiski zabeleženi s stani zdravnika. /sekundarni izidi/
2	Dragan 2001	RC, DB trial	Izrael, 264 otrok starih 12- do 35-mesecev	7-PCV, ki vsebuje serotipe 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F ter je konjugiran na protein CRM197	Epizode otitis media, poročane s strani staršev /sekundarni izidi/
3	Eskola 2001	RC, DB	Finska, 1.662 novorojenčkov starih 2 meseca	7-PCV, ki vsebuje serotipe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F in je konjugiran na protein CRM197	Ponavljajoče epizode AOM + AOM zaradi S. pneumoniae + AOM zaradi pnevmokoknih serotipov, ki niso vključeni v cepivu Diagnoza AOM z otoskopijo (prisotnost nenormalne timpatične membrane glede na barvo, pozicijo, nakazujoč na razlitje tekočine srednjega ušesa) ter eden od naslednjih simptomov ali znakov akutne okužbe (vročina, bolečine v ušesu, motečnost, driska, bruhanje, ostali simptomi respiratorne infekcije)
4	Kilpi 2003	RC, DB	Finska, 1.662 novorojenčkov starih 2 meseca	7-PCV, ki vsebuje serotipe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F in je konjugiran na membranski proteinski kompleks <i>N. meningitidis</i> serotipa B 22% otrok je ki bi morali dobiti 7-PCV so dobili 23-valentno pnevmokokno cepivo	Ponavljajoče epizode AOM + AOM zaradi S. pneumoniae + AOM zaradi pnevmokoknih serotipov, ki niso vključeni v cepivu Diagnoza AOM z otoskopijo (prisotnost nenormalne timpatične membrane glede na barvo, pozicijo, nakazujoč na razlitje tekočine srednjega ušesa) ter eden od naslednjih simptomov ali znakov akutne okužbe (vročina, bolečine v ušesu, draženje, driska, bruhanje, ostali simptomi respiratorne infekcije)

5	Prymula 2006	RC, DB	Česka&Slovaška, 4.968 novorojenčkov starih od 6 tednov do 5 mesecev	11-PCV , ki vsebuje serotipe 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F in 23F ter je konjugiran na protein D (lipoprotein <i>H. Influenzae</i>)	Ponavljajoče epizode AOM + AOM zaradi <i>S. pneumoniae</i> + AOM zaradi pnevmokoknih serotipov, ki niso vključeni v cepivu Diagnoza AOM glede na izgled timpatične membrane (rdečica, nabreklost, majhen odsev luči) ali prisotnost razlitja tekočine srednjega ušesa. Prisotnost vsaj dveh dodatnih simptomov: bolečine v ušesu, izguba sluha, vročina, letargija, draženje, anoreksija, bruhanje ali driska (ti simptomi so se pojavi v zadnjih dveh tednih pred diagnozo)
6	Van Kempen 2006	RC, DB	Belgija, 74 otrok starih od 1 do 7 leta z vsaj dvema AOM epizodama v letu pred raziskavo	7-PCV, ki vsebuje serotipe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F in je konjugiran na protein CRM197 nato so dobili 23- valentno pnevmokokno cepivo	Diagnoza AOM je temeljila glede na prisotnost nenormalne timpatične membrane pri otoskopiji (rdeča, nesvetleča, nabrekla) ter vsaj eden od teh znakov: akutna bolečina v ušesu, draženja, vročina večja od 38,5°C rektalno drugače 38,0°C
7	Veenhoven 2003	RC, DB	Nizozemska, 383 otrok starih od 1 do 7 leta z vsaj dvema AOM epizodama v letu pred raziskavo	7-PCV, ki vsebuje serotipe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F in je konjugiran na protein CRM197	Ponavljajoče epizode AOM + AOM zaradi <i>S. pneumoniae</i> + AOM zaradi pnevmokoknih serotipov, ki niso vključeni v cepivu Diagnoza AOM je temeljila glede na prisotnost nenormalne timpatične membrane pri otoskopiji (rdeča, nesvetleča, nabrekla) ter vsaj eden od teh znakov: akutna bolečina v ušesu, draženja, vročina večja od 38,5°C rektalno drugače 38,0°C
RC: randomizirana kontrolirana raziskava; DB: dvojno slepa raziskava; ZDA: združene države amerike;					

Zgoraj navedene raziskave so heterogene v smislu populacije, ki so zajete v raziskavo, zato metaanaliza oz. primerjava izidov teh raziskav ni bila mogoča¹.

Po podatkih iz Cochranovega pregleda, je bilo pnevmokokno cepivo aplicirano novorojenčkom v 4 raziskavah (Black 2000/Fireman 2003; Eskola 2001; Kilpi 2003; Prymula 2006), medtem ko so v 3 raziskavah bili vključeni starejši otroci (Dagan 2001, Van Kempen 2006; Veenhoven 2003). V raziskavah NCKP (Black/Fireman) in FinOM (Eskola), v katerih so preizkušali učinkovitost 7-valentnega pneumokoknega cepiva vezanega na nosilni protein CRM197(CRM197-PCV-7), so ugotovili, da je relativno zmanjšanje tveganja za celokupni AOM enako 7% (NCKP²) oz. 6% (FinOM³). Podatka se nanašata na analizo po protokolu. Po drugi strani pa 7-valentno pneumokokno cepivo vezano na membranski protein iz *Neisseria meningitidis* serogroup B (OMPC-PCV-7) ni izkazalo učinka na celokupni AOM (Kilpi⁴).

Učinkovitost za AOM 11-valentnega pneumokoknega cepiva vezanega na protein D (PCV-11) so preizkušali v POET raziskavi (Prymula)⁵. Ugotovili so 33.6% relativno zmanjšanje tveganja za celokupni AOM (analiza po protokolu). Ta učinek je precej večji v primerjavi z vrednostjo 6% oz. 7%, ki je bil ugotovljen za cepivo CRM197-PCV-7. Del razlage za povečano učinkovitost je mogoče pripisati dodatnim 4 pnevmokoknim serotipom, morda pa je k temu pripomogla tudi konjugacija na D protein. Namreč, protein D so povezali z učinkovitostjo na AOM povzročenege z *H. influenzae*. Konkretno, v raziskavi POET so ugotovili, da je uporaba PCV-11

¹ Jansen AGSC, Hank E, Veenhoven RH, Damoiseaux RAMJ, Schilder AGM, Sanders EAM: Pneumococcal conjugative vaccines for preventing otitis media (Review); Cochrane Library 2009, Issue 2

² Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22:10–6

³ 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

⁴ Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide- meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37(9):1155–64

⁵ Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. 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

zmanjšala relativno tveganje za pojav AOM povzročena z netipabilnim *H. influenzae* za 35,3% (95% CI: 2% to 57%).

V raziskavi POET¹ so bili otroci, pri katerih so pediatri ugotovili pojav AOM; naknadno pregledani s strani otorinolaringologa z namenom potrditve diagnoze in odvzemom vzorca tekočine srednjega ušesa. Nasprotno pa so v raziskavi FinOM² vzorec tekočine srednjega ušesa zbrali že ob prvem obisku. Glede na mnenje podano v Cochranovem pregledu je lahko ta razlika v načrtu obeh raziskav razlog za veliko razliko v incidencah AOM pri omenjenih raziskavah. Celokupna incidenca za AOM pri kontrolni skupini je bila pri FinOM raziskavi 1,24 epizode na otroka na leto, medtem ko je pri raziskavi POET ta incidenca bila kar 10x manjša in sicer je znašala 0,125 epizode na otroka na leto. Morda so v raziskavi POET zajeli hujše oblike AOM, kar bi pomenilo, da se ugotovljena učinkovitost cepiva navezuje na bolj resne primere³. Preglednica 16 prikazuje učinek pnevmokoknih cepiv na celokupni AOM in na AOM povzročen s pneumokoki.

Učinek PCV-7 na AOM povzročena s pneumokoki je bil podoben v raziskavah FinOM (57%) ter POET (57,6%).

³ Jansen AGSC, Hank E, Veenhoven RH, Damoiseaux RAMJ, Schilder AGM, Sanders EAM: Pneumococcal conjugative vaccines for preventing otitis media (Review); Cochrane Library 2009, Issue 2

Preglednica 16: Učinek pneumokoknih cepiv na celokupni AOM in na AOM povzročen s pneumokoki. Podano je relativno zmanjšanje tveganja (95% interval zaupanja).¹

Raziskava	Učinek cepiva na AOM	Učinek cepiva na AOM povzročenega s pneumokoki.	
		Serotipi v cepivu	Serotipi, ki niso v cepivu
Black 2000 (Fireman)	7% (4% to 9%)	67%, $P = 0,077$	/
Dragan 2001	17% (-2% to 33%)	/	/
Eskola 2001	6% (-4% to 16%)	57% (44% to 67%)	CR: 51% (27% to 67%) O: -33% (-80% to 1%)
Kilpi 2003	-1% (-12% to 10%)	56% (44% to 66%)	CR: -5% (-47% to 25%) O: -27% (-70% to 6%)
Prymula 2006	34% (21% to 44%)	58% (41% to 69%)	CR: 66% (22% to 85%) O: 9% (-64% to 49%)
Van Kempen 2006	-16% (-9% to 31%)	/	/
Veenhoven 2003	-29% (-62% to -2%)	52%, $P = 0,21$	21%, $P = 0,44$
CR: navzkrižna reaktivnost; O:ostali			

Predpostavke za primerjavo modelov – učinkovitost za akutni otitis media

Celokupna učinkovitost pneumokoknih cepiv za AOM je bila izračunana kot produkt učinkovitosti cepiva za AOM povzročenega na različnimi povzročitelji in deležen teh povzročiteljev pridobljenih iz epidemioloških podatkov. Podoben pristop so uporabili tudi drugi avtorji, npr. Talbird SE in ostali.² V osnovnem modelu so bile ocene učinkovitosti PCV-7, PHiD-CV in PCV-13 za celokupni AOM izračunane na podlagi enačb 7, 8 in 9. Pri tem smo upoštevali:

- Učinkovitost proti pneumokoknim serotipom vključenih v cepivu ($E_{sp_{vac_ser}}$),
- Učinkovitost proti pneumokoknim serotipom, ki niso vključeni v cepivo ($E_{sp_{NON-vacc_ser}}$),
- Učinkovitost proti netipabilni *H. influenzae* (E_{NTHI}),
- Učinkovitost proti ostalim povzročiteljem (E_{ostali}),

¹ Jansen AGSC, Hank E, Veenhoven RH, Damoiseaux RAMJ, Schilder AGM, Sanders EAM: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media (Review); Cochrane Library 2009, Issue 2

² Talbird SE, Ismaila AS, Taylor TN. A steady-state, population-based model to estimate the direct and indirect effects of pneumococcal vaccines. Vaccine 28S (2010) G3-G13.

- Pokritost pneumokoknih serotipov za posamezno cepivo ($Cvrg_{PCV-7}$, $Cvrg_{PHiD-CV}$, $Cvrg_{PCV-13}$),
- Delež patogenov, ki povzročajo AOM, ki je bil izračunan iz kontrolne skupine v raziskavi FinOM (P_{sp} za *S. pneumoniae*, P_{Hi} za *H. influenzae*, P_{ostali} za ostale patogene).

Enačba 7: Ocena učinkovitosti za PCV-7 za celokupni AOM.

$$E_{PCV-7}^{AOM} = Esp_{vac_ser} * Cvrg_{PCV-7} * P_{sp} + Esp_{NON_vac_ser} * (1 - Cvrg_{PCV-7}) * P_{sp} + E_{NTHi} * P_{Hi} + E_{ostali} * P_{ostali}$$

Enačba 8: Ocena učinkovitosti za PHiD-CV za celokupni AOM.

$$E_{PHiD-CV}^{AOM} = Esp_{vac_ser} * Cvrg_{PHiD-CV} * P_{sp} + Esp_{NON_vac_ser} * (1 - Cvrg_{PHiD-CV}) * P_{sp} + E_{NTHi} * P_{Hi} + E_{ostali} * P_{ostali}$$

Enačba 9: Ocena učinkovitosti za PCV-13 za celokupni AOM.

$$E_{PCV-13}^{AOM} = Esp_{vac_ser} * Cvrg_{PCV-13} * P_{sp} + Esp_{NON_vac_ser} * (1 - Cvrg_{PCV-13}) * P_{sp} + E_{NTHi} * P_{Hi} + E_{ostali} * P_{ostali}$$

V raziskavi FinOM je bil učinek cepiva PCV-7 na AOM povzročena s pneumokoki 57%. Ta ocena je bila vzeta tudi pri računanju za PHiD-CV and PCV-13. Učinkovitost proti netipabilnim *H. influenzae* (NTHi) za PHiD-CV je bila v raziskavi POET ocenjena na 35,5%¹, medtem ko je bila v raziskavi FinOM učinkovitost za PCV-7 proti NTHi ocenjena na -11% or 10.9%. Enaka ocena za učinkovitost proti NTHi je bila uporabljena pri izračunu celokupne učinkovitosti za AOM za PCV-13.

Ocena porazdelitve patogenov, ki povzročajo AOM, je bila pridobljena iz kontrolne skupine pri raziskavi FinOM². Porazdelitve patogenov so prikazane v poglavju Epidemiološki podatki. V osnovnem modelu, je bilo predpostavljeno, da so vse AOM epizode, ki so bile povzročene s *H. Influenzae* bile pripisane netipabilnim *H. Influenzae*, saj je ta sev glavni povzročitelj AOM povzročena s *H. Influenzae* (Murphy in sod.)³. Podobno so ugotovili tudi v raziskavi POET,

¹ Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. 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

² 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

³ Murphy TF, Bakaletz LO, Smeesters PR. Microbial interactions in the respiratory tract. Pediatr Infect Dis J. 2009 Oct;28(10 Suppl):S121-6.

kjer je le 5 od 68 AOM epizod bilo povzročenih s sevi *H. Influenzae*, ki niso netipabilni tipi¹. Zato je bila pri izračunu učinkovitosti cepiv za AOM učinkovitost proti netipabilnim *H. influenzae* (E_{NTHi}) zmnožena z deležem vseh sevov *H. Influenzae*, ki povzročajo AOM (P_{Hi}).

Pokritost pnevmokoknih serotipov, ki so bili uporabljeni pri izračunu učinkovitosti cepiv za AOM je prikazana v preglednici 62². Navzkrižna reaktivnost serotipa 6A je bila upoštevana v pokritost pnevmokoknih cepiv in sicer za PCV-7 in PHiD-CV.

V raziskavi FinOM so ugotovili, da je uporaba PCV-7 za 33% povečala incidenca AOM povzročena s pnevmokoknimi serotipi, ki v cepivu PCV-7 niso vključeni. Pri tem je potrebno poudariti, da 33% porast AOM epizod, ne zajema tistih serotipov, za katere so avtorji predpostavili navzkrižno reaktivnost; ti serotipi so: 6A, 9N, 18B, 19A, and 23A. V osnovnem modelu je bila navzkrižna reaktivnost predpostavljena samo za 6A serotip, zato je ocena -33% za učinkovitost pnevmokoknih cepiv proti pnevmokoknim serotipom, ki niso zajeti v cepivu, ($E_{\text{spNON-vacc-ser}}$) neprimerna. Nov izračun učinkovitosti pnevmokoknih cepiv proti pnevmokoknim serotipom, ki niso vključena v cepivo, temelji na podatkih raziskave FinOM in sicer je izračunan kot 1- relativno tveganje (enačba 10). Število epizod pri pnevmokoknih serotipih, ki niso zajeti v cepivo, je izračunano kot vsota vseh epizod povzročenih z ostalimi pnevmokoknimi serotipi in serotipi 9N, 18B, 19A in 23A (tabela 2 v Eskola et al. – raziskava FinOM).

Enačba 10: Izračun učinkovitosti proti pneumokoknim serotipom, ki niso vključeni v cepivo.

$$E_{\text{spNON-vacc-ser}} = 1 - \frac{\frac{\text{Število_epizod}_{\text{PCV_skupina}}^{\text{non_vaccine_serotypes}}}{\text{Število_otrok}_{\text{PCV_skupina}}}}{\frac{\text{Število_epizod}_{\text{kontrolna_skupina}}^{\text{non_vaccine_serotypes}}}{\text{Število_otrok}_{\text{kontrolna_skupina}}}} = 1 - \frac{147/786}{134/794} = -10.8\%$$

Učinkovitost proti ostalim patogenom je bila izračunana na podoben način (enačba 11). V tem primeru, je število epizod AOM, povzročenih z drugimi patogeni, bilo izračunano kot razlika

¹ Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. 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

² Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R et al: Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21: 1008-16

med številom vseh pozitivnih kultur in številom epizod AOM povzročenih s *S. pneumoniae* and *H. Influenzae* (preglednica 2 v Eskola et al. – raziskava FinOM).

Enačba 11: Izračun učinkovitosti proti ostalim povzročiteljem.

$$E_{\text{ostali_patogeni}} = 1 - \frac{\frac{\text{Število_epizod}_{\text{ostali_patogeni}}^{\text{PCV_skupina}}}{\text{Število_otrok}^{\text{PCV_skupina}}}}{\frac{\text{Število_epizod}_{\text{ostali_patogeni}}^{\text{kontrolna_skupina}}}{\text{Število_otrok}^{\text{kontrolna_skupina}}}} = 1 - \frac{591/786}{566/794} = -5.5\%$$

Preglednica 17 prikazuje učinkovitost cepiv za AOM, ki so bile uporabljene za primerjavo modelov. V ta namen je bilo izvedenih 5 občutljivostnih analiz: upoštevanje modela, ki je predstavljen v Talbird et al, izključitev nadomeščanja pnevmokoknih serotipov in ostalih patogenov, izključitev navzkrižne reaktivnosti za serotip 6A, izključitev navzkrižne reaktivnosti za 6A skupaj z izključitvijo učinkovitosti proti NTHi, ter izključitev kakršnekoli učinkovitosti za AOM.

Preglednica 17: Učinkovitost cepiv za AOM - primerjava modelov

Učinkovitost cepiva		Osnovni model	Občutljivostna analiza				
		BC	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
PCV-7	Učinkovitost proti S. pn. serotipom v cepivu	57%	57%	57%	57%	57%	-
	Učinkovitost proti S. pn. serotipom, ki niso v cepivu	-10,8%	-33%	0%	-10,8%	-10,8%	-
	Učinkovitost proti NTHi	-10,9%	-11%	0%	-10,9%	-10,9%	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5%	-	0%	-5,5%	-5,5%	-
	Zmanjšanje celokupne incidence AOM	6,4%	6,7%	12,5%	5,3%	5,3%	0%
PHiD-CV	Učinkovitost proti S. pn. serotipom v cepivu	57%	57%	57%	57%	57%	-
	Učinkovitost proti S. pn. serotipom, ki niso v cepivu	-10,8%	-33%	0%	-10,8%	-10,8%	-
	Učinkovitost proti NTHi	35,3%	35,3%	35,3%	35,3%	-10,9%	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5%	-	0%	-5,5%	-5,5%	-
	Zmanjšanje celokupne incidence AOM	17,6%	22,9%	21,1%	16,5%	6,1%	0%
PCV-13	Učinkovitost proti S. pn. serotipom v cepivu	57%	57%	57%	57%	57%	-
	Učinkovitost proti S. pn. serotipom, ki niso v cepivu	-10,8%	-33%	0%	-10,8%	-10,8%	-
	Učinkovitost proti NTHi	-10,9%	-11%	0%	-10,9%	-10,9%	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5%	-	0%	-5,5%	-5,5%	-
	Zmanjšanje celokupne incidence AOM	9,8%	11,2%	15,3%	9,8%	9,8%	0%

Legenda:
 BC: Osnovni model, ki temelji na raziskavi FinOM in enačbah 7,8,9.
 SA1: Občutljivostna analiza, ki temelji na modelu opisanem v Talbird et al¹. Ocena relativnega zmanjšanja tveganja za celokupni AOM za cepivi PCV-7 in PHiD-CV sta vzeti neposredno iz članka Talbird et al., medtem ko je bila ocena celokupne učinkovitosti za AOM za cepivo PVC-13 izračunana na podlagi pristopa opisanega v omenjenem članku.
 SA2: Občutljivostna analiza, v kateri ni bilo upoštevano nadomeščanje pnevmokoknih serotipov in patogenov.
 SA3: Občutljivostna analiza, v kateri ni bila upoštevana navzkrižna reaktivnost za serotip 6A.
 SA4: Občutljivostna analiza, v kateri ni bila upoštevana navzkrižna reaktivnost za serotip 6A in učinkovitost proti NTHi.
 SA5: Občutljivostna analiza, v kateri je bila izničena učinkovitost cepiv za AOM.

S. pn. *Streptococcus Pneumoniae*, NTHi netipabilen *Haemophilus influenza*

¹ Talbird SE, Ismaila AS, Taylor TN. A steady-state, population-based model to estimate the direct and indirect effects of pneumococcal vaccines. Vaccine 28S (2010) G3-G13.

Predpostavke za primerjavo modelov- učinkovitost pri miringotomiji

Ocena učinkovitosti pri miringotomiji je v osnovnem modelu bila enaka oceni učinkovitosti za AOM. Predpostavljeno je bilo namreč, da je število primerov miringotomije sorazmerno številu primerov AOM. Potemtakem je zmanjšanje števila primerov miringotomije odvisno samo od zmanjšanja AOM epizod (npr. če se število AOM primerov zmanjša za 10% se tudi število AOM primerov zmanjša za 10%).

Po drugi strani je Black et al¹ poročal, da je zmanjšanje števila primerov miringotomije enako 20,1%, medtem ko je zmanjšanje AOM epizod bilo samo 7%. Na podatkih iz te raziskave, bi lahko zaključili, da je PCV-7 približno 3x bolj učinkovito pri preprečevanju postopkov miringotomije kot za primerov AOM. Ta ugotovitev je bila upoštevana v občutljivosti analizi za učinkovitost cepiva za miringotomijo, kjer se je pri vseh cepivih njihova učinkovitost za AOM pomnožila z faktorjem 20,1/7,0. Izračuni so prikazani v preglednici 18.

Preglednica 18: Prepostavke za primerjavo modelov- učinkovitost miringotomija

Učinkovitost cepiva za miringotomijo	Osnovni model	Občutljivostna analiza
Cepivo		
PCV-7	6,4%	18,4%
PHiD-CV	17,6%	50,5%
PCV-13	9,8%	28,1%
Legend:		
Občutljivostna analiza glede na oceno povečane učinkovitosti za miringotomijo (faktor 20,1/7,0) (Black et al.)		
‡ uporabljen samo za GSK model zaradi omejitev Pfizerjevega modela		

Pfizer in GSK predpostavke- učinkovitost za akutni otitis media

Pfizer je podal zmanjšanje v celokupni incidenci AOM, medtem ko je GSK podal učinkovitost proti serotipom *S. pneumoniae*, ki so zajeti v cepivu.

¹ Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000; 19(3):187–95.

Pfizerjeva ocena se nanaša na oceno, ki je podana v Black¹ et al., kjer so ugotovili, da je celokupno zmanjšanje srednje blage oblike otitis media enako 7%. Na podlagi te ocene in enačbe 12 so izračunali oceno za PCV-13, ki je enaka 10,5%.

Enačba 12: Ocena učinkovitost PCV-13 za celokupni AOM.

$$E_{PCV-13} = E_{PCV-7} * \frac{\text{Pokritost_serotipov_PCV-13}}{\text{Pokritost_serotipov_PCV-7}}$$

Tudi za cepivo PHiD-CV je učinkovitost za celokupni AOM temeljila na oceni iz PCV-7. Ker pnevmokokni serotipi 1, 5 in 7F niso pogosti povzročitelji AOM, se učinkovitost PHiD-CV iz tega naslova ni nič povečala. Učinkovitost PCV-7 je bila pomnožena z diskontnim faktorjem (0,75), saj so tako lahko upoštevali zmanjšano imunogenost (5.3%).

Pfizerjeva ocena za PHiD-CV tudi upošteva enak učinek proti NTHi kot je bila ugotovljena za 11-valentno cepivo v raziskavi POET. Učinkovitost PHiD-CV proti NTHi je manjša za 4% inkrementni vpliv (12.6% primerov * 35% relativno zmanjšanje).

Predpostavke GSK za PHiD-CV temeljijo na oceni 33,6% za celokupno zmanjšanje AOM epizod pri čemer je zmanjšanje epizod za pnevmokokne serotipe vključene v cepivu enako 57,6%². Poleg tega tudi predpostavljajo enak učinek proti NTHi kot je bil ugotovljen za 11-valentno cepivo v raziskavi POET³.

Preglednica 19 prikazuje GSK-jeve and Pfizerjeve predpostavke o učinkovitosti cepiv za AOM.

¹ Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22:10–6

² Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. 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

³ Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. 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

Preglednica 19: Predpostavke Pfizerja in GSK-ja za akutni otitis media.

Vaccine efficacy AOM		GSK	Pfizer
PCV-7	Zmanjšanje celokupne incidence za AOM	7%*	7%
PHiD-CV	Zmanjšanje celokupne incidence za AOM	33,6%	5,3%
PCV-13	Zmanjšanje celokupne incidence za AOM	10,5%*	10,5%

* Ocena po Pfizerju, saj GSK ni posebej podal ocene ta PCV-7 in PCV-13.

GSK je želel dodatno analizo, ki naj bi izhajala iz ocen učinkovitosti cepiv kot so bile postavljene v osnovnem modelu, pri čemer naj bi se upoštevalo 33,6% učinkovitost cepiva PhiD-CV za celokupni AOM. Ker ocen za učinkovitost ostalih dveh cepiv (PCV-7, PCV-13) za celokupni AOM niso bile podane, smo to učinkovitost ocenili z ekstrapolacijo iz učinkovitosti za AOM iz osnovnega modela napram vrednosti 33,6%: učinkovitost cepiva PCV-7 v osnovnem modelu je 6,4%, ekstrapolirana učinkovitost je $6,4 \cdot 33,6 / 17,6$, kar znaša 8,3%; učinkovitost cepiva PCV-13 v osnovnem modelu je 9,8%, ekstrapolirana učinkovitost je $9,8 \cdot 33,6 / 17,6$, kar znaša 18,7%. Omenjena analiza je označena kot analiza GSK scenarija 1 (GSK-SC1).

Navzkrižna zaščita

Iz Park in Eskola raziskave, je razvidno, da serotip 6B, ki ga vsebuje cepivo PCV-7 nudi visoko stopnjo navzkrižne-zaščite za 6A (IPD¹ in AOM²). Iz raziskave Prymula, ki je vključevala PCV-11 je razvidna navzkrižna zaščita proti 6A AOM³. Whitney in sod. so poročali o 75% učinkovitosti proti 6A. Dokument WHO poroča: »In the era before vaccination, the serotypes included in this vaccine represented approximately 86% of paediatric invasive strains of *S. pneumoniae* in the United States. Serotype 6A, which is not included in PCV-7, is closely related to vaccine serotype 6B. Serotype 6B provides partial protection against infections caused by 6A, thereby adding to the antigenic coverage of the vaccine.«

Whitney in kol. poročajo, da cepivo ni izkazovalo zaščite proti boleznim, ki jih povzroča serotip 19A, kljub temu da je serotip 19A, strukturno podoben serotipu 19F⁴. Hausdorff in sod⁵ so pregledali prospektivne in retrospektivne klinične raziskave s cepivi, ki so vsebovala 19F. V vseh analizah, v katerih je bilo 5 ali več primerov bolezni z 19 A je bila vrednost anti-19A 13% do 67%. Vrednost ni bila statistično signifikantna.

¹ Park SY, Moore MR, Bruden DL et al: Impact of conjugate vaccine on transmission of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* among Alaskan children. *Pediatr Infect Dis J* 2008, 27(4): 335-340

² Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media; *N Engl J Med* 2001, 344(6): 403-409.

³ Prymula R, Peeters P., et al: Pneumococcal capsular polysaccharides coconjugated 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, 367(9512): 740-748

⁴ Whitney CG, Pilshvili T, Farley MM, William S, Craig AS et al: Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study; *Lancet* 2006; 368: 1495-502

⁵ Hausdorff WP, Hoet B, Schuerman L: Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A?; *BMC Pediatrics* 2010, 10:4

Predpostavke za primerjavo modelov - navzkrižna zaščita

V osnovnem modelu smo privzeli navzkrižno zaščito proti serotipu 6A. Z upoštevanjem distribucije serotipov, ki povzročajo IPD v Sloveniji (otroci mlajši od 5 let) ter učinkovitostjo za posamezen serotip iz raziskave Whitney smo izračunali utežno učinkovitost za serotipe vključene v cepivu (Preglednica 20).

Preglednica 20: Učinkovitost cepiv proti IPD iz Whitney-a

Serotip	Učinkovitost (Whitney)	IPD distribucija (starostna skupina 0<5)	Učinkovitost*IPD distribucija
4	0,93	0,0237	0,02
6B	0,94	0,0947	0,09
9V	1	0,0651	0,07
14	0,94	0,3550	0,33
18C	0,97	0,0651	0,06
19F	0,87	0,0473	0,04
23F	0,98	0,0769	0,08
Vsota		0,7278	0,690

Utežna učinkovitost za posamezen serotip je bila izračunana s pomočjo enačbe 13. Dobljen rezultat je bil 94,7%.

Enačba 13: Utežna učinkovitost serotipov iz Whitney

$$VE(Whitney) = \frac{\sum (vaccine\ efficacy * IPD_distribution)}{\sum IPD_distribution}$$

Učinkovitost za serotip 6A za primerjavo modelov je 64%. (enačba 14).

Enačba 14: Učinkovitost za serotip 6A.

$$E(6A) = \frac{VE(Cochrane) \times VE(6A_Whitney)}{VE(Whitney)}$$

V občutljivostni analizi smo predpostavili navzkrižno zaščito za serotipa 6A in 19A (Whitney et al data¹). V občutljivostni analizi SA4, smo predpostavili, da ni navzkrižne zaščite proti 6A in 19A. In the sensitivity analysis SA4 no cross-protection was assumed. Predpostavke za primerjavo modelov so prikazane v preglednici 21.

Preglednica 21: Predpostavke za primerjavo modelov- navzkrižna zaščita.

Učinkovitost cepiv – navzkrižna zaščita		Osnovni model	Občutljivostne analize			
Okrajšava		BC	SA1	SA2	SA3	SA4
PCV-7	6A	64%	76%	39%	90%	-
	19A	-	26%	-45%	62%	-
PHiD-CV	6A	64%	76%	39%	90%	-
	19A	-	26%	-45%	62%	-
PCV-13	6A	-	-	-	-	-
	19A	-	-	-	-	-

Legenda:
 BC: Osnovni model: navzkrižna zaščita proti 6A
 SA1: Občutljivostna analiza – Whitney
 SA2: Občutljivostna analiza – spodnja meja 95% intervala zaupanja
 SA3: Občutljivostna analiza – zgornja meja 95% intervala zaupanja
 SA4: Občutljivostna analiza brez navzkrižne zaščite

Pfizer in GSK predpostavke-navzkrižna zaščita

GSK predpostavlja, da serotip 6B v cepivu PCV-7 nudi navzkrižno zaščito proti 6A-AOM in 6A-IPD boleznim. Ugotovljeno je bilo tudi, da so bili otroci cepljeni z 19F tetanus toksoidom zaščiteni proti 19A in 19F². Uporabili smo podatke iz Whitney in sod. (SA1 in preglednici 21).

Pfizer, zaradi pomanjkljivih podatkov o navzkrižni zaščiti predpostavlja, da ni navzkrižne zaščite. Navzkrižna zaščita cepiva PHiD-CV proti 19A je malo verjetna glede na podatke o cepivu PCV-7. Kljub temu, da ima PHiD-CV aktivnost proti 19A, je le ta le malenkost večja od cepiva PCV-

¹ Whitney CG, Pilshvili T, Farley MM, William S, Craig AS et al: Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study; Lancet 2006; 368: 1495-502

² Hausdorff WP, Hoet B, Schuerman L: Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A?; BMC Pediatrics 2010, 10:4

7¹. PHiD-CV izkazuje le eno tretjino do eno polovico funkcionalno aktivnost proti serotpu 6A, ki jo izkazuje cepivo PCV-7.

Preglednica 22: Pfizer in GSK predpostavke-navzkrižna zaščita

Učinkovitost cepiv-navzkrižna zaščita	GSK	Pfizer	
PCV-7	6A	76%	-
	19A	26%	-
PHiD-CV	6A	76%	-
	19A	26%	-
PCV-13	6A	-	-
	19A	-	-

¹ Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B e tal: Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7-PCV vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: S66-76.

Posredna zaščita

O posredni zaščiti govorimo, ko cepljenje nudi zaščito pred boleznijo tudi necepljenim osebam. Posredna zaščita je posledica zmanjšane prenosa sevov med cepljenimi otroki, s čimer se zmanjša prenos, tudi med necepljenimi otroci. V zaprtem okolju je hitrost kolonizacije serotipov prisotnih v cepivu, obratno sorazmerna številu cepljenih oseb. Ko je dosežena mejna vrednost precepljenosti se bakterije v zaprtem okolju ne razmnožujejo več uspešno.¹

Možnost posredne zaščite so opazili leta 2001, v Whitneyevi raziskavi, ki je preučevala spremembe v pojavnosti IPD pred in po uvedbi PCV-7.² Objavljene so bile še številne druge raziskave: Lexau in kol. 2005³ in Metlay in kol. 2006⁴.

Whitney in kol. so preučili populacijske podatke iz »Active bacterial Core Surveillance« iz centra za kontrolo in preventivo bolezni (Center for Disease Control and Prevention). Raziskava je ocenila spremembe v pojavnosti IPD. Razmerje pojavnosti IPD po uvedbi cepljenja v primerjavi z obdobjem pred cepljenjem, je bilo 32% (95% IZ: 23%-39%) nižje za odrasle med 20 in 39 let, 8 % (95% IZ: 1% - 15%) nižje za odrasle stare med 40 in 64 let in 18 % (95% IZ: 11%-24%) nižje za starejše od 65 let⁵.

Grijalva in kol. so analizirali podatke iz »Nationwide Inpatient Sample«, so preučevali sprejeme v bolnišnico zaradi pljučnice. Primerjali so sprejem v bolnišnico štiri leta po uvedbi cepiva PCV-7, s

¹ Musher DM: Pneumococcal Vaccine – Direct and Indirect (»Herd«) Effects; N ENGL J MED 2006 354: 14; 1522-24

² Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A.: Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. Lancet. 2006 Oct 28;368(9546):1495-502

³ Lexau, C.A., et al., Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA, 2005. 294(16): p. 2043-51.

⁴ Metlay, J.P., et al., Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal All cause pneumonia in adults. Vaccine, 2006. 24(4): p. 468-75.

⁵ Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine N.Engl J Med 2003; 348:1737-46

pričakovanimi izračunanimi sprejemi v bolnišnico za obdobje pred uvedbo cepiva PCV-7. Za otroke stare med 5 in 17 let, je bilo zmanjšanje v sprejemu zaradi pljučnice 18% (95% IZ: -11% - 39%), v starostni skupini 19-39 let je bil padec 26% (95% IZ: 4% - 43%); v starostni skupini 40-64 let je bilo zmanjšanje 19 % (95% IZ: -3% - 35%), pri starejših od 65 let je bilo zmanjšanje 15% (95% CI: -2% - 30%)¹. O posredni zaščiti za ambulantno pljučnico ter za AOM trenutno ni objavljenih raziskav².

Predpostavke za primerjavo modelov-posredna zaščita

V osnovnem modelu, smo konzervativno predpostavili, da ni posredne zaščite.

V občutljivostni analizi, smo uporabili podatke o posredni zaščiti za IPD, iz raziskave Whitney in kol.³ Predpostavili smo, da je za otroke stare med 5-19 let posredna zaščita enaka kot za odrasle v starostni skupini 20-40 let. Za hospitalizirano pljučnico, smo uporabili podatke iz Grijalva in kol.⁴ Preglednica 23 prikazuje predpostavke o posredni zaščiti.

¹ Grijalva C, nuorti JP, Arbogast PG et al: Decline in pneumonia admission after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time series analysis; Lancet 2007; 369: 1179-86

² Tilson L, Usher C, Butler K et al: Economic Evaluation of Universal Childhood Pneumococcal Conjugate Vaccination Strategy in Ireland; Value in Health, volume 11, 2008; 898-903.

³ Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine N.Engl J Med 2003; 348:1737-46

⁴ Grijalva C, nuorti JP, Arbogast PG et al: Decline in pneumonia admission after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time series analysis; Lancet 2007; 369: 1179-86

Preglednica 23: Predpostavke za primerjavo modelov-posredna zaščita.

Posredna zaščita		Osno vni model	Občutljivostna analiza																		
Okrajšava		BC	SA1						SA2						SA3						
Starostna skupina		-	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+	
PCV-7	IPD	-	32%	32%	32%	32%	8%	18%	23%	23%	23%	23%	1%	11%	39%	39%	39%	39%	15%	24%	
	Pljučnica-hospitalizirana	-	18%	18%	18%	26%	19%	15%	11%	11%	11%	4%	-3%	-2%	39%	39%	39%	46%	35%	30%	
	Pljučnica-ambulantna	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PHiD-CV	IPD	-	32%	32%	32%	32%	8%	18%	23%	23%	23%	23%	1%	11%	39%	39%	39%	39%	15%	24%	
	Pljučnica-hospitalizirana	-	18%	18%	18%	26%	19%	15%	11%	11%	11%	4%	-3%	-2%	39%	39%	39%	46%	35%	30%	
	Pljučnica-ambulantna	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PCV-13	IPD	-	32%	32%	32%	32%	8%	18%	23%	23%	23%	23%	1%	11%	39%	39%	39%	39%	15%	24%	
	Pljučnica-hospitalizirana	-	18%	18%	18%	26%	19%	15%	11%	11%	11%	4%	-3%	-2%	39%	39%	39%	46%	35%	30%	
	Pljučnica-ambulantna	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Legend:
 BC: Občutljivostna analiza, breu posredne zaščite
 SA1:Občutljivostna analiza
 SA2: Občutljivostna analiza spodnja meja 95% IZ
 SA3: Občutljivostna analiza zgornja meja 95% IZ

Pfizer in GSK predpostavke – posredna zaščita

Pfizer predpostavlja, da imata cepivi PCV-7 in PCV-13 posredno zaščito. Posredna zaščita za cepivo PCV-13 je izračunana iz vrednosti za posredno zaščito cepiva PCV-7. Pfizer predpostavlja, da cepivo PHiD-CV ne nudi posredne zaščite, ker nima zmožnosti za signifikantno zmanjšanje prenosa sevov.

Pfizerjevi podatki za posredno zaščito o IPD, so iz raziskave Ray in kol¹. Predvidevali so, da je učinkovitost porazdeljena preko starostnih skupin enako, kot so jo poročali Ray in kol.

Za bolnišnično pljučnico, ambulantno pljučnico ter AOM je posredni učinek izračunan z enačbo 15.

Enačba 15: Posredni učinek za PCV-7.

$$\text{overall_effect} = \%vac * DE + (1 - \%vac * DE) * IDE$$

Iz enačbe 15, so izračunali posredni učinek. Rezultati so podani v Preglednica.

1. »Overall_effect« (celokupni učinek) je definiran kot
 - 0,255 za bolnišnično pljučnico (Hansen²)
 - Ena polovica od 0,411 za ambulantno pljučnico (Zhou³),
 - 60% od 0,427 (Grijalva) za AOM
2. %vac: delež cepljenih oseb je 80%
3. DE: je direkten učinek in je
 - 0,255 za hospitalizirano pljučnico (Hansen⁴)
 - 0,06 za ambulantno pljučnico (Ray¹)

¹ 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; 25: 494-501.

²Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006; 25(9):779–81 .

³Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP: Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 1162-8

⁴Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006; 25(9):779–81 .

- 0,07 za blagi AOM (Ray²)
- 0,15 za hude oblike AOM (Ray³)

Posredni učinek cepiva PCV-13 je izračunan iz posrednega učinka cepiva PCV-7, in se povečuje premo sorazmerno s pokritostjo cepiv. Nadaljnji vpliv izkazuje razlike v prenosu sevov (enačba 16).

Enačba 16: Posredna zaščita cepiva PCV-13

$$IDE_{PCV-13} = IDE_{PCV-7} + \frac{IDE_{PCV-7} * \frac{Serotype_coverage_{PCV-13} - Serotype_coverage_{PCV-7}}{Serotype_coverage_{PCV-7}}}{2}$$

GSK predpostavka: Leta 2005 je bil delež cepljenih otrok v US 84%⁴. Zmanjšanje IPD med otroci mlajšimi od 5 let je bilo 77% (95% IZ: 73% - 79%)⁵. Posredna zaščita za AOM in pljučnico je 0.

Preglednica 24 prikazuje Pfizer in GSK predpostavke o posredni zaščiti.

¹ 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; 25: 494-501.

² 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; 25: 494-501.

³ 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; 25: 494-501.

⁴Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccination introduction—eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008;57(06):144–8 and Errata *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008;57(09):237.

⁵Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2005;54(36):893–7.

Preglednica 24: GSK in Pfizer predpostavke o posredni zaščiti

Posredna zaščita	Starostna skupina	GSK						Pfizer					
		0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+
PCV-7	IPD	15%	15%	29%	29%	29%	29%	68%	68%	39%	47%	38%	36%
	Pljučnica-bolnišnična	0%	0%	0%	0%	0%	0%	7%	0%	0%	26%	0%	0%
	Pljučnica-ambulantna	0%	0%	0%	0%	0%	0%	16%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	0%	0%	0%	0%	0%	0%	21%	0%	0%	0%	0%	0%
PHiD-CV	IPD	15%	15%	29%	29%	29%	29%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Pljučnica-bolnišnična	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Pljučnica-ambulantna	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PCV-13	IPD	15%	15%	29%	29%	29%	29%	72%	72%	54%	53%	24%	42%
	Pljučnica-bolnišnična	0%	0%	0%	0%	0%	0%	7%	0%	0%	29%	0%	0%
	Pljučnica-ambulantna	0%	0%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	0%	0%	0%	0%	0%	0%	23%	0%	0%	0%	0%	0%

Trajanje zaščite in zmanjševanje učinkovitosti

Podatki kliničnih raziskav o trajanju zaščite so omejeni in le redko daljši od 2-3 let po cepljenju. Whitney in kol., so poročali, da je bila učinkovitost enega odmerka cepiva, s katerim so otroka cepili pri 7-ih mesecih starosti 73% (95% IZ: 43% - 87%). Po 6-ih mesecih po cepljenju je bila leta 84%, po več kot 6-ih mesecih učinkovitosti ni bilo več možno dokazati (33%, 95% IZ: -142% - 81%). Učinkovitost po dveh, treh, in štirih odmerkih je bila v obdobju 6-ih mesecev po cepljenju: 97% za 2 odmerka; 100% za 3 in 4 odmerke. Učinkovitost po več kot 6-ih mesecih po cepljenju je bila: 95% za 2 odmerka, 87% za 3 odmerke in 100% za 4 odmerke¹.

Imunološki podatki kažejo na to, da cepivo PCV-7 nudi dolgotrajno zaščito². "SAGE pneumococcal conjugate vaccine working group" je poročalo, da je bila najdaljša raziskava, ki je preučevala imunogenost Južno Afriška raziskava. Imunogenost so preiskovali v povprečju 5,6 let po cepljenju. Ugotovili so, da je ostala koncentracija protiteles pri otrocih, ki niso bili HIV pozitivni nad mejo, ki še nudi zaščito proti IPD.

Predpostavke za primerjavo modelov

Za obdobje trajanja zaščite smo upoštevali 10 let. Učinkovitost cepiva naj bi se začela zmanjševati po 5-ih letih. Letno zmanjšanje učinkovitosti cepiv je izračunano iz enačbe 17.

Enačba 17: Letno zmanjšanje učinkovitosti

$$\text{annual_decline_in_efficacy} = 1 - e^{\frac{\ln(0.1)}{\text{efficacy_duration} - \text{age_of_start_of_efficacy_waning}}}$$

¹ Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A.: *Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study*. Lancet. 2006 Oct 28;368(9546):1495-502

² SAGE pneumococcal conjugate vaccine working group; Detailed Review Paper on Pneumococcal Conjugate Vaccine - presented to the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization, Nov 2006; URL: http://www.who.int/immunization/SAGE_wg_detailedreview_pneumoVaccine.pdf (28.9.2010)

Whitney in kolegi so poročali o 33% (-143% do 81%) učinkovitosti enega odmerka cepiva 6 ali več mesecev po cepljenju. Učinkovitost dveh, treh oz štirih odmerkov je bilo 6 ali več mesecev po cepljenju: 95% (71-99) za dva odmerka, 87% (64-95) za tri odmerke, in 100% (93-100) za 4 odmerke)¹.

Preglednica 25: Predpostavke za primerjavo modelov-trajanje zaščite

	Trajanje zaščite (leta)	Starost pri kateri se začne zaščita zmanjševati	Letni padec zaščite (%)	% učinkovitost po 1. odmerku	% učinkovitost po 2. odmerku	% učinkovitost po 3. odmerku	% učinkovitost po 4. odmerku
Okrajšava	BC						
PCV-7	10	5	37%	33%	95%	87%	100%
PHiD-CV	10	5	37%	33%	95%	87%	100%
PCV-13	10	5	37%	33%	95%	87%	100%

GSK in Pfizer nista podala predpostavk, zato smo pri analizi upoštevali predpostavke za primerjavo modelov.

¹ Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A.: *Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study*. Lancet. 2006 Oct 28;368(9546):1495-502

Uteži uporabnosti

Za namen analize stroškovne-uporabnosti smo za osnovno vrednost uteži uporabnosti upoštevali 0,92 iz raziskave Maddigan¹.

V farmkoekonomski raziskavi nismo upoštevali starosto specifičnih vrednosti uteži uporabnosti. Bolnikom, s trajnimi posledicami smo pripisali zmanjšanje uteži uporabnosti (disutility values). Zmanjšanje kakovosti življenja smo upoštevali za doživljenjsko. Uporabili smo zmanjšanje uteži uporabnosti iz EQ-5D ter raziskave Oostenbrink in kol² (preglednica 26). Nevrološke posledice zajemajo številne različne posledice meningitisa, zato je bila za te posledice uporabljena povprečna vrednost nevroloških posledic. Pri izračunu povprečne vrednosti smo upoštevali incidence in utež uporabnosti. Zmanjšanja uteži uporabnosti zaradi kratkotrajnih posledic nismo upoštevali v farmkoekonsomski analizi.

Preglednica 26: Zmanjšanje uteži uporabnosti-trajne posledice

Posledica	Zmanjšanje uteži uporabnosti	trajanje
Nevrološka posledica	0,35	doživljenjsko
Slušne posledice	0,19	doživljenjsko

V preglednici 27 so predstavljene absolutne vrednosti zmanjšanja uteži uporabnosti. V občutljivostni analizi smo uporabili variacije $\pm 10\%$.

Preglednica 27: Uteži uporabnosti

Stanje	Osnovni model	Občutljivostna analiza	
	BC	SA1: (-10%)	SA2: (+10%)
Splošna populacija	0,92	0,83	1,00
Nevrološke posledice	0,57	0,51	0,63
Slušne posledice	0,73	0,66	0,80

¹ Maddigan et al. 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

² Oostenbrink e tal. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis A head-to-head comparison; Journal of Clinical Epidemiology 55 (2002):791-799

GSK predpostavke so predvidevale občutljivostni analizo z zmanjšanjem uteži uporabnosti za akutna stanja. Zaradi pomanjkljivosti modelov, ki so opisane v poglavju “Primerjava modelov”, zmanjšanje uteži uporabnosti ni bilo vključeno v osnovno analizo. Zmanjšanje uteži uporabnosti za čas trajanja bolezni smo vključili v občutljivostni analizo, ki smo jo izvedli na GSK modelu. Uporabljene vrednosti so predstavljene v preglednici 28.

Preglednica 28: Zmanjšanje uteži uporabnosti

Bolezen (akutno stanje)	Zmanjšanje uteži uporabnosti	Referenca
Meningitis	0,023	Bennett et al. ¹
Bakteriemija	0,008	Bennett et al.
Bolnišnična pljučnica	0,008	Bennett et al.
Ambulantna pljučnica	0,006	Bennett et al.
AOM	0,005	Oh et al. ²

Pfizer ni podal predpostavk za zmanjšanje uteži uporabnosti.

¹ Bennett JE, Sumner W 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Jan;154(1):43-8.

² Oh PI, Maerov P, Pritchard D, Knowles SR, Einarson TR, Shear NH. A cost-utility analysis of second-line antibiotics in the treatment of acute otitis media in children. Clin Ther. 1996 Jan-Feb;18(1):160-82.

Epidemiološki podatki

Epidemiološki podatki so bili pridobljeni iz Statističnega urada RS in Inštituta za varovanje zdravja, IVZ. V primerih, ko lokalno specifični podatki niso bili razpoložljivi, smo uporabili literature podatke.

V raziskavi smo upoštevali spodnje podatke o številu prebivalstva v Sloveniji po posamezni starostni skupini, preglednica 29¹

Preglednica 29: Populacija v Sloveniji, po starostnih skupinah, v letu 2009

Starostna skupina (leta)	Število prebivalcev
<1	21.793
1	22.213
2	20.392
3	19.463
4	18.557
5-9	90.964
10-14	93.893
15-19	105.735
20-24	132.119
25-29	149.639
30-34	157.966
35-39	148.639
40-44	154.887
45-49	156.062
50-54	155.235
55-59	149.688
60-64	111.466
65-69	99.032
70-74	86.368
75-79	72.695
80-84	48.668
85-89	24.285
90 +	7.217

¹ Population in Slovenia. Statistical Office of the Republic Slovenia. URL: <http://www.stat.si/doc/statinf/05-si-007-1001.pdf>

Incidenca IPD

Preglednica 30 prikazuje incidenčno stopnjo IPD po starostni skupini na 100.000 oseb. Podatki so lokalno specifični, ter za obdobje 2007-2009. Iz članka Čížman in sod.¹ spodnji rezultati obsegajo bakteriemije (51,20), pljučnice (28,7%), plevropljučnice (6%), meningitis (7%), akutni bronhitis (2,5%) ter aritmije (1,2%).

Preglednica 30: Incidenčna stopnja IPD na 100.000 oseb po starostnih skupinah

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

¹ Čížman M, Paragi M, Gubina M, Mueller-Premuru: Epidemiologija invazivnih pnevmokoknih okužb v Sloveniji, 1997-1998; Zdrav Vestn 2000; 69: 587-592

Incidenca pnevmokoknega meningitisa in trajne posledice meningitisa

Incidenca pnevmokoknega meningitis in umrljivost

IVZ podatki

Incidenčne stopnje in podatke o umrljivosti zaradi posledic pnevmokoknega meningitisa (ICD-10: G00.1) smo pridobili iz IVZ za leto 2009 in so specifični za Slovenijo. Umrljivost je definirano kot razmerje med številom smrti v dani starostni skupini, zaradi meningitisa in številom hospitaliziranih (pnevmokokni meningitis) oseb v isti starostni skupini. Preglednici 31 in 32 prikazujeta incidenco stopnjo ter umrljivost zaradi pnevmokoknega meningitisa, ko je bil le ta glavna in spremljevalna diagnoza.

Preglednica 31: Incidenčna stopnja ter stopnja umrljivosti, ko je bil pnevmokokni meningitis glavna diagnoza

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000 oseb	Umrljivost (%)
<1	18,26	0
1	9,86	0
2	5,17	0
3	0	0
4	5,48	0
5-9	2,22	0
10-14	1,05	0
15-19	0	0
20-24	0	0
25-29	0,66	0
30-34	0,65	0
35-39	0	0
40-44	0	0
45-49	0,64	100
50-54	0,64	0
55-59	4,11	16,3
60-64	0	0
65-69	1,99	0
70-74	0	0
75-79	0	0
80-84	0	0
85-89	0	0
90 +	0	0

Preglednica 32 Incidenčna stopnja ter stopnja umrljivosti, ko je bil pnevmokokni meningitis spremljevalna diagnoza

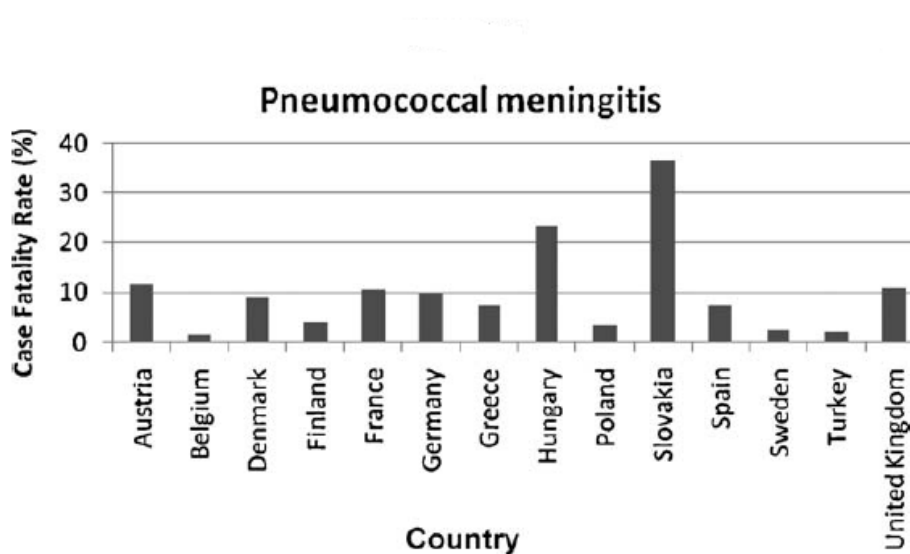
Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000 oseb	Umrljivost (%)
<1	4,57	0
1	4,93	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5-9	2,22	0
10-14	0	0
15-19	0	0
20-24	0	0
25-29	0	0
30-34	0,65	0
35-39	0	0
40-44	0	0
45-49	0	0
50-54	0,64	0
55-59	0	0
60-64	0	0
65-69	1	0
70-74	0	0
75-79	0	0
80-84	0	0
85-89	0	0
90 +	0	0

Literaturni podatki

Isacman in kol. so sistematično pregledali vse objave od januarja 1990 do aprila 2008 glede umrljivosti zaradi pnevmokoknega meningitisa¹. Razpoložljivi so bili podatki iz: Avstrije, Nemčije, Belgije, Danske, Finske, Francije, Madžarske, Poljske, Slovaške, Španije, Švedske, Turčije in Velike Britanije (glej sliko 13). Umrljivost se je med otroci mlajšimi od 5 let, gibala med 1,1% v Veliki Britaniji do 36,4% na Slovaškem. Med otroci mlajšimi od 2 leti je bila umrljivost med 1,1% do 7,1%. Povprečna stopnja umrljivosti je bila med otroki mlajšimi od pet let 11,4%; med otroci mlajšimi od dve leti pa 4,1%.

¹ Isaacman DJ, McIntosh DE, 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; International Journal of Infectious Diseases 14 (2010) 197-209

Slika 13: Umrljivost zaradi pnevmokoknega meningitisa



Melegaro in kol. so pridobili podatke o stopnji umrljivosti zaradi pnevmokoknega meningitisa iz "Hospital Episodes Statistics". Zanimalo jih je število smrti zaradi pnevmokoknega meningitisa (ICD-10 oznaka: G001) za obdobje od aprila 1997 do marca 2000¹ (preglednica 33).

Preglednica 33: Stopnja umrljivosti zaradi pnevmokoknega meningitisa

Starostna skupina (leta)	Stopnja umrljivosti (%)
<1	4
1-4	4
5-9	3
10-14	0
15-19	11
20-24	0
25-44	11
45-64	18
65-74	29
75+	43

¹Melegaro A, Edmunds WJ: Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales; Vaccine 22 (2004) 4203-4214

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 34 prikazuje podatke o incidenčni stopnji pnevmokoknega meningitisa ter stopnji umrljivosti, ki so bili uporabljeni za primerjavo modelov. Incidenčna stopnja je vsota incidenčne stopnje pnevmokoknega meningitisa kot glavne in kot spremljevalne diagnoze. Podatki o stopnji umrljivosti so iz raziskave Melegaro.

Preglednica 34: Incidenčna stopnja in stopnja umrljivosti (Pnevmokokni meningitis)o

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000	Stopnja umrljivosti (%)
0 - <2	18,77	4,00
2 - <5	3,55	4,00
5 - <10	4,44	3,00
10 - <20	0,49	5,50
20 - <40	0,52	5,50
40 - <64	1,26	18,00
>65	0,88	36,00

V občutljivostni analizi smo za stopnjo umrljivosti uporabili podatke pridobljene iz IVZ (preglednica 35).

Incidenčna stopnja je vsota incidenčne stopnje pnevmokoknega meningitisa kot glavne in kot spremljevalne diagnoze. Stopnja umrljivosti je delež vsote smrti kot posledice pnevmokoknega meningitisa kot glavne in spremljevalne bolezni in števila obolelih zaradi pnevmokoknega meningitisa v vsaki starostni skupini.

Preglednica 35: Incidenčna stopnja in stopnja umrljivosti (Pnevmokokni meningitis)-Občutljivostna analiza

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000	Stopnja umrljivosti (%)
0 - <2	37,62	0,00
2 - <5	10,65	0,00
5 - <10	4,44	0,00
10 - <20	1,05	0,00
20 - <65	7,99	2,56
>65	2,99	0,00

Trajne posledice pnevmokoknega meningitisa

Lokalno specifični podatki o trajnih posledicah meningitisa niso bili razpoložljivi. Pregledali smo objavljeno literaturo o tematiki. Baraff in kol. so sistematično pregledali literaturo o posledicah bakterijskega meningitisa, objavljeno po letu 1955. 10,5% otrok je imelo kot trajno posledico oglušlost, 5,1% hudo gluhost, 4,2% umsko zaostalost, 3,5% krče in/ali pareze in 4,2% epileptične napade¹. Za nevrološke posledice smo v analizi uporabili vrednost 11,9%. Pomeroy in kol. so prospektivno spremljali 185 otrok in mladostnikov med in po bakterijskem meningitisu. Nevrološke posledice je imelo 7% otrok.²

Koomen in kol. so določili incidenco izgube sluha med otroci, ki so preživeli bakterijski meningitis ("non-Haemophilus influenza type B (HiB)")³. Leta 1999 so določili kohorto 628 otrok rojenih med januarjem 1986 in decembrom 1994 in so preživeli bakterijski meningitis (non-Hib) med januarjem 1990 in decembrom 1995. Prisotnost izgube sluha je bila določena na podlagi vprašalnika in iz zdravniških kartotek. Incidenca izgube sluha je bila 5,5%⁴.

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 36 prikazuje podatke o trajnih posledicah pnevmokoknega meningitisa.

Preglednica 36: Trajne posledice pnevmokoknega meningitisa

Starostna skupina	% oseb z okvaro sluha	% oseb z nevrološkimi posledicami
<20 let	5,5	11,9
>20 let	5,5	11,9

¹ 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

² Polmeroy S, Holmes S, Dodge P, Feigein R: Seizures and other neurologic sequelae of bacterial eningitis in children; *The New England Journal of Medicine* 1990; 323:1651-7

³ Koomen, Diederick, Roord et al.: Hearing loss at School Age in Survivors of Bacterail meningitis: Assessment, Incidence and Prediction; *Pediatrics* 2003; Vol. 11; 1049-1053

⁴ Koomen, Diederick, Roord et al.: Hearing loss at School Age in Survivors of Bacterail meningitis: Assessment, Incidence and Prediction; *Pediatrics* 2003; Vol. 11; 1049-1053

Incidenca pnevmokokne bakteriemije in njene trajne posledice

IVZ podatki – Incidenca pnevmokokne bakteriemije in njene trajne posledice

Incidenčne podatke ter stopnje umrljivosti za pnevmokokno bakteriemijo (ICD-10: A40.3 ter 50% A49.1) smo pridobili od IVZ za leto 2009 in so specifični za Slovenijo. Stopnja umrljivosti je definirana kot razmerje med številom smrti zaradi pnevmokokne bakteriemije v dani skupini in številom hospitalizacij (zaradi pnevmokokne bakteriemije) v isti skupini. Preglednica 37 in preglednica 38 prikazujeta incidence pnevmokokne bakteriemije in stopnjo umrljivosti, zaradi pnevmokokne bakteriemije kot glavne in kot spremljevalne diagnoze.

Preglednica 37: Incidenčna stopnja pnevmokokne bakteriemije in stopnja umrljivosti zaradi pnevmokokne bakteriemije, v primerih ko je bila pnevmokokna bakteriemija glavna diagnoza

Age group (year)	Incidence per 100,000	Case fatality ratio (%)
<1	38,84	0,00
1	73,55	0,00
2	33,44	0,00
3	13,39	0,00
4	19,04	0,00
5-9	12,14	0,00
10-14	3,20	0,00
15-19	4,19	0,00
20-24	2,24	0,00
25-29	0,00	0,00
30-34	0,00	0,00
35-39	3,41	0,00
40-44	0,64	0,00
45-49	0,64	0,00
50-54	3,85	0,00
55-59	3,42	0,00
60-64	4,25	0,00
65-69	5,98	0,00
70-74	11,68	29,99
75-79	9,75	0,00
80-84	10,62	0,00
85-89	32,92	63,07
90 +	0,00	0,00

Preglednica 38: Incidenčna stopnja pnevmokokne bakteriemije in stopnja umrljivosti zaradi pnevmokokne bakteriemije, v primerih ko je bila pnevmokokna bakteriemija spremljevalna diagnoza.

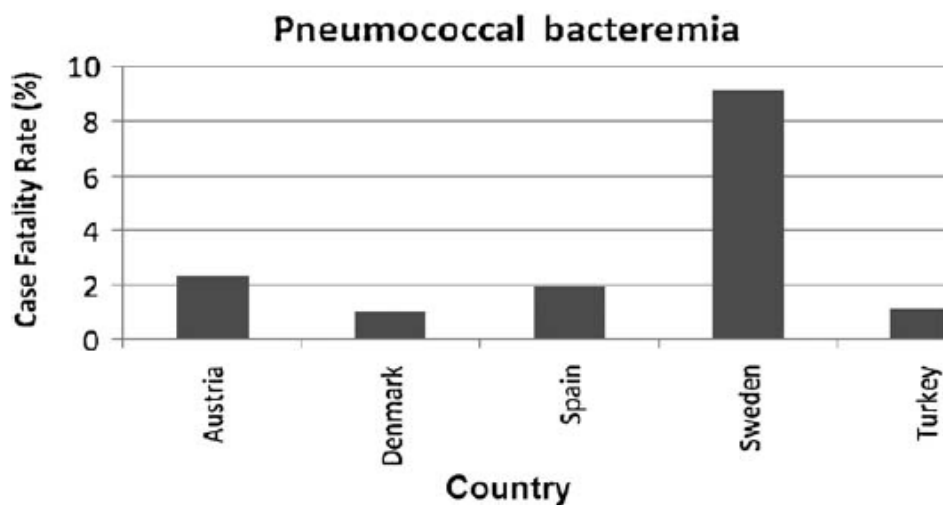
Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000	Stopnja umrljivosti (%)
<1	4,59	0,00
1	11,68	0,00
2	7,36	0,00
3	13,12	0,00
4	10,78	0,00
5-9	12,11	0,00
10-14	7,44	0,00
15-19	4,70	0,00
20-24	0,38	0,00
25-29	4,34	0,00
30-34	7,64	8,12
35-39	0,67	0,00
40-44	1,60	0,00
45-49	1,93	65,15
50-54	0,96	0,00
55-59	2,05	0,00
60-64	5,70	0,00
65-69	2,99	0,00
70-74	8,18	27,77
75-79	5,57	48,46
80-84	10,62	37,97
85-89	13,23	0,00
90 +	0,00	0,00

Publikacije – stopnja umrljivosti zaradi pnevmokokne bakteriemije

Isacman in kol. so pregledali objave, objavljene med januarjem 1990 in aprilom 2008, o umrljivosti zaradi pnevmokokne bakteriemije¹. Podatki o stopnjah umrljivosti, zaradi pnevmokokne bakteriemije so bili dosegljivi iz Avstrije, Danske, Španije, Švedske in Turčije (slika 14).

¹ Isaacman DJ, McIntosh DE, Reinert RR: Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumonia isolats in young children in Europe: impact of the 7-valnt pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines; International Journal of Infectious Diseases 14 (2010) 197-209

Slika 14: Umrljivost zaradi pnevmokokne bakteriemije



Melegaro in kol. so pridobili podatke o umrljivosti zaradi pnevmokokne bakteriemije iz “Hospital Episodes Statistics”. Iskali so število smrti, zaradi pnevmokokne bakteriemije (ICD-10 oznaka: A40.3) v obdobju od aprila 1997 do marca 2000¹ (preglednica 39).

Preglednica 39: Stopnje umrljivosti zaradi pnevmokokne bakteriemije

Starostna skupina (leta)	Stopnja umrljivosti (%)
<1	4
1-4	1
5-9	0
10-14	0
15-19	0
20-24	8
25-44	20
45-64	26
65-74	27
75+	40

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 40 prikazuje podatke o incidenci pnevmokokne bakteriemije in stopnji umrljivosti zaradi pnevmokokne bakteriemije. Kumulativna incidenca na 100.000 je vsota incidence na 100.000 kot glavne in kot spremljevalne diagnoze. Uporabljena je stopnja umrljivosti iz Melegaro

¹Melegaro A, Edmunds WJ: Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales; Vaccine 22 (2004) 4203-4214

in kol. Predpostavili smo, da je delež oseb s trajnimi posledicami bakteriemije in število ambulantnih obiskov enako 0.

Preglednica 40: Incidenčna stopnja pnevmokokne bakteriemije in stopnja umrljivosti

Age group (year)	Incidence per 100,000	Case fatality ratio (%)
0 to <2	64,53	2.50
2 to <5	32,55	1.00
5 to <10	24,25	0.00
10 to <20	9,71	0.00
20 to <40	4,77	14.00
40 to <64	4,71	26.00
>65	17,36	33.50

V občutljivostni analizi smo uporabili podatke pridobljene od IVZ.

Preglednica 41 prikazuje podatke o incidenci pnevmokokne bakteriemije in stopnji umrljivosti, ki smo jih uporabili v občutljivostni analizi. Kumulativna incidenca na 100.000 je vsota incidence na 100.000 kot glavne in kot spremljevalne diagnoze. Stopnja umrljivosti je razmerje vsot smrti zaradi pnevmokokne bakteriemije kot glavne in kot spremljevalne diagnoze in vsote hospitaliziranih oseb zaradi bakteriemije kot glavne in spremljevalne diagnoze.

Preglednica 41: Incidenčna stopnja pnevmokokne bakteriemije in stopnja umrljivosti

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000	Stopnja umrljivosti(%)
0 - <2	64,53	2,50
2 - <5	32,55	1,00
5 - <10	24,25	0,00
10 - <20	9,71	0,00
20 - <40	4,77	14,00
40 - <64	4,71	26,00
>65	17,36	33,50

Porazdelitev serotipov *S. pneumoniae* za invazivne pnevmokokne okužbe

IVZ podatki

Preglednica 42 predstavlja porazdelitev serotipov *S. Pneumoniae* za invazivne pnevmokokne okužbe: meningitis (ICD-10: G00.1) in bakteriemijo (ICD-10: A40.3) po starostnih skupinah. Podatki so specifični za Slovenijo za leta 2007-2009.

Preglednica 42: Porazdelitev serotipov *S. pneumoniae* za invazivne pnevmokokne okužbe

Starostna skupina (leta)	0-1		2-4		5-9		10-14		15-19		20-24		25-44		45-64		< 65	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
1	3	2,5	5	9,6	5	33	4	40	1	20	0	0	11	19	13	8,8	15	6,1
3	2	1,7	3	5,7	0	0	0	0	1	20	0	0	5	8,6	26	18	42	17
4	3	2,5	1	1,9	2	13	0	0	0	0	1	25	7	12	11	7,4	18	7,4
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,8
6A	2	1,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	7	2,8
6B	11	9,4	5	9,6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,7	4	2,7	7	2,8
7F	3	2,5	2	3,8	1	6,6	3	30	1	20	0	0	3	5,1	6	4	12	12
9V	6	5,1	5	9,6	1	6,6	0	0	1	20	0	0	4	6,8	8	5,4	14	5,7
14	49	42	11	21	1	6,6	0	0	0	0	3	75	6	10	9	6,1	24	9,8
18C	7	5,9	4	7,6	1	6,6	0	0	0	0	0	0	2	3,4	2	1,3	3	1,2
19A	10	8,5	2	3,8	1	6,6	0	0	0	0	0	0	1	1,7	6	4	7	2,8
19F	5	4,2	3	5,7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,7	6	4	12	4,9
23F	8	6,8	5	9,6	0	0	1	10	0	0	0	0	4	6,8	8	5,4	11	4,5
Drugo	8	6,8	6	12	3	20	2	20	1	20	0	0	13	22	45	31	69	28
Skupaj	117	100	52	100	15	100	10	100	5	100	4	100	58	100	147	100	243	100

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 43 predstavlja porazdelitev serotipov *S. Pneumoniae* za invazivne pnevmokokne okužbe, ki smo jih uporabili za primerjavo modelov.

Preglednica 43: S. Porazdelitev serotipov *S. pneumoniae* za invazivne pnevmokokne okužbe

Starost	IPD					
	0 - <2	2 - <5	5 - <10	10 - <20	20 - <65	>65
Delež Serotipov	%	%	%	%	%	%
1	2,56	9,62	33,33	33,33	11,48	6,17
3	1,71	5,77	0,00	6,67	14,83	17,28
4	2,56	1,92	13,33	0,00	9,09	7,41
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,82
6A	1,71	0,00	0,00	0,00	1,44	2,88
6B	9,40	9,62	0,00	0,00	2,39	2,88
7F	2,56	3,85	6,67	26,67	4,31	4,94
9V	5,13	9,62	6,67	6,67	5,74	5,76
14	41,88	21,15	6,67	0,00	8,61	9,88
18C	5,98	7,69	6,67	0,00	1,91	1,23
19A	8,55	3,85	6,67	0,00	3,35	2,88
19F	4,27	5,77	0,00	0,00	3,35	4,94
23F	6,84	9,62	0,00	6,67	5,74	4,53
Drugo	6,84	11,54	20,00	20,00	27,75	28,40
Skupaj (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Incidenca invazivnih bolezni, ki jih povzroča NTHi

IVZ podatki

Podatki o incidenčni stopnji invazivnih bolezni na 100.000 oseb, ki jih povzroča NTHi so predstavljeni za obdobje 2007-2009 in so pridobljeni od IVZ. Preglednica 44 prikazuje incidenčno stopnjo invazivnih bolezni, ki jih povzroča NTHi.

Preglednica 44: Incidenčna stopnja invazivnih bolezni, ki jih povzroča NTHi

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000
<2	3,5
2-4	0,6
5-9	1,1
10-14	0
15-19	0,3
20-24	0
25-44	0,4
45-65	0,2
+65	1,5

Predpostavke za primerjavo modelov

Incidenčna stopnja invazivnih bolezni, ki jih povzroča NTHi je prikazana v Preglednica 45. Trajne posledice zaradi IPD povzročen z NTHi so enake kot po pnevmokoknem meningitisu. (glej preglednico 45).

Preglednica 45: Incidenčna stopnja invazivnih bolezni, ki jih povzroča NTHi

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000
0 - <2	3,5
2 - <5	0,6
5 - <10	1,1
10 - <20	0,3
20 - <65	0,6
>65	1,5

Incidenca pljučnice ter umrljivost zaradi nje

IVZ podatki

Podatki o incidenčni stopnji pljučnice na 100.000 oseb (ICD-10: J12-J18) ter umrljivosti zaradi nje je prikazana v preglednici 46, 47 in 48. Podatki so specifični za Slovenijo za leto 2009. Umrlijivost je razmerje med številom smrti zaradi pljučnice v posamezni starostni skupini in številom hospitaliziranih oseb zaradi pljučnice. Preglednica 46 prikazuje podatke za hospitalizirano pljučnico, ko je bila pljučnica glavna diagnoza.

Preglednica 47 prikazuje podatke za hospitalizirano pljučnico, ko je bila pljučnica spremljevalna diagnoza. Preglednica 48 prikazuje ambulantne podatke o pljučnici.

Preglednica 46: Incidenčna stopnja pljučnice na 100.000 oseb ter umrljivost zaradi nje, ko je bila pljučnica glavna diagnoza

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000	Stopnja umrljivosti (%)
<1	730,46	0,47
1	1.824,91	0
2	1.342,91	0
3	1.033,33	0
4	718,12	0
5-9	344,59	0
10-14	142,35	0
15-19	69,67	3,07
20-24	43,32	1,32
25-29	46,88	3,22
30-34	71,09	0
35-39	68,21	2,98
40-44	52,53	0
45-49	85,73	12,40
50-54	142,94	6,46
55-59	245,88	8,61
60-64	292,65	7,86
65-69	495,34	12,61
70-74	796,72	14,25
75-79	1.391,89	17,89
80-84	2.121,60	23,37
85-89	3.377,28	25,19
90 +	4.594,72	23,20

Preglednica 47: Incidenčna stopnja pljučnice na 100.000 oseb ter umrljivost zaradi nje, ko je bila pljučnica spremljevalna diagnoza

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000	Stopnja umrljivosti (%)
<1	534,15	0
1	532,68	0,88
2	371,88	0
3	292,14	0
4	153,49	3,65
5-9	79,78	1,43
10-14	33,5	0
15-19	33	5,96
20-24	35,85	8,79
25-29	31,69	12,07
30-34	25,85	7,64
35-39	45,7	13,02
40-44	53,17	17,05
45-49	70,26	21,82
50-54	114,09	20,56
55-59	191,08	28,37
60-64	300,25	30,77
65-69	428,56	33,34
70-74	633,17	38,71
75-79	1.134,13	40,38
80-84	1.732,96	43,67
85-89	2.451,39	40,28
90 +	3.312,47	45,04

Preglednica 48: Ambulantna pljučnica

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000
<1	1107,9
1-3	3587,6
4-5	4229
6-9	1384,2
10-14	915,2
15-19	583,4
20-29	401,1
30-39	599,6
40-49	606,2
50-59	948,6
60-64	1285,5
+65	3191,8

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 49 prikazuje incidenčne podatke o pljučnici ter umrljivost zaradi nje, ji smo jih uporabili za primerjavo modelov. Kumulativna incidenca na 100.000 je vsota incidence na 100.000 kot glavne in kot spremljevalne diagnoze. Stopnja umrljivosti je delež smrti zaradi pljučnice kot glavne in spremljevalne diagnoze in število hospitalizacij zaradi pljučnice kot glavne in kot spremljevalne diagnoze. Incidenčna stopnja ambulantnih obravnav pljučnice na 100.000 je izračunano iz Preglednica 49. Predpostavili smo, da je stopnja umrljivosti po ambulantnih obiskih zaradi pljučnice enaka 0.

Preglednica 49: Pljučnica – predpostavke za primerjavo modelov

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja bolnišničnih obravnav pljučnice na 100.000	Stopnja umrljivosti (%)	Incidenčna stopnja ambulantnih obravnav pljučnice na 100.000	Stopnja umrljivosti (%)
0 - <2	1816,32	0,2	2235,37	0,00
2 - <5	1317,20	0,1	3876,88	0,00
5 - <10	424,37	0,3	1962,76	0,00
10 - <20	137,09	1,6	739,46	0,00
20 - <40	92,56	5,1	504,54	0,00
40 - <65	291,63	16,3	853,85	0,00
>65	2320,16	28,9	3191,80	0,00

Porazdelitev serotipov *S. pneumoniae*, ki povzročajo pljučnico

Predpostavke za primerjavo modelov

Podatki iz literature o porazdelitvi serotipov *S. Pneumonia*, ki povzročajo pljučnico ne obstajajo. Za namen primerjave modelov, smo predpostavili, da se serotipi, ki povzročajo pljučnico porazdeljujejo enako kot serotipi *S. Pneumonia*, ki povzročajo IPD. Preglednica 50 prikazuje specifično porazdelitev serotipov *S. Pneumoniae*, ki povzročajo IPD za leto 2009 za Slovenijo.

Preglednica 50: Porazdelitev serotipov *S. pneumoniae*, ki povzročajo pljučnico

Starostna skupina	Pljučnica					
	0 - <2	2 - <5	5 - <10	10 - <20	20 - <65	>65
Serotipi	%	%	%	%	%	%
1	2,56	9,62	33,33	33,33	11,48	6,17
3	1,71	5,77	0,00	6,67	14,83	17,28
4	2,56	1,92	13,33	0,00	9,09	7,41
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,82
6A	1,71	0,00	0,00	0,00	1,44	2,88
6B	9,40	9,62	0,00	0,00	2,39	2,88
7F	2,56	3,85	6,67	26,67	4,31	4,94
9V	5,13	9,62	6,67	6,67	5,74	5,76
14	41,88	21,15	6,67	0,00	8,61	9,88
18C	5,98	7,69	6,67	0,00	1,91	1,23
19A	8,55	3,85	6,67	0,00	3,35	2,88
19F	4,27	5,77	0,00	0,00	3,35	4,94
23F	6,84	9,62	0,00	6,67	5,74	4,53
Drugo	6,84	11,54	20,00	20,00	27,75	28,40
Skupaj (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Za primerjavo modelov smo uporabili podatke za otroke mlajše od 5 let, glej preglednico 51.

Preglednica 51: Porazdelitev serotipov S. Pneumonia, ki povzročajo pljučnico za otroke mlajše od 5 let

Starostna skupina (leta)	0-5
Serotip	(%)
1	4,73
3	2,96
4	2,37
5	0,00
6A	1,18
6B	9,47
7F	2,96
9V	6,51
14	35,50
18C	6,51
19A	7,10
19F	4,73
23F	7,69
Drugo	8,28
Skupaj	100,00

Preglednica 52 prikazuje pokritost serotipov za posamezno cepivo. Upoštevali smo navzkrižno zaščito proti serotipu 6A. Pokritost serotipa 6A za cepivi PCV-7 in PHiD-CV smo pomnožili s faktorjem $Efficacy_{Cochrane}/Efficacy_{Whitney}$ za IPD (0,8000/0,947).

Preglednica 52: Pokritost cepiv za pljučnico.

Pokritost v %	Osnovni model
Okrajšava	BC
PCV-7	73,78
PHiD-CV	81,47
PCV-13	91,72

Starostno specifična porazdelitev serotipov, ki povzročajo pljučnico

IVZ podatki

Preglednica 53, 54, in 55 prikazujejo delež oseb s pljučnico povzročeno s S. Pneumonia (ICD-10: J13), NTHi (ICD-10: J14) in ostali razlogi (J12 in J16). Podatki so specifični za Slovenijo za leto 2009.

Preglednica 53 prikazuje podatke o bolnišnični pljučnici, v primerih, ko je bila pljučnica glavna diagnoza. Preglednica 54 prikazuje podatke o bolnišnični pljučnici, ko je bila pljučnica spremljevalna diagnoza. Preglednica 55 prikazuje podatke o ambulantni pljučnici.

Preglednica 53: Starostno specifična porazdelitev povzročiteljev pljučnice, ko je bila pljučnica glavna diagnoza

	Starostna skupina (leta)					
	0-2	2-5	5-10	10-20	20-60	60+
ICD-10	%	%	%	%	%	%
J12	6,19	7,23	5,15	2,06	0,66	0,15
J13	1,9	4,2	3	1,55	3,39	1,79
J14	0,38	0,47	0	0	0,99	0,88
J15	40,33	40,33	47,64	45,36	41,69	41,26
J16	0,63	0,47	0	2,06	1,08	0,99
J18	50,57	47,32	44,21	48,97	52,19	54,92
Skupaj	100	100	100	100	100	100

Preglednica 54: Starostno specifična porazdelitev povzročiteljev pljučnice, ko je bila pljučnica spremljevalna diagnoza

	Starostna skupina (leta)					
	0-2	2-5	5-10	10-20	20-60	60+
ICD-10	%	%	%	%	%	%
J12	15,23	6,25	8,06	6,67	0,84	0,51
J13	4,64	0	1,61	2,67	3,8	1,37
J14	2,32	0	0	2,67	1,06	0,27
J15	31,13	43,75	46,77	46,67	37,91	33,19
J16	0,33	1,04	3,23	1,33	2,22	1,56
J17	0,66	0	0	1,33	0,63	0,91
J18	45,7	48,96	40,32	38,67	53,54	62,19
Skupaj	100	100	100	100	100	100

Preglednica 55: Starostno specifična porazdelitev povzročiteljev pljučnice – ambulantna pljučnica

	Starostna skupina (leta)											
	0-1	1-3	4-5	6-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-64	65+
ICD-10	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
J12	4,92	4,75	5,39	7,86	7,27	7,02	5,43	5,31	4,71	3,63	3,34	1,92
J13	0,41	0,05	0,19	0,00	0,00	0,48	0,09	0,22	0,32	0,31	0,15	0,19
J14	0,00	0,05	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,03	0,07	0,06
J15	6,56	11,28	10,25	11,04	13,16	14,51	14,11	11,88	9,90	10,62	10,01	11,36
J16	0,41	0,23	0,52	0,40	0,46	0,48	0,26	0,16	0,32	0,21	0,22	0,24
J17	0,00	0,05	0,06	0,00	0,00	0,00	0,18	0,11	0,32	0,24	0,07	0,19
J18	87,70	83,60	83,58	80,60	79,10	77,51	79,93	82,27	84,43	84,95	86,14	86,06
Skupaj	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 56 prikazuje predpostavke za primerjavo modelov. Podatki so preračunani iz Preglednica 53, 54 in 55. Za serotipe S. Pneumonia smo upoštevali ICD-10: J13, za NTHi ICD-10: J14, in za ostale vzroke J12 in J16. J18 in J15 nismo upoštevali v analizi, ker gre za nespecifično pljučnico.

Preglednica 56: Porazdelitev povzročiteljev pljučnice – predpostavke za primerjava modelov

Starostna skupina (leta)	0-2	2-5	5-10	10-20	20-60	60+
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
S Pneumonia	14,7	13,3	7,3	5,8	16,5	23,1
NTHi	5,1	1,7	0,6	1,3	4,1	8,5
Ostali	80,3	85,0	92,1	93,0	79,4	68,4
Skupaj	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Incidenca akutnega vnetja srednjega ušesa ter njegovih posledic

Incidenca AOM

IVZ podatki

Preglednica 57 prikazuje starostno specifične podatke o incidenčni stopnji akutnega vnetja srednjega ušesa (ICD-: H65 in H66), ki je bila zabeležena v ambulantni obravnavi. Incidenca AOM je specifična za Slovenijo za leto 2009.

Preglednica 57: Incidenčna stopnja akutnega vnetja srednjega ušesa na 100.000 oseb, ki je bila zabeležena v ambulantni obravnavi

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja AOM v ambulantni obravnavi na 100.000 oseb
<1	25.164,04
1-3	51.303,41
4-5	50.310,37
6-9	14.010,74
10-14	7.937,76
15-19	3.602,39
20-64	1.775,40
65+	923,83

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 58 prikazuje starostno specifično incidenčno stopnjo AOM, ki je bila zabeležena v ambulantni obravnavi in smo jo uporabili za primerjavo modelov. Podatki so izračunani iz Preglednica 57. Predpostavili smo, da je bil starostno specifičen delež obolelih oseb, ki obiše zdravnika zaradi akutnega vnetja srednjega ušesa enak 1.

Preglednica 58: Incidenčna stopnja akutnega vnetja srednjega ušesa, ki je bila zabeležena v ambulantni obravnavi

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja AOM v ambulantni obravnavi na 100.000 oseb
0 - <2	36582,13
2 - <5	52230,14
5 - <10	21388,68
10 - <20	5632,48
20 - <40	1764,52
40 - <65	1784,21
>65	923,83

Trajne posledice

Specifični podatki o trajnih posledicah AOM za Slovenijo niso bili dosegljivi. Thompson in kol. so poiskali v »New England health insurer« bazi otroke starejše od 10 let, ki so imeli eno ali več epizod AOM med julijem 1995 in junijem 1996. Najpogosteje izveden poseg je bila miringotomija (3,2% vseh bolnikov). Preglednica 59 prikazuje rezultate raziskave¹.

Preglednica 59: Delež oseb z miringotomijo

Starostna skupina (leta)	Miringotomija (%)
<1	1,5
1-2	5,7
2-3	3,8
3-4	3,1
4-5	2,8
5-6	2,9
6-7	1,6

¹ Thompson D, Oster G, McGarry L, Klein J: Management of otitis media among children in a large health insurance plan; The Pediatric Infectious Disease Journal, 1999; 18(3): 229-244

Predpostavke za primerjavo modelov

Za delež oseb z miringotomijo smo uporabili podatke iz raziskave Thompson¹. Preglednica 60 prikazuje podatke za primerjavo modelov.

Preglednica 60: Predpostavke za primerjavo modelov - miringotomija

Starostna skupina (leta)	Število miringotomij na 100.000
<1	1500
1-2	5700
2-3	3800
3-4	3100
4-5	2800
5-6	2900
6-7	1600

¹ Thompson D, Oster G, McGarry L, Klein J: Management of otitis media among children in a large health insurance plan; The Pediatric Infectious Disease Journal, 1999; 18(3): 229-244

Porazdelitev serotipov S. Pneumoniae, ki povzročajo akutno vnetje srednjega ušesa

Specifičnih podatkov za Slovenijo o porazdelitvi serotipov S. Pneumoniae, ki povzročajo akutno vnetje srednjega ušesa, ni bilo na voljo. Pregledali smo literaturo o tej tematiki. Ugotovili smo, da so: Hausdorff et al,¹, Hotomi in kol,², Linden in kol,³ in Rodgers in kol⁴, preučili porazdelitev serotipov s. Pneumoniae, ki povzročajo akutno vnetje srednjega ušesa.

Hausdorff in kol, so preučili devet raziskav o pnevmokoknih izolatih srednjega ušesa, ki so bili zbrani med leti 1994 do 2000. Izbrani so bili na 332 otrocih z AOM iz Finske, Francije, Grčije, Izraela, vzhodne Evrope, US in Argentine (Preglednica 61)⁵:

1. Jacobs MR, Dragan R, Appelbaum PC, Burcg DJ, Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media, *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 589-5-95
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al, Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media, *N Eng J Med* 2001; 344:403-9
3. Lopez, *unpublished observation*
4. Wald ER, Mason EO, Bradley JS, Barson WJ, Kaplan SL, Group USPMPS, Acute otitis media caused by Streptococcus pneumonia in children's hospitals between 1994 and 1997, *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:34-9
5. Cochen and Levy, *unpublished observations*
6. Dragan R, Givon-Lavi N, Shkolnik L, Yagupsky P, Fraser D, Acute otitis media caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumonia in Southern Israel: implication for immunizing with conjugate vaccines, *J Infect Dis* 2000; 181: 1322-9

¹ Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R et al: Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21: 1008-16

² Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, Kanesada K et al. Serotype Distribution and Penicillin Resistance of Streptococcus pneumoniae Isolates from Middle Ear Fluids of pediatric Patient with Acute Otitis Media in Japan; *Journal of Clinical microbiology*, 2008, 46: 3808-3810

³ Linden M, Reinert R: Serotype distribution in pneumococcal acute otitis media with ruptured tympanic membrane or sepsis in Germany; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2010) 29: 749-754

⁴ Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R: Global serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal conjugate vaccines; *Vaccine* 2009; 27: 3802-3810

⁵ Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R et al: Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21: 1008-16

7. Jaloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Hausdorff WP, Jacobs MR, Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of Streptococcus pneumonia isolates and antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media, Clin Infect Dis 2001; 33: 1489-4
8. Syriopoulou, *unpublished observations*
9. Pelton, *unpublished observations*

Preglednica 61: Raziskave vključene v analizo

Raziskovalec	Raziskava	Država	Leta	Vključitveni kriterij
Jacobs	MUL	US, Evropa, Izrael	1994-1995	AOM
Kilpi	FIN	Finska	1995-1999	AOM ()
Lopez	ARG	Argentina	1996-2000	AOM
Kaplan and Mason	US1	US	1994-1997	AOM
Cohen and Levy	FRA	Francija	1994-1998	AOM, ki se ni pozdravil z antibiotiki
Dragan	ISR	Izrael	1998-1999	AOM
Jacobs	US2	US	1996-1999	MEF
Syriopoulou	GRE	Grčija	1999	AOM, ki se ni pozdravil z antibiotiki
Pelton	US3	US	1995-1997	AOM

Preglednica 62 prikazuje najpogosteje izolirane izolate iz posamezne raziskave.

Preglednica 62: Najpogosteje izolirani izolati iz posamezne raziskave (%)

Serotip	ARG	FIN	FRA	GRE	ISR	MUL	US1	US2	US3	skupaj
1	2,3			1,3	2,0	5,2	0,7			1,60
3	3,5	3,1		3,8	3,1	5,6	4,7	8,7	1,0	4,00
4		0,9		1,3	0,9	1,6	1,0		1,0	0,70
5					1,6	4,8		0,5		1,00
6A	1,2	9,8		10,1	5,8	8,8	7,0	10,4	10,9	7,30
6B	5,8	12,7	13,9	3,8	6,0	4,4	15,8	11,5	18,7	10,10
7		0,6		3,8	1,6	2,4	0,8	0,5		0,80
9V	2,3	2,2	5,1	7,6	4,9	10,4	4,5	5,2		4,60
11		5,1	0,6	1,3		0,8	1,6	0,5	2,6	1,30
14	53,5	6,3	18,4	8,9	13,4	12,0	10,2	16,0	11,9	13,10
15	1,2	5,1		2,5	2,6	1,6	1,5	0,2	2,6	2,10
18C		3,7	0,6	3,8	1,8	3,2				1,40
19A	9,3	5,7	5,1	11,4	8,9	2,0	6,0	4,9	2,1	6,60
19F	3,5	13,7	3,2	12,7	13,9	12,8	23,3	24,5	17,6	16,10
23F	2,3	21,3	27,2	15,2	14,0	9,2	15,4	11,1	16,1	14,90

Hotomi in kol, so preučili 175 pnevmokoknih izolatov iz srednjega ušesa 175 otrok z AOM na Japonskem, od februarja 2006 do junija 2008. Vzorce so serotipizirali z metodo »capsular quelling method with pneumococcal capsuke-specific antisera«. Preglednica 63 prikazuje porazdelitev serotipov, kot so jo ugotovili v raziskavi.¹

Preglednica 63: Porazdelitev serotipov, ki povzročajo AOM (Hotomi)

Serotip	1	3	4	6A	6B	7F	9V	9N	10A	11A	12F	14	15B	18C	19A	19F	22F	23F
Delež vzorcev	0,6	9,1	0,6	9,1	11,4	0,6	1,1	0,6	3,4	1,1	1,1	11,4	2,3	1,7	2,9	19,4	0,6	14,9

Linden in kol. so preučili porazdelitev serotipov, ki povzročajo AOM v Nemčiji od leta 1995 do leta 2007. Podatki iz »German National reference Centre for Streptococci« so vključevali 512 vzorcev AOM pri otrocih in odraslih. Preglednica 64 prikazuje porazdelitev serotipov *S. Pneumoniae*, ki povzročajo AOM v Nemčiji².

Preglednica 64: Porazdelitev serotipov *S. Pneumoniae*, ki povzročajo AOM v Nemčiji

Serotip	% vzorcev		
	<5 let	>5 let	Skupaj
1	1,0	4,6	2,2
3	8,9	23,7	13,8
4	1,8	1,9	1,9
5	0,5	0,4	0,5
6A	6,4	2,5	5,1
6B	6,4	3,1	5,3
7F	1,8	6,2	3,3
9V	1,8	5,9	3,1
14	12,0	7,3	10,5
18C	2,6	1,1	2,1
19A	6,5	3,3	5,5
19F	24,2	15,7	21,4
23F	11,5	7,0	10,0

¹ Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, Kanesada K e tal. Serotype Distribution and Penicillin Resistance of Streptococcus pneumoniae Isolates from Middle Ear Fluids of pediatric Patient with Acute Otitis Media in Japan; Journal of Clinical microbiology, 2008, 46: 3808-3810

² Linden M, Reinert R: Serotype distribution in pneumococcal acute otitis media with ruptured tympanic membrane or sepsis in Germany; Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010) 29: 749-754

Rodgers in kol so preučili literaturne objave, objavljene med januarjem 1970 in junijem 2008. Raziskave so razdelili glede na geografsko lego¹.

V Evropi je bila incidenca AOM preučevana na Češkem, Slovaški, Finski in Švici. Porazdelitev serotipov so preučili v Grčiji, Španiji, na Finskem in Češkem. V Grčiji je bilo 50,9-70,5 % izolatov, ki povzročajo AOM prisotnih v cepivu PCV-7. Cepivo PCV-10 je povečalo pokritost za 0-2,6%, glede na PCV-7. Cepivo PCV-13 pa za 18,0-28,3% glede na PCV-7. Na Češkem je PCV-13 nudilo 17-20% večjo zaščito kot PCV-7. Ob upoštevanju navzkrižne zaščite proti 6A za PCV-7 in PCV-10, bi se učinkovitost cepiv povečala za 6,4% v Grčiji ter 11% na Finskem.

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 65 prikazuje porazdelitev serotipov, ki povzročajo AOM brez navzkrižne zaščite, z navzkrižno zaščito proti 6A, ter z navzkrižno zaščito proti 6A in 19A. Podatki so iz Hausdorff et. al. Pokritost za serotip 6A za cepivi PCV-7 in PHiD-CV smo pomnožili s faktorjem 0,845 izračunan kot $Efficacy_{Cochrane}/Efficacy_{Whitney}$ za IPD (0,8000/0,947). Izračunali smo tudi pokritost brez upoštevanja faktorja za serotip 6A, tako da mo pokritost za serotip 6A prišteli pokritosti cepiv brez navzkrižne zaščite.

Preglednica 65: Pokritost cepiv za AOM

Pokritost cepiv	Brez navzkrižne zaščite	Navzkrižna zaščita 6A	Navzkrižna zaščita (6A) (full)	Navzkrižna zaščita (6A in 19A)
PCV-7	60,90	67,06	68,20	73,66
PHiD-CV	64,30	70,46	71,60	77,06
PCV-13	82,20	82,20	88,80	82,20

Za primerjavo modelov smo upoštevali delno navzkrižno zaščito za serotip 6A, preglednico 66.

Preglednica 66: Predpostavke za primerjavo modelov – pokritost serotipov AOM

Pokritost (%)	Osnovni model
Okrajšava	BC
PCV-7	67,06
PHiD-CV	70,46
PCV-13	82,20

¹ Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R: Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal conjugate vaccines; *Vaccine* 2009; 27: 3802-3810

Patogeni, ki povzročajo akutno vnetje srednjega ušesa (AOM)

Pri določanju razmerja patogenov, ki povzročajo AOM, moramo upoštevati, da je razmerje geografsko odvisno, kot je to v študiji pokazal Jacobs et al¹. Ne smemo pozabiti, da se mikrobiološka etiologija časovno spreminja, še posebej ob uvedbi nacionalnih programov cepljenja^{2,3}. Nadalje je pomembna tudi sama definicija primera AOM in ostale karakteristike preučevane populacije. Najpogostejši povzročitelji bakterijskega vnetja ušesa so *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*.^{4,5} Od primerov AOM, ki jih povzroča *Haemophilus influenzae* so najpogostejši netipabilni sevi.⁶ V študiji, ki jo je izvedel Prymula, le 5 primerov od 68 v kontrolni skupni ni bilo NTHi.⁷

¹ Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch DJ. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Mar;42(3):589-95.

² Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:829–833.

³ Revai K, McCormick DP, Patel J, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics.* 2006;117:1823–1829.

⁴ Deshmukh CT. Acute otitis media in children--treatment options. *J Postgrad Med.* 1998 Jul-Sep;44(3):81-4. Review.

⁵ Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch DJ. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Mar;42(3):589-95.

⁶ Murphy TF, Bakaletz LO, Smeesters PR. Microbial interactions in the respiratory tract. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Oct;28(10 Suppl):S121-6.

⁷ Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. 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

Predpostavke za primerjavo modelov

Podatkov o razmerju patogenov, ki povzročajo AOM, oz podatkov o nazofaringealni flori v Sloveniji ni na voljo. Za namen študije so bili ti podatki pridobljeni iz literaturnih virov. Delež *S. pneumoniae* in NTHi, ki povzročajo AOM, smo pridobili iz kliničnih štuij pnevmokoknih cepiv. Klinične študije so primeren vir zato ker so karakteristike v kontrolni in testni skupini enake. Pravtako je bila učinkovitost cepiv pokazana na tej populaciji. V primeru uporabe podatkov o razmerju patogenov iz drugih študij, z drugačnimi karakteristikami populacije ali definicijo primera AOM, se lahko spremenijo tudi podatki o učinkovitosti cepiv. To je razvidno iz primerjave FinOM¹ in POET² študij, kjer je bila dokazana učinkovitost 6% oz. 33,6% proti AOM.

V tej raziskavi smo za primerjavo modelov uporabili podatke o razmerju povzročiteljev AOM iz FinOM študije (glej preglednico 67), saj so bili podatki o učinkovitosti povzeti iz iste študije. Predpostavili smo tudi, da so vsi primeri AOM, ki jih povzroča *H. Influenzae* povzročeni z netipabilnim *H. Influenzae*.

Preglednica 67: Delež primerov AOM, ki jih povzročajo različni patogeni, pridobljeni iz vseh pozitivnih kultur v kontrolni skupini FinOM študije.

Razmerje patogenov - AOM	Osnovni model
<i>S. Pneumoniae</i>	33%
<i>H. Influenzae</i>	23%
Ostali	44%

¹ 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

² Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. 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

Stroški

Raziskavo smo izvedli z vidika plačnika zdravstvenih storitev (zdravstvenega zavarovanja: obvezno + dopolnilno). S tem namenom smo v raziskavo vključili neposredne medicinske in nemedicinske stroške. Stroške smo ocenili z definiranjem običajnih storitev, ki jih je deležen povprečen bolnik pri zdravstveni oskrbi.

V raziskavo smo vključili tako stroške cepljenja kot tudi stroške zdravljenja naslednjih zdravstvenih stanj ter zapletov:

- Pnevmonokni meningitis, vključno z dolgotrajnimi nevrološkimi posledicami in posledicami na sluhu,
- Pnevmonokna bakteriemija,
- Bolnišnično in ambulantno zdravljen pljučnice,
- Akutno vnetje srednjega ušesa, upoštevajoč miringotomijo.

Stroške bolnišnične oskrbe smo ovrednotili po principu Skupine primerljivih primerov (SPP). V praksi so akutne bolnišnične obravnave razvrščene v SPP skupine, katerim je dodeljena določena utež, le-ta pa služi za izračun stroškov določene skupine SPP. Povprečne cene zdravstvenih storitev, med katere spada tudi SPP utež, so objavljene v ceniku Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije¹. Na ceniku, ki velja od 1.7.2010, je povprečna cena SPP uteži 1766,41 EUR.²

Povprečen strošek ambulantne oskrbe smo določili s pristopom določanja cene posameznim storitvam (ang. micro-costing approach). Najprej smo definirali običajno klinično pot bolnikov, npr. katere zdravstvene storitve so bili bolniki deležni pri obravnavi akutnega stanja. Nato smo določili strošek, ki nastane pri zdravstveni storitvi. Pri tem smo upoštevali povprečne cene zdravstvenih storitev ZZS.²

¹ Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, ZZS

² Povprečne cene zdravstvenih storitev; URL: <http://www.zzs.si/zzs/pao/izvajalci.nsf/Vcenikpov>

Vsi stroški, razen stroškov zdravljenja trajnih posledic, so bili izračunani za eno akutno epizodo. Stroški zdravljenja trajnih posledic so bili izračunani kot letni stroški zdravljenja in upoštevani za vsako leto življenja.

Z namenom preverjanja robustnosti rezultatov raziskave smo v občutljivostni analizi spreminjali stroške za $\pm 20\%$.

V občutljivostni analizi smo izvedli raziskavo tudi z družbenega vidika. V tej analizi smo upoštevali podatke za osnovni model, poleg neposrednih stroškov pa tudi posredne stroške zaradi izgube produktivnosti.

Cepiva

Končna cena cepiv v Sloveniji v času izvedbe te študije ni znana. Cena se bo oblikovala na podlagi odločitve o financiranju cepiv iz javnih sredstev. Za osnovni model smo tako uporabili enako ceno cepiv. Posatvljena cena 47,74 EUR je bila usklajena s GSK in Pfizer. Občutljivostno analizo smo izvedli na cene cepiv, ki jih je določila JAZMP in jih objavila na ceniku zdravil.¹ Cena cepiva brez davka je za Prevenar (PCV-7) 47,82 EUR, Synflorix (PHiD-CV) 46,41 EUR in Prevenar 13 (PCV-13) 53,16 EUR. Cene cepiv z davkom so predstavljene v preglednici 68.

Preglednica 68: Cena cepiv z davkom.

Cene cepiv (EUR)	Osnovni model	Občutljivostna analiza
Cepivo	BC	SA1
PCV-7	47,74	51,88
PHiD-CV	47,74	50,35
PCV-13	47,74	57,68
Legenda: BC: Osnovni model SA1: Najvišja dovoljena cena; objavljena na ceniku zdravil		

¹ Seznam veljavnih cen zdravil, 29.12.2010; Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia (JAZMP); URL: http://www.jazmp.si/files/farmakoekonomika/cene_20100721.pdf (5.1.2011)

Analiza mejne vrednosti cene cepiva

Izvedli smo analizo mejne vrednosti glede na absolutno dominanco alternativnih strategij

- PCV-7 vs PHiD-CV;
- PCV-7 vs PCV-13 in
- PHiD-CV vs. PCV-13.

Za vsako primerjavo strategij smo določili mejno ceno cepiva, kjer druga strategija začne dominirati prvo startegijo, glej preglednico 69.

Preglednica 69: Cena cepiv (analiza mejne vrednosti); absolutna dominanca

Cena cepiva (EUR)	Osnovni model	Analiza mejne vrednosti		
Cepivo	BC	BE1	BE2	BE3
PCV-7	47,74	47,74	47,74	n.a.
PHiD-CV	47,74	BEP	n.a.	47,74
PCV-13	47,74	n.a.	BEP	BEP

Legenda:
 BEP: mejna vrednost
 BC: Osnovni model
 BE1: Analiza mejne vrednosti 1; PHiD-CV začne dominirati nad PCV-7
 BE2: Analiza mejne vrednosti 2; PCV-13 začne dominirati nad PCV-7
 BE3: Analiza mejne vrednosti 3; PCV-13 začne dominirati nad PHiD-CV
 n.a. – ni izvedljivo

Izvedli smo analizo mejne vrednosti glede na mejno vrednost ICER. Mejni ICER smo postavili na 30.000 EUR/QALYG, kot je prikazano v preglednici 70. Za vsako primerjavo strategij smo določili mejno ceno cepiva, kjer druga strategija postane stroškovno učinkovita (ICER<30.000 EUR/QALYG).

Preglednica 70: Cena cepiv; mejna vrednost ICER

Strategija 1	Strategija 2	Mejni ICER (EUR/QALYG)	Cepivo*	Okrajšava
Brez cepljenja	PCV-7	30.000	PCV-7	BE1
Brez cepljenja	PHiD-CV	30.000	PHiD-CV	BE2
Brez cepljenja	PCV-13	30.000	PCV-13	BE3
PCV-7	PHiD-CV	30.000	PHiD-CV	BE4
PCV-7	PCV-13	30.000	PCV-13	BE5
PHiD-CV	PCV-13	30.000	PCV-13	BE6

*Cepivo kateremu smo spreminjali ceno.

Cepljenje

Vsa preučevana cepiva so lahko aplicirana sočasno s cepivi, ki so že uvedena v nacionalni program cepljenja. Zaradi tega smo za stroške cepljenja upoštevali le stroške aplikacije cepiva. Dodatno smo stroške pregleda otroka pred cepljenjem ovrednotili v občutljivostni analizi, kjer smo predvideli, da sočasna uporaba s ostalimi cepivi ni mogoča. Preglednica 71 prikazuje možne storitve, ki se izvajajo pri cepljenju.

Preglednica 71: Opravljene storitve pri cepljenju.

Šifra storitve	Opis storitve	Število točk	Vrednost točke (EUR)	Strošek (EUR)
K0010	Pregled pred cepljenjem otroka do dopolnjenega 3. leta starosti	6	3,11	18,66
K0011	Cepljenje šolskega in predšolskega otroka	1,5	3,11	4,67
Vsota:				23,33

Stroški cepljenja, ki so bili uporabljeni v analizi, so predstavljeni v preglednici 72.

Preglednica 72: Pregled stroškov cepljenjav z enim odmerkom.

Storitev	BC	SA1
	Strošek (EUR)	Strošek (EUR)
Cepljenje	4,67	23,33
Legenda: BC: Osnovni model SA1: Občutljivostna analiza; vključen strošek pregleda pred cepljenjem		

Shema cepljenja

Pnevmokokna konjugirana cepiva so namenjena preprečevanju okužb s specifičnimi serotipi *Streptococcus pneumonia* pri otrocih starih več kot 6 tednov. Primarna shema je sestavljena iz treh odmerkov in poživitvenega odmerka v drugem letu starosti. Takšna shema (3+1) je EMA odobrila za vsa 3 cepiva.^{1,2,3} Cepivi PCV-7 in PCV-13 imata odobreno tudi alternativno shemo 2+1. V osnovni analizi smo privzeli shemo 3+1 za vsa cepiva. Izvedli smo občutljivostno analizo s shemo 2+1 za cepivi PCV-7 in PCV-13 in shemo 3+1 za PHiD-CV. Pri tem smo za spremenjeno shemo cepljenja upoštevali le drugačen celokupen strošek cepljenja, nismo pa upoštevali potencialnih sprememb o učinkovitosti cepiva ali ostalih parametrov (ostali parametri so ostali enaki kot v osnovnem modelu, kjer je bila shema 3+1).

Glede na informacije GSK je shema cepljenja 2+1 za cepivo Synflorix v postopku odobritve oziroma naj bi bila v kratkem odobrena. Zaradi omenjenega je GSK želel dodatno analizo, kjer bo upoštevana alternativna shema cepljenja. Rezultati analize so prikazani pod GSK izhodišči, upoštevani pa so bili enaki podatki o učinkovitosti (kljub drugačni shemi v analizi ni bila spremenjena učinkovitost), stroških in epidemiologiji kot v osnovnem modelu. Analiza s shemo 2+1 za cepivo PHiD-CV in shemo 3+1 za cepivi PCV-7 in PCV-13 je označena kot analiza GSK scenarija 2 (GSK-SC2).

¹ Summary of product characteristics – Prevenar (update: 1.9.2010); URL: <http://www.ema.europa.eu>

² Summary of product characteristics – Synflorix (update: 8.7.2009); URL: <http://www.ema.europa.eu>

³ Summary of product characteristics – Prevenar 13 (update: 12.10.2010); URL: <http://www.ema.europa.eu>

Pnevmokokni meningitis

Stroški zdravljenja pnevmokoknega meningitisa so osnovani na stroških akutnih bolnišničnih obravnav in stroških zdravljenja dolgotrajnih posledic bolezni. Preglednica 73 prikazuje SPP, ki je bil uporabljen v analizi za izračun stroškov akutne bolnišnične obravnave pnevmokoknega meningitisa. Izračunani strošek zdravljenja pnevmokoknega meningitisa je 4292,38 EUR.

Preglednica 73: Strošek akutne bolnišnične obravnave – pnevmokokni meningitis.

SPP šifra	Opis SPP	SPP utež
B72Z	Infekcije živčnega sistema razen virusni meningitis	2,43

Pri večini bolnikov ni zaznati dolgotrajnih posledic pnevmokoknega meningitisa, vendar pa se te pojavijo pri okoli 15% bolnikov¹. Dolgotrajne posledice pnevmokoknega meningitisa smo razdelili v dve skupini: motnje sluha in ostale nevrološke okvare. Pogostnost posameznih posledic smo povzeli po posameznih študijah, tako smo ocenili, da ima dolgotrajne posledice 17,5% bolnikov.

Motnje sluha

Izguba sluha je med najpogostejšimi dolgotrajnimi posledicami pnevmokoknega meningitisa. Pri 2% bolnikov, ki zbolijo s pnevmokoknim meningitisom, se pojavijo hude motnje sluha (71–90 dB) in pri 3,6% zelo hude (>90 dB)². Stroški zdravljenja temeljijo na resnosti težav. V analizi smo upoštevali, da okoli 24% bolnikov z zelo hudimi motnjami sluha potrebuje kohlearni vsadek, ostalih 76% pa slušni aparat. Razmerje smo ocenili s pomočjo literature³ in strokovnega panela. Predpostavili smo tudi, da slušni aparat potrebujejo vsi bolniki s hudimi oblikami motenj sluha.

V nadaljevanju so predstavljeni stroški zdravljenja bolnikov s kohlearnim vsadkom in bolnikov s slušnim aparatom.

¹ de Jonge RC et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: A systematic review of prognostic studies. BMC Infect Dis. 2010 Aug 5;10:232.

² Koomen I et al. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction. Pediatrics. 2003 Nov;112(5):1049-53.

³ Koomen I et al. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction. Pediatrics. 2003 Nov;112(5):1049-53.

Med stroške zdravljenje bolnikov, ki potrebujejo slušni aparat, smo vključili 2 diagnostična pregleda pri ORL specialistu, slušni aparat in 1 kontrolni pregled pri ORL specialistu vsako leto. Preglednica 74 prikazuje stroške diagnostičnega pregleda pri ORL specialistu posebej za otroke in odrasle. V Preglednica 75 so predstavljeni stroški slušnega aparata, ki smo jih pridobili s cenika ZZZS za medicinsko tehnične pripomočke¹.

Preglednica 74: Strošek diagnostičnih pregledov pri ORL specialistu posebej za otroke in odrasle.

Šifra storitve	Opis storitve	Število točk	Vrednost točke (EUR)	Število enot	Strošek (EUR)
Otroci in odrasli:					
11004	Začetna ali celotna specialistična ambulantna oskrba v neoperativnih strokah - ORL	2,42	2,52	1	6,10
11303	Nadaljna ali delna specialistična ambulantna oskrba v neoperativnih strokah - ORL	1,38	2,52	1	3,48
Dodatno odrasli:					
3004	Razširjeni pregled pri zdravniku v specialistični dejavnosti - ORL	3,46	2,52	1	8,72
Vsota:					18,30
Dodatno otroci:					
3006	Razširjen pregled predšolskega ali šoloobveznega otroka do 14. leta starosti pri zdravniku v specialistični dejavnosti - ORL	4,15	2,52	1	10,46
Vsota:					20,03

Preglednica 75: Strošek slušnega aparata.

Šifra	Naziv slušnega aparata	Strošek (EUR)
2145061631	ZA – ušesni aparat (levi)	296,63
2145061632	ZA – ušesni aparat (desni)	296,63
2145031633	V – ušesni aparat (levi)	309,12
2145031634	V – ušesni aparat (desni)	312,24
Povprečje:		303,66

Povprečen strošek v prvem letu zdravljenja znaša 323,69 EUR za otroke in 321,95 EUR za odrasle.

¹ Seznam medicinsko tehničnih pripomočkov s šifrantom, medicinskimi kriteriji, pooblastili, postopki in cenovnimi standardi

URL: <http://www.zzs.si/zzs/info/egradiva.nsf/o/DFDC914987E44E2AC1257353003EC73A> (25.8.2010)

Trajnostna doba slušnega aparata je pri otrocih starih do 6 let 24 mesecev, pri otrocih starih od 6 do 15 let 36 mesecev in pri osebah starih nad 15 let 72 mesecev. V analizi smo za stroške nadaljnega zdravljenja po prvem letu uvedbe slušnega aparata predpostavili 1 kontrolni pregled pri ORL specialistu na leto in zamenjavo slušnega aparata skladno z trajnostno dobo aparata. Povprečen strošek zdravljenja za vsako nadaljnje leto je predstavljen v preglednici 76.

Preglednica 76: Letni stroški zdravljenja bolnikov s slušnim aparatom.

Šifra	Opis	Število točk	Vrednost točke (EUR)	Število enot	Strošek (EUR)
Odrasli:					
11004	Začetna ali celotna specialistična ambulantna oskrba v neoperativnih strokah - ORL	2,42	2,52	1	6,10
3004	Razširjeni pregled pri zdravniku v specialistični dejavnosti - ORL	3,46	2,52	1	8,72
/	Slušni aparat (zamenjava vsakih 6 let)	1,00	303,66	0,17	50,61
Vsota:					65,43
Otroci:					
11004	Začetna ali celotna specialistična ambulantna oskrba v neoperativnih strokah - ORL	2,42	2,52	1	6,10
3006	Razširjen pregled predšolskega ali šoloobveznega otroka do 14. leta starosti pri zdravniku v specialistični dejavnosti - ORL	4,15	2,52	1	10,46
/	Slušni aparat za otroke stare do 6 let (zamenjava vsako drugo leto)	0,40	303,66	0,50	60,73
/	Slušni aparat za otroke stare od 6 do 15 let (zamenjava vsake 3 leta)	0,60	303,66	0,33	60,73
Vsota:					138,02

Običajno zdravljenje bolnikov, ki potrebujejo kohlearni vsadek, obsega nekaj diagnostičnih pregledov pri ORL specialistu, CT ali MR slikanje, vstavitve kohlearnega vsadka, rehabilitacijo in kontrolne preglede pri specialistu.

Za določitev stroška vstavitve kohlearnega vsadka smo uporabili SPP sistem. Izračun je prestavljen v preglednici 77.

Preglednica 77: Stroški vstavitve kohlearnega vsadka.

SPP šifra	Opis SPP	SPP utež	Vrednost SPP (EUR)	Strošek (EUR)
D01Z	Kohlearni vsadek	8,81	1766,41	15562,07

Način rehabilitacije je odvisen od mnogih dejavnikov, predvsem od starosti bolnika ob nastopu gluhosti in stopnje razvoja govora, terapij pred operacijo in osebnih sposobnosti bolnika. Zaradi omenjenih vzrokov se rehabilitacija zelo razlikuje med posamezniki, zato je strošek rehabilitacije, po vstavitvi kohlearnega vsadka praktično nemogoče natančno določiti.

V analizi smo upoštevali le strošek vstavitve kohlearnega vsadka, stroškov rehabilitacije pa zaradi zgoraj omenjenih razlogov nismo upoštevali. Stroški ostalih storitev pa so relativno majhni v primerjavi s stroškom vstavitve kohlearnega vsadka. Ta predpostavka ima relativno majhen vpliv na rezultate analize, saj je v manj kot 1% primerov pnevmokoknega meningitisa potrebno zdraviti težave povezane s sluhom s kohlearnim vsadkom.

Pregled stroškov zdravljenja motenj sluha

Preglednica 78 prikazuje pregled stroškov zdravljenja motenj sluha. Stroške v prvem letu zdravljenja smo prišteli stroškom zdravljenja osnovne bolezni (pnevmokoknega meningitisa), pri tem smo upoštevali tudi pogostnost trajnih posledic, povezanih s sluhom.

Preglednica 78: Pregled stroškov zdravljenja motenj sluha.

Motnje sluha	Stroški v prvem letu zdravljenja (EUR)		Letni stroški zdravljenja letih nadaljevanja terapije (EUR)	
	Otroci	Odrasli	Otroci	Odrasli
Bolniki s slušnim aparatom	323,69	321,95	138,02	65,43
Bolniki s kohlearnim vsadkom	15562,07	15562,07	n.a.	n.a.

Nevrološke okvare

Povprečen letni strošek nevroloških okvar smo izračunali tako, da smo določili stroške posameznih nevroloških okvar in jih sešteli. Najpogostejše posledice meningitisa po poročanju Baraff in sod. so umska zaostalost (4,2%), krči (4,2%) in spastičnost in/ali pareze (3,5%)¹. S pomočjo strokovnega panela smo identificirali storitve, ki se izvedejo pri posamezni nevrološki okvari, in njihovo pogostnost izvajanja. Te informacije so bile osnova za določitev povprečnega stroška posamezne nevrološke okvare.

¹ 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.

Umska zaostalost

Običajno zdravljenje umske zaostalosti navadno obsega storitve prikazane v preglednici 79.

Preglednica 79: Letni stroški zdravljenja umske zaostalosti.

Šifra	Opis	Število točk	Vrednost točke (EUR)	Število enot	Strošek (EUR)
Odrasli in otroci:					
4007	Celotni pregled pri zdravniku v specialistični nevrološki dejavnosti	6,92	2,57	1	17,78
11004	Začetna ali celotna specialistična ambulantna oskrba v neoperativnih strokah - klinični psiholog	2,42	2,75	1	6,66
Dodatno odrasli:					
/	Rehabilitacija /dan	20,50	2,69	7	386,02
Vsota:					410,45
Dodatno otroci:					
/	Rehabilitacija /dan	20,50	2,69	21	1158,05
Vsota:					1182,48

Poprečen letni strošek za zdravljenje umske zaostalosti znaša 1182,48 EUR za otroka in 410,45 EUR za odraslega. Otroci imajo pravico do časovno daljše rehabilitacije, zato je tudi letni strošek višji. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja določajo, da imajo odrasli pravico do zdraviliško rehabilitacijskega zdravljenja vsako drugo leto po 14 dni, otroci pa vsako leto 21 dni¹. Letne stroške zdravljenja smo določili s pomočjo št. točk, ki opredeljujejo dnevno rehabilitacijo (20,5 točk na dan)², točkovno vrednost in št. dni rehabilitacije v enem letu (za odrasle 14/2 dni in 21 dni za otroke).

¹ Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja

URL: http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r02/predpis_PRAV3562.html (18.8.2010)

² Splošni dogovor za pogodbeno leto 2010 – Priloga ZDRAV II/d

URL: <http://www.zzs.si/zzs/INFO/egradiva.nsf/o/9A5C83D33340B453C12576FD00468384> (18.8.2010)

Krči

Običajno zdravljenje krčev obsega storitve, prikazane v preglednici 80.

Preglednica 80: Letni stroški zdravljenja krčev.

Šifra	Opis	Število točk	Vrednost točke (EUR)	Število enot	Strošek (EUR)
Odrasli in otroci:					
4007	Celotni pregled pri zdravniku v specialistični nevrološki dejavnosti	6,92	2,57	1	17,78
Dodatno odrasli:					
12070	Elektroencefalografija po 16-kanalnem EEG aparatu s hiperventilacijo in fotostimulacijo	13,60	2,57	1	34,95
K002	Prvi kurativni pregled	3,60	2,04	3	22,03
/	Terapija (zdravila)	/	/	/	85,23
Vsota:					160,00
Dodatno otroci:					
12080	Elektroencefalografija predšolskega otroka, rutinska	28,54	2,57	0,60	44,01
12083	Elektroencefalografija pri šolskem otroku do 10. leta starosti, rutinska	20,56	2,57	0,40	21,14
K002	Prvi kurativni pregled	3,60	2,31	3	24,95
/	Terapija (zdravila)	/	/	/	103,36
Vsota:					211,24

Letne stroške zdravljenja smo določili z analizo zbirke ambulantnega predpisovanja zdravil.¹ V analizo so bili vključeni vsi predpisani antiepileptiki (ATC: N03) v letu 2008. Povprečen strošek terapije z antiepileptičnimi zdravili je znašal 85,23 EUR za odrasle in 103,36 EUR za otroke, stare do 15 let.

Celokupni letni stroški zdravljenja krčev znašajo 211,24 EUR za otroke in 160,00 EUR za odrasle.

¹ Analiza zbirke ambulantnega predpisovanja zdravil. Univerza v Ljubljani- Fakulteta za farmacijo 2010.

Spastičnost in/ali pareze

Običajno zdravljenje spastičnosti in / ali parez obsega storitve, prikazane v preglednici 81.

Preglednica 81: Letni stroški zdravljenja spastičnosti in/ali krčev.

Šifra	Opis	Število točk	Vrednost točke (EUR)	Število enot	Strošek (EUR)
Odrasli in otroci:					
4007	Celotni pregled pri zdravniku v specialistični nevrološki dejavnosti	6,92	2,57	1	17,78
/	Terapija (zdravila)	/	/	/	202,93
Dodatno odrasli:					
/	Rehabilitacija	20,50	2,69	7	386,02
K002	Prvi kurativni pregled	3,60	2,04	3	22,03
Vsota:					628,76
Dodatno otroci:					
/	Rehabilitacija	20,50	2,69	21	1158,05
K002	Prvi kurativni pregled	3,60	2,31	3	24,95
Vsota:					1403,70

Stroške rehabilitacije smo določili na enak način kot stroške rehabilitacije pri zdravljenju umske zaostalosti. Stroške terapije (zdravil) pa na enak način kot pri zdravljenju krčev, pri tem smo upoštevali ATC kodi M03BX01 in M03AX01 v enakem razmerju.

Celokupni letni stroški zdravljenja spastičnosti in/ali parez znašajo 1403,70 EUR za otroke in 628,76 EUR za odrasle.

Pregled stroškov zdravljenja nevroloških okvar

Preglednica 82 prikazuje način izračuna celokupnih povprečnih stroškov zdravljenja nevroloških okvar. Pri tem smo upoštevali lažje posamezne nevrološke okvare kot posledico meningitisa.

Preglednica 82: Pregled letnih stroškov zdravljenja nevroloških okvar.

Nevrološka okvara	Delež posamezne nevrološke okvare (%)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)
Umska zaostalost	35	1182,48	410,45
Krči	35	211,24	160,00
Spastičnost in/ali pareze	29	1403,70	628,76
Povprečen letni strošek zdravljenja nevroloških okvar:		904,76	386,26

Pnevmokokna bakteriemija

Stroški zdravljenja pnevmokokne bakteriemije so osnovani na stroških akutnih bolnišničnih obravnav. Preglednica 83 prikazuje SPP-je, ki jih je predlagav strokovni panel za oceno stroškov obravnave bakteriemije. Strokovni panel je ocenil tudi, da je večina primerov pnevmokokne bakteriemije beležena pod SPP šiframa T60B in T64B, le v 5% pa je beležena šifra T60A. Za povprečno SPP utež smo uporabili razmerje med SPP šiframa T60B in T64B, glede na število primerov poročenih v letu 2009¹, ki smo ga povečali za utežen delež (5%) iz naslova SPP šifre T60A.

Preglednica 83: SPP-ji uporabljeni za pnevmokokno bakteriemijo.

SPP šifra	SPP utež	Opis SPP	Št. primerov v letu 2009
T60A	2,59	Septikemija s katastrofalnimi ali resnimi spremljajočimi bolezenskimi stanji ali zapleti	5%*
T60B	1,20	Septikemija brez katastrofalnih ali resnih spremljajočih bolezenskih stanj ali zapletov	484
T64B	0,86	Ostale infekcijske in parazitarne bolezni brez katastrofalnih ali resnih spremljajočih bolezenskih stanj ali zapletov	1258
* ocena strokovnega panela			

Poprvečna SPP utež je 1,04. Izračunani strošek zdravljenja pnevmokokne bakteriemije znaša 1830,43 EUR. V analizo nismo vključili morebitnih dolgotrajnih posledic pnevmokokne bakteriemije, saj po poročanju strokovnega panela praktično niso prisotne.

¹ Število primerov akutnih bolnišničnih obravnav, SPP uteži in število dni bolnišničnih obravnav glede na SPP utež, 2009

URL:<http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5& 5 id=828& 5 PageIndex=0& 5 groupId=185& 5 newsCategory=& 5 action>ShowNewsFull&pl=46-5.0.>; Podatki; 2009; 2009/nacionalno; T14 (16.3.2011)

Bolnišnično obravnavana pljučnica

Stroški zdravljenja bolnišnično obravnavane pljučnice so osnovani na stroških akutnih bolnišničnih obravnav. Preglednica 84 prikazuje SPP-je, ki smo jih uporabili v analizi. Z upoštevanjem števila posameznih SSP-jev v letu 2009¹, smo izračunali povprečno SPP utež.

Preglednica 84: SPP-ji uporabljeni za bolnišnično pljučnico.

SPP šifra	SPP utež	Opis SPP	Št. primerov v letu 2009
E62A	2,62	Infekcije/vnetja dihal s katastrofalnimi spremljajočimi bolezenskimi stanji ali zapleti	2298
E62B	1,49	Infekcije/vnetja dihal z resnimi ali zmernimi spremljajočimi bolezenskimi stanji ali zapleti	2914
E62C	0,84	Infekcije/vnetja dihal brez spremljajočih bolezenskih stanj ali zapletov	2437

Povprečna SPP utež je 1,62. Izračunani strošek zdravljenja bolnišnično obravnavane pljučnice znaša 2865,81 EUR.

¹ Število primerov akutnih bolnišničnih obravnav, SPP uteži in število dni bolnišničnih obravnav glede na SPP utež, 2009

URL:http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5& 5_id=828& 5_PageIndex=0& 5_groupId=185& 5_newsCategory=& 5_action>ShowNewsFull&pl=46-5.0.; Podatki; 2009; 2009/nacionalno; T14 (16.3.2011)

Sobivanje starša v zdravstvenem zavodu

V analizi smo za bolezni, ki predvidevajo bolnišnično zdravljenje, upoštevali tudi sobivanje starša v zdravstvenem zavodu. Pravice obveznega zdravstvenega zavarovanja obsegajo tudi sobivanje enega od staršev v zdravstvenem zavodu z bolnim otrokom do starosti otroka vključno 5 let¹. Te stroške smo upoštevali pri zdravljenju pnevmokoknega meningitisa, pnevmokokne bakteriemije in bolnišnično obravnavane pljučnice. Pri določanju teh stroškov smo upoštevali povprečno trajanje zdravljenja otrok in stroške sobivanja. Podatki o povprečnem trajanju zdravljenja nam je priskrbel strokovni panel in so osnovani na analizi bolnišničnega zdravljenja otrok z IPD v Sloveniji med letoma 2006-2007 (60 oseb). Stroške sobivanja starša ob otroku smo pridobili s cenika ZZZS, veljavnega od 1. Julija 2010². Preglednica 85 prikazuje izračun in celokupen strošek sobivanja starša z bolnim otrokom.

Preglednica 85: Strošek sobivanja starša v zdravstvenem zavodu z bolnim otrokom.

Bolezen	Povprečno trajanje zdravljenja	Povprečen strošek sobivanja starša na dan	Povprečen celokupen strošek sobivanja starša na epizodo bolezni
Pnevmokokni meningitis	11,0	36,18	397,98
Pnevmokokna bakteriemija	4,4	36,18	159,19
Bolnišnično obravnavana pljučnica	6,4	36,18	231,55

¹ Obseg pravic v obveznem zdravstvenem zavarovanju

URL: <http://www.zzzs.si/zzzs/internet/zzzs.nsf/o/EED2D449D465D5C0C1256E8B004EBB50> (28.8.2010)

² Average prices of health services; URL: <http://www.zzzs.si/zzzs/pao/izvajalci.nsf/Vcenikpov>

Ambulantno obravnavana pljučnica

Za določanje stroškov zdravljenja ambulantno obravnavane pljučnice smo, na podlagi slovenskih smernic za zdravljenje pljučnice, določili običajno klinično pot bolnikov.^{1,2} Storitve, ki smo jih upoštevali v analizi, so predstavljene v preglednici 86.

Preglednica 86: Storitve za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice.

Šifra storitve	Opis storitve	Delež primerov v katerih se opravi storitev	Števil o točk	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)
K0002	Prvi kurativni pregled	100 %	3,6	15,95	15,01
K0003	Ponovni kurativni pregled	100 %	2,3	10,19	9,59
/	Rentgensko slikanje pljuč	40%	n.a.	12,68	12,68
/	Terapija (zdravila)	100 %	/	6,75	13,13
Vsota:				37,96	42,80

S pomočjo objavljenih povprečnih cen zdravstvenih storitev (ZZZS, 1.7.2010) smo določili ceno točke, ki je znašala za otroški in šolski dispanzer 4,43 EUR in za splošno ambulanto 4,17 EUR. Stroški zdravljenja zunajbolnišnične pljučnice znašajo 37,96 EUR za otroke in 42,80 EUR za odrasle.

V stroške terapije oz. zdravil smo vključili zdravila, ki se po slovenskih smernicah uporabljajo za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice.^{3,4} Zdravilo izbire za zdravljenje pri otrocih je amoksicilin v odmerku 40-100 mg/kg/dan, kar v povprečju ustreza 3 stekleničkam (100 ml) suspenzije (250 mg/5ml). Cena zdravil smo povzeli po biltenu Recept⁵, kjer je cena ene stekleničke zdravila Hiconcil 250 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo 2,25 EUR.

Pri odraslih se za zdravljenje pljučnice najpogosteje uporablja kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline. Ta kombinacija je predpisana v 36% primerov zdravljenja zunajbolnišnične pljučnice, amoksicilin v 20%, makrolidi v 21% in ostali antibiotiki v 9% primerov. Okoli 15%

¹ Usmeritve za obravnavo zunajbolnišnične (ZBP) pljučnice odraslih; Zdrav Vest 2005; 74: 745–52

² Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010); Zdrav Vest 2010; 79: 245–64

³ Usmeritve za obravnavo zunajbolnišnične (ZBP) pljučnice odraslih; Zdrav Vest 2005; 74: 745–52

⁴ Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010); Zdrav Vest 2010; 79: 245–64

⁵ RECEPT - bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja št. 1/2010; 22.5.2010

primerov se ne zdravi ambulantno¹. Za omenjene antibiotike smo izračunali povprečno vrednost zdravil za zdravljenje ene akutne epizode zunajbolnišnične pljučnice, kot je prikazano v preglednici 87.

Preglednica 87: Review of antibiotic therapy for managing outpatient pneumonia.

Antibiotik	Priporočen odmerek ²	Trajanje zdravljenja v dnevih	Najvišja priznana vrednost / pakiranje	Stroški terapije (EUR)
amoksicilin + klavulanska kislina	500/125 mg / 8 h 875/125 mg / 12h	7 - 10	6,29 € / 10 x 625 mg 7,36 € / 10 x 1000 mg	18,87 14,72
amoksicilin	1000 mg / 8 h	7 - 10	4,93 € / 16 x 1000 mg	9,86
azitromicin	500 mg / 24 h	3	4,21 € / 3 x 500 mg	4,21
klaritromicin	500 mg / 12h	7 - 10	4,00 € / 14 X 250 mg	16,00
penicilin V	1,5 x 10 ⁶ / 6 h	7 - 10	12,78 € / 30X1,5*10 ⁶ I.E.	12,78
Povprečen strošek terapije:				13,13
Povprečen strošek terapije smo izračunali kot strošek zdravljenja s specifičnim antibiotikom * delež v katerem se ta antibiotik predpisuje				

Rentgensko slikanje za diagnostiko pljučnice se opravi v približno 40% primerov.³ Izračun stroška rentgenskega slikanja je prikazan v preglednici 88.

Preglednica 88: Diagnostično rentgensko slikanje.

Šifra storitve	Opis storitve	Št. točk	Vrednost točke (EUR)	Strošek (EUR)
31302	Rentgensko slikanje prsnih organov v dveh smereh	3,4	3,73	12,68

¹ Živčec-Kalan G, Poziv k aktivnejši preventivi zunajbolnišničnih pljučnic, v: Zunajbolnišnične pljučnice: Analiza slovenskih smernic, Ljubljana, Feb 2007.

² Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah, str. 33, Ljubljana 2007

³ Živčec-Kalan G, Poziv k aktivnejši preventivi zunajbolnišničnih pljučnic, v: Zunajbolnišnične pljučnice: Analiza slovenskih smernic, Ljubljana, Feb 2007.

Akutno vnetje srednjega ušesa

Akutno vnetje srednjega ušesa (Acute otitis media - AOM) se najpogosteje zdravi v ambulantah. Storitve, ki so pri tem uporabljene, so predstavljene v preglednici 89.

Preglednica 89: Storitve za zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa.

Šifra storitve	Opis storitve	Delež primerov	Število točk	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)
K0002	Prvi kurativni pregled	100 %	3,6	15,95	15,01
K0003	Ponovni kurativni pregled	100 %	2,3	10,19	9,59
/	Terapija (zdravila)	100 %	/	6,75	5,96
Vsota:				32,89	30,56

Stroški za zdravila temeljijo na cenah zdravil, ki so objavljene v biltenu Recept¹. Uporabili smo zdravila, ki se uporabljajo po smernicah za zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa^{2,3}. Zdravilo izbire za zdravljenje pri otrocih je amoksicilin v odmerku 80-90 mg/kg/dan⁴, kar v povprečju ustreza 3 stekleničkam (100 ml) suspenzije (250 mg/5ml). Cena ene stekleničke zdravila Hiconcil 250 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo je 2,25 EUR.

Pri odraslih je zdravilo izbire amoksicilin v odmerku 500-1000 mg/8h⁵. Ob upoštevanju cene zdravil v biltenu Recept in priporočeno trajanje zdravljenja (5-10 dni), je strošek za zdravila pri odraslih 5,96 EUR.

¹ RECEPT - bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja št. 1/2010; 22.5.2010

² Lieberthal AS; Acute Otitis Media Guidelines: Review and Update; Curr Allergy Astma Rep; Jul 2006; 6(4):334-41

³ Čižman M, Beović B; Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah; Ljubljana 2007

⁴ Čižman M, Beović B; Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah; str. 79; Ljubljana 2007

⁵ Čižman M, Beović B; Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah; str. 27; Ljubljana 2007

Miringotomija

Miringotomija je poseg, ki se opravi ob zapletih pri akutnem vnetju srednjega ušesa. V analizi smo upoštevali, da se je otrok, pri katerem so opravili miringotomijo, že zdravil za akutnim vnetjem srednjega ušesa.

Stroški miringotomije so osnovani na stroških akutnih bolnišničnih obravnav oz. SPP-ju, ki je prikazan v preglednici 90. Izračunani strošek miringotomije znaša 653,57 EUR.

Preglednica 90: SPP – akutno vnetje srednjega ušesa.

SPP šifra	Opis SPP	SPP utež
D13Z	Miringotomija (paracenteza bobniča) s pritrditvijo tube	0,37

Rezistenca na antibiotike

Rezistenca mikroorganizmov na antibiotike lahko vpliva na izide zdravljenja. Podatki kažejo, da je približno 25% sevov *Streptococcus pneumoniae* izoliranih iz ljudi z okužbo dihalnih poti, rezistentnih na penicilin in približno 12% na eritromicin¹. Rezistenca na antibiotik, ki se v Sloveniji najpogosteje uporablja, torej kombinacije amoksicilina in klavulanske kisline, se praktično ne pojavlja^{2,3,4}. V analizi smo predpostavili, da zdravljenje z antibiotikom, na katerega je mikroorganizem rezistenten, ni uspešno, zato je potreben dodaten pregled pri zdravniku in sprememba terapije, kar pomeni podaljšanje zdravljenja. Možnost ostalih zapletov oz. poslabšanja bolezni v tej analizi nismo upoštevali. Delež neuspešnih terapij zaradi antibiotične rezistence, kot je prikazano v preglednici 91, smo določili z upoštevanjem deleža rezistentnih sevov na posamezni antibiotik in deležem predpisovanja tega antibiotika.

Preglednica 91: Delež neuspešnih terapij.

Antibiotik	Delež predpisovanja antibiotika	Delež rezistence na antibiotik	Delež neuspešnih terapij
penicilini	20%	25%	5%
makrolidi	21%	12%	2%

Strošek zaradi neuspešne terapije, ki je posledica rezistence na antibiotik, smo definirali kot dodaten strošek, ki se pojavi pri neuspešnem zdravljenju zunajbolnišnične pljučnice ali akutnega vnetja srednjega ušesa. Ta strošek znaša 36,05 EUR. Ta strošek smo ob upoštevanju deleža neuspešnih terapij (7%) razdelili na vse osebe, ki se zdravijo ambulantno, kot je prikazano v Preglednica 92. Dodaten strošek zaradi rezistence na antibiotike smo ovrednotili v občutljivostni analizi.

Preglednica 92: Dodaten strošek zaradi rezistence na antibiotike.

Delež neuspešnih terapij	Strošek za eno neuspešno terapijo	Dodaten strošek na bolno osebo
7%	36,05 EUR	2,70 EUR

¹ S. Riedel et al; Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*; Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2007) 26:485–490

² Vanhoof R et al; 10th survey of antimicrobial resistance in noninvasive clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected in Belgium during winter 2007-2008. Pathol Biol (Paris). 2010 Apr;58(2):147-51.

³ Jacobs E, Dalhoff A, Korfmann G. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalised patients with respiratory tract infections (MOXIAKTIV Study). Int J Antimicrob Agents. 2009 Jan;33(1):52-7.

⁴ Morrissey I, Colclough A, Northwood J. TARGETed surveillance: susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from community-acquired respiratory tract infections in 2003 to fluoroquinolones and other agents. Int J Antimicrob Agents. 2007 Oct;30(4):345-51.

Pregled neposrednih stroškov

V analizi smo uporabili neposredne stroške zdravljenja akutnih stanj, preglednica 93, in stroške zdravljenja dolgotrajnih posledic, preglednica 94.

Preglednica 93: Pregled stroškov zdravljenja akutnih stanj.

Stroški (EUR) / epizodo	Osnovni model		Občutljivostna analiza					
	BC		SA1		SA2		SA3	
	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)
Pnevmokokni meningitis	4840,10	4442,04	3872,08	3553,63	5808,12	5330,44	n.a.	n.a.
Pnevmokokna bakteriemija	1989,62	1830,43	1591,70	1464,34	2387,55	2196,52	n.a.	n.a.
Bolnišnično obravnavana pljučnica	3097,37	2865,81	2477,89	2292,65	3716,84	3438,98	n.a.	n.a.
Ambulantno obravnavana pljučnica	37,96	42,80	30,37	34,24	45,55	51,36	40,66	45,50
Akutno vnetje srednjega ušesa	32,89	30,56	26,31	24,45	39,47	36,67	35,59	33,26
Miringotomija	653,57	653,57	522,86	522,86	784,28	784,28	n.a.	n.a.

Legenda:
 BC: Osnovni model
 SA1: Občutljivostna analiza - 20%
 SA2: Občutljivostna analiza + 20%
 SA3: Občutljivostna analiza; v analizo so vključeni dodatni stroški zaradi neuspešnih zdravljenj

Preglednica 94: Pregled stroškov zdravljenja dolgotrajnih posledic.

Letni stroški (EUR)	Osnovni model		Občutljivostna analiza			
	BC		SA1		SA2	
	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)
Nevrološke okvare	904,76	386,26	723,80	309,01	1085,71	463,52
Motnje sluha	138,02	65,43	110,41	52,34	165,62	78,51

Legenda:
 BC: Osnovni model
 SA1: Občutljivostna analiza - 20%
 SA2: Občutljivostna analiza + 20%

Posredni stroški

Analizo smo izvedli tudi z vidika družbe, kjer so zraven neposrednih stroškov vključeni tudi posredni stroški, kot je izguba produktivnosti. Ker je breme pnevmokoknih bolezni predvsem na otrocih, je posredne stroške, ki nastajajo predvsem med delovno aktivnim prebivalstvom, težko oceniti. V tej analizi smo predpostavili nično brezposelno stopnjo, enoletno trajanje porodniškega dopusta in odsotnost od dela enega starša ob bolezni otroka. Povprečno urno postavko (8,36 EUR) smo določili iz povprečne plače v prvi polovici leta 2010 v Sloveniji, ki je znašala 1471,48 EUR¹, in standarda 176 delovnih ur mesečno. Predpostavili smo tudi enak zaslužek ljudi, ne glede na spol ali starost. Pri izračunu povprečnega letnega zaslužka smo upoštevali 40 urni tedenski delavnik in 50 delovnih tednov na leto, kot je prikazano v pregledni 95.

Preglednica 95: Zaslužek v Sloveniji.

Povprečen urni zaslužek (EUR)	Delovne ure na teden	Delovnih tednov v letu	Povprečen leten zaslužek (EUR)
8,36	40	50	16721,36

Izguba produktivnosti zaradi bolezni

Posredne stroške, ki nastanejo kot posledica bolezni, smo izračunali kot št. dni bolniške odsotnosti od dela in povprečni dnevni zaslužek zaposlenega (8 delovnih ur/dan). Za invazivne pnevmokokne bolezni in bolnišnično pljučnico smo predpostavili, da je trajanje bolniške odsotnosti enako št. bolnišničnih dni zdravljenja. Te podatke nam je priskrbel strokovni panel in so osnovani na analizi bolnišničnega zdravljenja otrok z IPD v Sloveniji med letoma 2006-2007 (60 oseb). Trajanje bolniške odsotnosti zaradi ambulantno zdravljenih bolezni smo ocenili iz priporočil za trajanja zdravljenja. Na primer, priporočilo za zdravljenje ambulantno obravnavane pljučnice je, da je dolžina zdravljenja vsaj 7 dni, kar pomeni 5 delovnih dni. Za akutno vnetje srednjega ušesa smo ocenili 3 dni odsotnosti z dela zaradi bolezni. Ta ocena temelji na podatku,

¹ Average monthly earnings; Statistical office of the Republic of Slovenia;

URL: <http://www.stat.si/indikatorji.asp?ID=29> (23.8.2010)

da je za eradikacijo nerezistentnih bakterij potrebnih 3-5 dni¹. Preglednica 96 prikazuje povprečno odsotnost od dela zaradi zdravljenja bolezni.

Preglednica 96: Dnevi odsotnosti od dela zaradi bolezni.

Zdravstveno stanje	Povprečna odsotnost z dela (dnevi)
Meningitis	11
Bakteriemija	5
Bolnišnično obravnavana pljučnica	7
Ambulantno obravnavana pljučnica	5
Akutno vnetje srednjega ušesa	3

Izguba produktivnosti zaradi smrti

Posredne stroške, ki nastanejo zaradi prezgodnje smrti povezane s pnevmokoknimi okužbami, smo izračunali kot izgubo zaslužka v preostalem življenju. V izračunih smo upoštevali 39 let kot delovno dobo, potrebno za upokožitev. Izgubo produktivnosti zaradi smrti smo izračunali za vsako opredeljeno starostno skupino, pri čemer smo upoštevali srednjo starost v posamezni starostni skupini in za to starost izračunali še potrebna leta delovne aktivnosti.

¹ Dagan R. Appropriate treatment of acute otitis media in the era of antibiotic resistance. Paediatr Drugs. 2010 Jun 29;12 Suppl 1:3-9.

Rezultati primerjave modelov

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 1: Predpostavke za primerjavo modelov - učinkovitost

Učinkovitost cepiv		PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
IPD		80%	80%	80%
Pljučnica	Bolnišnično obravnavana	27%	30%	34%
	Ambulantno obravnavana	6%	7%	7%
AOM	Zmanjšanje AOM	6,4%	17,6%	9,8%
Navzkrižna zaščita	6A*	64%	64%	-
Posredni učinek		Brez posrednega učinka		
Trajanje zaščite	Trajanje zaščite (leta)	10		
	Starost, ko se prične zmanjševanje zaščite	5		
	Letno zmanjšanje zaščite (%)	37%		
	% učinkovitosti po prvem odmerku	33%		
	% učinkovitosti po drugem odmerku	95%		
	% učinkovitosti po tretjem odmerku	87%		
	% učinkovitosti po četrtem odmerku	100%		

Preglednica 2: Predpostavke za primerjavo modelov - stroški

Stroški		Stroški za otroke (EUR)	Stroški za odrasle (EUR)
Stroški akutnih stanj			
Pnevmokokni meningitis		4726,07	4442,04
Pnevmokokna bakteremija		4253,22	4009,82
Pljučnica	Bolnišnično obravnavana	2914,21	2750,84
	Ambulantno obravnavana	37,96	42,8
AOM		32,89	30,56
Miringodomija		653,57	653,57
Stroški trajnih posledic			
Nevrološke posledice		904,76	386,26
Slušne posledice		138,02	65,43
Stroški	PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
Cena cepiva (EUR)	47,74	47,74	47,74

Osnovni model, GSK model

Število primerov

Preglednica 3: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30
	Pnevmokokna bakteremija	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485
	AOM	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25
	Pnevmokokna bakteremija	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262
	AOM	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24
	Pnevmokokna bakteremija	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238
	AOM	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23
	Pnevmokokna bakteremija	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208
	AOM	98.822

Preglednica 4: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6
		Pnevmokokna bakteremija	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224
		AOM	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7
		Pnevmokokna bakteremija	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247
		AOM	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7
		Pnevmokokna bakteremija	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278
		AOM	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 5: Absolute Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971

Preglednica 6: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34
		ΔE (LYG)	31
		ΔC (EUR)	2.963.664
		ICER (EUR/QALYG)	86.743
		ICER (EUR/LYG)	95.957
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38
		ΔE (LYG)	34
		ΔC (EUR)	2.499.126
		ICER (EUR/QALYG)	65.560
		ICER (EUR/LYG)	73.107
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43
		ΔE (LYG)	38
		ΔC (EUR)	2.513.930
		ICER (EUR/QALYG)	58.611
		ICER (EUR/LYG)	65.330
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4
		ΔE (LYG)	3
		ΔC (EUR)	-464.538
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500
		ICER (EUR/LYG)	-140.808
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9
		ΔE (LYG)	8
		ΔC (EUR)	-449.734
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541
		ICER (EUR/LYG)	-59.212
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5
		ΔE (LYG)	4
		ΔC (EUR)	14.804
		ICER (EUR/QALYG)	3.102
		ICER (EUR/LYG)	3.446

Osnovni model, Pfizer model

Število primerov

Preglednica 7: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model
Brez cepljenja	SP meningitis	15
	SP bakteremija	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485
	AOM	103.791
PCV-7	SP meningitis	9
	SP bakteremija	62
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258
	AOM	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7
	SP bakteremija	29
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228
	AOM	3.377

Preglednica 8: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20
	Pnevmokokna bakteremija	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485
	AOM	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13
	Pnevmokokna bakteremija	98
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234
	AOM	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7
	Pnevmokokna bakteremija	35
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252
	AOM	9.273

Preglednica 9: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25
	Pnevmokokna bakteremija	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485
	AOM	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16
	Pnevmokokna bakteremija	125
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202
	AOM	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8
	Pnevmokokna bakteremija	39
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283
	AOM	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 10: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537
	E (QALYL)	17.071
	C (EUR)	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504
	E (QALYL)	17.032
	C (EUR)	46.789.003

Preglednica 11: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592
	E (QALYL)	17.127
	C (EUR)	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555
	E (QALYL)	17.083
	C (EUR)	46.417.187

Preglednica 12: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662
	E (QALYL)	17.196
	COST (EUR)	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620
	E (QALYL)	17.146
	C (EUR)	46.510.750

Preglednica 13: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39
		ΔE (LYG)	34
		ΔC (EUR)	2.862.572
		ICER (EUR/QALYG)	72.846
		ICER (EUR/LYG)	84.627
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44
		ΔE (LYG)	37
		ΔC (EUR)	2.379.600
		ICER (EUR/QALYG)	54.385
		ICER (EUR/LYG)	63.675
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49
		ΔE (LYG)	42
		ΔC (EUR)	2.390.470
		ICER (EUR/QALYG)	48.570
		ICER (EUR/LYG)	56.839
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4
		ΔE (LYG)	4
		ΔC (EUR)	-482.971
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332
		ICER (EUR/LYG)	-136.242
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10
		ΔE (LYG)	8
		ΔC (EUR)	-472.102
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588
		ICER (EUR/LYG)	-57.359
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5
		ΔE (LYG)	5
		ΔC (EUR)	10.869
		ICER (EUR/QALYG)	1.990
		ICER (EUR/LYG)	2.320

Povzetek rezultatov za osnovni model

Povzetek rezultatov za osnovni model za GSK model

V simulaciji osnovnega modela GSK model predvideva sledeče število primerov:

- Pnevmonokni meningitis: za Brez cepljenja: 30, PCV-7: 25, PHiD-CV: 24 in PCV-13: 23 primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: za Brez cepljenja: 210, PCV-7: 182, PHiD-CV: 177 in PCV-13: 173 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za Brez cepljenja: 12742, PCV-7: 12309, PHiD-CV: 12263 in PCV-13: 12203 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za Brez cepljenja: 26485, PCV-7: 26262, PHiD-CV: 26238 in PCV-13: 26208 primerov.
- AOM: za Brez cepljenja: 103791, PCV-7: 100526, PHiD-CV: 94825 in PCV-13: 98822 primerov.

V osnovnem modelu GSK model predvideva sledeče absolutno število primerov za strategijo brez cepljenja in zmanjšanje števila primerov za izbrano cepivo v primerjavi s strategijo brez cepljenja

- Pnevmonokni meningitis: Število primerov za Brez cepljenja: 24; zmanjšanje za PCV-7: 6 (24%), za PHiD-CV: 7 (27%) in za PCV-13: 7 (31%) primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: Število primerov za Brez cepljenja: 177; zmanjšanje za PCV-7: 28 (16%), za PHiD-CV: 33 (19%) in za PCV-13: 37 (21%) primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: Število primerov za Brez cepljenja: 12263; zmanjšanje za PCV-7: 434 (4%), za PHiD-CV: 479 (4%) in za PCV-13: 539 (4%) primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: Število primerov za Brez cepljenja: 26238; zmanjšanje za PCV-7: 224 (1%), za PHiD-CV: 247 (1%) in za PCV-13: 278 (1%) primerov.
- AOM: Število primerov za Brez cepljenja: 94825; zmanjšanje za PCV-7: 3265 (3%), za PHiD-CV: 8966 (9%) in za PCV-13: 4969 (5%) primerov.

V osnovnem modelu GSK model predvideva sledeče zmanjšanje v številu primerov v % za izbrano strategijo v primerjavi s strategijo brez cepljenja

- Pnevmonokni meningitis: za PCV-7: 6 (19%), PHiD-CV: 7 (21%), PCV-13: 7 (24%).
- Pnevmonokna bakteremija: za PCV-7: 28 (13%), PHiD-CV: 33 (16%), PCV-13: 37 (18%).

- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za PCV-7: 434 (3%), PHiD-CV: 479 (4%), PCV-13: 539 (4%).
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za PCV-7: 224 (1%), PHiD-CV: 247 (1%), PCV-13: 278 (1%).
- AOM: za PCV-7: 3265 (3%), PHiD-CV: 8966 (9%), PCV-13: 4969 (5%).

V osnovnem modelu GSK model predvideva sledeče spremembe vrednosti:

- ΔE (QALYG): za PCV-7: 34, PHiD-CV: 38, PCV-13: 43 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 4 in PCV-13: 9 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 5 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔE (LYG): za PCV-7: 31, PHiD-CV: 34, PCV-13: 38 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 3 in PCV-13: 8 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 4 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔC (EUR): za PCV-7: 2963664, PHiD-CV: 2499126, PCV-13: 2513930 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -464538 in PCV-13: -449734 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 14804 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/QALYG): za PCV-7: 86743, PHiD-CV: 65560, PCV-13: 58611 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -117500 in PCV-13: -51541 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 3102 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/LYG): za PCV-7: 95957, PHiD-CV: 73107, PCV-13: 65330 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -140808 in PCV-13: -59212 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 3446 v primerjavi z PHiD-CV.

Povzetek rezultatov za osnovni model za Pfizer model

V osnovnem modelu Pfizer model predvideva sledeče število primerov za PCV-7 kohorto:

- SP meningitis: za Brez cepljenja: 15 in za PCV-7: 9 primerov.
- SP bakteremija: za Brez cepljenja: 91 in za PCV-7: 62 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za Brez cepljenja: 12742 in za PCV-7: 12287 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za Brez cepljenja: 26485 in za PCV-7: 26258 primerov.
- AOM: za Brez cepljenja: 103791 in za PCV-7: 100414 primerov.

V osnovnem modelu Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje števila primerov v % za PCV-7 v primerjavi z strategijo Brez cepljenja za PCV-7 kohorto:

- SP meningitis: 7 (43%).
- SP bakteremija: 29 (32%).

- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 456 (4%).
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 228 (1%).
- AOM: 3377 (3%).

V osnovnem modelu Pfizer model predvideva sledeče število primerov za PHiD-CV kohorto:

- Pnevmonokni meningitis: za Brez cepljenja: 20 in za PHiD-CV: 13 primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: za Brez cepljenja: 132 in za PHiD-CV: 98 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za Brez cepljenja: 12742 in za PHiD-CV: 12239 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za Brez cepljenja: 26485 in za PHiD-CV: 26234 primerov.
- AOM: za Brez cepljenja: 103791 in za PHiD-CV: 94518 primerov.

V osnovnem modelu Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje števila primerov v % za PHiD-CV v primerjavi z strategijo Brez cepljenja za PHiD-CV kohorto:

- Pnevmonokni meningitis: 7 (37%).
- Pnevmonokna bakteremija: 35 (26%).
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 503 (4%).
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 252 (1%).
- AOM: 9273 (9%).

V osnovnem modelu Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje števila primerov v % za PCV-13 v primerjavi z strategijo Brez cepljenja za PCV-13 kohorto:

- Pnevmonokni meningitis: za Brez cepljenja: 25 in za PCV-13: 16 primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: za Brez cepljenja: 164 in za PCV-13: 125 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za Brez cepljenja: 12742 in za PCV-13: 12176 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za Brez cepljenja: 26485 in za PCV-13: 26202 primerov.
- AOM: za Brez cepljenja: 103791 in za PCV-13: 98652 primerov.

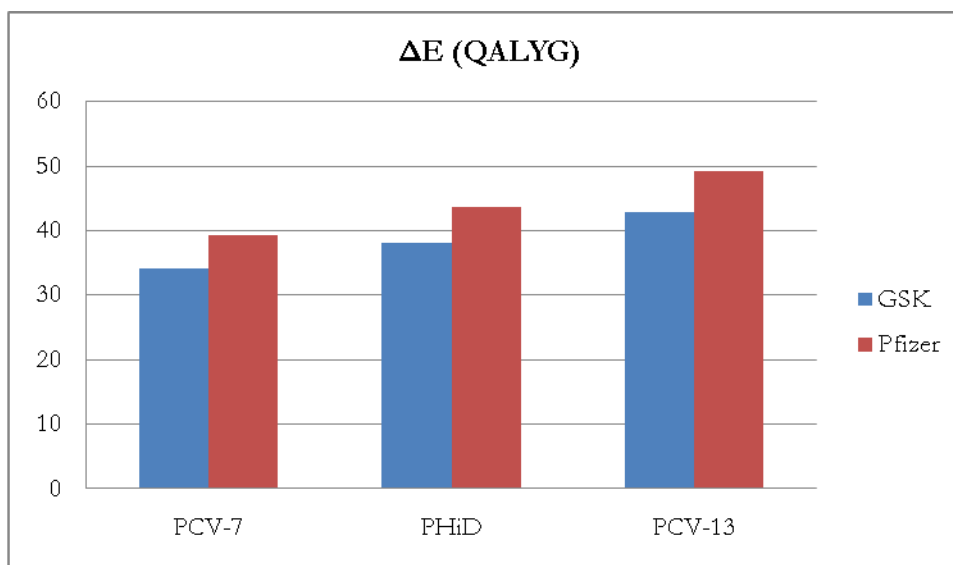
V osnovnem modelu Pfizer model predvideva sledeče spremembe vrednosti:

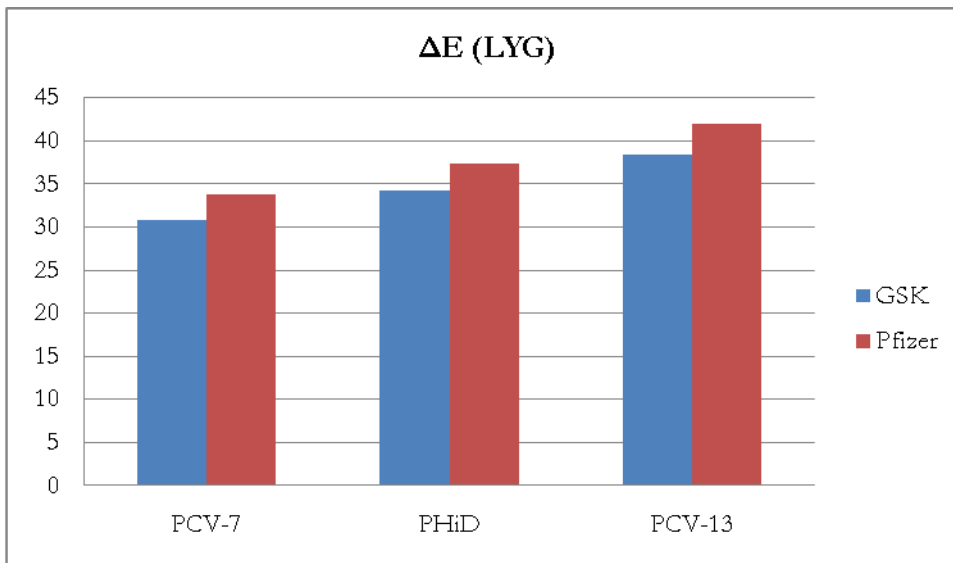
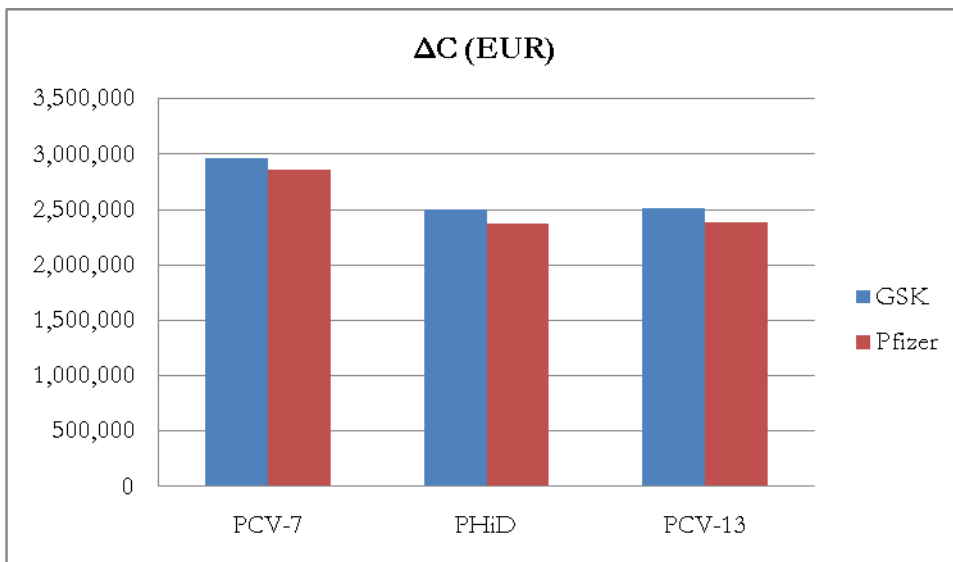
- Pnevmonokni meningitis: 8 (34%).
- Pnevmonokna bakteremija: 39 (24%).
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 566 (4%).
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 283 (1%).
- AOM: 5139 (5%).

V osnovnem modelu Pfizer model predvideva sledeče spremembe vrednosti:

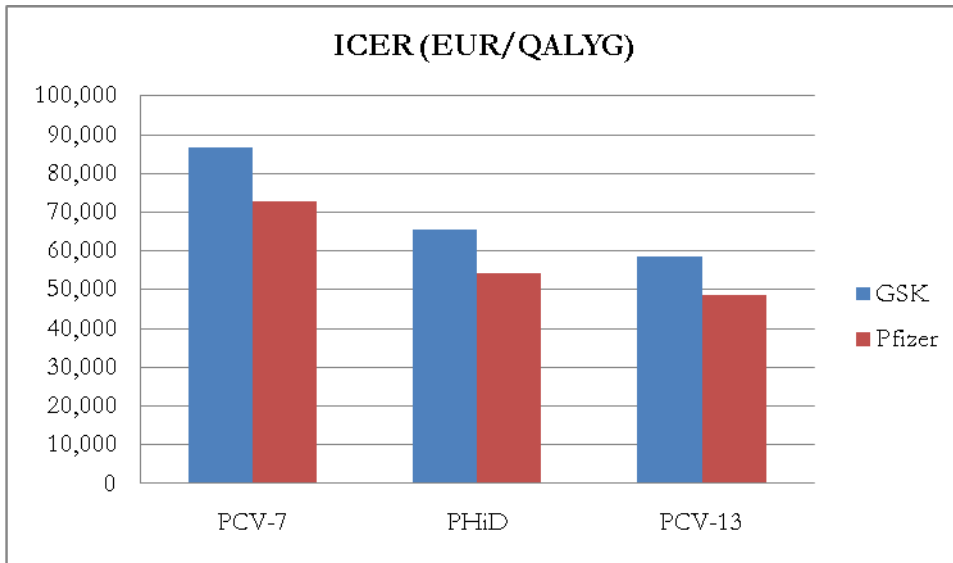
- ΔE (QALYG): za PCV-7: 39, PHiD-CV: 44, PCV-13: 49 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 4 in PCV-13: 10 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 5 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔE (LYG): za PCV-7: 34, PHiD-CV: 37, PCV-13: 42 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 4 in PCV-13: 8 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 5 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔC (EUR): za PCV-7: 2862572, PHiD-CV: 2379600, PCV-13: 2390470 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -482971 in PCV-13: -472102 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 10869 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/QALYG): za PCV-7: 72846, PHiD-CV: 54385, PCV-13: 48570 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -108332 in PCV-13: -47588 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 1990 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/LYG): za PCV-7: 84627, PHiD-CV: 63675, PCV-13: 56839 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -136242 in PCV-13: -57359 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 2320 v primerjavi z PHiD-CV.

Slika 1: Primerjava modelov: ΔE (QALYG) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo brez cepljenja

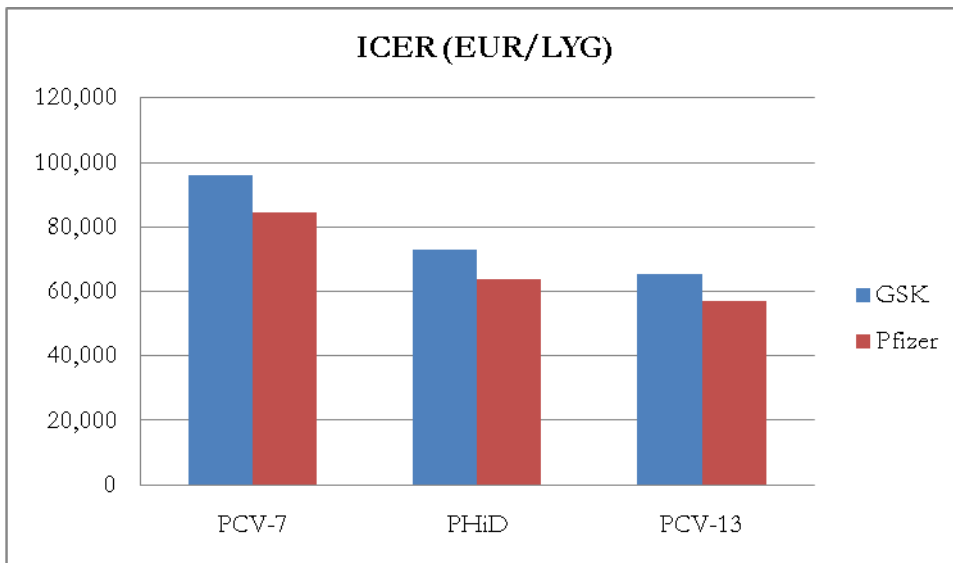


Slika 2: Primerjava modelov: ΔE (LYG) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo brez cepljenja.Slika 3: Primerjava modelov: ΔC (EUR) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo brez cepljenja.

Slika 4: Primerjava modelov: ICER (EUR/QALYG) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo brez cepljenja



Slika 5: Primerjava modelov: ICER (EUR/LYG) za PCV-7, PHiD-CV in PCV13 v primerjavi s strategijo brez cepljenja.



Občutljivostna analiza, za režim cepljenja, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

V občutljivostni analizi smo za cepivi PCV-7 in PCV-13 predpostavljali režim cepljenja 2+1. Za cepivo PHiD-CV smo predpostavili režim cepljenja 3+1.

Število primerov

Preglednica 14: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	182	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23
	Pnevmokokna bakteremija	173	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822

Preglednica 15: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224
		AOM	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247
		AOM	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	37	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278
		AOM	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 16: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.303	32.279.698	46.023.084
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.701	46.704.167
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	45.573.350

Preglednica 17: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34
		ΔE (LYG)	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	1.818.043
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	53.212
		ICER (EUR/LYG)	95.957	58.864
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38
		ΔE (LYG)	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.499.126
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	65.560
		ICER (EUR/LYG)	73.107	73.107
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43
		ΔE (LYG)	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	1.368.309
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	31.902
		ICER (EUR/LYG)	65.330	35.558
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4
		ΔE (LYG)	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	681.083
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	172.273
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	206.445
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9
		ΔE (LYG)	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-449.734
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-51.541
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-59.212
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5
		ΔE (LYG)	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	-1.130.817
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	-236.957
		ICER (EUR/LYG)	3.446	-263.214

Povzetek

V občutljivotni analizi je GSK model predpostavil sledeče vrednosti:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1818043 (-39%) do 1818043 (-39%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 53212 (-39%) do 53212 (-39%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 58864 (-39%) do 58864 (-39%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1368309 (-46%) do 1368309 (-46%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 31902 (-46%) do 31902 (-46%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 35558 (-46%) do 35558 (-46%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od 681083 (-247%) do 681083 (-247%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od 172273 (-247%) do 172273 (-247%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od 206445 (-247%) do 206445 (-247%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od -1130817 (-7739%) do -1130817 (-7739%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -236957 (-7739%) do -236957 (-7739%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od -263214 (-7739%) do -263214 (-7739%)

Občutljivostna analiza, za režim cepljenja, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

V občutljivostni analizi smo za cepivi PCV-7 in PCV-13 predpostavljali režim cepljenja 2+1. Za cepivo PHiD-CV smo predpostavili režim cepljenja 3+1.

Število primerov

Preglednica 18: Občutljivostna analiza za režim cepljenja: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15
	SP bakteremija	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	9
	SP bakteremija	62	62
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258
	AOM	100.414	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	7
	SP bakteremija	29	29
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228
	AOM	3.377	3.377

Preglednica 19: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20	20
	Pnevmokokna bakteremija	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13	13
	Pnevmokokna bakteremija	98	98
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.234
	AOM	94.518	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7
	Pnevmokokna bakteremija	35	35
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	252
	AOM	9.273	9.273

Preglednica 20: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16	16
	Pnevmokokna bakteremija	125	125
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.202
	AOM	98.652	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8	8
	Pnevmokokna bakteremija	39	39
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	283
	AOM	5.139	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 21: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.504
	E (QALYL)	17.032	17.032
	C (EUR)	46.789.003	45.646.832

Preglednica 22: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.555
	E (QALYL)	17.083	17.083
	C (EUR)	46.417.187	46.417.187

Preglednica 23: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.146
	C (EUR)	46.510.750	45.368.579

Preglednica 24: Občutljivostna analiza, za režim cepljenja: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	39
		ΔE (LYG)	34	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	1.720.401
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	43.780
		ICER (EUR/LYG)	84.627	50.860
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	44
		ΔE (LYG)	37	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.379.600
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	54.385
		ICER (EUR/LYG)	63.675	63.675
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	49
		ΔE (LYG)	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	1.248.299
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	25.363
		ICER (EUR/LYG)	56.839	29.681
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4
		ΔE (LYG)	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	659.200
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	147.860
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	185.954
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	10
		ΔE (LYG)	8	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-472.102
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-47.588
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-57.359
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5
		ΔE (LYG)	5	5
		ΔC (EUR)	10.869	-1.131.302
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	-207.108
		ICER (EUR/LYG)	2.320	-241.436

Povzetek

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1720401 (-40%) do 1720401 (-40%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 43780 (-40%) do 43780 (-40%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 50860 (-40%) do 50860 (-40%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1248299 (-48%) do 1248299 (-48%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 25363 (-48%) do 25363 (-48%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 29681 (-48%) do 29681 (-48%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od 659200 (-236%) do 659200 (-236%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od 147860 (-236%) do 147860 (-236%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od 185954 (-236%) do 185954 (-236%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -472102 (0%) do -472102 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -47588 (0%) do -47588 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -57359 (0%) do -57359 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od -1131302 (-10508%) do -1131302 (-10508%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -207108 (-10508%) do -207108 (-10508%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od -241436 (-10508%) do -241436 (-10508%)

Občutljivostna analiza za 50% precepljenost, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

V SA1 smo predpostavili 50% precepljenost. V osnovnem modelu smo predpostavili 100% precepljenost.

Število primerov

Preglednica 25: Občutljivostna analiza za 50% precepljenost: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	28
	Pnevmokokna bakteremija	182	196
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.525
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.374
	AOM	100.526	102.159
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	27
	Pnevmokokna bakteremija	177	193
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.362
	AOM	94.825	99.308
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	27
	Pnevmokokna bakteremija	173	191
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.473
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.347
	AOM	98.822	101.307

Preglednica 26: Občutljivostna analiza za 50% precepljenost: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	3
		Pnevmokokna bakteremija	28	14
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	217
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	112
		AOM	3.265	1.632
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	3
		Pnevmokokna bakteremija	33	16
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	240
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	124
		AOM	8.966	4.483
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	4
		Pnevmokokna bakteremija	37	18
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	270
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	139
		AOM	4.969	2.484

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 27: Občutljivostna analiza za 50% precepljenost: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	17
		ΔE (LYG)	31	15
		ΔC (EUR)	2.963.664	1.481.832
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	86.743
		ICER (EUR/LYG)	95.957	95.957
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	19
		ΔE (LYG)	34	17
		ΔC (EUR)	2.499.126	1.249.563
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	65.560
		ICER (EUR/LYG)	73.107	73.107
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	21
		ΔE (LYG)	38	19
		ΔC (EUR)	2.513.930	1.256.965
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	58.611
		ICER (EUR/LYG)	65.330	65.330
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	2
		ΔE (LYG)	3	2
		ΔC (EUR)	-464.538	-232.269
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-117.500
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-140.808
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	4
		ΔE (LYG)	8	4
		ΔC (EUR)	-449.734	-224.867
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-51.541
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-59.212
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	2
		ΔE (LYG)	4	2
		ΔC (EUR)	14.804	7.402
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	3.102
		ICER (EUR/LYG)	3.446	3.446

Povzetek

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 17 (-50%) do 17 (-50%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 15 (-50%) do 15 (-50%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1481832 (-50%) do 1481832 (-50%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 86743 (0%) do 86743 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 95957 (0%) do 95957 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 19 (-50%) do 19 (-50%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 17 (-50%) do 17 (-50%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1249563 (-50%) do 1249563 (-50%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 65560 (0%) do 65560 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 73107 (0%) do 73107 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 21 (-50%) do 21 (-50%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 19 (-50%) do 19 (-50%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1256965 (-50%) do 1256965 (-50%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 58611 (0%) do 58611 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 65330 (0%) do 65330 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 2 (-50%) do 2 (-50%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 2 (-50%) do 2 (-50%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -232269 (-50%) do -232269 (-50%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -117500 (0%) do -117500 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -140808 (0%) do -140808 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 4 (-50%) do 4 (-50%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 4 (-50%) do 4 (-50%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -224867 (-50%) do -224867 (-50%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -51541 (0%) do -51541 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -59212 (0%) do -59212 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 2 (-50%) do 2 (-50%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 2 (-50%) do 2 (-50%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 7402 (-50%) do 7402 (-50%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 3102 (0%) do 3102 (0%)

Občutljivostna analiza za 50% precepljenost, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

V SA1 smo predpostavili 50% precepljenost. V osnovnem modelu smo predpostavili 100% precepljenost.

Število primerov

Preglednica 28: Občutljivostna analiza za 50% precepljenost: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15
	SP bakteremija	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	12
	SP bakteremija	62	76
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.515
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.372
	AOM	100.414	102.103
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	3
	SP bakteremija	29	15
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	228
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	114
	AOM	3.377	1.688

Preglednica 29: Občutljivostna analiza za 50% precepljenost: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20	20
	Pnevmokokna bakteremija	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13	16
	Pnevmokokna bakteremija	98	115
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.491
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.360
	AOM	94.518	99.155
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	4
	Pnevmokokna bakteremija	35	17
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	252
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	126
	AOM	9.273	4.636

Preglednica 30: Občutljivostna analiza za 50% precepljenost: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16	20
	Pnevmokokna bakteremija	125	144
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.459
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.344
	AOM	98.652	101.222
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8	4
	Pnevmokokna bakteremija	39	19
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	283
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	142
	AOM	5.139	2.569

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 31: Občutljivostna analiza za 50% precepljenost: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALY in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	20
		ΔE (LYG)	34	17
		ΔC (EUR)	2.862.572	1.431.286
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	72.846
		ICER (EUR/LYG)	84.627	84.627
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	22
		ΔE (LYG)	37	19
		ΔC (EUR)	2.379.600	1.189.800
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	54.385
		ICER (EUR/LYG)	63.675	63.675
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	25
		ΔE (LYG)	42	21
		ΔC (EUR)	2.390.470	1.195.235
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	48.570
		ICER (EUR/LYG)	56.839	56.839
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	2
		ΔE (LYG)	4	2
		ΔC (EUR)	-482.971	-241.486
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-108.332
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-136.242
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	5
		ΔE (LYG)	8	4
		ΔC (EUR)	-472.102	-236.051
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-47.588
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-57.359
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	3
		ΔE (LYG)	5	2
		ΔC (EUR)	10.869	5.435
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	1.990
		ICER (EUR/LYG)	2.320	2.320

Povzetek

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 20 (-50%) do 20 (-50%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 17 (-50%) do 17 (-50%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1431286 (-50%) do 1431286 (-50%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 72846 (0%) do 72846 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 84627 (0%) do 84627 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 22 (-50%) do 22 (-50%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 19 (-50%) do 19 (-50%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1189800 (-50%) do 1189800 (-50%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 54385 (0%) do 54385 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 63675 (0%) do 63675 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 25 (-50%) do 25 (-50%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 21 (-50%) do 21 (-50%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1195235 (-50%) do 1195235 (-50%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 48570 (0%) do 48570 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 56839 (0%) do 56839 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 2 (-50%) do 2 (-50%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 2 (-50%) do 2 (-50%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -241486 (-50%) do -241486 (-50%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -108332 (0%) do -108332 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -136242 (0%) do -136242 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 5 (-50%) do 5 (-50%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 4 (-50%) do 4 (-50%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -236051 (-50%) do -236051 (-50%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -47588 (0%) do -47588 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -57359 (0%) do -57359 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 3 (-50%) do 3 (-50%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 2 (-50%) do 2 (-50%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 5435 (-50%) do 5435 (-50%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 1990 (0%) do 1990 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 2320 (0%) do 2320 (0%)

Občutljivostna analiza za IPD učinkovitost, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 32: Predpostavke za primerjavo modelov- IPD učinkovitost.

Učinkovitost cepiv IPD	Osnovni model	Občutljivostna analiza	
		SA1	SA2
Okrajšava	BC		
PCV-7	80%	58%	90%
PHiD-CV	80%	58%	90%
PCV-13	80%	58%	90%
Legenda: BC: Osnovni model (Cochrane) SA1: Občutljivostna analiza (spodnja meja 95% IZ) SA2: Občutljivostna analiza (zgornja meja 95% IZ)			

Število primerov

Preglednica 33: Občutljivostna analiza za IPD: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	26	24
	Pnevmokokna bakteremija	182	190	179
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	26	23
	Pnevmokokna bakteremija	177	185	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	25	22
	Pnevmokokna bakteremija	173	183	168
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822	98.822

Preglednica 34: Občutljivostna analiza za IPD: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	4	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	20	31
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224	224
		AOM	3.265	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	5	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	24	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247	247
		AOM	8.966	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	5	8
		Pnevmokokna bakteremija	37	27	42
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278	278
		AOM	4.969	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 35: Občutljivostna analiza za IPD: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.298	32.279.694	47.193.888	29.697.305	32.279.700	47.157.260
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.301	32.279.697	46.731.812	29.697.309	32.279.703	46.690.689
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.305	32.279.700	46.752.244	29.697.315	32.279.708	46.703.847

Preglednica 36: Občutljivostna analiza za IPD: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	29	37
		ΔE (LYG)	31	27	33
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.988.847	2.952.218
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	103.441	80.746
		ICER (EUR/LYG)	95.957	111.215	90.259
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	33	41
		ΔE (LYG)	34	30	36
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.526.770	2.485.648
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	77.708	60.902
		ICER (EUR/LYG)	73.107	84.358	68.651
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	36	46
		ΔE (LYG)	38	33	41
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.547.203	2.498.805
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	70.321	54.413
		ICER (EUR/LYG)	65.330	76.103	61.308
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-462.077	-466.570
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-127.573	-109.732
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-150.107	-133.357
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	7	9
		ΔE (LYG)	8	7	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-441.644	-453.413
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-60.265	-48.435
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-66.958	-56.326
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	4	5
		ΔE (LYG)	4	4	5
		ΔC (EUR)	14.804	20.433	13.157
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	5.513	2.575
		ICER (EUR/LYG)	3.446	5.809	2.891

Povzetek

Občutljivostna analiza za IPD je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 29 (-15%) do 37 (7%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 27 (-13%) do 33 (6%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2952218 (0%) do 2988847 (1%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 80746 (-7%) do 103441 (19%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 90259 (-6%) do 111215 (16%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 33 (-15%) do 41 (7%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 30 (-12%) do 36 (6%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2485648 (-1%) do 2526770 (1%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 60902 (-7%) do 77708 (19%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 68651 (-6%) do 84358 (15%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 36 (-16%) do 46 (7%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 33 (-13%) do 41 (6%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2498805 (-1%) do 2547203 (1%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 54413 (-7%) do 70321 (20%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 61308 (-6%) do 76103 (16%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 4 (-8%) do 4 (8%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 3 (-7%) do 3 (6%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -466570 (0%) do -462077 (-1%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -127573 (9%) do -109732 (-7%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -150107 (7%) do -133357 (-5%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 7 (-16%) do 9 (7%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 7 (-13%) do 8 (6%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -453413 (1%) do -441644 (-2%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -60265 (17%) do -48435 (-6%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -66958 (13%) do -56326 (-5%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 4 (-22%) do 5 (7%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 4 (-18%) do 5 (6%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 13157 (-11%) do 20433 (38%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 2575 (-17%) do 5513 (78%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 2891 (-16%) do 5809 (69%)

Občutljivostna analiza za IPD učinkovitost, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 37: Predpostavke za primerjavo modelov- IPD učinkovitost.

Učinkovitost cepiv IPD	Osnovni model	Občutljivostna analiza	
Okrajšava	BC	SA1	SA2
PCV-7	80%	58%	90%
PHiD-CV	80%	58%	90%
PCV-13	80%	58%	90%
Legenda: BC: Osnovni model (Cochrane) SA1: Občutljivostna analiza (spodnja meja 95% IZ) SA2: Občutljivostna analiza (zgornja meja 95% IZ)			

Število primerov

Preglednica 38: Občutljivostna analiza za IPD: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15	15
	SP bakteremija	91	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	10	8
	SP bakteremija	62	70	58
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.287	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258	26.258
	AOM	100.414	100.414	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	5	7
	SP bakteremija	29	21	33
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	456	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228	228
	AOM	3.377	3.377	3.377

Preglednica 39: Občutljivostna analiza za IPD: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20	20	20
	Pnevmokokna bakteremija	132	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13	15	12
	Pnevmokokna bakteremija	98	107	93
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.239	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.234	26.234
	AOM	94.518	94.518	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	5	8
	Pnevmokokna bakteremija	35	25	39
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	503	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	252	252
	AOM	9.273	9.273	9.273

Preglednica 40: Občutljivostna analiza za IPD: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	164	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16	18	15
	Pnevmokokna bakteremija	125	135	120
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.176	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.202	26.202
	AOM	98.652	98.652	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8	6	9
	Pnevmokokna bakteremija	39	28	44
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	566	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	283	283
	AOM	5.139	5.139	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 41: Občutljivostna analiza za IPD: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.508	18.502
	E (QALYL)	17.032	17.038	17.029
	C (EUR)	46.789.003	46.817.751	46.775.935

Preglednica 42: Občutljivostna analiza za IPD: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.560	18.552
	E (QALYL)	17.083	17.090	17.080
	C (EUR)	46.417.187	46.450.731	46.401.939

Preglednica 43: Občutljivostna analiza za IPD: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.626	18.618
	E (QALYL)	17.146	17.154	17.143
	C (EUR)	46.510.750	46.548.385	46.493.643

Preglednica 44: Občutljivostna analiza za IPD: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	33	42
		ΔE (LYG)	34	29	36
		ΔC (EUR)	2.862.572	2.891.320	2.849.504
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	87.863	67.523
		ICER (EUR/LYG)	84.627	98.595	79.436
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	37	47
		ΔE (LYG)	37	32	40
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.413.145	2.364.353
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	65.932	50.299
		ICER (EUR/LYG)	63.675	74.487	59.658
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	41	53
		ΔE (LYG)	42	36	45
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.428.105	2.373.363
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	58.973	44.888
		ICER (EUR/LYG)	56.839	66.598	53.213
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	5
		ΔE (LYG)	4	3	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-478.176	-485.151
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-129.460	-100.950
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-155.678	-129.025
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	8	11
		ΔE (LYG)	8	7	9
		ΔC (EUR)	-472.102	-463.215	-476.142
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-56.041	-44.612
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-64.932	-54.545
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	6
		ΔE (LYG)	5	4	5
		ΔC (EUR)	10.869	14.961	9.010
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	3.272	1.536
		ICER (EUR/LYG)	2.320	3.683	1.813

Povzetek

Občutljivostna analiza za IPD je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 33 (-16%) do 42 (7%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 29 (-13%) do 36 (6%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2849504 (0%) do 2891320 (1%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 67523 (-7%) do 87863 (21%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 79436 (-6%) do 98595 (17%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 37 (-16%) do 47 (7%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 32 (-13%) do 40 (6%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2364353 (-1%) do 2413145 (1%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 50299 (-8%) do 65932 (21%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 59658 (-6%) do 74487 (17%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 41 (-16%) do 53 (7%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 36 (-13%) do 45 (6%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2373363 (-1%) do 2428105 (2%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 44888 (-8%) do 58973 (21%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 53213 (-6%) do 66598 (17%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 4 (-17%) do 5 (8%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 3 (-13%) do 4 (6%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -485151 (0%) do -478176 (-1%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -129460 (20%) do -100950 (-7%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -155678 (14%) do -129025 (-5%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 8 (-17%) do 11 (8%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 7 (-13%) do 9 (6%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -476142 (1%) do -463215 (-2%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -56041 (18%) do -44612 (-6%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -64932 (13%) do -54545 (-5%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 5 (-16%) do 6 (7%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 4 (-13%) do 5 (6%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 9010 (-17%) do 14961 (38%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 1536 (-23%) do 3272 (64%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 1813 (-22%) do 3683 (59%)

Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici, GSK model**Predpostavke za primerjavo modelov**

Preglednica 45: Predpostavke za primerjavo modelov- učinkovitost proti pljučnici

Učinkovitost pljučnica		Osnovni model	Občutljivostna analiza		
Okrajšava		BC	SA1	SA2	SA3
PCV-7	Bolnišnično obravnavana	27%	15%	36%	27%
	Ambulantno obravnavana	6%	2%	9%	6%
PHiD-CV	Bolnišnično obravnavana	30%	17%	40%	30%
	Ambulantno obravnavana	7%	2%	10%	8%
PCV-13	Bolnišnično obravnavana	34%	19%	45%	30%
	Ambulantno obravnavana	7%	2%	11%	8%

Legenda:
 BC: Osnovni model (Cochrane)
 SA1: Občutljivostna analiza (spodnja meja 95% IZ)
 SA2: Občutljivostna analiza (zgornja meja 95% IZ)
 SA3: Občutljivostna analiza brez navzkrižne zaščite

Število primerov

Preglednica 46: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	182	182	182	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.501	12.164	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.411	26.150	26.262
	AOM	100.526	100.526	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24	24	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	177	177	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.476	12.104	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.403	26.115	26.238
	AOM	94.825	94.825	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23	23	23
	Pnevmokokna bakteremija	173	173	173	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.443	12.023	12.196
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.393	26.069	26.204
	AOM	98.822	98.822	98.822	98.822

Preglednica 47: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6	6	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	28	28	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	241	578	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	75	335	224
		AOM	3.265	3.265	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	33	33	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	266	639	480
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	82	370	247
		AOM	8.966	8.966	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	37	37	37	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	300	719	547
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	93	417	282
		AOM	4.969	4.969	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 48: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljan	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.296	32.279.691	47.771.605	29.697.308	32.279.703	46.716.531
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.299	32.279.693	47.370.371	29.697.312	32.279.707	46.205.268
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.303	32.279.697	47.468.073	29.697.318	32.279.712	46.156.768
Strategija	SA3								
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)						
Brez cepljan	29.697.269	32.279.667	44.205.041						
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705						
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.702.674						
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.695.935						

Preglednica 49: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	28	39	34
		ΔE (LYG)	31	24	36	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	3.566.563	2.511.490	2.963.664
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	129.691	64.126	86.743
		ICER (EUR/LYG)	95.957	150.868	69.151	95.957
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	31	44	38
		ΔE (LYG)	34	26	40	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	3.165.329	2.000.227	2.497.633
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	102.924	45.840	65.493
		ICER (EUR/LYG)	73.107	120.912	49.782	73.025
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	35	49	43
		ΔE (LYG)	38	29	45	39
		ΔC (EUR)	2.513.930	3.263.032	1.951.726	2.490.894
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	94.280	39.744	57.730
		ICER (EUR/LYG)	65.330	110.691	43.145	64.267
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	3	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	4	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-401.234	-511.263	-466.031
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-123.318	-114.375	-117.383
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-158.068	-132.432	-140.489
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	7	10	9
		ΔE (LYG)	8	6	9	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-303.531	-559.763	-472.770
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-42.694	-56.302	-52.640
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-51.989	-62.771	-60.050
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	4	5	5
		ΔE (LYG)	4	3	5	5
		ΔC (EUR)	14.804	97.703	-48.500	-6.739
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	25.339	-8.863	-1.345
		ICER (EUR/LYG)	3.446	29.607	-9.591	-1.479

Povzetek

Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 28 (-20%) do 39 (15%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 24 (-23%) do 36 (18%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2511490 (-15%) do 3566563 (20%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 64126 (-26%) do 129691 (50%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 69151 (-28%) do 150868 (57%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 31 (-19%) do 44 (14%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 26 (-23%) do 40 (18%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2000227 (-20%) do 3165329 (27%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 45840 (-30%) do 102924 (57%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 49782 (-32%) do 120912 (65%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 35 (-19%) do 49 (14%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 29 (-23%) do 45 (18%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1951726 (-22%) do 3263032 (30%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 39744 (-32%) do 94280 (61%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 43145 (-34%) do 110691 (69%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 3 (-18%) do 4 (13%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 3 (-23%) do 4 (17%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -511263 (10%) do -401234 (-14%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -123318 (5%) do -114375 (-3%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -158068 (12%) do -132432 (-6%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 7 (-19%) do 10 (14%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 6 (-23%) do 9 (17%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -559763 (24%) do -303531 (-33%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -56302 (9%) do -42694 (-17%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -62771 (6%) do -51989 (-12%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 4 (-19%) do 5 (15%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 3 (-23%) do 5 (18%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od -48500 (-428%) do 97703 (560%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -8863 (-386%) do 25339 (717%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od -9591 (-378%) do 29607 (759%)

Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici, Pfizer model**Predpostavke za primerjavo modelov**

Preglednica 50: Predpostavke za primerjavo modelov- učinkovitost proti pljučnici

Učinkovitost pljučnica		Osnovni model	Občutljivostna analiza		
Okrajšava		BC	SA1	SA2	SA3
PCV-7	Bolnišnično obravnavana	27%	15%	36%	27%
	Ambulantno obravnavana	6%	2%	9%	6%
PHiD-CV	Bolnišnično obravnavana	30%	17%	40%	30%
	Ambulantno obravnavana	7%	2%	10%	8%
PCV-13	Bolnišnično obravnavana	34%	19%	45%	30%
	Ambulantno obravnavana	7%	2%	11%	8%

Legenda:
 BC: Osnovni model (Cochrane)
 SA1: Občutljivostna analiza (spodnja meja 95% IZ)
 SA2: Občutljivostna analiza (zgornja meja 95% IZ)
 SA3: Občutljivostna analiza brez navzkrižne zaščite

Število primerov

Preglednica 51: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15	15	15
	SP bakteremija	91	91	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	9	9	9
	SP bakteremija	62	62	62	62
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.489	12.135	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.410	26.144	26.258
	AOM	100.414	100.414	100.414	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	7	7	7
	SP bakteremija	29	29	29	29
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	253	608	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	76	342	228
	AOM	3.377	3.377	3.377	3.377

Preglednica 52: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20	20	20	20
	Pnevmokokna bakteremija	132	132	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13	13	13	13
	Pnevmokokna bakteremija	98	98	98	98
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.463	12.072	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.402	26.108	26.234
	AOM	94.518	94.518	94.518	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7
	Pnevmokokna bakteremija	35	35	35	35
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	279	671	504
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	84	378	252
	AOM	9.273	9.273	9.273	9.273

Preglednica 53: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25	25	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	164	164	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16	16	16	16
	Pnevmokokna bakteremija	125	125	125	125
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.428	11.987	12.168
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.391	26.061	26.198
	AOM	98.652	98.652	98.652	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8	8	8	8
	Pnevmokokna bakteremija	39	39	39	39
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	315	755	574
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	95	425	287
	AOM	5.139	5.139	5.139	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 54: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.511	18.498	18.504
	E (QALYL)	17.032	17.039	17.026	17.032
	C (EUR)	46.789.003	47.421.990	46.314.262	46.789.003

Preglednica 55: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.563	18.548	18.555
	E (QALYL)	17.083	17.091	17.077	17.083
	C (EUR)	46.417.187	47.116.638	45.893.390	46.415.619

Preglednica 56: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.630	18.613	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.155	17.140	17.146
	C (EUR)	46.510.750	47.297.236	45.920.489	46.485.517

Preglednica 57: Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	32	45	39
		ΔE (LYG)	34	26	40	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	3.495.559	2.387.831	2.862.572
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	108.702	53.478	72.846
		ICER (EUR/LYG)	84.627	134.104	60.229	84.627
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	36	50	44
		ΔE (LYG)	37	29	44	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	3.079.051	1.855.804	2.378.032
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	85.849	37.369	54.327
		ICER (EUR/LYG)	63.675	106.926	42.378	63.600
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	40	56	50
		ΔE (LYG)	42	32	49	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	3.176.956	1.800.209	2.365.237
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	78.741	32.219	47.780
		ICER (EUR/LYG)	56.839	98.009	36.521	55.827
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	5	4
		ΔE (LYG)	4	3	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-416.508	-532.028	-484.539
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-112.306	-106.160	-108.250
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-152.557	-128.312	-135.940
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	8	11	10
		ΔE (LYG)	8	6	10	9
		ΔC (EUR)	-472.102	-318.603	-587.622	-497.335
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-38.904	-52.356	-48.729
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-50.182	-60.913	-58.229
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	4	6	6
		ΔE (LYG)	5	4	6	5
		ΔC (EUR)	10.869	97.905	-55.594	-12.796
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	21.850	-8.950	-2.233
		ICER (EUR/LYG)	2.320	27.055	-10.107	-2.571

Povzetek

Občutljivostna analiza za učinkovitost proti pljučnici je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 32 (-18%) do 45 (14%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 26 (-23%) do 40 (17%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2387831 (-17%) do 3495559 (22%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 53478 (-27%) do 108702 (49%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 60229 (-29%) do 134104 (58%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 36 (-18%) do 50 (14%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 29 (-23%) do 44 (17%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1855804 (-22%) do 3079051 (29%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 37369 (-31%) do 85849 (58%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 42378 (-33%) do 106926 (68%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 40 (-18%) do 56 (14%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 32 (-23%) do 49 (17%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1800209 (-25%) do 3176956 (33%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 32219 (-34%) do 78741 (62%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 36521 (-36%) do 98009 (72%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 4 (-17%) do 5 (12%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 3 (-23%) do 4 (17%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -532028 (10%) do -416508 (-14%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -112306 (4%) do -106160 (-2%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -152557 (12%) do -128312 (-6%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 8 (-17%) do 11 (13%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 6 (-23%) do 10 (17%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -587622 (24%) do -318603 (-33%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -52356 (10%) do -38904 (-18%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -60913 (6%) do -50182 (-13%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 4 (-18%) do 6 (14%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 4 (-23%) do 6 (17%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od -55594 (-611%) do 97905 (801%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -8950 (-550%) do 21850 (998%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od -10107 (-536%) do 27055 (1066%)

Občutljivostna analiza za AOM učinkovitost, GSK model**Predpostavke za primerjavo modelov**

Preglednica 58: Predpostavke za primerjavo modelov- AOM učinkovitost

AOM		Osnovni model	Občutljivostna analiza				
Okrajšava		BC	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
PCV-7	Učinkovitost proti S.pn., ki so v cepivu	57	57	57	57	57	-
	Učinkovitost proti S.pn., ki niso v cepivu	-10,8	-33,0	0	-10,8	-10,8	-
	Učinkovitost proti NTHi	-10,9	-11,0	0	-10,9	-10,9	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5	-	0	-5,5	-5,5	-
	Zmanjšanje incidence AOM	6,4	6,7	12,5	5,3	5,3	0,0
PHiD-CV	Učinkovitost proti S.pn., ki so v cepivu	57	57	57	57	57	-
	Učinkovitost proti S.pn., ki niso v cepivu	-10,8	-33,0	0	-10,8	-10,8	-
	Učinkovitost proti NTHi	35,3	35,3	35,3	35,3	-10,9	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5	-	0	-5,5	-5,5	-
	Zmanjšanje incidence AOM	17,6	22,9	21,1	16,5	6,1	0,0
PCV-13	Učinkovitost proti S.pn., ki so v cepivu	57	57	57	57	57	-
	Učinkovitost proti S.pn., ki niso v cepivu	-10,8	-33,0	0	-10,8	-10,8	-
	Učinkovitost proti NTHi	-10,9	-11,0	0	-10,9	-10,9	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5	-	0	-5,5	-5,5	-
	Zmanjšanje incidence AOM	9,8	11,2	15,3	9,8	9,8	0,0

Legenda:
BC: Osnovni model (Eskola)
SA1: Občutljivostna analiza (Sinra Talbird model)
SA2: Občutljivostna analiza brez nadomeščanja serotipov
SA3: Občutljivostna analiza brez navzkrižne zaščite
SA4: Občutljivostna analiza brez NTHi in navzkrižne zaščite
SA5: Občutljivostna analiza brez učinkovitosti za AOM

Število primerov

Preglednica 59: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni mode	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30	30	30	30
	Pnevmokokna bakteriemija	210	210	210	210	210	210
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25	25	25	25	25
	Pnevmokokna bakteriemija	182	182	182	182	182	182
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309	12.309	12.309	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262	26.262	26.262	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.384	97.439	101.091	101.091	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24	24	24	24	24
	Pnevmokokna bakteriemija	177	177	177	177	177	177
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263	12.263	12.263	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238	26.238	26.238	26.238	26.238
	AOM	94.825	92.201	93.050	95.390	100.709	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23	23	23	23	23
	Pnevmokokna bakteriemija	173	173	173	173	173	173
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203	12.203	12.203	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208	26.208	26.208	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.116	96.005	98.822	98.822	103.791

Preglednica 60: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Base case	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6	6	6	6	6
		Pnevmokokna bakteriemija	28	28	28	28	28	28
		Bonišnično obravnavana pljučnica	434	434	434	434	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224	224	224	224	224
		AOM	3.265	3.407	6.352	2.700	2.700	0
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7	7	7
		Pnevmokokna bakteriemija	33	33	33	33	33	33
		Bonišnično obravnavana pljučnica	479	479	479	479	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247	247	247	247	247
		AOM	8.966	11.590	10.741	8.401	3.082	0
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7	7	7
		Pnevmokokna bakteriemija	37	37	37	37	37	37
		Bonišnično obravnavana pljučnica	539	539	539	539	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278	278	278	278	278
		AOM	4.969	5.675	7.786	4.969	4.969	0

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 61: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.303	32.279.698	47.161.036	29.697.303	32.279.698	47.002.450
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.701	46.562.836	29.697.307	32.279.701	46.608.577
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.680.899	29.697.312	32.279.706	46.567.232

Strategy	SA3			SA4			SA5		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.199.108	29.697.303	32.279.698	47.199.108	29.697.303	32.279.698	47.344.548
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.734.570	29.697.307	32.279.701	47.021.067	29.697.307	32.279.701	47.187.049
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.986.569

Preglednica 62: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34	34	34	34	34
		ΔE (LYG)	31	31	31	31	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.955.995	2.797.408	2.994.067	2.994.067	3.139.506
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	86.519	81.877	87.633	87.633	91.890
		ICER (EUR/LYG)	95.957	95.709	90.574	96.941	96.941	101.650
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38	38	38	38	38
		ΔE (LYG)	34	34	34	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.357.795	2.403.536	2.529.528	2.816.025	2.982.007
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	61.853	63.053	66.358	73.874	78.228
		ICER (EUR/LYG)	73.107	68.973	70.311	73.997	82.377	87.233
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43	43	43	43	43
		ΔE (LYG)	38	38	38	38	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.475.858	2.362.190	2.513.930	2.513.930	2.781.528
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	57.724	55.073	58.611	58.611	64.850
		ICER (EUR/LYG)	65.330	64.340	61.387	65.330	65.330	72.284
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4	4	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	3	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-598.200	-393.873	-464.538	-178.041	-157.499
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-151.309	-99.626	-117.500	-45.034	-39.838
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-181.323	-119.388	-140.808	-53.967	-47.740
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9	9	9	9	9
		ΔE (LYG)	8	8	8	8	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-480.137	-435.218	-480.137	-480.137	-357.979
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-55.025	-49.877	-55.025	-55.025	-41.026
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-63.215	-57.301	-63.215	-63.215	-47.132
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	5	5	5	5
		ΔE (LYG)	4	4	4	4	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	118.063	-41.345	-15.599	-302.096	-200.480
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	24.740	-8.664	-3.269	-63.303	-42.009
		ICER (EUR/LYG)	3.446	27.481	-9.624	-3.631	-70.317	-46.665

Povzetek

Občutljivostna analiza za AOM (AOM) je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2797408 (-6%) do 3139506 (6%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 81877 (-6%) do 91890 (6%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 90574 (-6%) do 101650 (6%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2357795 (-6%) do 2982007 (19%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 61853 (-6%) do 78228 (19%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 68973 (-6%) do 87233 (19%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2362190 (-6%) do 2781528 (11%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 55073 (-6%) do 64850 (11%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 61387 (-6%) do 72284 (11%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -598200 (29%) do -157499 (-66%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -151309 (29%) do -39838 (-66%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -181323 (29%) do -47740 (-66%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -480137 (7%) do -357979 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -55025 (7%) do -41026 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -63215 (7%) do -47132 (-20%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od -302096 (-2141%) do 118063 (698%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -63303 (-2141%) do 24740 (698%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od -70317 (-2141%) do 27481 (698%)

Občutljivostna analiza za AOM učinkovitost, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 63: Predpostavke za primerjavo modelov- AOM učinkovitost

AOM		Osnovni model	Občutljivostna analiza				
Okrajšava		BC	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
PCV-7	Učinkovitost proti S.pn., ki so v cepivu	57	57	57	57	57	-
	Učinkovitost proti S.pn., ki niso v cepivu	-10,8	-33,0	0	-10,8	-10,8	-
	Učinkovitost proti NTHi	-10,9	-11,0	0	-10,9	-10,9	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5	-	0	-5,5	-5,5	-
	Zmanjšanje incidence AOM	6,4	6,7	12,5	5,3	5,3	0,0
PHiD-CV	Učinkovitost proti S.pn., ki so v cepivu	57	57	57	57	57	-
	Učinkovitost proti S.pn., ki niso v cepivu	-10,8	-33,0	0	-10,8	-10,8	-
	Učinkovitost proti NTHi	35,3	35,3	35,3	35,3	-10,9	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5	-	0	-5,5	-5,5	-
	Zmanjšanje incidence AOM	17,6	22,9	21,1	16,5	6,1	0,0
PCV-13	Učinkovitost proti S.pn., ki so v cepivu	57	57	57	57	57	-
	Učinkovitost proti S.pn., ki niso v cepivu	-10,8	-33,0	0	-10,8	-10,8	-
	Učinkovitost proti NTHi	-10,9	-11,0	0	-10,9	-10,9	-
	Učinkovitost proti ostalim patogenom	-5,5	-	0	-5,5	-5,5	-
	Zmanjšanje incidence AOM	9,8	11,2	15,3	9,8	9,8	0,0

Legenda:
 BC: Osnovni model (Eskola)
 SA1: Občutljivostna analiza (Sinra Talbird model)
 SA2: Občutljivostna analiza brez nadomeščanja serotipov
 SA3: Občutljivostna analiza brez navzkrižne zaščite
 SA4: Občutljivostna analiza brez NTHi in navzkrižne zaščite
 SA5: Občutljivostna analiza brez učinkovitosti za AOM

Število primerov

Preglednica 64: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljanja	Pnevmokokni meningitis	15	15	15	15	15	15
	Pnevmokokna bakteriemija	91	91	91	91	91	91
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	9	9	9	9	9	9
	Pnevmokokna bakteriemija	62	62	62	62	62	62
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.287	12.287	12.287	12.287	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258	26.258	26.258	26.258	26.258
	AOM	100.414	100.267	97.222	100.998	100.998	103.791
Brez cepljanja vs PCV-7	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7	7	7
	Pnevmokokna bakteriemija	29	29	29	29	29	29
	Bonišnično obravnavana pljučnica	456	456	456	456	456	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228	228	228	228	228
	AOM	3.377	3.524	6.569	2.793	2.793	0

Preglednica 65: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljanja	Pnevmokokni meningitis	20	20	20	20	20	20
	Pnevmokokna bakteriemija	132	132	132	132	132	132
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13	13	13	13	13	13
	Pnevmokokna bakteriemija	98	98	98	98	98	98
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.239	12.239	12.239	12.239	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.234	26.234	26.234	26.234	26.234
	AOM	94.518	91.805	92.683	95.102	100.604	103.791
Brez cepljanja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7	7	7
	Pnevmokokna bakteriemija	35	35	35	35	35	35
	Bonišnično obravnavana pljučnica	503	503	503	503	503	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	252	252	252	252	252
	AOM	9.273	11.986	11.108	8.689	3.187	0

Preglednica 66: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljanja	Pnevmokokni meningitis	25	25	25	25	25	25
	Pnevmokokna bakteriemija	164	164	164	164	164	164
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16	16	16	16	16	16
	Pnevmokokna bakteriemija	125	125	125	125	125	125
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.176	12.176	12.176	12.176	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.202	26.202	26.202	26.202	26.202
	AOM	98.652	97.921	95.739	98.652	98.652	103.791
Brez cepljanja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8	8	8	8	8	8
	Pnevmokokna bakteriemija	39	39	39	39	39	39
	Bonišnično obravnavana pljučnica	566	566	566	566	566	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	283	283	283	283	283
	AOM	5.139	5.870	8.052	5.139	5.139	0

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 67: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071	17.071	17.071	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431	43.926.431	43.926.431	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.504	18.504	18.504	18.504	18.504
	E (QALYL)	17.032	17.032	17.032	17.032	17.032	17.032
	C (EUR)	46.789.003	46.781.079	46.617.230	46.820.414	46.820.414	46.970.680

Preglednica 68: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127	17.127	17.127	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586	44.037.586	44.037.586	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.555	18.555	18.555	18.555	18.555
	E (QALYL)	17.083	17.083	17.083	17.083	17.083	17.083
	C (EUR)	46.417.187	46.271.166	46.318.425	46.448.598	46.744.601	46.916.091

Preglednica 69: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620	18.620	18.620	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.146	17.146	17.146	17.146	17.146
	C (EUR)	46.510.750	46.471.415	46.353.976	46.510.750	46.510.750	46.787.227

Preglednica 70: Občutljivostna analiza za AOM (AOM): Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALY in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Base case	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALY)	39	39	39	39	39	39
		ΔE (LYG)	34	34	34	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	2.854.648	2.690.799	2.893.983	2.893.983	3.044.249
		ICER (EUR/QALY)	72.846	72.644	68.475	73.645	73.645	77.469
		ICER (EUR/LYG)	84.627	84.392	79.549	85.555	85.555	89.998
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALY)	44	44	44	44	44	44
		ΔE (LYG)	37	37	37	37	37	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.233.580	2.280.838	2.411.012	2.707.015	2.878.504
		ICER (EUR/QALY)	54.385	51.048	52.128	55.103	61.868	65.787
		ICER (EUR/LYG)	63.675	59.768	61.033	64.516	72.437	77.025
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALY)	49	49	49	49	49	49
		ΔE (LYG)	42	42	42	42	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.351.135	2.233.696	2.390.470	2.390.470	2.666.947
		ICER (EUR/QALY)	48.570	47.771	45.385	48.570	48.570	54.188
		ICER (EUR/LYG)	56.839	55.904	53.112	56.839	56.839	63.413
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALY)	4	4	4	4	4	4
		ΔE (LYG)	4	4	4	4	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-621.068	-409.961	-482.971	-186.968	-165.744
		ICER (EUR/QALY)	-108.332	-139.307	-91.955	-108.332	-41.937	-37.177
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-175.198	-115.646	-136.242	-52.742	-46.755
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALY)	10	10	10	10	10	10
		ΔE (LYG)	8	8	8	8	8	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-503.513	-457.104	-503.513	-503.513	-377.302
		ICER (EUR/QALY)	-47.588	-50.754	-46.076	-50.754	-50.754	-38.032
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-61.175	-55.537	-61.175	-61.175	-45.841
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALY)	5	5	5	5	5	5
		ΔE (LYG)	5	5	5	5	5	5
		ΔC (EUR)	10.869	117.555	-47.143	-20.542	-316.545	-211.557
		ICER (EUR/QALY)	1.990	21.521	-8.630	-3.761	-57.950	-38.730
		ICER (EUR/LYG)	2.320	25.088	-10.061	-4.384	-67.555	-45.149

Povzetek

Občutljivostna analiza za AOM (AOM) je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2690799 (-6%) do 3044249 (6%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 68475 (-6%) do 77469 (6%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 79549 (-6%) do 89998 (6%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2233580 (-6%) do 2878504 (21%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 51048 (-6%) do 65787 (21%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 59768 (-6%) do 77025 (21%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2233696 (-7%) do 2666947 (12%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 45385 (-7%) do 54188 (12%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 53112 (-7%) do 63413 (12%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -621068 (29%) do -165744 (-66%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -139307 (29%) do -37177 (-66%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -175198 (29%) do -46755 (-66%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -503513 (7%) do -377302 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -50754 (7%) do -38032 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -61175 (7%) do -45841 (-20%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od -316545 (-3012%) do 117555 (982%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -57950 (-3012%) do 21521 (982%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od -67555 (-3012%) do 25088 (982%)

Občutljivostna analiza- učinkovitost proti miringotomiji, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 71: Predpostavke za primerjavo modelov- učinkovitost proti miringotomiji

Miringotomija	Osnovni model	Občutljivostna analiza
Vaccine	BC	SA1[‡]
PCV-7	E_{AOM} (6,4%)	18,4%
PHiD-CV	E_{AOM} (17,6%)	50,5%
PCV-13	E_{AOM} (9,8%)	28,1%
BC: Osnovni model		
SA1: Občutljivostna analiza; E_{AOM} * 20,1/7,0 (Black et al.)		
‡le na GSK modelu		

Število primerov

Preglednica 72: Občutljivostna analiza- učinkovitost proti miringotomiji Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	182	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23
	Pnevmokokna bakteremija	173	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822

Preglednica 73: Občutljivostna analiza- učinkovitost proti miringotomiji: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224
		AOM	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247
		AOM	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	37	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278
		AOM	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 74: Občutljivostna analiza- učinkovitost proti miringotomiji: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.303	32.279.698	47.040.587
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.701	46.352.339
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.523.999

Preglednica 75: Občutljivostna analiza- učinkovitost proti miringotomiji: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34
		ΔE (LYG)	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.835.545
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	82.993
		ICER (EUR/LYG)	95.957	91.809
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38
		ΔE (LYG)	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.147.298
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	56.331
		ICER (EUR/LYG)	73.107	62.815
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43
		ΔE (LYG)	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.318.958
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	54.065
		ICER (EUR/LYG)	65.330	60.263
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4
		ΔE (LYG)	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-688.247
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-174.085
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-208.617
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9
		ΔE (LYG)	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-516.588
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-59.203
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-68.014
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5
		ΔE (LYG)	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	171.660
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	35.970
		ICER (EUR/LYG)	3.446	39.956

Povzetek

Občutljivostna analiza- učinkovitost proti miringotomiji je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2835545 (-4%) do 2835545 (-4%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 82993 (-4%) do 82993 (-4%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 91809 (-4%) do 91809 (-4%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2147298 (-14%) do 2147298 (-14%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 56331 (-14%) do 56331 (-14%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 62815 (-14%) do 62815 (-14%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2318958 (-8%) do 2318958 (-8%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 54065 (-8%) do 54065 (-8%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 60263 (-8%) do 60263 (-8%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -688247 (48%) do -688247 (48%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -174085 (48%) do -174085 (48%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -208617 (48%) do -208617 (48%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -516588 (15%) do -516588 (15%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -59203 (15%) do -59203 (15%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -68014 (15%) do -68014 (15%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 171660 (1060%) do 171660 (1060%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 35970 (1060%) do 35970 (1060%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 39956 (1060%) do 39956 (1060%)

Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 76: Predpostavke za primerjavo modelov- navzkrižna zaščita

Navzkrižna zaščita		Osnovni model	Občutljivostna analiza			
Okrajšava		BC	SA1	SA2	SA3	SA4
PCV-7	6A	64%	76%	39%	90%	-
	19A	-	26%	-45%	62%	-
PHiD-CV	6A	64%	76%	39%	90%	-
	19A	-	26%	-45%	62%	-
PCV-13	6A	-	-	-	-	-
	19A	-	-	-	-	-
Legend: BC: Osnovni model navzkrižna zaščita SA1: Občutljivostna analiza (Whitney) SA2: Občutljivostna analiza (spodnja meja 95% IZ) SA3: Občutljivostna analiza (zgornja meja 95% IZ) SA4: Brez navzkrižne zaščite						

Število primerov

Preglednica 77: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210	210	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25	25	24	25
	Pnevmokokna bakteremija	182	181	182	180	183
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309	12.309	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262	26.262	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526	100.526	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24	24	23	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	176	177	175	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263	12.263	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238	26.238	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825	94.825	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23	23	23	23
	Pnevmokokna bakteremija	173	173	173	173	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203	12.203	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208	26.208	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822	98.822	98.822	98.822

Preglednica 78: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6	6	6	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	29	28	30	27
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434	434	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224	224	224	224
		AOM	3.265	3.265	3.265	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7	6
		Pnevmokokna bakteremija	33	34	33	35	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479	479	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247	247	247	247
		AOM	8.966	8.966	8.966	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	37	37	37	37	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539	539	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278	278	278	278
		AOM	4.969	4.969	4.969	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 79: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.304	32.279.698	47.165.507	29.697.303	32.279.698	47.169.113
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.702	46.700.969	29.697.307	32.279.701	46.704.575
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.718.971

Strategija	SA3			SA4		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.304	32.279.699	47.161.121	29.697.303	32.279.698	47.169.750
PHiD-CV	29.697.308	32.279.702	46.696.583	29.697.307	32.279.701	46.705.211
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.718.971

Preglednica 80: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	35	34	36	34
		ΔE (LYG)	31	31	31	32	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.960.466	2.964.072	2.956.080	2.964.708
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	84.937	87.017	82.576	87.447
		ICER (EUR/LYG)	95.957	94.271	96.217	92.050	96.626
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	39	38	40	38
		ΔE (LYG)	34	35	34	35	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.495.927	2.499.534	2.491.541	2.500.170
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	64.314	65.748	62.677	66.043
		ICER (EUR/LYG)	73.107	71.922	73.289	70.357	73.575
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43	43	43	43
		ΔE (LYG)	38	38	38	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.513.930	2.513.930	2.513.930	2.513.930
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	58.611	58.611	58.611	58.611
		ICER (EUR/LYG)	65.330	65.330	65.330	65.330	65.330
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-464.538	-464.538	-464.538	-464.538
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-117.500	-117.500	-117.500	-117.500
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-140.808	-140.808	-140.808	-140.808
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	8	9	7	9
		ΔE (LYG)	8	7	8	6	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-446.536	-450.142	-442.150	-450.779
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-55.563	-50.988	-62.334	-50.150
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-63.100	-58.654	-69.445	-57.805
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	4	5	3	5
		ΔE (LYG)	4	4	4	3	4
		ΔC (EUR)	14.804	18.002	14.396	22.388	13.760
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	4.409	2.953	7.131	2.733
		ICER (EUR/LYG)	3.446	4.766	3.290	7.298	3.058

Povzetek

Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 34 (-1%) do 36 (5%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 31 (-1%) do 32 (4%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2956080 (0%) do 2964708 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 82576 (-5%) do 87447 (1%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 92050 (-4%) do 96626 (1%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 38 (-1%) do 40 (4%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 34 (-1%) do 35 (4%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2491541 (0%) do 2500170 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 62677 (-4%) do 66043 (1%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 70357 (-4%) do 73575 (1%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 4 (0%) do 4 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 3 (0%) do 3 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -117500 (0%) do -117500 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -140808 (0%) do -140808 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 7 (-19%) do 9 (3%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 6 (-16%) do 8 (3%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -450779 (0%) do -442150 (-2%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -62334 (21%) do -50150 (-3%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -69445 (17%) do -57805 (-2%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 3 (-34%) do 5 (6%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 3 (-29%) do 4 (5%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 13760 (-7%) do 22388 (51%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 2733 (-12%) do 7131 (130%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 3058 (-11%) do 7298 (112%)

Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 81: Predpostavke za primerjavo modelov- navzkrižna zaščita

Navzkrižna zaščita		Osnovni model	Občutljivostna analiza			
Okrajšava		BC	SA1	SA2	SA3	SA4
PCV-7	6A	64%	76%	39%	90%	-
	19A	-	26%	-45%	62%	-
PHiD-CV	6A	64%	76%	39%	90%	-
	19A	-	26%	-45%	62%	-
PCV-13	6A	-	-	-	-	-
	19A	-	-	-	-	-
Legend: BC: Osnovni model navzkrižna zaščita SA1: Občutljivostna analiza (Whitney) SA2: Občutljivostna analiza (spodnja meja 95% IZ) SA3: Občutljivostna analiza (zgornja meja 95% IZ) SA4: Brez navzkrižne zaščite						

Število primerov

Preglednica 82: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	15	16	15	16	15
	Pnevmokokna bakteriemija	91	94	90	98	88
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	9	9	8	9	8
	Pnevmokokna bakteriemija	62	64	61	67	59
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.287	12.287	12.287	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258	26.258	26.258	26.258
	AOM	100.414	100.414	100.414	100.414	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	Pnevmokokni meningitis	7	7	6	7	6
	Pnevmokokna bakteriemija	29	30	29	32	29
	Bonišnično obravnavana pljučnica	456	456	456	456	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228	228	228	228
	AOM	3.377	3.377	3.377	3.377	3.377

Preglednica 83: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20	21	20	22	20
	Pnevmokokna bakteriemija	132	135	131	140	130
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13	13	13	13	12
	Pnevmokokna bakteriemija	98	100	97	103	95
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.239	12.239	12.239	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.234	26.234	26.234	26.234
	AOM	94.518	94.518	94.518	94.518	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	8	7	8	7
	Pnevmokokna bakteriemija	35	36	35	37	34
	Bonišnično obravnavana pljučnica	503	503	503	503	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	252	252	252	252
	AOM	9.273	9.273	9.273	9.273	9.273

Preglednica 84: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25	25	25	25	25
	Pnevmokokna bakteriemija	164	164	164	164	164
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16	16	16	16	16
	Pnevmokokna bakteriemija	125	125	125	125	125
	Bonišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.176	12.176	12.176	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.202	26.202	26.202	26.202
	AOM	98.652	98.652	98.652	98.652	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8	8	8	8	8
	Pnevmokokna bakteriemija	39	39	39	39	39
	Bonišnično obravnavana pljučnica	566	566	566	566	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	283	283	283	283
	AOM	5.139	5.139	5.139	5.139	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 85: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.543	18.535	18.550	18.531
	E (QALYL)	17.071	17.076	17.068	17.084	17.065
	C (EUR)	43.926.431	43.935.758	43.923.571	43.948.911	43.919.670
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.508	18.501	18.515	18.498
	E (QALYL)	17.032	17.036	17.029	17.043	17.026
	C (EUR)	46.789.003	46.794.702	46.786.703	46.802.780	46.783.565

Preglednica 86: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.543	18.535	18.550	18.531
	E (QALYL)	17.071	17.076	17.068	17.084	17.065
	C (EUR)	43.926.431	43.935.758	43.923.571	43.948.911	43.919.670
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.508	18.501	18.515	18.498
	E (QALYL)	17.032	17.036	17.029	17.043	17.026
	C (EUR)	46.789.003	46.794.702	46.786.703	46.802.780	46.783.565

Preglednica 87: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620	18.620	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.146	17.146	17.146	17.146
	C (EUR)	46.510.750	46.510.750	46.510.750	46.510.750	46.510.750

Preglednica 88: Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3	SA4
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	40	39	41	39
		ΔE (LYG)	34	34	34	35	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	2.858.943	2.863.132	2.853.869	2.863.895
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	71.255	73.132	69.135	73.526
		ICER (EUR/LYG)	84.627	83.107	84.905	81.063	85.286
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	45	44	46	43
		ΔE (LYG)	37	38	37	39	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.375.972	2.380.161	2.370.911	2.380.924
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	53.296	54.580	51.840	54.848
		ICER (EUR/LYG)	63.675	62.615	63.868	61.187	64.133
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	49	49	49	49
		ΔE (LYG)	42	42	42	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.390.470	2.390.470	2.390.470	2.390.470
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	48.570	48.570	48.570	48.570
		ICER (EUR/LYG)	56.839	56.839	56.839	56.839	56.839
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4	4	4
		ΔE (LYG)	4	4	4	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-482.971	-482.971	-482.958	-482.971
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-108.332	-108.332	-108.402	-108.332
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-136.242	-136.242	-136.321	-136.242
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	9	10	8	10
		ΔE (LYG)	8	8	8	7	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-468.474	-472.663	-463.399	-473.425
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-51.512	-46.952	-58.381	-46.116
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-61.191	-56.709	-67.639	-55.850
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	6	3	6
		ΔE (LYG)	5	4	5	3	5
		ΔC (EUR)	10.869	14.498	10.309	19.559	9.546
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	3.127	1.838	5.617	1.644
		ICER (EUR/LYG)	2.320	3.527	2.152	5.912	1.936

Povzetek

Občutljivostna analiza za navzkrižno zaščito je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 39 (-1%) do 41 (5%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 34 (-1%) do 35 (4%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2853869 (0%) do 2863895 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 69135 (-5%) do 73526 (1%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 81063 (-4%) do 85286 (1%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 43 (-1%) do 46 (5%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 37 (-1%) do 39 (4%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2370911 (0%) do 2380924 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 51840 (-5%) do 54848 (1%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 61187 (-4%) do 64133 (1%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 4 (0%) do 4 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 4 (0%) do 4 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -482971 (0%) do -482958 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -108402 (0%) do -108332 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -136321 (0%) do -136242 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 8 (-20%) do 10 (3%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 7 (-17%) do 8 (3%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -473425 (0%) do -463399 (-2%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -58381 (23%) do -46116 (-3%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -67639 (18%) do -55850 (-3%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 3 (-36%) do 6 (6%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 3 (-29%) do 5 (5%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 9546 (-12%) do 19559 (80%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 1644 (-17%) do 5617 (182%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 1936 (-17%) do 5912 (155%)

Občutljivostna analiza za posredno zaščito, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 89: Predpostavke za primerjavo modelov- posredna zaščita.

Posredni učinek		Osnovni model	Občutljivostna analiza																	
Okrajšava		BC	SA1						SA2						SA3					
Straostna skupina			0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+
PCV-7	IPD	-			32%	32%	8%	18%			23%	23%	1%	11%			39%	39%	15%	24%
	Pljučnica-bolnišnična	-			18%	26%	19%	15%			11%	4%	-3%	-2%			39%	46%	35%	30%
	Pljučnica-ambulantni	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PH1D-CV	IPD	-			32%	32%	8%	18%			23%	23%	1%	11%			39%	39%	15%	24%
	Pljučnica-bolnišnična	-			18%	26%	19%	15%			11%	4%	-3%	-2%			39%	46%	35%	30%
	Pljučnica-ambulantni	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PCV-13	IPD	-			32%	32%	8%	18%			23%	23%	1%	11%			39%	39%	15%	24%
	Pljučnica-bolnišnična	-			18%	26%	19%	15%			11%	4%	-3%	-2%			39%	46%	35%	30%
	Pljučnica-ambulantni	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Legend:
 BC: Osnovni model
 SA1: Občutljivostna analiza
 SA2: Občutljivostna analiza, spodnja meja 95% IZ
 SA3: Občutljivostna analiza, zgornja meja 95% IZ

Število primerov

Preglednica 90: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	17	20	15
	Pnevmokokna bakteremija	182	132	149	118
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	10.139	12.019	8.045
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	16	19	14
	Pnevmokokna bakteremija	177	127	144	114
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	10.094	11.974	8.000
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	16	18	14
	Pnevmokokna bakteremija	173	125	140	114
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	10.034	11.914	7.940
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822	98.822	98.822

Preglednica 91: Občutljivostna analiza za Posredno zaščito: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	13	11	15
		Pnevmokokna bakteremija	28	78	61	92
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	2.603	723	4.697
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224	224	224
		AOM	3.265	3.265	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	14	12	16
		Pnevmokokna bakteremija	33	83	66	96
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	2.648	768	4.742
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247	247	247
		AOM	8.966	8.966	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	15	13	16
		Pnevmokokna bakteremija	37	85	70	96
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	2.709	828	4.802
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278	278	278
		AOM	4.969	4.969	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 92: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.700.576	32.283.248	40.721.169	29.697.457	32.279.860	46.190.682
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.700.580	32.283.252	40.256.631	29.697.461	32.279.863	45.726.143
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.700.583	32.283.255	40.277.461	29.697.465	32.279.868	45.740.947

Strategija	SA3		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.703.543	32.286.471	34.577.916
PHiD-CV	29.703.546	32.286.474	34.117.333
PCV-13	29.703.548	32.286.476	34.143.805

Preglednica 93: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	3.307	188	6.274
		ΔE (LYG)	31	3.581	193	6.804
		ΔC (EUR)	2.963.664	-3.483.872	1.985.640	-9.627.125
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	-1.053	10.567	-1.534
		ICER (EUR/LYG)	95.957	-973	10.290	-1.415
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	3.311	192	6.277
		ΔE (LYG)	34	3.585	196	6.807
		ΔC (EUR)	2.499.126	-3.948.410	1.521.102	-10.087.708
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	-1.192	7.928	-1.607
		ICER (EUR/LYG)	73.107	-1.102	7.750	-1.482
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	3.315	197	6.279
		ΔE (LYG)	38	3.588	201	6.809
		ΔC (EUR)	2.513.930	-3.927.580	1.535.906	-10.061.236
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	-1.185	7.811	-1.602
		ICER (EUR/LYG)	65.330	-1.095	7.658	-1.478
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4	3
		ΔE (LYG)	3	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-464.538	-464.538	-460.583
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-117.500	-117.500	-149.551
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-140.808	-140.808	-176.960
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	7	9	5
		ΔE (LYG)	8	7	8	5
		ΔC (EUR)	-449.734	-443.708	-449.734	-434.111
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-60.182	-51.541	-81.082
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-68.093	-59.212	-87.476
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	3	5	2
		ΔE (LYG)	4	3	4	2
		ΔC (EUR)	14.804	20.830	14.804	26.472
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	6.092	3.102	11.640
		ICER (EUR/LYG)	3.446	6.475	3.446	11.217

Povzetek

Občutljivostna analiza za posredno zaščito je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 188 (450%) do 6274 (18264%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 193 (525%) do 6804 (21931%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -9627125 (-425%) do 1985640 (-33%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1534 (-102%) do 10567 (-88%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1415 (-101%) do 10290 (-89%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 192 (403%) do 6277 (16367%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 196 (474%) do 6807 (19812%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -10087708 (-504%) do 1521102 (-39%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1607 (-102%) do 7928 (-88%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1482 (-102%) do 7750 (-89%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 197 (358%) do 6279 (14540%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 201 (421%) do 6809 (17595%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -10061236 (-500%) do 1535906 (-39%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1602 (-103%) do 7811 (-87%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1478 (-102%) do 7658 (-88%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 3 (-22%) do 4 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 3 (-21%) do 3 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -464538 (0%) do -460583 (-1%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -149551 (27%) do -117500 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -176960 (26%) do -140808 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 5 (-39%) do 9 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 5 (-35%) do 8 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -449734 (0%) do -434111 (-3%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -81082 (57%) do -51541 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -87476 (48%) do -59212 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 2 (-52%) do 5 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 2 (-45%) do 4 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 14804 (0%) do 26472 (79%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 3102 (0%) do 11640 (275%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 3446 (0%) do 11217 (226%)

Občutljivostna analiza za posredno zaščito, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 94: Predpostavke za primerjavo modelov- posredna zaščita.

Posredni učinek		Osnovni model	Občutljivostna analiza																	
Okrajšava		BC	SA1						SA2						SA3					
Straostna skupina		-	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+	0-2	2-5	5-19	20-39	40-64	65+
PCV-7	IPD	-			32%	32%	8%	18%			23%	23%	1%	11%			39%	39%	15%	24%
	Pljučnica-bolnišnična	-			18%	26%	19%	15%			11%	4%	-3%	-2%			39%	46%	35%	30%
	Pljučnica-ambulantn	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PHiD-CV	IPD	-			32%	32%	8%	18%			23%	23%	1%	11%			39%	39%	15%	24%
	Pljučnica-bolnišnična	-			18%	26%	19%	15%			11%	4%	-3%	-2%			39%	46%	35%	30%
	Pljučnica-ambulantn	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PCV-13	IPD	-			32%	32%	8%	18%			23%	23%	1%	11%			39%	39%	15%	24%
	Pljučnica-bolnišnična	-			18%	26%	19%	15%			11%	4%	-3%	-2%			39%	46%	35%	30%
	Pljučnica-ambulantn	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	AOM	-	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Legend:
 BC: Osnovni model
 SA1: Občutljivostna analiza
 SA2: Občutljivostna analiza, spodnja meja 95% IZ
 SA3: Občutljivostna analiza, zgornja meja 95% IZ

Število primerov

Preglednica 95: Občutljivostna analiza za Posredna zaščita: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15	15	15
	SP bakteremija	91	91	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	7	7	6
	SP bakteremija	62	48	53	44
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	10.201	12.044	8.201
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258	26.258	26.258
	AOM	100.414	100.414	100.414	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	8	8	9
	SP bakteremija	29	43	38	47
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	2.541	699	4.541
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228	228	228
	AOM	3.377	3.377	3.377	3.377

Preglednica 96: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmonokni meningitis	20	20	20	20
	Pnevmonokna bakteremija	132	132	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmonokni meningitis	13	10	11	9
	Pnevmonokna bakteremija	98	75	83	68
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	10.162	12.001	8.172
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.234	26.234	26.234
	AOM	94.518	94.518	94.518	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmonokni meningitis	7	10	9	11
	Pnevmonokna bakteremija	35	57	50	64
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	2.580	741	4.570
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	252	252	252
	AOM	9.273	9.273	9.273	9.273

Preglednica 97: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25	25	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	164	164	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16	12	14	11
	Pnevmokokna bakteremija	125	97	106	88
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	10.111	11.945	8.134
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.202	26.202	26.202
	AOM	98.652	98.652	98.652	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8	12	11	13
	Pnevmokokna bakteremija	39	67	57	75
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	2.632	797	4.609
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	283	283	283
	AOM	5.139	5.139	5.139	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 98: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	15.307	18.367	12.424
	E (QALYL)	17.032	14.089	16.905	11.436
	C (EUR)	46.789.003	40.701.787	46.023.631	34.872.883

Preglednica 99: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	15.349	18.412	12.463
	E (QALYL)	17.083	14.130	16.950	11.474
	C (EUR)	46.417.187	40.332.277	45.651.583	34.527.911

Preglednica 100: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	15.402	18.471	12.512
	E (QALYL)	17.146	14.182	17.006	11.522
	C (EUR)	46.510.750	40.447.188	45.757.986	34.679.377

Preglednica 101: Občutljivostna analiza za posredno zaščito: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	2.982	166	5.635
		ΔE (LYG)	34	3.230	170	6.113
		ΔC (EUR)	2.862.572	-3.224.644	2.097.200	-9.053.548
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	-1.081	12.619	-1.607
		ICER (EUR/LYG)	84.627	-998	12.313	-1.481
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	2.996	177	5.652
		ΔE (LYG)	37	3.243	180	6.129
		ΔC (EUR)	2.379.600	-3.705.309	1.613.996	-9.509.675
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	-1.237	9.129	-1.682
		ICER (EUR/LYG)	63.675	-1.142	8.981	-1.551
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	3.014	189	5.674
		ΔE (LYG)	42	3.260	192	6.150
		ΔC (EUR)	2.390.470	-3.673.092	1.637.706	-9.440.903
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	-1.219	8.648	-1.664
		ICER (EUR/LYG)	56.839	-1.127	8.543	-1.535
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	15	11	18
		ΔE (LYG)	4	13	9	16
		ΔC (EUR)	-482.971	-480.665	-483.204	-456.127
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-33.076	-45.597	-25.667
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-36.279	-51.540	-27.755
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	32	23	39
		ΔE (LYG)	8	30	21	37
		ΔC (EUR)	-472.102	-448.448	-459.494	-387.355
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-14.068	-19.820	-9.927
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-14.873	-21.506	-10.370
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	17	13	21
		ΔE (LYG)	5	17	12	21
		ΔC (EUR)	10.869	32.217	23.710	68.772
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	1.857	1.884	3.236
		ICER (EUR/LYG)	2.320	1.906	1.977	3.287

Povzetek

Občutljivostna analiza za posredno zaščito je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 166 (323%) do 5635 (14239%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 170 (404%) do 6113 (17972%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -9053548 (-416%) do 2097200 (-27%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1607 (-102%) do 12619 (-83%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1481 (-102%) do 12313 (-85%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 177 (304%) do 5652 (12818%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 180 (381%) do 6129 (16301%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -9509675 (-500%) do 1613996 (-32%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1682 (-103%) do 9129 (-83%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1551 (-102%) do 8981 (-86%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 189 (285%) do 5674 (11428%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 192 (356%) do 6150 (14524%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -9440903 (-495%) do 1637706 (-31%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1664 (-103%) do 8648 (-82%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1535 (-103%) do 8543 (-85%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 11 (138%) do 18 (299%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 9 (164%) do 16 (364%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -483204 (0%) do -456127 (-6%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -45597 (-58%) do -25667 (-76%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -51540 (-62%) do -27755 (-80%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 23 (134%) do 39 (293%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 21 (160%) do 37 (354%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -459494 (-3%) do -387355 (-18%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -19820 (-58%) do -9927 (-79%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -21506 (-63%) do -10370 (-82%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 13 (130%) do 21 (289%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 12 (156%) do 21 (346%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 23710 (118%) do 68772 (533%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 1857 (-7%) do 3236 (63%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 1906 (-18%) do 3287 (42%)

Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti, GSK model**Predpostavke za primerjavo modelov**

Preglednica 102: Predpostavke za primerjavo modelov- uteži uporabnosti.

Zdravstveno stanje	Osnovni model	Občutljivostna analiza	
	BC	SA1: (-10%)	SA2: (+10%)
Splošna populacija	0,92	0,83	1,00
Nevrološke posledice	0,57	0,51	0,63
Slušne posledice	0,73	0,66	0,80

Število primerov

Preglednica 103: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	182	182	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	177	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23	23
	Pnevmokokna bakteremija	173	173	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822	98.822

Preglednica 104: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	28	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224	224
		AOM	3.265	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	33	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247	247
		AOM	8.966	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	37	37	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278	278
		AOM	4.969	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 105: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	26.792.101	32.279.667	44.205.041	32.279.641	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	26.792.132	32.279.698	47.168.705	32.279.678	32.279.698	47.168.705
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	26.792.135	32.279.701	46.704.167	32.279.682	32.279.701	46.704.167
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	26.792.140	32.279.706	46.718.971	32.279.687	32.279.706	46.718.971

Preglednica 106: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	31	37
		ΔE (LYG)	31	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.963.664	2.963.664
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	96.004	80.185
		ICER (EUR/LYG)	95.957	95.957	95.957
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	34	41
		ΔE (LYG)	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.499.126	2.499.126
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	72.555	60.615
		ICER (EUR/LYG)	73.107	73.107	73.107
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	39	46
		ΔE (LYG)	38	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.513.930	2.513.930
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	64.864	54.190
		ICER (EUR/LYG)	65.330	65.330	65.330
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-464.538	-464.538
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-129.969	-108.815
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-140.808	-140.808
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	8	9
		ΔE (LYG)	8	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-449.734	-449.734
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-57.027	-47.686
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-59.212	-59.212
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	4	5
		ΔE (LYG)	4	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	14.804	14.804
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	3.433	2.868
		ICER (EUR/LYG)	3.446	3.446	3.446

Povzetek

Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 31 (-10%) do 37 (8%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 80185 (-8%) do 96004 (11%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 34 (-10%) do 41 (8%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 60615 (-8%) do 72555 (11%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 39 (-10%) do 46 (8%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 54190 (-8%) do 64864 (11%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 4 (-10%) do 4 (8%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -129969 (11%) do -108815 (-7%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 8 (-10%) do 9 (8%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -57027 (11%) do -47686 (-7%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 4 (-10%) do 5 (8%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 2868 (-8%) do 3433 (11%)

Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 107: Predpostavke za primerjavo modelov- uteži uporabnosti.

Zdravstveno stanje	Osnovni model	Občutljivostna analiza	
	BC	SA1: (-10%)	SA2: (+10%)
Splošna populacija	0,92	0,83	1,00
Nevrološke posledice	0,57	0,51	0,63
Slušne posledice	0,73	0,66	0,80

Število primerov

Preglednica 108: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15	15
	SP bakteremija	91	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	9	9
	SP bakteremija	62	62	62
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.287	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258	26.258
	AOM	100.414	100.414	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	7	7
	SP bakteremija	29	29	29
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	456	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228	228
	AOM	3.377	3.377	3.377

Preglednica 109: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	Pnevmonokni meningitis	20	20	20
	Pnevmonokna bakteremija	132	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmonokni meningitis	13	13	13
	Pnevmonokna bakteremija	98	98	98
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.239	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.234	26.234
	AOM	94.518	94.518	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmonokni meningitis	7	7	7
	Pnevmonokna bakteremija	35	35	35
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	503	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	252	252
	AOM	9.273	9.273	9.273

Preglednica 110: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	Pnevmonokni meningitis	25	25	25
	Pnevmonokna bakteremija	164	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmonokni meningitis	16	16	16
	Pnevmonokna bakteremija	125	125	125
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.176	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.202	26.202
	AOM	98.652	98.652	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmonokni meningitis	8	8	8
	Pnevmonokna bakteremija	39	39	39
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	566	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	283	283
	AOM	5.139	5.139	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 111: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	15.403	18.552
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.504	18.504
	E (QALYL)	17.032	15.367	18.511
	C (EUR)	46.789.003	46.789.003	46.789.003

Preglednica 112: Občutljivostna analiza za Uteži uporabnosti: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	15.455	18.612
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.555	18.555
	E (QALYL)	17.083	15.414	18.566
	C (EUR)	46.417.187	46.417.187	46.417.187

Preglednica 113: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	15.517	18.686
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	15.471	18.635
	C (EUR)	46.510.750	46.510.750	46.510.750

Preglednica 114: Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	37	41
		ΔE (LYG)	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	2.862.572	2.862.572
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	78.036	69.428
		ICER (EUR/LYG)	84.627	84.627	84.627
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	41	46
		ΔE (LYG)	37	37	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.379.600	2.379.600
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	58.202	51.889
		ICER (EUR/LYG)	63.675	63.675	63.675
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	46	52
		ΔE (LYG)	42	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.390.470	2.390.470
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	51.982	46.338
		ICER (EUR/LYG)	56.839	56.839	56.839
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	5
		ΔE (LYG)	4	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-482.971	-482.971
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-114.930	-104.339
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-136.242	-136.242
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	9	10
		ΔE (LYG)	8	8	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-472.102	-472.102
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-50.744	-45.581
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-57.359	-57.359
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	6
		ΔE (LYG)	5	5	5
		ΔC (EUR)	10.869	10.869	10.869
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	2.131	1.897
		ICER (EUR/LYG)	2.320	2.320	2.320

Povzetek

Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 37 (-7%) do 41 (5%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 69428 (-5%) do 78036 (7%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 41 (-7%) do 46 (5%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 51889 (-5%) do 58202 (7%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 46 (-7%) do 52 (5%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 46338 (-5%) do 51982 (7%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 4 (-6%) do 5 (4%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -114930 (6%) do -104339 (-4%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 9 (-6%) do 10 (4%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -50744 (7%) do -45581 (-4%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 5 (-7%) do 6 (5%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 1897 (-5%) do 2131 (7%)

Občutljivostna analiza za uteži uporabnosti za akutna stanja, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 115: Predpostavke za primerjavo modelov- uteži uporabnosti za akutna stanja.

Zmanjšanje uteži uporabnosti		
Bolezen	BC	SA1
Meningitis	0	0,023
Bakteremija	0	0,008
Bolnišnično obravnavana pljučnica	0	0,008
Ambulantno obravnavana pljučnica	0	0,006
AOM	0	0,005

Število primerov

Preglednica 116: Občutljivostna analiza za zmanjšanje uteži uporabnosti za akutna stanja: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	182	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23
	Pnevmokokna bakteremija	173	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822

Preglednica 117: Občutljivostna analiza za zmanjšanje uteži uporabnosti za akutna stanja: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224
		AOM	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247
		AOM	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	37	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278
		AOM	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 118: Občutljivostna analiza za zmanjšanje uteži uporabnosti za akutna stanja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.696.540	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.696.595	32.279.698	47.168.705
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.696.626	32.279.701	46.704.167
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.696.613	32.279.706	46.718.971

Preglednica 119: Občutljivostna analiza za zmanjšanje uteži uporabnosti za akutna stanja: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	55
		ΔE (LYG)	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.963.664
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	54.251
		ICER (EUR/LYG)	95.957	95.957
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	86
		ΔE (LYG)	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.499.126
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	29.098
		ICER (EUR/LYG)	73.107	73.107
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	73
		ΔE (LYG)	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.513.930
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	34.615
		ICER (EUR/LYG)	65.330	65.330
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	31
		ΔE (LYG)	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-464.538
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-14.861
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-140.808
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	18
		ΔE (LYG)	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-449.734
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-24.990
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-59.212
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	-13
		ΔE (LYG)	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	14.804
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	-1.116
		ICER (EUR/LYG)	3.446	3.446

Povzetek

Občutljivostna analiza za zmanjšanje uteži uporabnosti za akutna stanja je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 55 (60%) do 55 (60%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 54251 (-37%) do 54251 (-37%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 86 (125%) do 86 (125%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 29098 (-56%) do 29098 (-56%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 73 (69%) do 73 (69%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 34615 (-41%) do 34615 (-41%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 31 (691%) do 31 (691%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -14861 (-87%) do -14861 (-87%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 18 (106%) do 18 (106%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -24990 (-52%) do -24990 (-52%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od -13 (-378%) do -13 (-378%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -1116 (-136%) do -1116 (-136%)

Občutljivostna analiza za IPD smrtnost, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 120: Predpostavke za primerjavo modelov- IPD smrtnost

Umrljivost (%)	Osnovni model		Občutljivostna analiza	
	meningitis	bakteremija	meningitis	bakteremija
0 do <2	4,00	2,50	0,00	0,00
2 do <5	4,00	1,00	0,00	0,00
5 do <10	3,00	0,00	0,00	0,00
10 do <20	5,50	0,00	0,00	0,00
20 do <40	5,50	14,00	0,00	7,50
40 do <65	18,00	26,00	21,9	6,00
>65	36,00	33,50	0,00	24,00
Legenda: SA1: Občutljivostna analiza (IVZ)				

Število primerov

Preglednica 121: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	182	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23
	Pnevmokokna bakteremija	173	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822

Preglednica 122: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224
		AOM	3.265	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247
		AOM	8.966	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	37	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278
		AOM	4.969	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 123: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.490	32.279.908	44.206.408
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.511	32.279.925	47.169.691
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.513	32.279.926	46.705.101
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.516	32.279.929	46.719.851

Preglednica 124: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	21
		ΔE (LYG)	31	16
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.963.283
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	141.212
		ICER (EUR/LYG)	95.957	181.783
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	24
		ΔE (LYG)	34	18
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.498.692
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	106.313
		ICER (EUR/LYG)	73.107	138.787
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	26
		ΔE (LYG)	38	20
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.513.442
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	95.085
		ICER (EUR/LYG)	65.330	124.048
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	3
		ΔE (LYG)	3	2
		ΔC (EUR)	-464.538	-464.591
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-184.463
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-272.875
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	5
		ΔE (LYG)	8	4
		ΔC (EUR)	-449.734	-449.841
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-82.552
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-113.579
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	3
		ΔE (LYG)	4	2
		ΔC (EUR)	14.804	14.750
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	5.033
		ICER (EUR/LYG)	3.446	6.532

Povzetek

Občutljivostna analiza za IPD smrtnost je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 21 (-39%) do 21 (-39%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 16 (-47%) do 16 (-47%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2963283 (0%) do 2963283 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 141212 (63%) do 141212 (63%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 181783 (89%) do 181783 (89%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 24 (-38%) do 24 (-38%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 18 (-47%) do 18 (-47%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2498692 (0%) do 2498692 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 106313 (62%) do 106313 (62%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 138787 (90%) do 138787 (90%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 26 (-38%) do 26 (-38%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 20 (-47%) do 20 (-47%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2513442 (0%) do 2513442 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 95085 (62%) do 95085 (62%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 124048 (90%) do 124048 (90%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 3 (-36%) do 3 (-36%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 2 (-48%) do 2 (-48%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -464591 (0%) do -464591 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -184463 (57%) do -184463 (57%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -272875 (94%) do -272875 (94%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 5 (-38%) do 5 (-38%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 4 (-48%) do 4 (-48%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -449841 (0%) do -449841 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -82552 (60%) do -82552 (60%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -113579 (92%) do -113579 (92%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 3 (-39%) do 3 (-39%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 2 (-47%) do 2 (-47%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 14750 (0%) do 14750 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 5033 (62%) do 5033 (62%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 6532 (90%) do 6532 (90%)

Občutljivostna analiza za IPD smrtnost, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 125: Predpostavke za primerjavo modelov- IPD smrtnost

Umrljivost (%)	Osnovni model		Občutljivostna analiza	
	meningitis	bakteremija	meningitis	bakteremija
0 do <2	4,00	2,50	0,00	0,00
2 do <5	4,00	1,00	0,00	0,00
5 do <10	3,00	0,00	0,00	0,00
10 do <20	5,50	0,00	0,00	0,00
20 do <40	5,50	14,00	0,00	7,50
40 do <65	18,00	26,00	21,9	6,00
>65	36,00	33,50	0,00	24,00
Legenda: SA1: Občutljivostna analiza (IVZ)				

Število primerov

Preglednica 126: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15
	SP bakteremija	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	9
	SP bakteremija	62	62
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258
	AOM	100.414	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	7
	SP bakteremija	29	29
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228
	AOM	3.377	3.377

Preglednica 127: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20	20
	Pnevmokokna bakteremija	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13	13
	Pnevmokokna bakteremija	98	98
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.234
	AOM	94.518	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7
	Pnevmokokna bakteremija	35	35
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	252
	AOM	9.273	9.273

Preglednica 128: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16	16
	Pnevmokokna bakteremija	125	125
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.202
	AOM	98.652	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8	8
	Pnevmokokna bakteremija	39	39
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	283
	AOM	5.139	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 129: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.441
	E (QALYL)	17.071	16.982
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.424
	E (QALYL)	17.032	16.958
	C (EUR)	46.789.003	46.789.003

Preglednica 130: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.463
	E (QALYL)	17.127	17.008
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.443
	E (QALYL)	17.083	16.981
	C (EUR)	46.417.187	46.417.187

Preglednica 131: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.493
	E (QALYL)	17.196	17.040
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.471
	E (QALYL)	17.146	17.009
	C (EUR)	46.510.750	46.510.750

Preglednica 132: Občutljivostna analiza za IPD smrtnost: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	24
		ΔE (LYG)	34	17
		ΔC (EUR)	2.862.572	2.862.572
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	118.096
		ICER (EUR/LYG)	84.627	163.954
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	27
		ΔE (LYG)	37	19
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.379.600
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	87.763
		ICER (EUR/LYG)	63.675	123.403
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	30
		ΔE (LYG)	42	22
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.390.470
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	78.401
		ICER (EUR/LYG)	56.839	110.152
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	3
		ΔE (LYG)	4	2
		ΔC (EUR)	-482.971	-482.971
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-168.014
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-264.851
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	6
		ΔE (LYG)	8	4
		ΔC (EUR)	-472.102	-472.102
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-75.523
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-111.291
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	3
		ΔE (LYG)	5	2
		ΔC (EUR)	10.869	10.869
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	3.219
		ICER (EUR/LYG)	2.320	4.494

Povzetek

Občutljivostna analiza za IPD smrtnost je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 24 (-38%) do 24 (-38%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 17 (-48%) do 17 (-48%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 118096 (62%) do 118096 (62%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 163954 (94%) do 163954 (94%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 27 (-38%) do 27 (-38%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 19 (-48%) do 19 (-48%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 87763 (61%) do 87763 (61%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 123403 (94%) do 123403 (94%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 30 (-38%) do 30 (-38%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 22 (-48%) do 22 (-48%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 78401 (61%) do 78401 (61%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 110152 (94%) do 110152 (94%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 3 (-36%) do 3 (-36%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 2 (-49%) do 2 (-49%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -168014 (55%) do -168014 (55%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -264851 (94%) do -264851 (94%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 6 (-37%) do 6 (-37%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 4 (-48%) do 4 (-48%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -75523 (59%) do -75523 (59%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -111291 (94%) do -111291 (94%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 3 (-38%) do 3 (-38%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 2 (-48%) do 2 (-48%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 3219 (62%) do 3219 (62%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 4494 (94%) do 4494 (94%)

Občutljivostna analiza- stroški bolezni, GSK model**Predpostavke za primerjavo modelov**

Preglednica 133: Predpostavke za primerjavo modelov- stroški akutnih stanj

Stroški (EUR) / epizodo	Osnovni model		Občutljivostna analiza					
	BC		SA1		SA2		SA3	
	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)
Pnevmokokni meningitis	4840,10	4442,04	3872,08	3553,63	5808,12	5330,44	n.a.	n.a.
Pnevmokokna bakteriemija	1989,62	1830,43	1591,70	1464,34	2387,55	2196,52	n.a.	n.a.
Bolnišnično obravnavana pljučnica	3097,37	2865,81	2477,89	2292,65	3716,84	3438,98	n.a.	n.a.
Ambulantno obravnavana pljučnica	37,96	42,80	30,37	34,24	45,55	51,36	40,66	45,5
Akutno vnetje srednjega ušesa	32,89	30,56	26,31	24,45	39,47	36,67	35,59	33,26
Miringotomija	653,57	653,57	522,86	522,86	784,28	784,28	n.a.	n.a.

Legenda:
 BC: Osnovni model
 SA1: Občutljivostna analiza - 20%
 SA2: Občutljivostna analiza + 20%
 SA3: Občutljivostna analiza; v analizo so vključeni dodatni stroški zaradi neuspešnih zdravljenj

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 134: Občutljivostna analiza- stroški bolezni: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	35.370.571	29.697.269	32.279.667	53.039.597
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.303	32.279.698	38.656.328	29.697.303	32.279.698	55.681.172
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.701	38.284.426	29.697.307	32.279.701	55.123.998
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	38.295.998	29.697.312	32.279.706	55.142.034
Strategija	SA3								
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)						
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.556.788						
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.511.033						
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	47.031.039						
PCV-13	29.697.312	32.279.706	47.056.552						

Preglednica 135: Občutljivostna analiza- stroški bolezni: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALY in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34	34	34
		ΔE (LYG)	31	31	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	3.285.757	2.641.575	2.954.245
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	96.171	77.316	86.468
		ICER (EUR/LYG)	95.957	106.386	85.529	95.652
No vaccine	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38	38	38
		ΔE (LYG)	34	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.913.855	2.084.401	2.474.251
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	76.440	54.681	64.908
		ICER (EUR/LYG)	73.107	85.239	60.975	72.380
No vaccine	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43	43	43
		ΔE (LYG)	38	38	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.925.428	2.102.437	2.499.764
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	68.205	49.017	58.281
		ICER (EUR/LYG)	65.330	76.023	54.636	64.962
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-371.902	-557.174	-479.994
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-94.069	-140.932	-121.410
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-112.728	-168.887	-145.493
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9	9	9
		ΔE (LYG)	8	8	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-360.329	-539.138	-454.481
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-41.295	-61.787	-52.085
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-47.441	-70.983	-59.837
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	5	5
		ΔE (LYG)	4	4	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	11.572	18.036	25.513
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	2.425	3.779	5.346
		ICER (EUR/LYG)	3.446	2.694	4.198	5.938

Povzetek

Občutljivostna analiza- stroški boleznj je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2641575 (-11%) do 3285757 (11%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 77316 (-11%) do 96171 (11%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 85529 (-11%) do 106386 (11%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2084401 (-17%) do 2913855 (17%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 54681 (-17%) do 76440 (17%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 60975 (-17%) do 85239 (17%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2102437 (-16%) do 2925428 (16%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 49017 (-16%) do 68205 (16%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 54636 (-16%) do 76023 (16%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -557174 (20%) do -371902 (-20%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -140932 (20%) do -94069 (-20%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -168887 (20%) do -112728 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -539138 (20%) do -360329 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -61787 (20%) do -41295 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -70983 (20%) do -47441 (-20%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 11572 (-22%) do 25513 (72%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 2425 (-22%) do 5346 (72%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 2694 (-22%) do 5938 (72%)

Občutljivostna analiza- stroški bolezni, Pfizer model**Predpostavke za primerjavo modelov**

Preglednica 136: Predpostavke za primerjavo modelov- stroški akutnih stanj

Stroški (EUR) / epizodo	Osnovni model		Občutljivostna analiza					
	BC		SA1		SA2		SA3	
	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)	Strošek za otroke (EUR)	Strošek za odrasle (EUR)
Pnevmokokni meningitis	4840,10	4442,04	3872,08	3553,63	5808,12	5330,44	n.a.	n.a.
Pnevmokokna bakteriemija	1989,62	1830,43	1591,70	1464,34	2387,55	2196,52	n.a.	n.a.
Bolnišnično obravnavana pljučnica	3097,37	2865,81	2477,89	2292,65	3716,84	3438,98	n.a.	n.a.
Ambulantno obravnavana pljučnica	37,96	42,80	30,37	34,24	45,55	51,36	40,66	45,5
Akutno vnetje srednjega ušesa	32,89	30,56	26,31	24,45	39,47	36,67	35,59	33,26
Miringotomija	653,57	653,57	522,86	522,86	784,28	784,28	n.a.	n.a.

Legenda:
 BC: Osnovni model
 SA1: Občutljivostna analiza - 20%
 SA2: Občutljivostna analiza + 20%
 SA3: Občutljivostna analiza; v analizo so vključeni dodatni stroški zaradi neuspešnih zdravljenj

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 137: Občutljivostna analiza- stroški bolezni: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	35.145.909	52.707.036	44.278.178
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.504	18.504	18.504
	E (QALYL)	17.032	17.032	17.032	17.032
	C (EUR)	46.789.003	38.346.817	55.231.276	47.131.017

Preglednica 138: Občutljivostna analiza- stroški bolezni: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	35.236.317	52.838.940	44.389.333
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.555	18.555	18.555
	E (QALYL)	17.083	17.083	17.083	17.083
	C (EUR)	46.417.187	38.050.444	54.784.018	46.743.218

Preglednica 139: Občutljivostna analiza- stroški bolezni: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	35.303.461	52.937.182	44.472.026
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.146	17.146	17.146
	C (EUR)	46.510.750	38.125.869	54.895.719	46.847.857

Preglednica 140: Občutljivostna analiza- stroški bolezni: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	39	39	39
		ΔE (LYG)	34	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	3.200.908	2.524.240	2.852.840
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	81.456	64.236	72.598
		ICER (EUR/LYG)	84.627	94.629	74.625	84.339
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	44	44	44
		ΔE (LYG)	37	37	37	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.814.127	1.945.078	2.353.885
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	64.316	44.454	53.797
		ICER (EUR/LYG)	63.675	75.303	52.048	62.987
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	49	49	49
		ΔE (LYG)	42	42	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.822.408	1.958.537	2.375.831
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	57.346	39.794	48.273
		ICER (EUR/LYG)	56.839	67.110	46.569	56.491
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4	4
		ΔE (LYG)	4	4	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-386.781	-579.162	-498.955
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-86.756	-129.907	-111.917
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-109.107	-163.376	-140.751
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	10	10	10
		ΔE (LYG)	8	8	8	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-378.500	-565.703	-477.009
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-38.153	-57.023	-48.083
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-45.986	-68.731	-57.955
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	5	5
		ΔE (LYG)	5	5	5	5
		ΔC (EUR)	10.869	8.281	13.458	21.946
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	1.516	2.464	4.018
		ICER (EUR/LYG)	2.320	1.767	2.872	4.684

Povzetek

Občutljivostna analiza- stroški bolezni je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2524240 (-12%) do 3200908 (12%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 64236 (-12%) do 81456 (12%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 74625 (-12%) do 94629 (12%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1945078 (-18%) do 2814127 (18%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 44454 (-18%) do 64316 (18%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 52048 (-18%) do 75303 (18%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1958537 (-18%) do 2822408 (18%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 39794 (-18%) do 57346 (18%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 46569 (-18%) do 67110 (18%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -579162 (20%) do -386781 (-20%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -129907 (20%) do -86756 (-20%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -163376 (20%) do -109107 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -565703 (20%) do -378500 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -57023 (20%) do -38153 (-20%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -68731 (20%) do -45986 (-20%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 8281 (-24%) do 21946 (102%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 1516 (-24%) do 4018 (102%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 1767 (-24%) do 4684 (102%)

Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic, GSK model**Predpostavke za primerjavo modelov**

Preglednica 141: Predpostavke za primerjavo modelov- stroški trajnih posledic

Stroški (EUR)	Osnovni model		Občutljivostna analiza			
Okrajšava	BC		SA1		SA2	
	Stroški za otroke (EUR)	Stroški za odrasle (EUR)	Stroški za otroke (EUR)	Stroški za odrasle (EUR)	Stroški za otroke (EUR)	Stroški za odrasle (EUR)
Nevrološke posledice	904,76	386,26	723,80	309,01	1085,71	463,52
Slušne posledice	138,02	65,43	110,41	52,34	165,62	78,51
Legenda: BC: Osnovni model SA1: Občutljivostna analiza - 20% SA2: Občutljivostna analiza + 20%						

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 142: Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.198.447	29.697.269	32.279.667	44.211.635
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.303	32.279.698	47.163.966	29.697.303	32.279.698	47.173.445
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.701	46.699.710	29.697.307	32.279.701	46.708.625
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.714.777	29.697.312	32.279.706	46.723.165

Preglednica 143: Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34	34
		ΔE (LYG)	31	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.965.519	2.961.809
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	86.798	86.689
		ICER (EUR/LYG)	95.957	96.017	95.897
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38	38
		ΔE (LYG)	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.501.262	2.496.989
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	65.616	65.504
		ICER (EUR/LYG)	73.107	73.170	73.045
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43	43
		ΔE (LYG)	38	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.516.330	2.511.530
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	58.667	58.555
		ICER (EUR/LYG)	65.330	65.392	65.267
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-464.256	-464.820
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-117.429	-117.572
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-140.722	-140.893
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9	9
		ΔE (LYG)	8	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-449.189	-450.280
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-51.478	-51.604
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-59.141	-59.284
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	5
		ΔE (LYG)	4	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	15.067	14.540
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	3.157	3.047
		ICER (EUR/LYG)	3.446	3.507	3.384

Povzetek

Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2961809 (0%) do 2965519 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 86689 (0%) do 86798 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 95897 (0%) do 96017 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2496989 (0%) do 2501262 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 65504 (0%) do 65616 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 73045 (0%) do 73170 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2511530 (0%) do 2516330 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 58555 (0%) do 58667 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 65267 (0%) do 65392 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -464820 (0%) do -464256 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -117572 (0%) do -117429 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -140893 (0%) do -140722 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -450280 (0%) do -449189 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -51604 (0%) do -51478 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -59284 (0%) do -59141 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 14540 (-2%) do 15067 (2%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 3047 (-2%) do 3157 (2%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 3384 (-2%) do 3507 (2%)

Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic, Pfizer model**Predpostavke za primerjavo modelov**

Preglednica 144: Predpostavke za primerjavo modelov- stroški trajnih posledic

Stroški (EUR)	Osnovni model		Občutljivostna analiza			
Okrajšava	BC		SA1		SA2	
	Stroški za otroke (EUR)	Stroški za odrasle (EUR)	Stroški za otroke (EUR)	Stroški za odrasle (EUR)	Stroški za otroke (EUR)	Stroški za odrasle (EUR)
Nevrološke posledice	904,76	386,26	723,80	309,01	1085,71	463,52
Slušne posledice	138,02	65,43	110,41	52,34	165,62	78,51
Legenda: BC: Osnovni model SA1: Občutljivostna analiza - 20% SA2: Občutljivostna analiza + 20%						

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 145: Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.921.599	43.931.263
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.504	18.504
	E (QALYL)	17.032	17.032	17.032
	C (EUR)	46.789.003	46.787.066	46.790.940

Preglednica 146: Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.031.271	44.043.902
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.555	18.555
	E (QALYL)	17.083	17.083	17.083
	C (EUR)	46.417.187	46.414.181	46.420.192

Preglednica 147: Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.112.975	44.127.585
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.146	17.146
	C (EUR)	46.510.750	46.507.161	46.514.338

Preglednica 148: Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	39	39
		ΔE (LYG)	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	2.865.467	2.859.677
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	72.919	72.772
		ICER (EUR/LYG)	84.627	84.712	84.541
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	44	44
		ΔE (LYG)	37	37	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.382.910	2.376.291
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	54.461	54.309
		ICER (EUR/LYG)	63.675	63.764	63.587
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	49	49
		ΔE (LYG)	42	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.394.186	2.386.753
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	48.646	48.495
		ICER (EUR/LYG)	56.839	56.928	56.751
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4
		ΔE (LYG)	4	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-482.557	-483.386
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-108.239	-108.425
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-136.125	-136.359
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	10	10
		ΔE (LYG)	8	8	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-471.280	-472.924
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-47.505	-47.671
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-57.259	-57.459
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	5
		ΔE (LYG)	5	5	5
		ΔC (EUR)	10.869	11.277	10.462
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	2.064	1.915
		ICER (EUR/LYG)	2.320	2.407	2.233

Povzetek

Občutljivostna analiza- stroški trajnih posledic je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2859677 (0%) do 2865467 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 72772 (0%) do 72919 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 84541 (0%) do 84712 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2376291 (0%) do 2382910 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 54309 (0%) do 54461 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 63587 (0%) do 63764 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2386753 (0%) do 2394186 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 48495 (0%) do 48646 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 56751 (0%) do 56928 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -483386 (0%) do -482557 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -108425 (0%) do -108239 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -136359 (0%) do -136125 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -472924 (0%) do -471280 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -47671 (0%) do -47505 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -57459 (0%) do -57259 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 10462 (-4%) do 11277 (4%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 1915 (-4%) do 2064 (4%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 2233 (-4%) do 2407 (4%)

Občutljivostna analiza- stroški cepljenja, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 149: Predpostavke za primerjavo modelov- stroški cepljenja

Stroški (EUR)	BC	SA1
Cepljenje	4,67	23,33
Legend: BC: Osnovni model SA1: Občutljivostna analiza; (vključen pregeld pri zdravniku)		

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 150: Občutljivostna analiza- stroški cepljenja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.303	32.279.698	48.800.560
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.701	48.336.021
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	48.350.825

Preglednica 151: Občutljivostna analiza- stroški cepljenja: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34
		ΔE (LYG)	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	4.595.518
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	134.506
		ICER (EUR/LYG)	95.957	148.793
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38
		ΔE (LYG)	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	4.130.980
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	108.369
		ICER (EUR/LYG)	73.107	120.844
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43
		ΔE (LYG)	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	4.145.784
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	96.657
		ICER (EUR/LYG)	65.330	107.737
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4
		ΔE (LYG)	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-464.538
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-117.500
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-140.808
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9
		ΔE (LYG)	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-449.734
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-51.541
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-59.212
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5
		ΔE (LYG)	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	14.804
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	3.102
		ICER (EUR/LYG)	3.446	3.446

Povzetek

Občutljivostna analiza- stroški cepljenja je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 4595518 (55%) do 4595518 (55%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 134506 (55%) do 134506 (55%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 148793 (55%) do 148793 (55%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 4130980 (65%) do 4130980 (65%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 108369 (65%) do 108369 (65%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 120844 (65%) do 120844 (65%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 4145784 (65%) do 4145784 (65%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 96657 (65%) do 96657 (65%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 107737 (65%) do 107737 (65%)

Občutljivostna analiza- stroški cepljenja, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 152: Predpostavke za primerjavo modelov- stroški cepljenja

Stroški (EUR)	BC	SA1
Cepljenje	4,67	23,33
Legend: BC: Osnovni model SA1: Občutljivostna analiza; (vključen pregeld pri zdravniku)		

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 153: Občutljivostna analiza- stroški cepljenja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.504
	E (QALYL)	17.032	17.032
	C (EUR)	46.789.003	48.415.632

Preglednica 154: Občutljivostna analiza- stroški cepljenja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.555
	E (QALYL)	17.083	17.083
	C (EUR)	46.417.187	48.043.816

Preglednica 155: Občutljivostna analiza- stroški cepljenja: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.146
	C (EUR)	46.510.750	48.137.379

Preglednica 156: Občutljivostna analiza- stroški cepljenja: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	39
		ΔE (LYG)	34	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	4.489.201
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	114.240
		ICER (EUR/LYG)	84.627	132.715
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	44
		ΔE (LYG)	37	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	4.006.230
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	91.561
		ICER (EUR/LYG)	63.675	107.202
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	49
		ΔE (LYG)	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	4.017.099
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	81.620
		ICER (EUR/LYG)	56.839	95.517
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4
		ΔE (LYG)	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-482.971
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-108.332
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-136.242
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	10
		ΔE (LYG)	8	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-472.102
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-47.588
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-57.359
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5
		ΔE (LYG)	5	5
		ΔC (EUR)	10.869	10.869
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	1.990
		ICER (EUR/LYG)	2.320	2.320

Povzetek

Občutljivostna analiza- stroški cepljenja je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 4489201 (57%) do 4489201 (57%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 114240 (57%) do 114240 (57%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 132715 (57%) do 132715 (57%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 4006230 (68%) do 4006230 (68%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 91561 (68%) do 91561 (68%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 107202 (68%) do 107202 (68%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 4017099 (68%) do 4017099 (68%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 81620 (68%) do 81620 (68%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 95517 (68%) do 95517 (68%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -482971 (0%) do -482971 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -108332 (0%) do -108332 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -136242 (0%) do -136242 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -472102 (0%) do -472102 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -47588 (0%) do -47588 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -57359 (0%) do -57359 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 10869 (0%) do 10869 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 1990 (0%) do 1990 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 2320 (0%) do 2320 (0%)

Občutljivostna analiza- cene cepiv, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 157: Predpostavke za primerjavo modelov- cene cepiv

Cena cepiva (EUR)	Osnovni model	Občutljivostna analiza
Cepivo	BC	SA1
PCV-7	47,74	51,88
PHiD-CV	47,74	50,35
PCV-13	47,74	57,68
Legenda:		
BC: Osnovni model		
SA1: najvišja cena		

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 158: Občutljivostna analiza- cene cepiv: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.303	32.279.698	47.530.757
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.701	46.932.417
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	47.588.244

Preglednica 159: Občutljivostna analiza- cene cepiv: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34
		ΔE (LYG)	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	3.325.715
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	97.340
		ICER (EUR/LYG)	95.957	107.679
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38
		ΔE (LYG)	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.727.376
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	71.548
		ICER (EUR/LYG)	73.107	79.784
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43
		ΔE (LYG)	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	3.383.203
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	78.878
		ICER (EUR/LYG)	65.330	87.920
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4
		ΔE (LYG)	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-598.340
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-151.344
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-181.365
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9
		ΔE (LYG)	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	57.487
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	6.588
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	7.569
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5
		ΔE (LYG)	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	655.827
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	137.425
		ICER (EUR/LYG)	3.446	152.653

Povzetek

Občutljivostna analiza- cene cepiv je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 3325715 (12%) do 3325715 (12%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 97340 (12%) do 97340 (12%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 107679 (12%) do 107679 (12%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2727376 (9%) do 2727376 (9%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 71548 (9%) do 71548 (9%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 79784 (9%) do 79784 (9%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 3383203 (35%) do 3383203 (35%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 78878 (35%) do 78878 (35%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 87920 (35%) do 87920 (35%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -598340 (29%) do -598340 (29%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -151344 (29%) do -151344 (29%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -181365 (29%) do -181365 (29%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od 57487 (-113%) do 57487 (-113%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od 6588 (-113%) do 6588 (-113%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od 7569 (-113%) do 7569 (-113%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 655827 (4330%) do 655827 (4330%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 137425 (4330%) do 137425 (4330%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 152653 (4330%) do 152653 (4330%)

Občutljivostna analiza- cene cepiv, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Preglednica 160: Predpostavke za primerjavo modelov- cene cepiv

Cena cepiva (EUR)	Osnovni model	Občutljivostna analiza
Cepivo	BC	SA1
PCV-7	47,74	51,88
PHiD-CV	47,74	50,35
PCV-13	47,74	57,68
Legenda:		
BC: Osnovni model		
SA1: najvišja cena		

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 161: Občutljivostna analiza- cene cepiv: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.504
	E (QALYL)	17.032	17.032
	C (EUR)	46.789.003	47.149.895

Preglednica 162: Občutljivostna analiza- cene cepiv: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.555
	E (QALYL)	17.083	17.083
	C (EUR)	46.417.187	47.283.677

Preglednica 163: Občutljivostna analiza- cene cepiv: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.146
	C (EUR)	46.510.750	46.738.269

Preglednica 164: Občutljivostna analiza- cene cepiv: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	39
		ΔE (LYG)	34	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	3.223.464
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	82.030
		ICER (EUR/LYG)	84.627	95.296
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	44
		ΔE (LYG)	37	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	3.246.090
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	74.189
		ICER (EUR/LYG)	63.675	86.862
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	49
		ΔE (LYG)	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.617.989
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	53.193
		ICER (EUR/LYG)	56.839	62.249
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4
		ΔE (LYG)	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	22.626
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	5.075
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	6.383
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	10
		ΔE (LYG)	8	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-605.475
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-61.032
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-73.563
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5
		ΔE (LYG)	5	5
		ΔC (EUR)	10.869	-628.101
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	-114.987
		ICER (EUR/LYG)	2.320	-134.046

Povzetek

Občutljivostna analiza- cene cepiv je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 3223464 (13%) do 3223464 (13%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 82030 (13%) do 82030 (13%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 95296 (13%) do 95296 (13%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 3246090 (36%) do 3246090 (36%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 74189 (36%) do 74189 (36%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 86862 (36%) do 86862 (36%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2617989 (10%) do 2617989 (10%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 53193 (10%) do 53193 (10%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 62249 (10%) do 62249 (10%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od 22626 (-105%) do 22626 (-105%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od 5075 (-105%) do 5075 (-105%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od 6383 (-105%) do 6383 (-105%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -605475 (28%) do -605475 (28%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -61032 (28%) do -61032 (28%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -73563 (28%) do -73563 (28%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od -628101 (-5879%) do -628101 (-5879%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -114987 (-5879%) do -114987 (-5879%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od -134046 (-5879%) do -134046 (-5879%)

Analiza mejne vrednosti cene cepiva, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov, dominanca

Preglednica 165: Cene cepiv (analiza mejne vrednosti); dominanca.

Cena cepiva (EUR)	Osnovni model	Analiza mejne vrednosti		
		BC	BE1	BE2
Cepivo	BC	BE1	BE2	BE3
PCV-7	47,74	47,74	47,74	n.a.
PHiD-CV	47,74	BEP	n.a.	47,74
PCV-13	47,74	n.a.	BEP	BEP

Legenda:
 BEP: Mejna vrednost
 BC: Osnovni model
 BE1: Analiza mejne vrednosti 1; PHiD-CV začne dominirati nad PCV-7
 BE2: Analiza mejne vrednosti 2; PCV-13 začne dominirati nad PCV-7
 BE3: Analiza mejne vrednosti 3; PCV-13 začne dominirati nad PHiD-CV
 n.a. – ni izvedljivo

Mejna cena, dominanca

Preglednica 166: Rezultati analize mejne vrednosti, dominanca.

Analiza	Pogoj	Cepivo	Maksimalna cena cepiva (EUR)
BE1	PHiD-CV dominira PCV-7	PHiD-CV	53,05
BE2	PCV-13 dominira PCV-7	PCV-13	52,88
BE3	PCV-13 dominira PHiD-CV	PCV-13	47,57

*Cepivo, kateremu smo spreminjali ceno.

Povzetek, dominance

Analiza mejne vrednosti:

- Če je cena cepiva PHiD-CV nižja od 53,05 EUR strategija cepljenja s cepivom PHiD-CV dominira strategijo cepljenja s cepivom PCV-7, ko ima le to ceno 47,74 EUR.
- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 52,88 EUR strategija cepljenja s cepivom PCV-13 dominira strategijo cepljenja s cepivom PCV-7, ko ima le to ceno 47,74 EUR.
- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 47,57 EUR strategija cepljenja s cepivom PCV-13 strategijo cepljenja s cepivom PHiD-CV, ko ima le to ceno 47,74 EUR.

Predpostavke za primerjavo modelov, mejna vrednost ICER

Preglednica 167: Cene cepiv; mejna vrednost ICER.

Strategija 1	Strategija 2	Mejni ICER (EUR/QALY)	Cepivo *	Okrajšava
Brez cepljenja	PCV-7	30,000	PCV-7	BE1
Brez cepljenja	PHiD-CV	30,000	PHiD-CV	BE2
Brez cepljenja	PCV-13	30,000	PCV-13	BE3
PCV-7	PHiD-CV	30,000	PHiD-CV	BE4
PCV-7	PCV-13	30,000	PCV-13	BE5
PHiD-CV	PCV-13	30,000	PCV-13	BE6

*Cepivo, kateremu smo spreminjali ceno

Mejna cena, mejna vrednost ICER

Preglednica 168: Rezultat analize mejne vrednosti, mejna vrednost ICER.

Okrajšava	Stanje	Cepivo*	Najvišja vrednost cepiva (EUR)
BE1	ICER < 30.000EUR/QALY	PCV-7	25,57
BE2	ICER < 30.000EUR/QALY	PHiD-CV	32,23
BE3	ICER < 30.000EUR/QALY	PCV-13	33,70
BE4	ICER < 30.000EUR/QALY	PHiD-CV	54,40
BE5	ICER < 30.000EUR/QALY	PCV-13	55,87
BE6	ICER < 30.000EUR/QALY	PCV-13	49,20

* Cepivo kateremu smo spreminjali ceno

Povzetek

- Če je cena cepiva PCV-7 nižja od 25,57 EUR je ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za brez cepljenja v primerjavi s PCV-7.

Če je cena cepiva PHiD-CV nižja od 32,23 EUR je ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za brez cepljenja v primerjavi s PHiD-CV.

- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 33,70 EUR je ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za brez cepljenja v primerjavi s PCV-13.

- Če je cena cepiva PHiD-CV nižja od 54,40 EUR ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za PCV-7 v primerjavi s PHiD-CV.

- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 55,87 EUR ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za PCV-7 v primerjavi s PCV-13.
- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 49,20 EUR the ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za PHiD-CV v primerjavi s PCV-13.

Analiza mejne vrednosti cene cepiva, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov, dominanca

Preglednica 169: : Cene cepiv (analiza mejne vrednosti); dominanca.

Cena cepiva (EUR)	Osnovni model	Analiza mejne vrednosti		
		BC	BE1	BE2
Cepivo	BC	BE1	BE2	BE3
PCV-7	47,74	47,74	47,74	n.a.
PHiD-CV	47,74	BEP	n.a.	47,74
PCV-13	47,74	n.a.	BEP	BEP

Legenda:
 BEP: Mejna vrednost
 BC: Osnovni model
 BE1: Analiza mejne vrednosti 1; PHiD-CV začne dominirati nad PCV-7
 BE2: Analiza mejne vrednosti 2; PCV-13 začne dominirati nad PCV-7
 BE3: Analiza mejne vrednosti 3; PCV-13 začne dominirati nad PHiD-CV
 n.a. – ni izvedljivo

Mejna cena, dominanca

Preglednica 170: Rezultati analize mejne vrednosti, dominanca.

Analiza	Stanje	Cepivo	Maksimalna cena cepiva (EUR)
BE1	PHiD-CV dominira PCV-7	PHiD-CV	53,28
BE2	PCV-13 dominira PCV-7	PCV-13	53,15
BE3	PCV-13 dominira PHiD-CV	PCV-13	47,61

*Cepivo, kateremu smo spreminjali ceno.

Povzetek

Analiza mejne vrednosti:

- Če je cena cepiva PHiD-CV nižja od 53,28 EUR strategija cepljenja s cepivom PHiD-CV dominira strategijo cepljenja s cepivom PCV-7, ko ima le to ceno 47,74 EUR.
- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 53,15 EUR strategija cepljenja s cepivom PCV-13 dominira strategijo cepljenja s cepivom PCV-7, ko ima le to ceno 47,74 EUR.
- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 47,61 EUR strategija cepljenja s cepivom PCV-13 strategijo cepljenja s cepivom PHiD-CV, ko ima le to ceno 47,74 EUR.

Predpostavke za primerjavo modelov, mejna vrednost ICER

Preglednica 171: Cene cepiv; mejna vrednost ICER.

Strategija 1	Strategija 2	Mejni ICER (EUR/QALY)	Cepivo *	Okrajšava
Brez cepljenja	PCV-7	30.000	PCV-7	BE1
Brez cepljenja	PHiD-CV	30.000	PHiD-CV	BE2
Brez cepljenja	PCV-13	30.000	PCV-13	BE3
PCV-7	PHiD-CV	30.000	PHiD-CV	BE4
PCV-7	PCV-13	30.000	PCV-13	BE5
PHiD-CV	PCV-13	30.000	PCV-13	BE6

*Cepivo kateremu smo spreminjali ceno

Mejna cena, mejna vrednost ICER

Preglednica 172: Rezultat analize mejne vrednosti, mejna vrednost ICER.

Okrajšava	Stanje	Cepivo*	Najvišja vrednost cepiva (EUR)
BE1	ICER < 30.000EUR/QALY	PCV-7	28,42
BE2	ICER < 30.000EUR/QALY	PHiD-CV	35,50
BE3	ICER < 30.000EUR/QALY	PCV-13	37,25
BE4	ICER < 30.000EUR/QALY	PHiD-CV	54,81
BE5	ICER < 30.000EUR/QALY	PCV-13	56,56
BE6	ICER < 30.000EUR/QALY	PCV-13	49,49

* Cepivo kateremu smo spreminjali ceno.

Povzetek

Če je cena cepiva PCV-7 nižja od 28,42 EUR je ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za brez cepljenja v primerjavi s PCV-7.

Če je cena cepiva PHiD-CV nižja od 35,50 EUR je ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za brez cepljenja v primerjavi s PHiD-CV.

- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 37,25 EUR je ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za brez cepljenja v primerjavi s PCV-13.

- Če je cena cepiva PHiD-CV nižja od 54,81 EUR ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za PCV-7 v primerjavi s PHiD-CV.

- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 56,56 EUR ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za PCV-7 v primerjavi s PCV-13.
- Če je cena cepiva PCV-13 nižja od 49,49 EUR the ICER vrednost nižja od 30.000 EUR/QALY za PHiD-CV v primerjavi s PCV-13.

Rezultati analize z vidika družbe

Rezultati analize z vidika družbe, GSK model

Predpostavke za primerjavo modelov

Analiza je bila izvedena z vidika družbe.

Število primerov

Preglednica 173: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30
	Pnevmokokna bakteremija	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485
	AOM	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25
	Pnevmokokna bakteremija	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262
	AOM	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24
	Pnevmokokna bakteremija	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238
	AOM	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23
	Pnevmokokna bakteremija	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208
	AOM	98.822

Preglednica 174: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6
		Pnevmokokna bakteremija	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224
		AOM	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7
		Pnevmokokna bakteremija	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247
		AOM	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7
		Pnevmokokna bakteremija	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278
		AOM	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 175: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	97.416.420
PCV-7	29.697.303	32.279.698	99.474.050
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	98.150.396
PCV-13	29.697.312	32.279.706	98.670.001

Preglednica 176: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34
		ΔE (LYG)	31
		ΔC (EUR)	2.057.629
		ICER (EUR/QALYG)	60.225
		ICER (EUR/LYG)	66.622
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38
		ΔE (LYG)	34
		ΔC (EUR)	733.976
		ICER (EUR/QALYG)	19.255
		ICER (EUR/LYG)	21.471
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43
		ΔE (LYG)	38
		ΔC (EUR)	1.253.580
		ICER (EUR/QALYG)	29.227
		ICER (EUR/LYG)	32.577
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4
		ΔE (LYG)	3
		ΔC (EUR)	-1.323.654
		ICER (EUR/QALYG)	-334.805
		ICER (EUR/LYG)	-401.217
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9
		ΔE (LYG)	8
		ΔC (EUR)	-804.049
		ICER (EUR/QALYG)	-92.147
		ICER (EUR/LYG)	-105.862
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5
		ΔE (LYG)	4
		ΔC (EUR)	519.605
		ICER (EUR/QALYG)	108.880
		ICER (EUR/LYG)	120.946

Povzetek

GSK model predvideva sledeče spremembe vrednosti:

- ΔE (QALYG): za PCV-7: 34, PHiD-CV: 38, PCV-13: 43 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 4 in PCV-13: 9 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 5 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔE (LYG): za PCV-7: 31, PHiD-CV: 34, PCV-13: 38 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 3 in PCV-13: 8 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 4 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔC (EUR): za PCV-7: 2057629, PHiD-CV: 733976, PCV-13: 1253580 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -1323654 in PCV-13: -804049 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 519605 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/QALYG): za PCV-7: 60225, PHiD-CV: 19255, PCV-13: 29227 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -334805 in PCV-13: -92147 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 108880 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/LYG): za PCV-7: 66622, PHiD-CV: 21471, PCV-13: 32577 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -401217 in PCV-13: -105862 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 120946 v primerjavi z PHiD-CV.

Rezultati analize z vidika družbe, Pfizer model

Predpostavke za primerjavo modelov

Analiza je bila izvedena z družbene perspektive.

Število primerov

Preglednica 177: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model
Brez cepljenja	SP meningitis	15
	SP bakteremija	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485
	AOM	103.791
PCV-7	SP meningitis	9
	SP bakteremija	62
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258
	AOM	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7
	SP bakteremija	29
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228
	AOM	3.377

Preglednica 178: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20
	Pnevmokokna bakteremija	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485
	AOM	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	13
	Pnevmokokna bakteremija	98
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234
	AOM	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7
	Pnevmokokna bakteremija	35
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252
	AOM	9.273

Preglednica 179: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	25
	Pnevmokokna bakteremija	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485
	AOM	103.791
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	16
	Pnevmokokna bakteremija	125
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202
	AOM	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmokokni meningitis	8
	Pnevmokokna bakteremija	39
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283
	AOM	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 180: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537
	E (QALYL)	17.071
	C (EUR)	109.082.852
PCV-7	E (LYL)	18.504
	E (QALYL)	17.032
	C (EUR)	111.741.203

Preglednica 181: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592
	E (QALYL)	17.127
	C (EUR)	109.609.356
PHiD-CV	E (LYL)	18.555
	E (QALYL)	17.083
	C (EUR)	111.762.706

Preglednica 182: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662
	E (QALYL)	17.196
	COST (EUR)	110.159.529
PCV-13	E (LYL)	18.620
	E (QALYL)	17.146
	C (EUR)	112.295.419

Preglednica 183: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39
		ΔE (LYG)	34
		ΔC (EUR)	2.658.351
		ICER (EUR/QALYG)	67.649
		ICER (EUR/LYG)	78.589
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44
		ΔE (LYG)	37
		ΔC (EUR)	2.153.350
		ICER (EUR/QALYG)	49.214
		ICER (EUR/LYG)	57.621
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49
		ΔE (LYG)	42
		ΔC (EUR)	2.135.890
		ICER (EUR/QALYG)	43.397
		ICER (EUR/LYG)	50.786
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4
		ΔE (LYG)	4
		ΔC (EUR)	-505.001
		ICER (EUR/QALYG)	-113.273
		ICER (EUR/LYG)	-142.456
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10
		ΔE (LYG)	8
		ΔC (EUR)	-522.461
		ICER (EUR/QALYG)	-52.664
		ICER (EUR/LYG)	-63.477
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5
		ΔE (LYG)	5
		ΔC (EUR)	-17.461
		ICER (EUR/QALYG)	-3.197
		ICER (EUR/LYG)	-3.726

Povzetek

Pfizer model predvideva sledeče spremembe vrednosti:

- ΔE (QALYG): za PCV-7: 39, PHiD-CV: 44, PCV-13: 49 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 4 in PCV-13: 10 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 5 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔE (LYG): za PCV-7: 34, PHiD-CV: 37, PCV-13: 42 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 4 in PCV-13: 8 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 5 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔC (EUR): za PCV-7: 2658351, PHiD-CV: 2153350, PCV-13: 2135890 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -505001 in PCV-13: -522461 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -17461 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/QALYG): za PCV-7: 67649, PHiD-CV: 49214, PCV-13: 43397 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -113273 in PCV-13: -52664 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -3197 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/LYG): za PCV-7: 78589, PHiD-CV: 57621, PCV-13: 50786 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -142456 in PCV-13: -63477 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -3726 v primerjavi z PHiD-CV.

Rezultati analize na podlagi GSK in Pfizer predpostavk

GSK in Pfizer predpostavke

Preglednica 184: GSK predpostavke

Učinkovitost		PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
IPD		94%	94%	94%
Pljučnica	Bolnišnično obravnavana	26%	26%	26%
	Ambulantno obravnavana	6%	6%	6%
AOM	Zmanjšanje incidence AOM	7%	33,6%	10,5%
Navzkrižna zaščita		Navzkrižna zaščita		
Posredna zaščita		Posredna zaščita		
Trajanje zaščite	Trajanje zaščite	10		
	Leta pri katerih se začne zmanjševanje učinkovitosti	5		
	% zmanjšanja zaščite	37%		
	% učinkovitosti ob prvem odmerku	33%		
	% učinkovitosti ob drugem odmerku	95%		
	% učinkovitosti ob tretjem odmerku	87%		
	% učinkovitosti ob četrtem odmerku	100%		

Preglednica 185: Pfizer predpostavke - učinkovitost

Učinkovitost		PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
IPD		94%	85%	94%
Pljučnica	Bolnišnično obravnavana	26%	22%	29%
	Ambulantno obravnavana	6%	5%	7%
AOM	Zmanjšanje incidence AOM	7%	5,3%	10,5%
Navzkrižna zaščita		Navzkrižna zaščita		
Posredna zaščita		Posredna zaščita		
Trajanje zaščite	Trajanje zaščite	10		
	Leta pri katerih se začne zmanjševanje učinkovitosti	5		
	% zmanjšanja zaščite	37%		
	% učinkovitosti ob prvem odmerku	33%		
	% učinkovitosti ob drugem odmerku	95%		
	% učinkovitosti ob tretjem odmerku	87%		
	% učinkovitosti ob četrtem odmerku	100%		

Rezultati analize na podlagi GSK in Pfizer predpostavk, GSK Model

Število primerov

Preglednica 186: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	16	12
	Pnevmokokna bakteremija	182	122	97
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.325	11.954
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262	26.105
	AOM	100.526	100.231	96.851
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	15	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	116	175
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.325	12.389
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.262	26.299
	AOM	94.825	86.704	101.096
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	15	11
	Pnevmokokna bakteremija	173	113	87
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.325	11.871
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.262	26.057
	AOM	98.822	98.451	94.749

Preglednica 187: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	14	19
		Pnevmokokna bakteremija	28	88	113
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	418	788
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224	381
		AOM	3.265	3.560	6.940
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	15	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	94	35
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	418	354
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	224	186
		AOM	8.966	17.087	2.695
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	16	20
		Pnevmokokna bakteremija	37	97	122
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	418	871
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	224	428
		AOM	4.969	5.340	9.042

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 188: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			GSK			Pfizer		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.418	32.279.816	47.040.352	29.698.039	32.280.486	45.705.505
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.421	32.279.818	46.292.684	29.697.304	32.279.697	47.427.761
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.423	32.279.819	46.914.316	29.698.106	32.280.558	45.313.323

Preglednica 189: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	150	770
		ΔE (LYG)	31	149	819
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.835.311	1.500.464
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	18.945	1.948
		ICER (EUR/LYG)	95.957	19.050	1.832
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	152	35
		ΔE (LYG)	34	151	30
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.087.642	3.222.720
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	13.692	92.491
		ICER (EUR/LYG)	73.107	13.852	106.505
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	155	837
		ΔE (LYG)	38	152	891
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.709.274	1.108.282
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	17.519	1.324
		ICER (EUR/LYG)	65.330	17.785	1.244
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	3	-735
		ΔE (LYG)	3	2	-789
		ΔC (EUR)	-464.538	-747.669	1.722.256
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-266.559	-2.342
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-398.563	-2.183
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	5	67
		ΔE (LYG)	8	4	72
		ΔC (EUR)	-449.734	-126.036	-392.182
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-25.282	-5.834
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-36.010	-5.465
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	2	803
		ΔE (LYG)	4	2	861
		ΔC (EUR)	14.804	621.632	-2.114.438
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	285.117	-2.635
		ICER (EUR/LYG)	3.446	382.754	-2.457

Povzetek

V GSK simulaciji GSK model predvideva sledeče število primerov za strategijo brez cepljenja in zmanjšanje števila primerov za posamezno strategijo :

- Pnevmonokni meningitis: 30 za Brez cepljenja, 16 za PCV-7, 15 za PHiD-CV in 15 za PCV-13.
- Pnevmonokna bakteremija: 210 za Brez cepljenja, 122 za PCV-7, 116 za PHiD-CV in 113 za PCV-13.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 12742 za Brez cepljenja, 12325 za PCV-7, 12325 za PHiD-CV in 12325 za PCV-13.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 26485 za Brez cepljenja, 26262 za PCV-7, 26262 za PHiD-CV in 26262 za PCV-13.
- AOM: 103791 za Brez cepljenja, 100231 za PCV-7, 86704 za PHiD-CV in 98451 za PCV-13.

V GSK simulaciji GSK model predvideva sledeče zmanjšanje število primerov v % za posamezno strategijo v primerjavi s strategijo brez cepljenja:

In SA1 simulation the GSK model predicts the following absolute Število primerov za No - Pnevmonokni meningitis: Število primerov za Brez cepljenja: 15; zmanjšanje za PCV-7: 14 (94%), za PHiD-CV: 15 (101%) in za PCV-13: 16 (105%) primerov.

- Pnevmonokna bakteremija: Število primerov za Brez cepljenja: 116; zmanjšanje za PCV-7: 88 (75%), za PHiD-CV: 94 (81%) in za PCV-13: 97 (84%) primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: Število primerov za Brez cepljenja: 12325; zmanjšanje za PCV-7: 418 (3%), za PHiD-CV: 418 (3%) in za PCV-13: 418 (3%) primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: Število primerov za Brez cepljenja: 26262; zmanjšanje za PCV-7: 224 (1%), za PHiD-CV: 224 (1%) in za PCV-13: 224 (1%) primerov.
- AOM: Število primerov za Brez cepljenja: 86704; zmanjšanje za PCV-7: 3560 (4%), za PHiD-CV: 17087 (20%) in za PCV-13: 5340 (6%) primerov.

V GSK simulaciji GSK model predvideva sledeče spremembe vrednosti:

- ΔE (QALYG): za PCV-7: 150, PHiD-CV: 152, PCV-13: 155 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 3 in PCV-13: 5 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 2 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔE (LYG): za PCV-7: 149, PHiD-CV: 151, PCV-13: 152 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 2 in PCV-13: 4 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 2 v primerjavi z PHiD-CV.

- ΔC (EUR): za PCV-7: 2835311, PHiD-CV: 2087642, PCV-13: 2709274 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -747669 in PCV-13: -126036 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 621632 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/QALYG): za PCV-7: 18945, PHiD-CV: 13692, PCV-13: 17519 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -266559 in PCV-13: -25282 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 285117 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/LYG): za PCV-7: 19050, PHiD-CV: 13852, PCV-13: 17785 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -398563 in PCV-13: -36010 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 382754 v primerjavi z PHiD-CV.

V Pfizer simulaciji GSK model predvideva sledeče število primerov za strategijo brez cepljenja in zmanjšanje števila primerov za posamezno strategijo :

- Pnevmonokni meningitis: 30 za Brez cepljenja, 12 za PCV-7, 24 za PHiD-CV in 11 za PCV-13.
- Pnevmonokna bakteremija: 210 za Brez cepljenja, 97 za PCV-7, 175 za PHiD-CV in 87 za PCV-13.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 12742 za Brez cepljenja, 11954 za PCV-7, 12389 za PHiD-CV in 11871 za PCV-13.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 26485 za Brez cepljenja, 26105 za PCV-7, 26299 za PHiD-CV in 26057 za PCV-13.
- AOM: 103791 za Brez cepljenja, 96851 za PCV-7, 101096 za PHiD-CV in 94749 za PCV-13.

V Pfizer simulaciji GSK model predvideva sledeče zmanjšanje število primerov v % za posamezno strategijo v primerjavi s strategijo brez cepljenja:

- Pnevmonokni meningitis: Število primerov za Brez cepljenja: 24; zmanjšanje za PCV-7: 19 (79%), za PHiD-CV: 7 (29%) in za PCV-13: 20 (83%) primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: Število primerov za Brez cepljenja: 175; zmanjšanje za PCV-7: 113 (64%), za PHiD-CV: 35 (20%) in za PCV-13: 122 (70%) primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: Število primerov za Brez cepljenja: 12389; zmanjšanje za PCV-7: 788 (6%), za PHiD-CV: 354 (3%) in za PCV-13: 871 (7%) primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: Število primerov za Brez cepljenja: 26299; zmanjšanje za PCV-7: 381 (1%), za PHiD-CV: 186 (1%) in za PCV-13: 428 (2%) primerov.
- AOM: Število primerov za Brez cepljenja: 101096; zmanjšanje za PCV-7: 6940 (7%), za PHiD-CV: 2695 (3%) in za PCV-13: 9042 (9%) primerov.

V Pfizer simulaciji GSK model predvideva sledeče spremembe vrednosti:

- ΔE (QALYG): za PCV-7: 770, PHiD-CV: 35, PCV-13: 837 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -735 in PCV-13: 67 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 803 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔE (LYG): za PCV-7: 819, PHiD-CV: 30, PCV-13: 891 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -789 in PCV-13: 72 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 861 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔC (EUR): za PCV-7: 1500464, PHiD-CV: 3222720, PCV-13: 1108282 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 1722256 in PCV-13: -392182 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -2114438 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/QALYG): za PCV-7: 1948, PHiD-CV: 92491, PCV-13: 1324 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -2342 in PCV-13: -5834 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -2635 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/LYG): za PCV-7: 1832, PHiD-CV: 106505, PCV-13: 1244 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -2183 in PCV-13: -5465 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -2457 v primerjavi z PHiD-CV.

Rezultati analize na podlagi GSK in Pfizer predpostavk, Pfizer model

Število primerov

Preglednica 190: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	SP meningitis	15	16	15
	SP bakteremija	91	94	88
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	5	4
	SP bakteremija	62	42	32
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.304	12.121
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258	26.110
	AOM	100.414	100.109	96.965
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	10	11
	SP bakteremija	29	52	56
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	439	622
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228	376
	AOM	3.377	3.682	6.826

Preglednica 191: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	Pnevmonokni meningitis	20	21	20
	Pnevmonokna bakteremija	132	135	130
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmonokni meningitis	13	8	12
	Pnevmonokna bakteremija	98	67	93
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.304	12.371
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.258	26.296
	AOM	94.518	86.119	101.003
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmonokni meningitis	7	12	8
	Pnevmonokna bakteremija	35	69	37
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	439	371
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	228	190
	AOM	9.273	17.672	2.788

Preglednica 192: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	Pnevmonokni meningitis	25	25	25
	Pnevmonokna bakteremija	164	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmonokni meningitis	16	10	9
	Pnevmonokna bakteremija	125	84	66
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.304	12.055
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.258	26.064
	AOM	98.652	98.269	94.955
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmonokni meningitis	8	14	16
	Pnevmonokna bakteremija	39	80	97
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	439	687
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	228	421
	AOM	5.139	5.523	8.836

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 193: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.543	18.531
	E (QALYL)	17.071	17.076	17.065
	C (EUR)	43.926.431	43.935.758	43.919.670
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.465	18.304
	E (QALYL)	17.032	16.993	16.843
	C (EUR)	46.789.003	46.769.024	46.035.464

Preglednica 194: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.597	18.586
	E (QALYL)	17.127	17.132	17.121
	C (EUR)	44.037.586	44.046.914	44.030.825
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.502	18.553
	E (QALYL)	17.083	17.030	17.081
	C (EUR)	46.417.187	46.080.763	47.164.218

Preglednica 195: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.547	18.369
	E (QALYL)	17.146	17.073	16.907
	C (EUR)	46.510.750	46.777.275	45.814.880

Preglednica 196: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	GSK	Pfizer
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	83	222
		ΔE (LYG)	34	78	228
		ΔC (EUR)	2.862.572	2.833.266	2.115.794
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	34.021	9.539
		ICER (EUR/LYG)	84.627	36.541	9.291
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	102	40
		ΔE (LYG)	37	95	33
		ΔC (EUR)	2.379.600	2.033.849	3.133.393
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	19.983	77.634
		ICER (EUR/LYG)	63.675	21.455	94.427
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	122	288
		ΔE (LYG)	42	115	294
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.656.995	1.694.600
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	21.746	5.876
		ICER (EUR/LYG)	56.839	23.087	5.769
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	19	-181
		ΔE (LYG)	4	17	-195
		ΔC (EUR)	-482.971	-799.417	1.017.599
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-43.207	-5.608
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-46.310	-5.231
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	39	67
		ΔE (LYG)	8	38	66
		ΔC (EUR)	-472.102	-176.271	-421.193
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-4.531	-6.327
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-4.694	-6.377
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	20	248
		ΔE (LYG)	5	20	261
		ΔC (EUR)	10.869	623.146	-1.438.792
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	30.542	-5.801
		ICER (EUR/LYG)	2.320	30.713	-5.522

Povzetek

V GSK simulaciji Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje števila primerov v % za PCV-7 v primerjavi s strategijo brez cepljenja za PCV-7 kohorto:

- SP meningitis: za Brez cepljenja: 16 in za PCV-7: 5 primerov.
- SP bakteremija: za : 94 in za : 42 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za : 12742 in za : 12304 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za : 26485 in za : 26258 primerov.
- AOM: za : 103791 in za : 100109 primerov.

V GSK simulaciji Pfizer model predvideva sledeče število primerov za PHiD-CV kohorto:

- SP meningitis: 10 (67%).
- SP bakteremija: 52 (57%).
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 439 (3%).
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 228 (1%).
- AOM: 3682 (4%).

V GSK simulaciji Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje števila primerov v % za PHiD-CV v primerjavi s strategijo brez cepljenja za PHiD-CV kohorto:

- Pnevmonokni meningitis: za Brez cepljenja: 21 in za PHiD-CV: 8 primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: za : 135 in za : 67 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za : 12742 in za : 12304 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za : 26485 in za : 26258 primerov.
- AOM: za : 103791 in za : 86119 primerov.

V GSK simulaciji Pfizer model predvideva sledče število primerov za PCV-13 cohort:

- Pnevmonokni meningitis: 12 (61%).
- Pnevmonokna bakteremija: 69 (52%).
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 439 (3%).
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 228 (1%).
- AOM: 17672 (17%).

V GSK simulaciji Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje število primerov v % za PCV-13 v primerjavi s strategijo brez cepljenja za PCV-13 kohorto:

- Pnevmonokni meningitis: za Brez cepljenja: 25 in za PCV-13: 10 primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: za : 164 in za : 84 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za : 12742 in za : 12304 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za : 26485 in za : 26258 primerov.
- AOM: za : 103791 in za : 98269 primerov.

V GSK simulaciji Pfizer model predvideva sledeče spremembe vrednosti:

- ΔE (QALYG): za PCV-7: 83, PHiD-CV: 102, PCV-13: 122 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 19 in PCV-13: 39 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 20 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔE (LYG): za PCV-7: 78, PHiD-CV: 95, PCV-13: 115 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 17 in PCV-13: 38 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 20 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔC (EUR): za PCV-7: 2833266, PHiD-CV: 2033849, PCV-13: 2656995 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -799417 in PCV-13: -176271 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 623146 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/QALYG): za PCV-7: 34021, PHiD-CV: 19983, PCV-13: 21746 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -43207 in PCV-13: -4531 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 30542 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/LYG): za PCV-7: 36541, PHiD-CV: 21455, PCV-13: 23087 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -46310 in PCV-13: -4694 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 30713 v primerjavi z PHiD-CV.

V Pfizer simulaciji Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje števila primerov v % za PCV-7 v primerjavi s strategijo brez cepljenja za PCV-7 kohorto:

- SP meningitis: za SP meningitis: 15 in za SP meningitis: 4 primerov.
- SP bakteremija: za SP bakteremija: 88 in za SP bakteremija: 32 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za Bolnišnično obravnavana pljučnica: 12742 in za Bolnišnično obravnavana pljučnica: 12121 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za Ambulantno obravnavana pljučnica: 26485 in za Ambulantno obravnavana pljučnica: 26110 primerov.
- AOM: za AOM: 103791 in za AOM: 96965 primerov.

V Pfizer simulaciji Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje števila primerov v % v PCV-7 kohorti:

- SP meningitis: 11 (70%).
- SP bakteremija: 56 (61%).
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 622 (5%).
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 376 (1%).
- AOM: 6826 (7%).

V GSK simulaciji Pfizer model predvideva sledeče število primerov za PHiD-CV kohorto

- Pnevmonokni meningitis: za Pnevmonokni meningitis: 20 in za Pnevmonokni meningitis: 12 primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: za Pnevmonokna bakteremija: 130 in za Pnevmonokna bakteremija: 93 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za Bolnišnično obravnavana pljučnica: 12742 in za Bolnišnično obravnavana pljučnica: 12371 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za Ambulantno obravnavana pljučnica: 26485 in za Ambulantno obravnavana pljučnica: 26296 primerov.
- AOM: za AOM: 103791 in za AOM: 101003 primerov.

V Pfizer simulaciji Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje števila primerov v % za PHiD-CV v primerjavi s strategijo brez cepljenja za PHiD-CV kohorto:

- Pnevmonokni meningitis: 8 (39%).
- Pnevmonokna bakteremija: 37 (28%).
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 371 (3%).

- Ambulantno obravnavana pljučnica: 190 (1%).
- AOM: 2788 (3%).

V Pfizer simulaciji Pfizer model predvideva sledče število primerov za PCV-13 cohort:

- Pnevmonokni meningitis: za Pnevmonokni meningitis: 25 in za Pnevmonokni meningitis: 9 primerov.
- Pnevmonokna bakteremija: za Pnevmonokna bakteremija: 164 in za Pnevmonokna bakteremija: 66 primerov.
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: za Bolnišnično obravnavana pljučnica: 12742 in za Bolnišnično obravnavana pljučnica: 12055 primerov.
- Ambulantno obravnavana pljučnica: za Ambulantno obravnavana pljučnica: 26485 in za Ambulantno obravnavana pljučnica: 26064 primerov.
- AOM: za AOM: 103791 in za AOM: 94955 primerov.

V Pfizer simulaciji Pfizer model predvideva sledeče zmanjšanje število primerov v % za PCV-13 v primerjavi s strategijo brez cepljenja za PCV-13 kohorto:

- Pnevmonokni meningitis: 16 (64%).
- Pnevmonokna bakteremija: 97 (60%).
- Bolnišnično obravnavana pljučnica: 687 (5%).
- Ambulantno obravnavana pljučnica: 421 (2%).
- AOM: 8836 (9%).

V Pfizer simulaciji Pfizermodel predvideva sledeče spremembe vrednosti:

- ΔE (QALYG): za PCV-7: 222, PHiD-CV: 40, PCV-13: 288 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -181 in PCV-13: 67 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 248 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔE (LYG): za PCV-7: 228, PHiD-CV: 33, PCV-13: 294 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -195 in PCV-13: 66 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: 261 v primerjavi z PHiD-CV.
- ΔC (EUR): za PCV-7: 2115794, PHiD-CV: 3133393, PCV-13: 1694600 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: 1017599 in PCV-13: -421193 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -1438792 v primerjavi z PHiD-CV.

- ICER (EUR/QALYG): za PCV-7: 9539, PHiD-CV: 77634, PCV-13: 5876 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -5608 in PCV-13: -6327 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -5801 v primerjavi z PHiD-CV.
- ICER (EUR/LYG): za PCV-7: 9291, PHiD-CV: 94427, PCV-13: 5769 v primerjavi s strategijo brez cepljenja; za PHiD-CV: -5231 in PCV-13: -6377 v primerjavi z PCV-7 in za PCV-13: -5522 v primerjavi z PHiD-CV.

Dodatne analize na pobudo GSK

Na podlagi preliminarne poročila je GSK zaprosil za izvedbo dveh dodatnih analiz v skladu s spodaj navedenimi scenariji.

GSK scenarij 1 (GSK-SC1)

GSK je prosil za dodatno analizo, ki naj bi izhajala iz ocen učinkovitosti cepiv kot so bile postavljene v osnovnem modelu, pri čemer naj bi se upoštevalo višjo učinkovitost cepiva PhiD-CV za celukupni AOM. Ocene učinkovitosti za vsa 3 cepiva so zbrane v preglednici in so bile upoštevane v analizi GSK scenarija 1. Ocene stroškov so bile enake ocenam iz osnovnega modela.

Preglednica 97: Učinkovitost cepiv za GSK scenarij 1 (GSK-SC1)

Učinkovitost cepiv		PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
IPD		80%	80%	80%
Pljučnica	Bolnišnično obravnavana	27%	30%	34%
	Ambulantno obravnavana	6%	7%	7%
AOM	Zmanjšanje incidence AOM	8,3%	33,6%	18,7%
Navzkrižna zaščita	6A*	64%	64%	-
Posredna zaščita		-		
Trajanje zaščite	Trajanje zaščite	10		
	Starost pri kateri se začne zmanjševanje zaščite	5		
	Letno zmanjšanje zaščite (%)	37%		
	% učinkovitosti po 1 odmerku	33%		
	% učinkovitosti po 2 odmerku	95%		
	% učinkovitosti po 3 odmerku	87%		
	% učinkovitosti po 4 odmerku	100%		

GSK scenarij 2 (GSK-SC2)

GSK je prosil za dodatno analizo (GSK-SC2) pri kateri smo upoštevali predpostavke osnovnega modela ter 2+1 režim odmerjanja za cepivo PHiD-CV. Predpostavili smo, da ima spremenjena shema vpliv le na stroške cepljenja.

Rezultati analiz za GSK scenarija, GSK model

Število primerov

Preglednica 197: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	GSK-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25	25
	Pnevmokokna bakteremija	182	182	182
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309	12.309
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262	26.262
	AOM	100.526	99.570	100.526
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24	24
	Pnevmokokna bakteremija	177	177	177
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263	12.263
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238	26.238
	AOM	94.825	86.704	94.825
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23	23
	Pnevmokokna bakteremija	173	173	173
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203	12.203
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208	26.208
	AOM	98.822	94.281	98.822

Preglednica 198: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	GSK-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6	6
		Pnevmokokna bakteremija	28	28	28
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434	434
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224	224
		AOM	3.265	4.221	3.265
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	33	33	33
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479	479
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247	247
		AOM	8.966	17.087	8.966
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7	7
		Pnevmokokna bakteremija	37	37	37
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539	539
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278	278
		AOM	4.969	9.510	4.969

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 199: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			GSK-SC1			GSK-SC2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	47.168.705	29.697.303	32.279.698	47.117.213	29.697.303	32.279.698	47.168.705
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	46.704.167	29.697.307	32.279.701	46.266.753	29.697.307	32.279.701	45.558.109
PCV-13	29.697.312	32.279.706	46.718.971	29.697.312	32.279.706	46.474.381	29.697.312	32.279.706	46.718.971

Preglednica 200: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	GSS-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34	34
		ΔE (LYG)	31	31	31
		ΔC (EUR)	2.963.664	2.912.171	2.963.664
		ICER (EUR/QALYG)	86.743	85.236	86.743
		ICER (EUR/LYG)	95.957	94.290	95.957
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38	38
		ΔE (LYG)	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.499.126	2.061.711	1.353.067
		ICER (EUR/QALYG)	65.560	54.086	35.495
		ICER (EUR/LYG)	73.107	60.311	39.581
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43	43
		ΔE (LYG)	38	38	38
		ΔC (EUR)	2.513.930	2.269.339	2.513.930
		ICER (EUR/QALYG)	58.611	52.909	58.611
		ICER (EUR/LYG)	65.330	58.974	65.330
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-850.460	-1.610.597
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-215.115	-407.384
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-257.786	-488.194
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9	9
		ΔE (LYG)	8	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-642.832	-449.734
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-73.671	-51.541
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-84.636	-59.212
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	5
		ΔE (LYG)	4	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	207.628	1.160.862
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	43.507	243.253
		ICER (EUR/LYG)	3.446	48.328	270.208

Povzetek

Občutljivostna analiza za GSK scenarij je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2912171 (-2%) do 2963664 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 85236 (-2%) do 86743 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 94290 (-2%) do 95957 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1353067 (-46%) do 2061711 (-18%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 35495 (-46%) do 54086 (-18%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 39581 (-46%) do 60311 (-18%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2269339 (-10%) do 2513930 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 52909 (-10%) do 58611 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 58974 (-10%) do 65330 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -1610597 (247%) do -850460 (83%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -407384 (247%) do -215115 (83%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -488194 (247%) do -257786 (83%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -642832 (43%) do -449734 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -73671 (43%) do -51541 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -84636 (43%) do -59212 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 207628 (1303%) do 1160862 (7742%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 43507 (1303%) do 243253 (7742%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 48328 (1303%) do 270208 (7742%)

Rezultati analiz za GSK scenarija, Pfizer model

Število primerov

Preglednica 201: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	GSS-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15	15
	SP bakteremija	91	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	9	9	9
	SP bakteremija	62	62	62
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.287	12.287	12.287
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.258	26.258	26.258
	AOM	100.414	99.426	100.414
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	7	7	7
	SP bakteremija	29	29	29
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	456	456	456
	Ambulantno obravnavana pljučnica	228	228	228
	AOM	3.377	4.365	3.377

Preglednica 202: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	GSS-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	Pnevmonokni meningitis	20	20	20
	Pnevmonokna bakteremija	132	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmonokni meningitis	13	13	13
	Pnevmonokna bakteremija	98	98	98
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.239	12.239	12.239
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.234	26.234	26.234
	AOM	94.518	86.119	94.518
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmonokni meningitis	7	7	7
	Pnevmonokna bakteremija	35	35	35
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	503	503	503
	Ambulantno obravnavana pljučnica	252	252	252
	AOM	9.273	17.672	9.273

Preglednica 203: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	Osnovni model	GSS-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	Pnevmonokni meningitis	25	25	25
	Pnevmonokna bakteremija	164	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmonokni meningitis	16	16	16
	Pnevmonokna bakteremija	125	125	125
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.176	12.176	12.176
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.202	26.202	26.202
	AOM	98.652	93.956	98.652
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmonokni meningitis	8	8	8
	Pnevmonokna bakteremija	39	39	39
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	566	566	566
	Ambulantno obravnavana pljučnica	283	283	283
	AOM	5.139	9.835	5.139

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 204: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	GSS-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.504	18.504	18.504
	E (QALYL)	17.032	17.032	17.032
	C (EUR)	46.789.003	46.735.801	46.789.003

Preglednica 205: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	GSS-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.555	18.555	18.555
	E (QALYL)	17.083	17.083	17.083
	C (EUR)	46.417.187	45.965.259	45.275.016

Preglednica 206: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	Osnovni model	GSS-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.620	18.620	18.620
	E (QALYL)	17.146	17.146	17.146
	C (EUR)	46.510.750	46.258.043	46.510.750

Preglednica 207: Občutljivostna analiza za GSK scenarij: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	GSK-SC1	GSK-SC2
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	39	39	39
		ΔE (LYG)	34	34	34
		ΔC (EUR)	2.862.572	2.809.370	2.862.572
		ICER (EUR/QALYG)	72.846	71.492	72.846
		ICER (EUR/LYG)	84.627	83.054	84.627
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	44	44	44
		ΔE (LYG)	37	37	37
		ΔC (EUR)	2.379.600	1.927.672	1.237.429
		ICER (EUR/QALYG)	54.385	44.056	28.281
		ICER (EUR/LYG)	63.675	51.582	33.112
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	49	49	49
		ΔE (LYG)	42	42	42
		ΔC (EUR)	2.390.470	2.137.764	2.390.470
		ICER (EUR/QALYG)	48.570	43.435	48.570
		ICER (EUR/LYG)	56.839	50.831	56.839
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4
		ΔE (LYG)	4	4	4
		ΔC (EUR)	-482.971	-881.698	-1.625.142
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-197.767	-364.523
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-248.719	-458.438
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	10	10	10
		ΔE (LYG)	8	8	8
		ΔC (EUR)	-472.102	-671.607	-472.102
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-67.698	-47.588
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-81.598	-57.359
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	5
		ΔE (LYG)	5	5	5
		ΔC (EUR)	10.869	210.091	1.153.041
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	38.462	211.088
		ICER (EUR/LYG)	2.320	44.836	246.075

Povzetek

Občutljivostna analiza za GSK scenarij je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2809370 (-2%) do 2862572 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 71492 (-2%) do 72846 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 83054 (-2%) do 84627 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 1237429 (-48%) do 1927672 (-19%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 28281 (-48%) do 44056 (-19%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 33112 (-48%) do 51582 (-19%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od 2137764 (-11%) do 2390470 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od 43435 (-11%) do 48570 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od 50831 (-11%) do 56839 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -1625142 (236%) do -881698 (83%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -364523 (236%) do -197767 (83%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -458438 (236%) do -248719 (83%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -671607 (42%) do -472102 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -67698 (42%) do -47588 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -81598 (42%) do -57359 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 210091 (1833%) do 1153041 (10508%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 38462 (1833%) do 211088 (10508%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 44836 (1833%) do 246075 (10508%)

Dodatne analize na pobudo strokovnega panela

V sredo 9.3.2011 ob 15.00 je v prostorih Fakultete za farmacijo potekala predstavitev »Primerjalne raziskave modelov namenjenih farmakoeonomski raziskavi konjugiranih pnevmokoknih cepiv v Sloveniji« z dne 21.2.2011. Namen predstavitve je bila izmenjava mnenj o ustreznosti uporabljene metodologije ter pomenu rezultatov raziskave za slovenski zdravstveni sistem. Poročilo z dne 21.2.2011 je bilo tako prvič posredovano strokovnjakom, ki smo jih tekom raziskave kontaktirali in so navedeni na začetku tega poročila. V osnovi gre za predstavnike klinične prakse ter Inštituta za varovanje zdravja. Na predstavitvi so bili prisotni tudi predstavniki naročnika, ki pa v skladu s predhodnim dogovorom niso sodelovali v diskusiji.

V okviru diskusije po predstavitvi so strokovnjaki izrazili želji po dodatni analizi. Predpostavke ter rezultate analize podajamo v nadaljevanju.

Predpostavke za primerjavo modelov

V osnovi smo vzeli parametre osnovnega modela za primerjavo modelov (BC). Parametri, ki so bili v okviru te analize spremenjeni so navedeni v preglednici.

Preglednica 208: Predpostavke za primerjavo modelov- scenarij strokovnega panela

Scenarij strokovnega panela	Scenarij	Občutljivostna analiza		
		SA1	SA2	SA3
Okrajšava	SC	SA1	SA2	SA3
Precepljenost	80%	90%	50%	80%
Režim cepljenja	2+1	2+1	2+1	2+1
Posredna zaščita	0	0	0	15%
Legenda: SC: Scenarij strokovnega panela				

Rezultati analize scenarija strokovnega panela, GSK model

Število primerov

Preglednica 209: Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela: Absolutno število primerov za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Bolezen	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	30	30	30	30
	Pnevmokokna bakteremija	210	210	210	210
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	Pnevmokokni meningitis	25	25	25	20
	Pnevmokokna bakteremija	182	182	182	151
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.309	12.309	12.309	10.397
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.262	26.262	26.262	26.262
	AOM	100.526	100.526	100.526	95.388
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	24	24	24	19
	Pnevmokokna bakteremija	177	177	177	146
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.263	12.263	12.263	10.352
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.238	26.238	26.238	26.238
	AOM	94.825	94.825	94.825	89.688
PCV-13	Pnevmokokni meningitis	23	23	23	19
	Pnevmokokna bakteremija	173	173	173	142
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.203	12.203	12.203	10.292
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.208	26.208	26.208	26.208
	AOM	98.822	98.822	98.822	93.685

Preglednica 210: Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela: Razlika v številu primerov med dvema strategijama: brez cepljenja v primerjavi s cepljenjem z izbranim cepivom. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	Pnevmokokni meningitis	6	6	6	10
		Pnevmokokna bakteremija	28	28	28	59
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	434	434	434	2.345
		Ambulantno obravnavana pljučnica	224	224	224	224
		AOM	3.265	3.265	3.265	8.403
Brez cepljenja	PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	11
		Pnevmokokna bakteremija	33	33	33	64
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	479	479	479	2.391
		Ambulantno obravnavana pljučnica	247	247	247	247
		AOM	8.966	8.966	8.966	14.103
Brez cepljenja	PCV-13	Pnevmokokni meningitis	7	7	7	12
		Pnevmokokna bakteremija	37	37	37	68
		Bolnišnično obravnavana pljučnica	539	539	539	2.451
		Ambulantno obravnavana pljučnica	278	278	278	278
		AOM	4.969	4.969	4.969	10.106

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 211: Občutljivostna analiza za Scenarij strokovnega panela: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALY in LYG) in stroške za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija	Osnovni model			SA1			SA2		
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041	29.697.269	32.279.667	44.205.041
PCV-7	29.697.303	32.279.698	46.023.084	29.697.303	32.279.698	46.023.084	29.697.303	32.279.698	46.023.084
PHiD-CV	29.697.307	32.279.701	45.558.546	29.697.307	32.279.701	45.558.546	29.697.307	32.279.701	45.558.546
PCV-13	29.697.312	32.279.706	45.573.350	29.697.312	32.279.706	45.573.350	29.697.312	32.279.706	45.573.350
Strategija	SA3								
	E (QALY)	E (LY)	C (EUR)						
Brez cepljenja	29.697.269	32.279.667	44.205.041						
PCV-7	29.700.201	32.282.844	40.112.317						
PHiD-CV	29.700.205	32.282.848	39.647.779						
PCV-13	29.700.210	32.282.852	39.662.583						

Preglednica 212: Občutljivostna analiza za Scenarij strokovnega panela: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za GSK model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	Osnovni model	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	34	34	34	2.933
		ΔE (LYG)	31	31	31	3.177
		ΔC (EUR)	1.818.043	1.818.043	1.818.043	-4.092.725
		ICER (EUR/QALYG)	53.212	53.212	53.212	-1.396
		ICER (EUR/LYG)	58.864	58.864	58.864	-1.288
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	38	38	38	2.937
		ΔE (LYG)	34	34	34	3.181
		ΔC (EUR)	1.353.505	1.353.505	1.353.505	-4.557.263
		ICER (EUR/QALYG)	35.507	35.507	35.507	-1.552
		ICER (EUR/LYG)	39.594	39.594	39.594	-1.433
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	43	43	43	2.941
		ΔE (LYG)	38	38	38	3.185
		ΔC (EUR)	1.368.309	1.368.309	1.368.309	-4.542.459
		ICER (EUR/QALYG)	31.902	31.902	31.902	-1.544
		ICER (EUR/LYG)	35.558	35.558	35.558	-1.426
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	4	4
		ΔE (LYG)	3	3	3	3
		ΔC (EUR)	-464.538	-464.538	-464.538	-464.538
		ICER (EUR/QALYG)	-117.500	-117.500	-117.500	-117.500
		ICER (EUR/LYG)	-140.808	-140.808	-140.808	-140.808
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	9	9	9	9
		ΔE (LYG)	8	8	8	8
		ΔC (EUR)	-449.734	-449.734	-449.734	-449.734
		ICER (EUR/QALYG)	-51.541	-51.541	-51.541	-51.541
		ICER (EUR/LYG)	-59.212	-59.212	-59.212	-59.212
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	5	5	5	5
		ΔE (LYG)	4	4	4	4
		ΔC (EUR)	14.804	14.804	14.804	14.804
		ICER (EUR/QALYG)	3.102	3.102	3.102	3.102
		ICER (EUR/LYG)	3.446	3.446	3.446	3.446

Povzetek

Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 34 (0%) do 2933 (8484%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 31 (0%) do 3177 (10188%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -4092725 (-325%) do 1818043 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1396 (-103%) do 53212 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1288 (-102%) do 58864 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 38 (0%) do 2937 (7604%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 34 (0%) do 3181 (9205%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -4557263 (-437%) do 1353505 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1552 (-104%) do 35507 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1433 (-104%) do 39594 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 43 (0%) do 2941 (6758%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 38 (0%) do 3185 (8177%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -4542459 (-432%) do 1368309 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1544 (-105%) do 31902 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1426 (-104%) do 35558 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 3 (0%) do 3 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -140808 (0%) do -140808 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -449734 (0%) do -449734 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -51541 (0%) do -51541 (0%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -59212 (0%) do -59212 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 4 (0%) do 4 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od 14804 (0%) do 14804 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od 3102 (0%) do 3102 (0%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/LYG) od 3446 (0%) do 3446 (0%)

Rezultati analize scenarija strokovnega panela, Pfizer model**Število primerov**

Preglednica 213: Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Bolezen	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	SP meningitis	15	15	15	15
	SP bakteremija	91	91	91	91
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-7	SP meningitis	10	9	12	8
	SP bakteremija	68	65	76	57
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.378	12.332	12.515	10.521
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.303	26.280	26.372	22.358
	AOM	101.090	100.752	102.103	85.926
Brez cepljenja vs PCV-7	SP meningitis	5	6	3	7
	SP bakteremija	23	26	15	34
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	365	410	228	2.221
	Ambulantno obravnavana pljučnica	182	205	114	4.128
	AOM	2.701	3.039	1.688	17.865

Preglednica 214: Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Bolezen	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmokokni meningitis	20	20	20	20
	Pnevmokokna bakteremija	132	132	132	132
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	14	13	16	12
	Pnevmokokna bakteremija	105	101	115	89
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.340	12.290	12.491	10.489
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.284	26.259	26.360	22.341
	AOM	96.373	95.446	99.155	81.917
Brez cepljenja vs PHiD-CV	Pnevmokokni meningitis	6	7	4	8
	Pnevmokokna bakteremija	28	31	17	43
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	403	453	252	2.254
	Ambulantno obravnavana pljučnica	201	227	126	4.144
	AOM	7.418	8.345	4.636	21.874

Preglednica 215: Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela: Absolutno število primerov za alternativni strategiji in razlika v številu primerov med strategijama. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Bolezen	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	Pnevmonokni meningitis	25	25	25	25
	Pnevmonokna bakteremija	164	164	164	164
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.742	12.742	12.742	12.742
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.485	26.485	26.485	26.485
	AOM	103.791	103.791	103.791	103.791
PCV-13	Pnevmonokni meningitis	18	17	20	15
	Pnevmonokna bakteremija	132	128	144	112
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	12.289	12.233	12.459	10.446
	Ambulantno obravnavana pljučnica	26.259	26.230	26.344	22.320
	AOM	99.680	99.166	101.222	84.728
Brez cepljenja vs PCV-13	Pnevmonokni meningitis	7	8	4	9
	Pnevmonokna bakteremija	31	35	19	51
	Bolnišnično obravnavana pljučnica	453	510	283	2.296
	Ambulantno obravnavana pljučnica	227	255	142	4.165
	AOM	4.111	4.625	2.569	19.063

Učinkovitost, stroški in ICER

Preglednica 216: Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PCV-7. Rezultati za Pfizer model in PCV-7 kohorto.

Strategija	Izid	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.537	18.537	18.537	18.537
	E (QALYL)	17.071	17.071	17.071	17.071
	C (EUR)	43.926.431	43.926.431	43.926.431	43.926.431
PCV-7	E (LYL)	18.510	18.507	18.520	15.734
	E (QALYL)	17.039	17.036	17.051	14.484
	C (EUR)	45.302.752	45.474.792	44.786.631	38.918.520

Preglednica 217: Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: brez cepljenja in PHiD-CV. Rezultati za Pfizer model in PHiD-CV kohorto.

Strategija	Izid	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.592	18.592	18.592	18.592
	E (QALYL)	17.127	17.127	17.127	17.127
	C (EUR)	44.037.586	44.037.586	44.037.586	44.037.586
PHiD-CV	E (LYL)	18.562	18.558	18.573	15.778
	E (QALYL)	17.092	17.087	17.105	14.528
	C (EUR)	45.027.530	45.151.273	44.656.301	38.684.582

Preglednica 218: Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela: Absolutne vrednosti za učinkovitost (v QALYL in LYL) in stroške za alternativni strategiji: Brez cepljenja in PCV-13. Rezultati za Pfizer model in PCV-13 kohorto.

Strategija	Izid	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	E (LYL)	18.662	18.662	18.662	18.662
	E (QALYL)	17.196	17.196	17.196	17.196
	COST (EUR)	44.120.280	44.120.280	44.120.280	44.120.280
PCV-13	E (LYL)	18.629	18.624	18.641	15.834
	E (QALYL)	17.156	17.151	17.171	14.583
	C (EUR)	45.118.919	45.243.749	44.744.429	38.762.263

Preglednica 219: Občutljivostna analiza za Scenarij strokovnega panela: Razlika v učinkovitosti (v QALY in LYG), stroških in ICER (v EUR/QALYG in EUR/LYG) za alternativne strategije. Rezultati za Pfizer model.

Strategija 1	Strategija 2	Parameter	SC	SA1	SA2	SA3
Brez cepljenja	PCV-7	ΔE (QALYG)	31	35	20	2.587
		ΔE (LYG)	27	30	17	2.804
		ΔC (EUR)	1.376.321	1.548.361	860.200	-5.007.911
		ICER (EUR/QALYG)	43.780	43.780	43.780	-1.936
		ICER (EUR/LYG)	50.860	50.860	50.860	-1.786
Brez cepljenja	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	35	39	22	2.599
		ΔE (LYG)	30	34	19	2.814
		ΔC (EUR)	989.943	1.113.686	618.715	-5.353.004
		ICER (EUR/QALYG)	28.281	28.281	28.281	-2.060
		ICER (EUR/LYG)	33.112	33.112	33.112	-1.902
Brez cepljenja	PCV-13	ΔE (QALYG)	39	44	25	2.613
		ΔE (LYG)	34	38	21	2.828
		ΔC (EUR)	998.639	1.123.469	624.149	-5.358.017
		ICER (EUR/QALYG)	25.363	25.363	25.363	-2.051
		ICER (EUR/LYG)	29.681	29.681	29.681	-1.895
PCV-7	PHiD-CV	ΔE (QALYG)	4	4	2	11
		ΔE (LYG)	3	3	2	11
		ΔC (EUR)	-386.377	-434.674	-241.486	-345.094
		ICER (EUR/QALYG)	-108.332	-108.332	-108.332	-30.237
		ICER (EUR/LYG)	-136.242	-136.242	-136.242	-32.542
PCV-7	PCV-13	ΔE (QALYG)	8	9	5	25
		ΔE (LYG)	7	7	4	24
		ΔC (EUR)	-377.682	-424.892	-236.051	-350.107
		ICER (EUR/QALYG)	-47.588	-47.588	-47.588	-13.757
		ICER (EUR/LYG)	-57.359	-57.359	-57.359	-14.389
PHiD-CV	PCV-13	ΔE (QALYG)	4	5	3	14
		ΔE (LYG)	4	4	2	14
		ΔC (EUR)	8.696	9.782	5.435	-5.013
		ICER (EUR/QALYG)	1.990	1.990	1.990	-357
		ICER (EUR/LYG)	2.320	2.320	2.320	-365

Povzetek

Občutljivostna analiza za scenarij strokovnega panela je varirala za:

- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 20 (-38%) do 2587 (8130%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 17 (-38%) do 2804 (10260%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -5007911 (-464%) do 1548361 (13%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -1936 (-104%) do 43780 (0%)
- PCV-7 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1786 (-104%) do 50860 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 22 (-38%) do 2599 (7324%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 19 (-38%) do 2814 (9313%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -5353004 (-641%) do 1113686 (13%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -2060 (-107%) do 28281 (0%)
- PHiD-CV vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1902 (-106%) do 33112 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (QALYG) od 25 (-38%) do 2613 (6536%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔE (LYG) od 21 (-38%) do 2828 (8305%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ΔC (EUR) od -5358017 (-637%) do 1123469 (12%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/QALYG) od -2051 (-108%) do 25363 (0%)
- PCV-13 vs Brez cepljenja in ICER (EUR/LYG) od -1895 (-106%) do 29681 (0%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 2 (-37%) do 11 (220%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 2 (-37%) do 11 (274%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -434674 (13%) do -241486 (-38%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -108332 (0%) do -30237 (-72%)
- PHiD-CV vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -136242 (0%) do -32542 (-76%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (QALYG) od 5 (-37%) do 25 (221%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔE (LYG) od 4 (-38%) do 24 (270%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ΔC (EUR) od -424892 (13%) do -236051 (-38%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/QALYG) od -47588 (0%) do -13757 (-71%)
- PCV-13 vs PCV-7 in ICER (EUR/LYG) od -57359 (0%) do -14389 (-75%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (QALYG) od 3 (-38%) do 14 (221%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔE (LYG) od 2 (-38%) do 14 (266%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ΔC (EUR) od -5013 (-158%) do 9782 (12%)
- PCV-13 vs PHiD-CV in ICER (EUR/QALYG) od -357 (-118%) do 1990 (0%)

Zaključki

Modela sta strukturno in po načinu delovanja podobna, nista pa v celoti enaka. Oba modela omogočata, da je kohorta definirana kot celotna populacija novorojenčkov. Poleg tega pa Pfizer model omogoča tudi možnost, kjer je kohorta definirana glede na serotipe v cepivu. Modela se razlikujeta tudi v načinu vključevanja podatkov o učinkovitosti cepiv proti AOM. Pfizer model upošteva celokupno učinkovitost proti AOM, GSK model pa iz podatkov o učinkovitosti proti posameznim povzročiteljem AOM izračuna celokupno učinkovitost proti AOM. GSK model ima predvidena dodatna stanja bolezni, ki jih povzroča NTHi, medtem pa je Pfizer model bolj fleksibilen in omogoča definiranje sedem poljudnih zdravstvenih stanj. Razlika med modeloma je tudi pri vpisovanju stroškov, saj GSK model omogoča tudi vpisovanje stroška posameznih storitev (microcosting), ki jih predvideva obravnava specifične bolezni, poleg vpisovanja celokupnih stroškov obravnave izbrane bolezni. Pri GSK modelu je opaziti več pridruženih elementov, kot so urnik oz. shema cepljenja, naraščanje učinkovitosti s povečanjem števila prejetih odmerkov in delež otrok, ki prejmejo posamezne odmerke oz. dokončajo cepljenje.

Rezultati analize stroškovne učinkovitosti obeh modelov so primerljivi. GSK model pri tem daje večje razlike v stroških in manjše razlike v učinkovitosti pri primerjavi cepljenja s strategijo brez cepljenja kot Pfizer model. To ima za posledico tudi nekoliko višje vrednosti ICER (EUR/LYG ter EUR/QALYG) pri GSK modelu v primerjavi s Pfizer modelom.

Komentar GSK ter Pfizer

GSK and Pfizer sta pripravila komentar metod in rezultatov predstavljenih v poročilu, ki ju v nadaljevanju predstavljamo. Komentar je nastal na podlagi poročila z dne 21.2.2011.

Komentar GSK

Končni komentarji o "Primerjalni študiji modelov, uporabljenih pri farmakoeкономski analizi pnevmokoknih konjugiranih cepiv v Sloveniji" – GlaxoSmithKline

14. februar 2011

1. Splošni komentarji - Povzetek

- Računalniški modeli imajo lahko pomembno vlogo pri napovedovanju javnozdravstvenih in ekonomskih vplivov novih cepiv kot sta PHiD-CV in PCV-13, ker ni na voljo dolgoročnih podatkov o učinkovitosti teh cepiv.
- Dokumentiranje vpliva konjugiranih pnevmokoknih cepiv z uporabo odločitveno-analitičnih modelov je nedvomno zahtevna naloga, ki neločljivo vključuje negotovost.
 - Npr. sprejeti je potrebno številne predpostavke glede mnogih bolezni, pa tudi glede različnih patogenov in različnih populacij skozi čas; kumulativni vpliv vsega tega lahko povzroči **razmeroma raznolike izide, ki vključujejo negotovost**.
- Iz rezultatov, prikazanih v preglednicah od 99 naprej (stran 153 – FEKO poročila), je jasno, da tako izbira epidemioloških in/ali kliničnih predpostavk v modelih (GSK & Pfizer) odločilno vpliva na rezultate in da le majhne spremembe v predpostavkah lahko povzročijo bistvene razlike v dobljenih rezultatih.

Upoštevanje odgovor na dve osrednji vprašanji je lahko odziv popolnoma drugačen glede na uporabljeni model in predpostavke:

A. Ali je strategija cepljenja s pnevmokoknimi cepivi stroškovno učinkovita v primerjavi s strategijo brez cepljenja?

- Rezultati, prikazani v preglednicah **od 99 naprej**, kažejo, da lahko pnevmokokna cepiva odvisno od uporabljenih predpostavk – prinesejo prihranke ali stroške do 93.000 €/pridobljeno leto kakovostnega življenja (QALYG).

To zadnje dejstvo je pomembno, ker so bile prve zdravstvenoekonomske ocene s pnevmokoknimi cepivi narejene s konzervativnimi predpostavkami in niso veljale kot stroškovno učinkovite¹. Konzervativne predpostavke niso upoštevale:

- indirektnih stroškov IN/ALI
- indirektnega učinka (kolektivne imunosti in nadomestitve serotipov)

Poznejše zdravstvenoekonomske ocene cepljenja s pnevmokoknimi cepivi + kolektivna imunost = stroškovno učinkovito²⁻⁵.

B. Ali je razlika med PHiD-CV in PCV-13?

Rezultati, prikazani v preglednicah od 99 naprej (PHiD-CV vs. PCV-13), kažejo, da so rezultati pogojeni z v model vnešenimi podatki v povezavi z:

- i. vključitvijo ali izključitvijo "Quality of Life" (zmanjšanje uteži uporabnosti za akutna stanja (acute disutility) in leta zdravstveno kakovostnega življenja (QALYs))
- ii. učinkovitostjo proti pljučnici in akutnemu vnetju srednjega ušesa (AOM)
- iii. kolektivno imunostjo in nadomestitvijo serotipov
- iv. zmožnostjo navzkrižne zaščite, ki jo izkazuje PHiD-CV.

- Neposredne primerjave vsebnosti antigenov v PCV-13 in PHiD-CV ni mogoče uporabiti za razlikovanje potencialnih koristi obeh cepiv: PCV-13 sicer vsebuje antigene za dodatne tri serotipe *S. pneumoniae*, a PHiD-CV ima edinstveni potencial za zagotovitev dvojne zaščite proti boleznim, ki jih povzročata tako *S. pneumoniae* kot NTHi.

Neizpodbitno je, da se odločevalci in plačniki pri ocenjevanju relativnih koristi posameznih cepiv soočajo z velikimi izzivi; zato je potrebno pohvaliti prizadevanja pristojnih slovenskih organov.

2. Specifični komentarji na osnovi dokazov

2.1. Zmanjšanje uteži uporabnosti (disutility value) za akutna stanja ni bilo vključeno v osnovni model (base case – osnovni model)

Povzetek

- Trenutni rezultati osnovnega modela kažejo da je razlika med PHiD-CV in PCV-13 4 QALYG v GSK modelu (preglednica 272 , stran 286) in 5 QALYG v Pfizer modelu v korist PCV -13 (preglednica 279, stran 291).
- Ti rezultati so posledica dejstva, da Fakulteta za farmacijo **NI** vključila akutnih epizod bolezni v svoje izračune za QALYG.
- Vključitev akutnih epizod lahko spremeni sklep o dominantnosti v korist cepiva Synflorix, kajti pridobljena QALY (23,7 pridobljenih QALY v scenariju 1 ali 5,93 QALY v scenariju 2) zaradi preprečitve AOM lahko odtehta trenutne koristi za kakovost življenja s PCV-13 (4 QALYG v modelu GSK in 5 QALYG v Pfizerjevem modelu), predstavljene v poročilu FEKO.

Dokaz:

- Akutne epizode bolezni imajo pomembno vlogo pri določanju stroškovne učinkovitosti pnevmokoknih konjugiranih cepiv. V trenutni GSK simulaciji je okrog 50 % pridobljenih QALY na račun akutnih epizod bolezni, ki jih povzročijo *Sp.* in NTHi. Ostalih 50 % je pridobljenih QALY zaradi preprečitve smrti in kroničnih stanj.

Spodnja preglednica prikazuje razlike v številu preprečenih primerov s PHiD-CV in PCV-13 (neposredna primerjava). Te številke so primerljive tako v GSK modelu kot v Pfizerjevem modelu.

Preglednica 1: Razlika v številu preprečenih primerov med PHiD-CV in PCV-13

	PHiD-CV*	PCV-13*	PHiD-CV vs. PCV-13**
Pnevmokokni meningitis	24	23	-1
Pnevmokokna bakteriemija	127	124	-3
Pljučnica - bolnišnična obravnava	12263	12203	-60
Pljučnica - ambulantna obravnava	26238	26208	-30
Akutno vnetje srednjega ušesa	94825	98822	3997
Miringotomijski postopki ***	2921	3716	795

*podatki iz preglednice 269, stran 285 v FEKO poročilu

**izračunana razlika med cepivoma PHiD-CV in PCV-13

***rezultati izvirajo iz GSK modela

- **Iz zgornje preglednice je razvidno, da ima vnetje srednjega ušesa pomembno vlogo pri razlikovanju PHiD-CV od PCV-13 (tj. PHiD-CV prepreči 3.997 akutnih primerov vnetij srednjega ušesa in 750 primerov miringotomij.)**
- Akutnim epizodam vnetja srednjega ušesa pogosto sledijo ponavljajoča se akutna vnetja srednjega ušesa (rekurentna AOM – rAOM) in kronična vnetja srednjega ušesa z izlivom (OME), ki trajajo od 3 do 24 mesecev in imajo genetsko komponento⁶. Rosenfeld in sodelavci so poročali o telesnem trpljenju, povezanem z AOM, npr. bolečinah ali nelagodju v ušesu, visoki telesni temperaturi pri vseh, slabem ravnotežju, izgubi sluha in čustveni stiski, zlasti pri otrocih, sprejetih zaradi vstavitve ventilacijskega tubusa^{7,8}.
- Tako rAOM kot OME imata občuten negativen vpliv na kakovost življenja otrok in povzročata velike skrbi njihovim staršem oz. skrbnikom.
 - Pregled študij kakovosti življenja pri otrocih z rekurentnim vnetjem srednjega ušesa je pokazal, da so telesno trpljenje (bolečine, visoka telesna temperatura itn.), težave s sluhom ali govorom, vedenjski problemi ali čustvena stiska opisani kot najpomembnejši problemi otrok z vnetjem srednjega ušesa.
 - Skoraj vsi instrumenti, uporabljeni v teh študijah, merijo funkcionalno zdravstveno stanje, ne zdravstvene kakovosti življenja, ki upošteva afektivno komponento kakovosti življenja (4)⁹.

Izračuni

- Spodaj predstavljeni izračuni so ocene pridobljenih QALY za razliko primerov AOM, preprečenih s PHiD-CV v primerjavi s PCV-13 ob upoštevanju akutnih zdravstvenih stanj.

Oh (1996)¹⁰ poroča o naslednjih utežeh uporabnosti:

- Akutno vnetje srednjega ušesa – 0,79
- Uspeh zdravljenja – 0,96

Trajanje zdravstvenega stanja:

- akutno vnetje srednjega ušesa – 2,7 dneva
- uspeh zdravljenja – 30 dni.

Če uporabimo spodnjo formulo za izračun potencialno izgubljenih QALY povezanih z AOM:

$$\text{QALY izgubljen} = \text{utež uporabnosti} * \text{trajanje zdravstvenega stanja v dnevih} / 365$$

Ko v formulo vnesemo številke, dobimo sledeče rezultate:

$$\text{QALY izgubljen na AOM epizodo} = ((1 - 0.96 [\text{utež uporabnosti za uspeh zdravljenja}]) * 30 [\text{trajanje zdravstvenega stanja}] + (0.96 [\text{utež uporabnosti za uspeh zdravljenja}] - 0.79 [\text{utež uporabnosti za AOM}]) * 2.7 [\text{trajanje zdravstvenega stanja}]) / 365 = \mathbf{0.004545}$$

- Zgornja številka (0.004545) je konsistentna z vrednostjo, ki je poročana v Melegaro et al. (2004)¹⁷, ki je v svoji analizi zaokrožila 0,004545 na 0,005.
- Tako je evidentno, da številka 0,005 ni utež uporabnosti, temveč izgubljeno QALY (utež uporabnosti, korigirana za trajanje bolezni)!
- **Če bi bili narejeni pravilni izračuni, ki bi uporabili pravilne številke za izgubljeno QALY, bi bil rezultat za pridobljeno QALY pri AOM za PHiD-CV v primerjavi s PCV-13 ocenjen kot:**

Scenarij 1:

Pridobljen QALY pri AOM = $0,005 * (3.997 \text{ obiskov pri zdravniku} + 750 \text{ primerov miringotomij}) = \mathbf{23,73 \text{ pridobljenih QALY}}$

	PHiD-CV*	PCV-13*	PHiD-CV vs. PCV-13**
Akutno vnetje srednjega ušesa	94825	98822	3997
<i>Miringotomijski postopki ***</i>	2921	3716	795

* podatki iz tabele 269, stran 285 v FEKO poročilu

** izračunana razlika med cepivoma PHiD-CV in PCV-13

*** rezultati izvirajo iz GSK modela

V **konzervativni oceni** predpostavimo le uporabnost za akutno epizodo (tj. 0,79).

$$\text{QALY} = (0.96 [\text{utež uporabnosti za uspeh zdravljenja}] - 0.79 [\text{utež uporabnosti za AOM}]) * 2.7 \text{ days} / 365 \text{ days} = 0.00125$$

Scenarij 2: Pridobljen QALY (konzervativna ocena uporabnosti) = 0,00125 * (3997+750) = 5,93 pridobljenih QALY.

	PHiD-CV*	PCV-13*	PHiD-CV vs. PCV-13**
Akutno vnetje srednjega ušesa	94825	98822	3997
<i>Miringotomijski postopki***</i>	2921	3716	795

* podatki iz tabele 282, stran 296 v originalnem poročilu

** izračunana razlika med cepivoma PHiD-CV in PCV-13

*** rezultati izvirajo iz GSK modela

2.2 Zmanjšanje uteži uporabnosti (disutility value)/QALY itn. v modelu GSK

- Poročilo navaja, da GSK model: "... nasprotno ima GSK model možnost za vključitev zmanjšanja uteži uporabnosti (disutility value) za ta specifična zdravstvena stanja. Vendar je model ne izračuna za realistično trajanje bolezni. Za bolnike, mlajše od dveh let, jo šteje kot enomesečno zmanjšanje uteži uporabnosti, za starejše bolnike pa šteje zmanjšanje uteži uporabnosti za celo leto."
- **Kaže, da gre pri tem za nerazumevanje metod, ki jih je GSK uporabil v svojem zdravstvenoekonomskem modelu za pnevmokokna cepiva glede uteži uporabnosti (utility values) in QALY.**
- Model ocenjuje celotni vpliv bolezni na kakovost življenja s kombinacijo izgub QALY zaradi akutnih epizod in zmanjšanja uteži uporabnosti, ki jo je mogoče pripisati dolgoročnim posledicam. Leta zdravstveno kakovostenga življenja - QALY, izgubljena zaradi akutnih epizod bolezni, so pridobljena iz objavljenih študij. Te številke upoštevajo zmanjšanje uteži uporabnosti, povezane z boleznijo in časovno obdobje v bolezenskem zdravstvenem stanju (v letih). Uporabljene so bile le enkrat za vsako akutno epizodo. QALY, izgubljena zaradi dolgoročnih posledic, je bila ocenjena z uporabo deleža zmanjšanja uteži uporabnosti (ki je enak 1/12) zaradi dolgoročnih posledic vsak mesec med preostalo življenjsko dobo osebe.

3. Učinkovitost proti vnetju srednjega ušesa (AOM)

Povzetek

- Neposredna primerjava med **33-odstotno** učinkovitostjo cepiva proti vnetju srednjega ušesa v POET v primerjavi s **7-odstotno** za PCV7-CRM (in -1-odstotno za PCV7-OMP) ni mogoča zaradi različnih okoliščin v obeh preskušanjih in zaradi njunih različnih načrtov. Toda velika razlika je pritegnila pozornost različnih raziskovalcev, zato je bila narejena ponovna analiza podatkov med obema preskušanjema učinkovitosti proti AOM.^{11,12}
- Z uporabo vseh relevantnih razpoložljivih podatkov v literaturi (npr. Eskola et al. 2001¹³, Prymula et al. 2006¹⁴ in Leibovitz et al. 2004¹⁵) je bila izračunana učinkovitost proti AOM za PCV-7 6,7 %, PHiD-CV 22,9 % in PCV-13 11,3 % (glej preglednico 4 spodaj).
- Oprijemljive razlike v izračunani največji učinkovitosti proti AOM se tako skladajo s tistimi, ki jih prikazujejo neodvisna vrednotenja (npr. Bédard et al. 2009¹⁶).

Dokazi:

- Obstaja skrb, da nekatere predpostavke, uporabljene v poročilu FEKO, kažejo, da avtorji poročila verjamejo, da pomembna razlika v učinkovitosti cepiva pri AOM, ocenjena v študijah s PCV-7CRM in 11-valentnim cepivom -predhodnikom PHiD-CV, ni povezana z različnimi formulacijami cepiva (beljakovina D kot nosilec za 8 od 10 serotipov), temveč bi jo lahko razložili zgolj z razlikami v načrtu študij in/ali epidemiologiji AOM v okoliščinah posameznega preskušanja. Npr. preračun učinkovitosti proti serotipom, ki jih ni v cepivu, in preračun učinkovitosti proti drugim patogenom. Kombinirani učinki 2 izračunov zmanjšujejo ali celo zanikajo potencialne koristi PHiD-CV pri AOM.
- Takšna vprašanja so bila predhodno obravnavana v ponovni analizi podatkov o individualni ravni iz dveh študij s tema cepivoma^{13,14}, ki je kombinirala znanje o področju iz obeh preskušanj in je standardizirala definicije primerov in porazdelitev patogenov¹¹.
- Ta analiza, pa tudi analiza, ki jo je izvedla druga skupina¹⁸, kaže, da opaženih celotnih razlik v klinični učinkovitosti cepiva pri AOM ni mogoče pojasniti zgolj z razlikami v definiciji primerov ali porazdelitvi patogenov v okoliščinah posameznega preskušanja.
- Z drugimi besedami: med PCV-7CRM in 11-valentnim cepivom-predhodnikom PHiD-CV lahko obstajajo potencialno pomembne razlike v učinkovitosti cepiva proti pnevmokoknemu AOM, še zlasti pa proti AOM povzročenim s H. influenzae.
- Zato GSK meni, da je treba polne razlike v potencialni učinkovitosti med temi po kakovosti različnimi formulacijami cepiv upoštevati pri vsaki ekonomski analizi, ki ocenjuje njihov vpliv na javno zdravje.

V dodatno potrditev zgornjih trditev velja opozoriti na naslednje informacije, ki podpirajo polno vključitev razpoložljivih objavljenih izsledkov v bazo FEKO:

3.1. Razlaga velike razlike v učinkovitosti proti kliničnemu AOM v celoti med preskušanjema POET z 11-Pn-PD in FinOM, ki je testiralo PCV7-CRM (in PCV7-OMP)

Na kratko rečeno kaže, da je mogoče velike razlike v učinkovitosti proti AOM v celoti v študijah POET in FinOM razložiti s tremi pomembnimi dejavniki:

- I. učinkovitostjo PHiD-CV proti NTHi v primerjavi z majhnim povečanjem primerov povzrečenih z NTHi pri PCV-7
- II. odsotnostjo nadomeščanja nevakcinalnih serotipov pri PHiD-CV v primerjavi z izrazitim povečanjem nadomeščanja serotipov pri PCV-7
- III. različnim deležem bakterijskih patogenov v obeh okoliščinah.

3.2. Dokazi

- Neposredna primerjava med **33-odstotnim** celotnim vplivom proti AOM v POET v primerjavi s **7-odstotnim** za PCV7-CRM (in -1-odstotnim za PCV7-OMP) ni mogoča zaradi različnih okoliščin v obeh preskušanjih in zaradi njunih različnih načrtov. Toda velika razlika je pritegnila pozornost različnih raziskovalcev, zato je bila narejena ponovna analiza podatkov med obema preskušanjema učinkovitosti proti AOM.
- Jokinen, Palmu in sodelavci, nekdanji raziskovalci v FinOM, so ocenili vpliv razhajanj v definiciji primerov, načrtu in lokalni epidemiologiji med preskušanjema; njihov sklep je, da gre na račun teh dejavnikov le del razlik.
 - Če je bila definicija primerov, uporabljena v POET, uporabljena v podatkih FinOM, se je celotna učinkovitost PCV7-CRM proti kliničnemu AOM rahlo povečala, s 6 na 9 %. Vendar to ni pojasnilo opažene razlike¹².
 - Razširitev ponovne analize s podatki POET in uporabo standardizirane definicije primerov je potrdila, da originalna razlika v definiciji primerov ni temelj opaženih razlik v učinkovitosti pri AOM¹¹.
 - Korekcija za razliko v porazdelitvi patogenov zmanjša obseg razlike, toda točkovna ocena učinkovitosti cepiva 11-Pn-PD proti AOM v celoti je ostala večja kot PCV7-CRM¹¹.

Preglednica 2: Primerjava podatkov POET in FinOM

Porazdelitev patogena	Izpeljano št. epizod AOM			Celotna učinkovitost proti AOM (95 % IZ)	
	Kontrole	PncCRM7	PncPD11	PncCMR7	PncPD11
FinOM	1037	934	769	9,4 (-2,1, 15,7)	25,3 (7,9, 34,1)
POET	474	397	324	16,8 (3,1, 23,8)	32,0 (16,2, 39,9)

- Opaženo zmanjšanje epizod AOM z negativnimi kulturami kaže, da je v obeh študijah ostalo nekaj s cepivom preprečenih epizod AOM neodkritih¹¹.
- De Wals in sodelavci so ocenili različne scenarije s korekcijo za različne dejavnike¹⁸.
 - Na račun razhajanja v lokalni porazdelitvi patogenov gre le del razlike.
 - S cepivom doseženo zmanjšanje AOM zaradi vakcinalnih serotipov v cepivu je bilo pri obeh znotraj območja.
 - Toda nadomeščanje nevakcinalnih serotipov (tega v POET niso opazili) so prepoznali kot glavni dejavnik, ki pojasnjuje razhajanje.

- Opaženo zmanjšanje epizod AOM zaradi (NT)Hi v POET s PD-konjugiranim cepivom so prepoznali kot drugi glavni dejavnik, ki pojasnjuje razhajanje.

Preglednica 3: Scenariji in predpostavke pripravka POET v primerjavi s PCV7-CRM

Scenariji in predpostavke formulacije POET v primerjavi s PCV7-CRM	Upoštevana prevalenca otopatogenov	
	Kontrolna skupina FinOM	Kontrolna skupina POET
(Brez nadomeščanja)	26,0 % v prim. s 14,8 % RT: 1,8 RZT: 11,2 %	29,9 % v prim. s 18,8 % RT: 1,6 RZT: 11 %
Formulacija POET neučinkovit proti Hi in brez nadomeščanja	18,0 % v prim. s 14,8 % RT: 1,2 RZT: 3,1 %	24,0 % v prim. s 18,8 % RT: 1,3 RZT: 5,2 %
Formulacija POET neučinkovit proti Hi in S.p. serotipi 1, 3, 5, 7F in brez nadomeščanja	18,1 % v prim. s 14,8 % RT: 1,2 RZT: 3,3 %	24,4 % v prim. s 18,8 % RT: 1,3 RZT: 5,7 %
Nadomestitev s cepivom povezanih otopatogenov z drugimi patogeni	26,0 % v prim. s 6,0 % RT: 4,3 RZT: 20,0 %	29,9 % v prim. s 7,6 % RT: 3,9 RZT: 23,3 %

- Iz zgornje analize je jasno, da so k veliki razliki celotne učinkovitosti glede AOM med POET in FinOM verjetno pripomogli številni dejavniki, kot glavni med njimi pa razlike v lokalni epidemiologiji, nadomeščanju bolezni in vplivu na AOM zaradi NTHi.

3.3. Učinkovitost cepiva proti AOM

- Pri izračunu učinkovitosti cepiva proti AOM je model GSK, predložen avtorjem te raziskave, uporabil vse relevantne podatke iz študij FinOM¹³ in POET¹³.
- Učinkovitost je modelirana za vakcinalne serotipe (SVC), nevakcinalne serotipe, (SNC) in *Haemophilus influenzae* (Hi), vključno z netipiziranim *Haemophilus influenzae* (NTHi).

Preglednica 4: Učinkovitost cepiva proti AOM

Parameter	PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
Učinkovitost proti serotipom <i>S. pneumoniae</i> , ki so v cepivu ^{30, 32}	0,572	0,576	0,576
Učinkovitost proti serotipom <i>S. pneumoniae</i> , ki jih ni v cepivu* ³⁰	-0,330	-0,330	-0,330
Učinkovitost proti <i>Haemophilus influenzae</i> vključno z NTHi* ^{30, 32}	-0,110	0,356	-0,110
Celotna učinkovitost (vsota zmnožka učinkovitosti cepiva v prim. s patogenom in prevalenco patogena)	0,067	0,229	0,113

* Negativne vrednosti = nadomeščanje serotipov/patogenov

- Podatki o učinkovitosti cepiva za PCV7 so iz analize PP avtorjev Eskola et al.¹³. Za PHiD-CV temeljijo podatki o učinkovitosti cepiva na študiji 11-valentne verzije PHiD-CV, za katero

je bilo ugotovljeno, da zmanjša epizode AOM zaradi vakcinalnih serotipov *S. pneumoniae*, za 57,6 % in epizode zaradi NTHi za 35,6 %¹⁴.

- Za PCV-13 je bilo predpostavljeno, da je učinkovitost cepiva proti AOM, ki ga povzročajo vakcinalni serotipi *S. pneumoniae*, enakovredna tisti za PHiD-CV (57,6 %), ker je bila razlika v učinkovitosti (57,6 % v prim. s 57,2 %), o kateri poročajo Eskola et al.¹³ za PCV-7 marginalna.
- Študija, ki so jo opravili Prymula in sodelavci,¹⁴ prav tako navaja 8,6-odstotno učinkovitost proti nevakcinalnim serotipom. Vendar pa so na 2. GSK srečanju Zdravstveno ekonomskega svetovalnega odbora za PHiD-CV v Montrealu, Kanada, marca 2008 ocenili, da je konzervativnejša predpostavka privzetje enake ravni nadomeščanja serotipov, kot je bilo opisano za PCV-7.
- V skladu s tem zdravstvenoekonomski model predpostavlja, da bo PHiD-CV povzročil enako raven nadomeščanja nevakcinalnih serotipov kot je opažena za PCV-7 (-33 % učinkovitost ali 33 % povečanje nevakcinalnih serotipov). Predpostavke o učinkovitosti za vsako cepivo povzema preglednica 4.

Celotna učinkovitost cepiva je bila izračunana s pomnožitvijo učinkovitosti cepiva za različne vzroke AOM z njihovimi ustreznimi deleži glede na epidemiološke podatke (glejte preglednico 5, spodaj) po naslednji formuli.

$$VE_{AOM} = (VE-SpAOM_{VT} \times \% SpAOM_{VT}) + (VE-SpAOM_{NVT} \times \% SpAOM_{NVT}) + (VE^{-Hi} \text{ vključno z NTHi} \times \% NTHiAOM)$$

Kjer:

VE_{AOM} = učinkovitost cepiva proti AOM

$VE-SpAOM_{VT}$ = učinkovitost cepiva proti AOM povzročnim z vakcinalnimi serotipi *S. pneumoniae*

$\% SpAOM_{VT}$ = odstotek AOM zaradi vakcinalnih tipov *S. pneumoniae*

$VE-SpAOM_{NVT}$ = učinkovitost cepiva proti AOM povzročnim z nevakcinalnimi serotipi *S. pneumoniae*

$\% SpAOM_{NVT}$ = odstotek AOM zaradi nevakcinalnih serotipov

VE^{-Hi} vključno z NTHi = učinkovitost cepiva proti Hi vključno z NTHi AOM

$\% Hi$ vključno z NTHi AOM = odstotek Hi vključno z NTHi AOM

Porazdelitev patogenov

- Leibovitz (2004) je ocenil odstotek primerov AOM, ki jih je mogoče pripisati bodisi *S. pneumoniae* bodisi *Haemophilus influenzae* vključno z NTHi¹⁵, na podlagi pregleda vzrokov bolezni pri otrocih, ki niso bili cepljeni s PCV; ocena je temeljila na 23 različnih naborih podatkov iz več držav.
- Uteženo povprečje vseh študij je bilo uporabljeno kot predpostavljeni odstotek primerov zaradi *S. pneumoniae* (35,9 %) in *Haemophilus influenzae*, vključno z NTHi (32,3 %).
- Primeri *S. pneumoniae* so bili razdeljeni glede na vakcinalne serotipe (SVC) in nevakcinalne (SNC) z uporabo pokritostiserotipov pri PHiD-CV, PCV7 in PCV-13. Delež pokritosti serotipov v cepivu so bili izračunani na podlagi multinacionalne študije pnevmokoknih serotipov, ki povzročajo AOM pri otrocih¹⁹.

Preglednica 5: Porazdelitev patogenov, ki povzročajo AOM

Porazdelitev patogenov	PCV7	PHiD-CV	PCV-13
Tip <i>S. Pneumoniae</i> , ki je v cepivu	24,5 %	25,7 %	29,5 %
Tip <i>S. Pneumoniae</i> , ki ni v cepivu	11,4 %	10,2 %	6,4 %
Hi vključno z NTHi	32,3 %	32,3 %	32,3 %
Drugi patogeni	31,8 %	31,8 %	31,8 %
<i>Vsota</i>	100 %	100 %	100 %

3.4. Največja učinkovitost proti AOM (%)

- Z uporabo vseh relevantnih razpoložljivih podatkov v literaturi (npr. Eskola et al. 2001¹³, Prymula et al. 2006¹⁴ in Leibovitz et al. 2004¹⁵) je bila izračunana učinkovitost proti AOM za PCV-7 6,7 %, PHiD-CV 22,9 % in PCV-13 11,3 %.
- Oprijemljive razlike v izračunani največji učinkovitosti proti AOM se tako skladajo s tistimi, ki jih prikazujejo neodvisna vrednotenja (npr. Bédard et al. 2009¹⁵).

3.5. Učinkovitost proti miringotomiji

- Poročilo FEKO za zmanjšanje incidence AOM podobno navaja približno enako utežitev zmanjšanja odstotkov miringotomije za vsa tri cepiva.
- Glede na potencialne razlike v učinkovitosti med temi kvantitativno različnimi formulacijami (predstavljenimi zgoraj) bi moralo tudi odstotno zmanjšanje miringotomij za vsako cepivo odražati te potencialne razlike.

- To bi bilo tudi konsistentno z neodvisnimi vrednotenji. Tako npr. Bédard et al. 2009¹⁶ za Institute of Public Health v Quebecu predstavljajo največjo učinkovitost (%) za zmanjšanje miringotomijskih postopkov 39,9 in 70,2 za shemo 2 + 1 ter 39,9 in 71,6 % za shemo 3 +1 za PCV-7 oz. PHiD-CV; to osvetljuje pomembne in oprijemljive razlike med formulacijami cepiv.

Povzetek GSK zaključkov

- Podrobno ugotavljanje vpliva cepljenja s konjugiranim pnevmokoknim cepivom z uporabo računalniškega modeliranja je nedvomno zapleteno in izpostavljeno številnim negotovostim v patologiji bolezni, ocenah učinkovitost, epidemiologiji itn.; kumulativni vpliv vsega tega lahko povzroči razmeroma raznolike izide.
- Prikazani rezultati kažejo, da lahko konjugirana pnevmokokna cepiva - odvisno od uporabljenih predpostavk - prinesejo prihranke ali stroške do 93.000€/pridobljeno leto kakovostnega življenja.
- **Predstavljeni rezultati kažejo, da je lahko eno ali drugo cepivo (PHiD-CV ali PCV-13) stroškovno učinkovitejše, odvisno od uporabljenih predpostavk.**
- Če bi bile v modelu uporabljene sledeče predpostavke, bi se več pridobljenih zdravstveno kakovostnih let življenja (QALYG)in večje zmanjšanje stroškov pripisalo PHiD-CV.

Primer:

AOM

- Neposredna primerjava med **33-odstotnim** celotnim vplivom proti AOM v POET v primerjavi s **7-odstotnim** za PCV7-CRM (in -1-odstotnim za PCV7-OMP) ni mogoča zaradi različnih okoliščin v obeh preskušanjih in zaradi njunih različnih načrtov. Toda velika razlika je pritegnila pozornost različnih raziskovalcev, zato je bila narejena ponovna analiza podatkov med obema preskušanjema učinkovitosti pri AOM.11,12
- Z uporabo vseh relevantnih razpoložljivih podatkov v literaturi (npr. Eskola et al. 2001¹³, Prymula et al. 2006¹⁴ in Leibovitz et al. 2004¹⁵) je bila izračunana učinkovitost proti AOM za PCV-7 6,7 %, PHiD-CV 22,9 % in PCV-13 11,3 %.

Učinkovitost cepiva proti AOM

	PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
Parameter			
Učinkovitost proti serotipom <i>S. pneumoniae</i> , ki so v cepivu ^{30,32}	0,572	0,576	0,576
Učinkovitost proti serotipom <i>S. pneumoniae</i> , ki jih ni v cepivu* ³⁰	-0,330	-0,330	-0,330
Učinkovitost proti <i>Haemophilus influenzae</i> vključno z NTHi* ^{30,32}	-0,110	0,356	-0,110
Celotna učinkovitost (vsota zmnožka učinkovitosti cepiva v prim. s patogenom in prevalenco patogena)	0,067	0,229	0,113

* Negativne vrednosti = nadomeščanje serotipov/ patogenov

- Uporaba zgornjih števil 22.9% (izračunana maksimalna učinkovitost) ali 33.6% (klinično dokazana učinkovitost) za PHiD-CV, bi pomenila preprečitev pomembno večjega števila obiskov pri zdravniku kot tudi zmanjšanje števila hospitalizacij (miringotomije) v povezavi z AOM. To bi se izrazilo v **pomembnem zmanjšanju stroškov** kot tudi v **povečanem številu zdravstveno kakovostnih let življenja (QALY)**.
- Neoptimala obravnava AOM se kaže v povečani uporabi antibiotikov, kar vodi v povečano resistenco na antibiotike in višje stroške zdravljenja bolezni ter zmanjšano kvaliteto življenja.

QALYs

- Razlika med PCV-13 in PHiD-CV je v osnovnem modelu 4 QALYG ali 4-5 pridobljenih let življenja.

Te majhne razlike je mogoče zlahka obrniti odvisno od uporabljenih predpostavk.

- Na primer, če bi se v izračune za QALYG vključilo zmanjšanje uteži uporabnosti za akutna stanja (glej strani 4-5), bi se razlike med PHiD-CV in PCV-13 gibale med približno 6-14 QALYG v korist cepiva Synflorix in bi pretehtale trenutne koristi kakovosti življenja za PCV-13, predstavljene v FEKO poročilu.
- To bi se odražalo tudi v vplivu na stroške, kar je konsistentno z nedavnimi ocenami v literaturi.^{20,21}

Pljučnica

- Ocena učinkovitosti proti pljučnici, predstavljena v FEKO poročilu, je drugačna od ocen učinkovitosti drugih neodvisnih vrednotenj.
- Npr. Bédard et al. (2009)¹⁶ opisujejo maksimalno učinkovitost proti pljučnici 20.2% pri razporedu 2 + 1 za PCV-7 in 20.5% pri razporedu 3 + 1 za PCV-7 oziroma 28.4% pri razporedu 2 + 1 za PHiD-CV in 29% pri razporedu 3 + 1 za PHiD-CV. To kaže na pomembno razliko med formulacijami obeh cepiv.
- Hkrati je znano, da so raziskovalci Institute for Medical Technology Assessment (iMTA), Erasmus University ocenili učinkovitosti cepiv proti vsem povzročiteljem pljučnice in sicer 17.7% za PCV-7, 22.9% za PHiD-CV in 24.7% za PCV-13.²²
Če bi upoštevali dokaze za »class effect« pnevmonokoknih cepiv za učinkovitost proti pljučnici v izračunih farmakoeconomijskih modelov, bi se razlika v pridobljenih letih življenja (LYG) bistveno zmanjšala ali izničila (Preglednici 129 in 136).

Za cepivi Synflorix in PCV-13 lahko ob upoštevanju številnih predpostavk in heterogenosti podatkov, ki so vključene v oba modela zaključimo, da imata pozitiven vpliv na javno zdravje.

Reference

1. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14.
2. Beutels *et al.* *Vaccine* 2007; 25: 1355–67
3. De Graeve *et al.* *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 719–40
4. Isaacman *et al.* *Clin Ther* 2008; 30: 341–57
5. Ray *et al.* *Vaccine* 2009; 27: 6483–94
6. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA, *et al.* The heritability of otitis media: a twin and triplet study. *JAMA*. 1999;282:2125-2130
7. Rosenfeld RM, Goldsmith AJ, Tetlus L, Balzano A. Quality of life for children with otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Oct;123(10):1049-54.
8. Rosenfeld RM, Bhaya MH, Bower CM, Brookhouser PE, Casselbrant ML, Chan KH, *et al.* Impact of tympanostomy tubes on child quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 May;126(5):585-92.
9. Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Grobbee DE, Sanders EA, Schilder AG. Health related quality of life in children with otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005: Aug; 69(8):1031-41.
10. Oh PI, Maerov P, Pritchard D, *et al.* A cost-utility analysis of second-line antibiotics in the treatment of acute otitis media in children. *Clin Ther* 1996 Jan-Feb;18(1):160-82.
11. Jokinen J, Hausdorff WP, Palmu AA, Lahdenkari M, Lommel P, Prymula R, Kilpi TM. Re-analysis of clinical trial data for comparison of conjugate vaccine efficacy against acute otitis media. Poster G-598 presented at Europaediatrics 2009, Moscow
12. Palmu A, Jokinen J, Kilpi T. Impact of different case definitions for acute otitis media on the efficacy estimates of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2008;26(20):2466-70.
13. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Kayhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mikela PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344(6):403-9.
14. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. 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;367:740-8
15. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1142-1155.
16. Bédard *et al.* Évaluation de la pertinence d'un nouveau vaccin anti-pneumococcique conjugué au Québec. Québec City: Institute National De Santé Publique du Québec;2009.
17. Melegaro *et al.* *Vaccine* 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14.
18. DeWals P, Erickson L, Poirier B, Pepin J, Pichichero ME, How to compare the efficacy of conjugate vaccines to prevent acute otitis media?, *Vaccine* 2009; 27 2877-2883
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; 21:1008-1016.
20. O'Brien MA, Prosser LA, Paradise JL, Ray GT, Kulldorff M, Kurs-Lasky M, Hinrichsen VL, Mehta J, Colborn DK, Lieu TA. New vaccines against otitis media: projected benefits and cost effectiveness. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):1452-63.
21. Boonacker CW, Broos PH, Sanders EA, Schilder AG, Rovers MM. Cost Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccination against Acute Otitis Media in Children: A Review. *Pharmacoeconomics*. 2011 Mar 1;29(3):199-211.
22. Vermer *et al.* *Value in Health A228* 2009.

Komentar Pfizer

Pfizerjevi komentarji na: “Primerjalna študija modelov, uporabljenih v farmakoekonomski analizi pnevmokoknih konjugiranih cepiv v Sloveniji”, 24. januar 2011”

Poročilo Univerze v Ljubljani primerja modele stroškovne učinkovitosti, ki sta jih predložila GlaxoSmithKline in Pfizer za oceno farmakoekonomske pnevmokoknih konjugiranih cepiv (pneumococcal conjugate vaccines - PCV). Vnosi, ki temeljijo na lokalnih epidemioloških in stroškovnih podatkih, so združeni s predpostavkami o učinkovitosti zdravila, da lahko primerjamo tri trenutno razpoložljiva cepiva: 7-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo (PCV7; Prevenar, Pfizer), 10-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo (PHiD-CV; Synflorix, GlaxoSmithKline) in 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo (PCV13; Prevenar 13, Pfizer). Izračuni v modelu so natančno opisani in predpostavke, ki se nanašajo na različne scenarije, so jasno navedene. Oba modela imata podoben pristop k simulaciji stroškov in zdravstvenih izidov in na splošno oba modela delujeta podobno ob uporabi različnih vnosov.

Čeprav se izračuni v modelu zdijo grobi, se nikakor ne strinjamo z nekaterimi predpostavkami o učinkovitosti zdravila, ki so bile navedene v analizi izhodiščnega primera. Bolj natančno, predpostavke, ki se nanašajo na PHiD-CV v povezavi z navzkrižno zaščito za nepokrite serotipe pnevmokokov in zaščito pred boleznimi z ne-tipabilnim *Haemophilus influenza* (NTHi), so s stališča kritičnega pregleda podpornih dokazov neumestne. Poleg tega predpostavke o kolektivni imunosti podcenjujejo možen vpliv cepiv na javno zdravje in so uporabljene v taki obliki, da je izničena prednost dodatne pokritosti serotipov za PCV13.

V naslednjem dokumentu posebej izpostavljam tiste predpostavke, s katerimi se ne strinjamo, kritiziramo dokaze, ki tvorijo osnovo za te predpostavke in predlagamo alternativno predpostavko, ki ustreza našemu razumevanju dokazov. Na koncu dokumenta opisujemo vpliv teh predpostavk na rezultate in navajamo nekaj komentarjev na nejasnosti, ki ostajajo.

Odsek 1: Kar se tiče predpostavk

1) Zmanjšanje AOM, povzročenih z NTHi, z uporabo PHiD-CV (strani 67-71).

- a. **Predpostavka izhodiščnega primera:** Učinkovitost za PHiD-CV proti AOM vključuje 35,3 % zmanjšanje primerov, povzročenih z NTHi.
- b. **Šibkost te predpostavke:** Ni dokazov, ki bi potrdili učinkovitost PHiD-CV za NTHi. Podatki, iz katerih je izpeljana ta predpostavka, so raziskovalni in se jih ne da posplošiti iz naslednjih razlogov:
 - i. **Različno cepivo:** Cepivi POET in PHiD-CV nista enaka. V primerjavi s PHiD-CV ima cepivo POET konjugirane 3 serotipe več na protein D, ki je domnevno tista komponenta cepiv, ki naj bi ščitila pred NTHi. EPAR navaja, da je imunski odziv proti NTHi manjši pri PHiD-CV kot pri cepivu POET.¹ O podobnih ugotovitvah o nižjih koncentracijah protiteles NTHi za PHiD-CV so poročali v razpravi nedavne študije nazofaringealnega (NP) prenosa.⁵ Zato ni moč predpostavljati, da bo PHiD-CV dal enake rezultate za NTHi kot cepivo POET.

- ii. **Raziskovalna analiza:** Opazovani učinek pri POET izhaja iz raziskovalne analize sekundarnega končnega stanja preskušanja POET. Ta vnaprej navedena sekundarna analiza NTHi ni bila statistično značilna [31,1 % (-3,7 do 54,2)]. Vrednost 35,3 % izhaja iz ene od številnih raziskovalnih analiz in je bila mejno signifikantna ($P=0,041$).²
 - iii. **Populacija, ki je ni moč posplošiti:** Populacija POET ni reprezentativna za tipično populacijo AOM. V študijo so bili vključeni primeri, ki so bili napoteni na pregled k ORL specialistu, kar se je odražalo z relativno nizko incidenco. To daje pristranski pomen študije s populacijo z resnejšimi ali recidivnimi primeri AOM, ki malo verjetno odražajo povprečen AOM. Kot odgovor na pismo uredniku v zvezi s tem aspektom študije je vodilni avtor navedel: "Naša študija ni bila zasnovana tako, da bi zajela vsako epizodo AOM, ampak samo najbolj 'moteče' primere, ki so bili napoteni na pregled k ORL specialistom."³
 - iv. **Pregled Evropske agencije za zdravila (EMA):** SPC navaja: "Ni dovolj dokazov, ki bi potrdili, da cepivo Synflorix omogoča zaščito proti serotipom pnevmokoka, ki niso zajeti v cepivo, ali proti non-typeable *Haemophilus influenzae*. Cepivo Synflorix ne omogoča zaščite pred drugimi mikroorganizmi."⁴
 - v. **Nejasni dokazi s PHiD-CV:** Nedavno objavljeni podatki so primerjali PHiD-CV s primernimi kontrolami in niso našli nobene povezave med prejemom cepiva in nazofaringealnim (NP) prenosom NTHi.⁵
- c. **Predlagana alternativa:** Za PHiD-CV naj se ne upošteva učinek na NTHi. Na voljo ni nobenih verodostojnih podatkov, ki bi podpirali tako trditev. Če bi analiza občutljivosti upoštevala korist, bi to morala biti le neznatna korist pri skupini resnih primerov (~10 % delež NTHi vseh AOM primerov, na razmerje incidence v POET), kot je to predstavljeno v preiskavi POET.

2) Arbitrarna aplikacija bolezni, ki jo povzročajo nadomestni serotipi, za AOM (strani 67-71).

- a. **Predpostavka izhodiščnega primera:** Izračuni učinkovitosti AOM imajo zaradi bolezni, ki jo povzročajo nadomestni serotipi, negativen vpliv na NTHi v PCV7 in PCV13 (-11,0 %); v bistvu predpostavljajo, da bosta PCV7 in PCV13 zvečala število epizod, povzročenih z NTHi. S cepilnim sevom pnevmokoka povzročene bolezni ni v izhodiščnem primeru. Pri invazivni pnevmokokni bolezni (IPD) se vpliv nadomeščanja serotipa za 19A delno približa v SA2 (stran 78), nikoli pa se ga ne smatra za pljučnico ali AOM; nadomeščanje zaradi drugih pnevmokoknih serotipov ni omenjena.
- b. **Šibkost te predpostavke:** Taka aplikacija NTHi nadomeščanja je arbitrarna in pristranska, saj izolira AOM in NTHi in umetno ustvarja razlikovanje med PHiD-CV in PCV13, ob tem pa prezre enako dinamiko nepokritih pnevmokoknih serotipov, na primer 19A. Nadomeščanje pnevmokokov so opazili pri IPD, pljučnici, vnetju srednjega ušesa in NP prenosu pri nepokritih pnevmokoknih serotipih. Ta izoliran pomislek o bolezni, ki jo povzročajo nadomestni serotipi NTHi za PCV7 in PCV13

temelji na indirektni primerjavi študij FinOM in POET, dveh študijah AOM s precej različno zasnovi, in je zato nedokazen. Nadomeščanje serotipov za nepokrite SP serotipe ima lahko signifikanten vpliv na pnevmokokne bolezni, kot so opazovali po splošni uporabi PCV7, obstajajo pa tudi dokazi, da bo PHiD-CV naletel na bolezen, povzročeno z nadomestnimi serotipi z 19A. Prvič, nedavno objavljeni podatki o nazofaringealnem prenosu, ki uporabljajo PHiD-CV, domnevajo razvoj nadomeščanja NP prenosa pri dojenčkih, ki so prej prejeli PHiD-CV.⁵ Drugič, nedavno poročilo iz Quebeca po enem letu uporabe PHiD-CV je poročalo o primerih bolezni z 19A, kar je privedlo do spremembe v njihovem cepilnem programu, ki tako vključuje PCV13.⁶

- c. **Predlagana alternativa:** Model zaradi negotovosti ne bi smel upoštevati nobene vrste bolezni, ki jo povzročajo nadomestni serotipi. Če bi bila bolezen, ki jo povzročajo nadomestni serotipi, vključena, bi moralo to veljati za vse oblike bolezni, ki jo povzročajo nadomestni serotipi, vključno s pnevmokoknim nadomeščanjem v invazivni bolezni, pljučnici in akutnem vnetju srednjega ušesa.

3) Navzkrižna zaščita za serotipe 6A in 19A (strani 77-78).

- a. **Predpostavka izhodiščnega primera:** Navzkrižna zaščita za serotip 6A velja za PCV7 in PHiD-CV za IPD (stran 77), pljučnico (stran 58) in akutno vnetje srednjega ušesa (stran 121) v izhodiščnem primeru. Navzkrižna zaščita za 19A je upoštevana za PCV7 in PHiD-CV v analizah občutljivosti.

b. **Šibkost te predpostavke:**

- i. **Serotip 6A:** Imunološka navzkrižna reaktivnost za 6A, ki nastane zaradi odgovora na 6B, utegne biti odgovorna za zmanjšanje bolezni zaradi 6A po uvedbi PCV7.⁷ Čeprav PHiD-CV kaže nekaj funkcionalne aktivnosti proti serotipu 6A, pa je ta aktivnost enaka eni tretjini do eni polovici tiste, ki jo sproži PCV7, izmerjeno en mesec po primarni imunizacijski seriji.⁸ Zato obseg navzkrižne zaščite PHiD-CV za serotip 6A ni jasen.
- ii. **Serotip 19A:** Medtem ko je bil serotip 19F v PCV7 navzkrižno reaktiven in je ustvaril IgG odgovor na 19A, podatki kažejo, da se je incidenca serotipa 19A znatno povečala ob splošni uporabi PCV7. Vsekakor je 19A postal vodilni vzrok za post-PCV7 rezidualne primere IPD na tem področju, kar kaže na pomanjkanje navzkrižne zaščite.^{9,10,11,12,13,14} Čeprav PHiD-CV sproži višje titre geometrične sredine za opsonofagocitozo za 19A kot PCV7,⁸ pa so nivoji tako za PHiD-CV in PCV7 nizki v primerjavi z močnim odgovorom pri PCV13, ki neposredno vključuje 19A.^{15,16} Nazadnje, nedavno poročilo iz Quebeca po enem letu uporabe PHiD-CV je poročalo o primerih bolezni zaradi 19A, kar kaže na pomanjkanje zaščite.⁶
- iii. **Mnenje Evropske agencije za zdravila (EMA):** Iz SPC: “Premalo je dokazov, ki bi kazali, da Synflorix zagotavlja zaščito proti serotipom pnevmokoka, ki niso vključeni v cepivo...”⁴

- c. **Predlagana alternativa:** Navzkrižna zaščita je zelo negotova in je ne moremo predpostavljati za katerokoli PCV v izhodiščnem primeru. Navzkrižna zaščita za 6A za PHiD-CV je možna glede na izkušnje s PCV7, vendar jo lahko zaradi pomanjkanja podatkov zgolj upoštevamo v analizah občutljivosti. Navzkrižne zaščite za 19A ni moč upoštevati niti v analizi občutljivosti.

4) Predpostavke o kolektivni imunosti (strani 82-85).

- a. **Predpostavka izhodiščnega primera:** Zaradi negotovosti kolektivna imunost v izhodiščnem primeru ne pride v poštev za PCV. Kadar se uporabi v analizi občutljivosti, se uporabi enako zmanjšanje za vsa cepiva, kar ne zrcali pokrivanja z različnimi serotipi in vpliva, ki ga ima le-ta na bolezen.
- b. **Šibkost te predpostavke:** Obstajajo močni dokazi, ki kažejo na kolektivno imunost po splošni uporabi PCV7. O dokazih o kolektivnem učinku so poročali za IPD za vse pokrite serotipe na številnih trgih po ustanovitvi nacionalnih imunizacijskih programov, vključno s poročili iz Združenih držav¹⁷, Avstralije¹⁸, Norveške¹⁹ in Kanade²⁰. Kolektivna imunost lahko vpliva tudi na hospitalizacije zaradi pljučnice, kot so poročali v ZDA.^{21,22} Kolektivno imunost lahko opazimo tudi pri delno precepljenih populacijah. Dinamični model, kalibriran na podatke iz ZDA, po uvedbi PCV7 kaže, da bi bila kolektivna imunost z delno precepljenostjo populacije linearno povezana z deležom penetracije cepiva.²³ Kolektivna imunost, ki se tiče PHiD-CV, je negotova, če upoštevamo nižjo imunogenost v primerjavi s PCV7⁸ in pomanjkanje dokazov, ki bi kazali vpliv na NP prenos.^{2,5}
- c. **Predlagana alternativa:** Vrednosti kolektivnega učinka v "Herd Effect SA1" predstavljajo jasno in konzervativno predpostavko izhodiščnega primera o kratkotrajnih kolektivnih učinkih za PCV7, vendar pa ne razložijo dodatne pokritosti za serotipe za PHiD-CV in PCV13 in negotovosti okoli vpliva PHiD-CV. Izhodiščni primer mora upoštevati vrednosti kolektivnega učinka, proporcionalno prilagojene na pokritost serotipa, podobno kot je to upoštevano za oceno učinkovitosti pljučnice za različna cepiva, in analize občutljivosti morajo upoštevati odbitek za kolektivne učinke PHiD-CV zaradi negotovih vplivov tega cepiva na NP prenos.

5) Nizka učinkovitost proti invazivni bolezni, pokriti s serotipi (poročilo na straneh 44-51)

- a. **Predpostavka izhodiščnega primera:** V izhodiščnem primeru je učinkovitost IPD proti pokritim serotipom 80 % (58 % - 90 %), kar temelji na Cochranovem kolaboracijskem pregledu, ki navaja, da je treba uporabiti konzervativne podatke, če so parametri negotovi.
- b. **Šibkost te predpostavke:** Cochranov pregled je zbral učinkovitost iz kliničnih preskušanj, ki so vključevale non-CRM197 cepiva^{24,25}, cepilne sheme 3+0^{26,27},

populacije z visokim tveganjem²⁸ in/ali populacije z visoko prevalenco HIV²⁷. Veliko randomizirano klinično preskušanje je pokazalo zelo visoko učinkovitost za PCV7 proti IPD, kar je posledica pokritih serotipov v Združenih državah.²⁹ Poleg preskušanja učinkovitosti so ta visok nivo za serotip specifične učinkovitosti pokazale 'case-control' študije po odobritvi v ZDA³⁰, Kanadi³¹ in Nemčiji³², pa tudi številne ocene učinkovitosti, osnovane na populacijah, po lansiranju na trg.

- c. **Predlagana alternativa:** Učinkovitost PCV v populaciji Slovenije je najbolje predstavljena iz ITT populacije kliničnega preskušanja NCKP, kot 94 % (80 % - 99 %).²⁹ Ta populacija in zdravstvena oskrba se bolj nanašata na razvito državo, ki uporablja standardni režim za NIP.

Odsek 2: Alternativna analiza modela

Zgoraj navedene predpostavke se nanašajo na različne analize občutljivosti (SA) v poročilu, iz katerih lahko sklepamo o vplivu teh predpostavk na primerjavo med PHiD-CV in PCV13. Zaradi poenostavljanja se nanašamo na rezultate Pfizerjevega modela in PHiD-CV proti PCV13 analizi prirastka za vsako od naslednjih postavk:

- **NTHi učinkovitost in nadomeščanje serotipov:** V SA5 učinkovitosti AOM v vseh cepivih velja enak učinek za NTHi, kar nevtralizira vpliv te predpostavke (strani 202-205, tabela 166). Rezultati se spremenijo od izhodiščnega primera (PCV13 zviša stroške za €18.285 proti PHiD-CV), kar kaže, da bi PCV13 prihranil €309.129 v primerjavi s PHiD-CV. Stroški so zelo občutljivi za to predpostavko, na QALYs ni vpliva.
- **Navzkrižna zaščita za 6A:** Navzkrižna zaščita je modificirana v zaporedju analiz občutljivosti, vključno s SA2 in SA4 navzkrižne zaščite za invazivno bolezen (strani 215-218, tabela 184), SA3 za akutno vnetje srednjega ušesa (strani 202-205, tabela 166) in SA3 za pljučnico (strani 193-196, tabela 153). Ko jih seštejemo, imajo tudi te zmeren učinek na poračun stroškov, kar ima za posledico prihranek €37.238 za PCV13 proti PHiD-CV. Prišlo bi tudi do zvečanja izida QALY do 5,729 prihranjenih QALYs.
- **Kolektivna imunost:** Vpliv dodatka kolektivne zaščite je opisan treh analizah občutljivosti (strani 224-227, tabela 197). Vpliv najbolje opazimo, če primerjamo cepljenje z režimom necepljenja, kjer se rezultati spremenijo z milijonov evrov dodatnih stroškov z uporabo PCV na milijone prihranjenih evrov z uporabo PCV. Podobno se zvišajo tudi QALYs od ~40 prihranjenih brez kolektivnih učinkov do ~3000 prihranjenih s kolektivnimi učinki. Žal pa enako velik učinek, z očitno izjemo IPD, velja za vsa tri cepiva, kljub razširjeni pokritosti serotipov za PCV13 in nejasnosti okoli sposobnosti PHiD-CV, da zmanjša NP prenos. Z uporabo rezultatov SA smo z množenjem približno ocenili kolektivne učinke in nato uporabili to prilagojeno vrednost za primerjavo med PHiD-CV proti PCV13. Če predpostavljamo 11 % večje kolektivne učinke za PCV13 (približno proporcionalno razporeditvi serotipov za pljučnico za ST-e 3, 6A, 19A), bi pričakovali, da bo PCV13 prihranil €610.036 in zvišal QALYs za 340,56 proti PHiD-CV.

- **Učinkovitost proti IPD:** Povečevanje učinkovitosti vseh PCV proti pokritim serotipom so preiskovali v analizi občutljivosti, vendar je imela malo vpliva na rezultate (strani 184-187, tabela 140). Pri 90 % učinkovitosti PCV13 proti PHiD-CV se zviša strošek za €15.908 in zviša QALYs za 5,522. ICER je €2.881 / prihranjen QALY.
- **Povzetek zgornjih predpostavk:** Če te predpostavke združimo, tvorijo sprejemljiv izhodiščni primer za primerjavo PCV13 proti PHiD-CV. Če uporabimo podatke, navedene zgoraj, in izključimo podvojevanje, **bi ocenjena analiza scenarija z uporabo teh parametrov modela pokazala prihranek stroškov €96.939 in 341,50 prihranjenih QALYs za PCV13 proti PHiD-CV.**

Odsek 3: Preostale nejasnosti in komentar

V modelu, ki ga je treba preučiti, je nekaj nejasnosti, ki jih ni moč zlahka kvantificirati ali nasloviti. Prvič, medtem ko je osnova za PCV13 enaka tehnologija konjugacije kot za PCV7, pa je za PHiD-CV uporabljena drugačna tehnologija prenašalca z nejasno koristjo. Objavljena so bila številna poročila, ki podpirajo uspešnost in učinkovitost PCV7, za PHiD-CV pa ni poročil o učinkovitosti. Drugič, imunogenost PHiD-CV v primerjavi s PCV7 po številnih meritvah nakazuje slabši imunski odgovor en mesec po primarni seriji imunizacije.⁸ Posledice tega niso znane, vendar pa ni moč predpostavljati, da bo učinkovitost po spremenjeni imunogenosti enakovredna. Tretjič, pomen bolezni, ki jo povzročajo nadomestni serotipi, ni odražen v modelu, razen arbitrarne aplikacije nadomeščanja NTHi pri AOM za PCV7 in PCV13. Vpliva nadomeščanja serotipov z nobenim od cepiv ni mogoče predvideti, vendar pa so večkrat opazovali signifikantno bolezen, povzročeno z nadomestnim serotipom 19A, kar je verjetno posledica splošne uporabe PHiD-CV. Za razliko od NTHi, kjer je vpliv večinoma omejen na vnetje srednjega ušesa, so serotipi 3, 6A in 19A pomemben vzrok za nastanek invazivne bolezni in pljučnice in torej pomembno prispevajo k umrljivosti dojenčkov. Nazadnje obstaja malo dokazov, da PHiD-CV zmanjša NP prenos, kar zmanjša verjetnost, da bo kolektivna zaščita izražena v enaki meri kot pri PCV7.^{2,5}

Zdi se, da imajo avtorji tega poročila neenoten pristop k znanstveni oceni. Začnejo s pristopom do IPD in pljučnice, ki odraža neodvisnost in uporablja principe medicine, podprte z dokazi, in uporabljajo dokaze iz Cochranovih pregledov za podporo modelu. Na eni točki, kjer zagovarjajo uporabo Cochrane kot merilo za učinkovitost IPD, avtorji navajajo: "Tak pristop daje konzervativno oceno učinkovitosti IPD za PHiD-CV in PCV-13, kar lahko smatramo kot standarden pristop k farmakoeekonomskim študijam, kadar so podatki negotovi." Pristop k AOM se nato obrne od te filozofije z njihovim pristopom k PHiD-CV in NTHi, kjer avtorji kot dokaze sprejmejo podatke POET – ekstrapolacije iz raziskovalne analize enojnega preskušanja različnega cepiva v omejeni populaciji. Če se zavzame pristop, podkrepjen z dokazi, morajo biti standardi za sprejemljive dokaze enakovredni ves čas. Za PHiD-CV enostavno nikoli ni bil dokazan vpliv na NTHi pri AOM, dokazi iz cepiva POET so šibki in raziskovalni in edini dokaz, ki ga imamo s PHiD-CV, nakazuje, da ni vpliva na NP prenos NTHi pri s PHiD-CV cepljenih otrocih v primerjavi z ustreznimi kontrolami.⁵

Interpretacija rezultatov te analize ustvarja zanimivo dilemo, če se sklicujemo na tradicionalno stroškovno učinkovitostno pravilo odločanja o naraščanju stroškov na prihranjen QALY. Koristi

učinkovitosti v razmerju stroški/učinkovitost, merjeni bodisi v letih življenja bodisi v letih življenja, popravljenih za kvaliteto življenja, v izhodiščnem primeru in vseh analizah občutljivosti dajejo prednost PCV13 pred PCV10. To je logično, saj se pričakuje, da direktna pokritost pnevmokoknih serotipov 3, 6A in 19A zmanjša invazivno pnevmokokno bolezen in pljučnico – resni bolezni, ki povzročata smrtnost pri dojenčkih in otrocih. Nasprotno pa na stroške v razmerju stroški/učinkovitost močno vplivajo predpostavke v povezavi z vplivom PHiD-CV na NTHi AOM in navzkrižno zaščito; kar je oboje zelo nezanesljivo, če ne celo neverjetno. Vpliv predpostavke NTHi je velik – v analizi občutljivosti izključitev učinka NTHi AOM prispeva k razliki stroškov za €327.414 med PCV13 in PHiD-CV. To ustvari situacijo, kjer so stroški zelo nejasni, spremenljivi in občutljivi za predpostavke, medtem ko koristi prikazujejo dosledne prednosti za PCV13. Poleg tega analiza v bistvu zamenja primere AOM, ki so tipično blagi in se ne končajo s smrtjo, s primeri meningitisa, invazivnih infekcij in hospitaliziranih pljučnic. Ti dogodki dejansko ne morejo biti enakovredni. Veliko neposrednih, posrednih in poglobljenih stroškov, ki jih nosita družina in družba v povezavi s smrtjo dojenčka, je težko izmeriti in niso vključeni v analizo. Zato razmerje stroški-učinkovitost ne sme biti edini odločujoč dejavnik, ko primerjamo ta cepiva PCV.

To poročilo na splošno podpira uporabo modelov stroškovne učinkovitosti za razumevanje in oceno PCV. Vendar pa tudi poudarja občutljivost takih analiz na nekaj predpostavk modela. Zdi se, da izbira predpostavk modela za izhodiščni primer te analize dosledno minimalizira razlikovanje med PHiD-CV in PCV13 in zdi se, da se ne drži doslednega pristopa k znanstveni oceni. Če upoštevamo več predpostavk, temelječih na dokazih, so ekonomske in javno-zdravstvene koristi PCV13 precejšnje.

Reference

- ¹ EMA. Synflorix: European Public Assessment Report (EPAR); 2009.
- ² 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;367:740-8.
- ³ Prymula R, Schuerman L. Pneumococcal vaccination for acute otitis media - Authors' reply. *Lancet* 2006;367:1898.
- ⁴ EMA. Synflorix: Summary of Product Characteristics; 2009.
- ⁵ Prymula R, Hanovcova I, Splino M, et al. Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. *Vaccine*. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print].
- ⁶ Le Vaccin Pédiatrique Pevnar-13 Contre Le Pneumocoque Est Ajouté Au Programme Québécois De Vaccination. 2010. (Accessed December 15, 2010, at <http://communiqués.gouv.qc.ca/gouvqc/communiqués/GPOF/Decembre2010/10/c4447.html>.)
- ⁷ Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of Pneumococcal Disease Due to Non-Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Serotypes in the United States during the Era of Widespread PCV7 Vaccination, 1998-2004. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(9):1346-1354.
- ⁸ Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Compared to the Licensed 7vCRM Vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(4):S66-S76
- ⁹ Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(1):32-41.
- ¹⁰ Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(12):1569-1576.
- ¹¹ Ardanuy C, Rolo D, Fenoll A, et al. Emergence of a multidrug-resistant clone (ST320) among invasive serotype 19A pneumococci in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;64(3):507-510.
- ¹² Giele CM, Anthony KD, Lehmann D, Van Buynder PG. Invasive pneumococcal disease in Western Australia: emergence of serotype 19A. *Medical Journal of Australia*. 2009;190(3):166.
- ¹³ Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(2):205-212.
- ¹⁴ Mahjoub-Messai F, Doit C, Koeck J-L, et al. Population snapshot of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates before and after introduction of seven-valent pneumococcal Vaccination for French children. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009;47(3):837-840.
- ¹⁵ Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*;28(25):4192-203.
- ¹⁶ Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers. *Pediatrics* September 1, 2010;126(3):e493-505.
- ¹⁷ Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*;201:32-41.
- ¹⁸ Roche PW, Krause V, Cook H, et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun Dis Intell* 2008;32:18-30.
- ¹⁹ Vestheim DF, Hoiby EA, Bergsaker MR, Ronning K, Aaberge IS, Caugant DA. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine*;28:2214-21.
- ²⁰ Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 2009;49:205-12.
- ²¹ Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179-86.

-
- ²² Simonsen, L., R. J. Taylor, Y. Young-Xu, et al. 2011. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *mBio* 2(1):e00309-10. doi:10.1128/mBio.00309-10.
- ²³ Snedecor SJ, Strutton DR, Ciuryla V, Schwartz EJ, Botteman MF. Transmission-dynamic model to capture the indirect effects of infant vaccination with Prevnar (7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7)) in older populations. *Vaccine* 2009;27:4694-703.
- ²⁴ Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003;37:1155-64.
- ²⁵ Lucero MG, Nohynek H, Williams G, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:455-62.
- ²⁶ Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1139-46.
- ²⁷ Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341-8.
- ²⁸ O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003;362:355-61.
- ²⁹ Black S, Shinefield H, Fireman B, 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;19:187-95.
- ³⁰ Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368:1495-502.
- ³¹ Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine Using a 2+1 Infant Schedule in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2010.
- ³² Ruckinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R. Efficacy of 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Germany: An analysis using the indirect cohort method. *Vaccine* 2010;28:5012-6.

FEKO MODELI PNEVMOKOK 2010 ~ Dodata analiza za IVZ

Ljubljana, 12.9.2011

Ozadje:

Na sestanku Posvetovalne skupine za cepljenje dne 8.9.2011, na katero smo bili povabljeni tudi raziskovalci Fakultete za farmacijo, smo se dogovorili, da izvedemo analizo stroškovne učinkovitosti za dodatni scenarij.

Namen:

Opredelitev najvišje cene cepivo pod katero je cepivo še stroškovno učinkovito (mejni ICER: 30.000 EUR/QALYG) v primerjavi s strategijo brez cepljenja.

Scenarij:

- Shema cepljenja: 2+1, predpostavljena je enaka učinkovitost kot je bila opredeljena za shemo 3+1
- Precepljenost: 50%
- Brez posredne zaščite
- Vsi ostali parametri enaki kot v osnovni analizi

Rezultati za GSK model:

Strategija, ki je bila primerjana s strategijo brez cepljenja	Najvišja cena cepiva, da je cepljenje še stroškovno učinkovito (EUR)
PCV-7	35,65
PHiD-CV	44,53
PCV-13	46,49

Rezultati za Pfizer model:

Strategija, ki je bila primerjana s strategijo brez cepljenja	Najvišja cena cepiva, da je cepljenje še stroškovno učinkovito (EUR)
PCV-7	39,45
PHiD-CV	48,89
PCV-13	51,23



doc. dr. Mitja Kos, mag. farm.

vodja raziskave FEKO MODELI PNEVMOKOK 2010

Raziskovalna skupina: asist. Andreja Devetak, mag. farm., asist. Andrej Janžič, mag. farm., asist. dr. Igor Locatelli, mag. farm in asist. doc. dr. Mitja Kos, mag. farm.