

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Pneumokokkinfektsiooni- vastase vaktsineerimise kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH19

Tartu 2015

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Pneumokokkinfektsiooni- vastase vaktsineerimise kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH19

Tartu 2015

Käesoleva raporti on koostanud:

Eva Juus, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Andra Männisalu, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Marje Oona, Tartu Ülikooli peremeditsiini dotsent

Eda Tamm, Tartu Ülikooli Kliinikum, vanemarst-õppejõud

Rainer Reile, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi projektijuht

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Juus E, Männisalu A, Oona M, Tamm E, Reile R. Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-0920-6 (trükis)

ISBN 978-9985-4-0921-3 (pdf)

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel. Aastatel 2015–2016 toetas tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist Sotsiaalministeerium.



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	4
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused.....	7
2. Metoodika.....	8
3. Pneumokokkinfektsioon.....	13
3.1. Haigustekitaja	13
3.2. Epidemioloogia ja haiguskoormus	14
3.3. Ravi ja ennetamine	16
4. Pneumokokivaktsiinid.....	18
4.1. Pneumokokivaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades.....	20
4.2. Serotüüpide asendumisfenomen	21
5. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus	23
5.1. Vaktsiinide immunogeensus	23
5.2. Kliiniline efektiivsus	23
5.3. Ohutus.....	31
5.4. Kokkuvõte pneumokokivaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest	33
6. Vaktsineerimise kulutõhusus	35
6.1. Vaktsineerimise kulutõhusus võrreldes mittevaktsineerimisega.....	35
6.2. Vaktsiinide võrdlev kulutõhusus	37
6.3. Süstemaatiline kirjanduse ülevaade	39
6.4. Kokkuvõte kulutõhususest.....	39
7. Kulutõhususe arvutamise metoodika	41
7.1. Mudeli kirjeldus.....	41
7.2. Mudeli sisendid.....	42
7.3. Olulisemad muutused sisendandmetes võrreldes 2011. aastaga	49
8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused.....	50
8.1. Baasstsenaarium	50
8.2. Tundlikkuse analüüs.....	52
8.3. Kokkuvõte tulemustest	57
9. Eelarve mõju analüüs	59
9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid.....	59
9.2. Vaktsineerimisprogrammi kulu.....	60
9.3. Pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste ravikulu.....	60
9.4. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte	61
10. Järeldused	63
Kirjandus.....	65
Lisa 1. Lähteülesanne	72
Lisa 2. Kirjanduse otsingu metoodika	75
Lisa 3. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge pro 2015)	76
Lisa 4. Markovi mudelis kasutatud sisendid	77
Lisa 5. Haigestumise ja suremise tõenäosused ning ravikulud ja kulud haigushüvitistele üldimmuunsusfooni arvestamisel mudelis.....	83
Summary.....	85

Lühendid ja mõisted

- DALY** – ingl *disability adjusted life year*; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii tervisepuude kui ka enneaegse surma tõttu kaotatud eluaastad (YLL + YLD)
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- PCV** – ingl *pneumococcal conjugate vaccine*; pneumokoki konjugeeritud vaktsiin
- PCV7** – 7-valentne pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin, mis sisaldab serotüüpide 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F antigeene
- PCV10** – 10-valentne pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin, mis sisaldab serotüüpide 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F antigeene
- PCV13** – 13-valentne pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin, mis sisaldab serotüüpide 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F ja 19A antigeene
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogatud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
- TTH** – tervisetehnoloogiate hindamine (ingl *health technology assessment*, HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamisega seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks

- Lisandunud eluaasta** – ingl *life year gained*, LYG; *life year saved*, LYS; mingi sekkumise tulemusena ära hoitud suremuse arvelt võidetud eluaastate arv võrreldes alternatiivse sekkumisega [(oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga A) miinus (oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga B)]
- Pneumokokkide kandlus ninaneelus ehk pneumokokiline nasofarüngeaalne kolonisatsioon** – nähtus, kus pneumokokid esinevad lühema või pikema aja jooksul haigusnähtusid esile kutsumata terve inimese ninaneelu limaskestal
- Serotüüpide asendumisfenomen** – ingl *serotype replacement*; olukord, kus vaktsineerimisega väheneb oluliselt vaktsiiniga kaetavate bakteritüvede põhjustatud haigestumine, kuid kasvab vaktsiiniga mittekaetud bakteritüvede põhjustatud haigestumine
- Üldimmuunsusfohn** – ingl *herd effect*; olukord, kus ühe grupi (nt laste) vaktsineerimisel kahaneb vähenenud nakatumisohu tõttu haigestumus ka mittevaktsineeritute (nt täiskasvanute) seas

Kokkuvõte

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on üks peamisi bakteriaalse infektsiooni tekitajaid nii täiskasvanu- kui ka lapseas. Pneumokokk põhjustab nii invasiivseid kui ka mitteinvasiivseid infektsioone. Mitteinvasiivne infektsioon piirdub limaskestade haaratusega ning selle kõige sagedasemateks haigusteks on otitiit ehk keskkõrvapõletik, pneumoonia ehk kopsupõletik ja sinusiit ehk põskkoopapõletik. Limaskesta barjääri ületamisel võib välja kujuneda invasiivne pneumokokkinfektsioon, mille kõige sagedasemateks kliinilisteks avaldusteks on baktereemia ja baktereemiaga kulgev pneumoonia, harvem meningiit ja sepsis. Haigestumus invasiivsesse infektsiooni on kõige sagedasem alla 2-aastaste ja vanemate kui 65-aastaste vanuserühmas ja riskirühmades, kuhu kuuluvad krooniliste haiguste, immuundefitsiitsuse ja aspleeniaga patsiendid, HIV-positiivsed ja sisekõrva implantaadiga inimesed. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) hinnangul sureb maailmas pneumokokkinfektsiooni tõttu aastas rohkem kui 1,6 miljonit inimest, kellest ligi pooled on alla 5-aastased lapsed [1]. Pneumokokkinfektsiooni loetakse peamiseks vaktsineerimisega ennetatavaks surmapõhjuseks alla 5-aastaste laste seas [2].

Pneumokokkinfektsiooni valikravimiks on traditsiooniliselt olnud penitsilliin. Viimase kolmekümne aasta jooksul on paljudes riikides pneumokokkid muutunud penitsilliiniresistentseteks ning on suurenenud ka resistentsus tsefalosporiinide suhtes, mis raskendab oluliselt invasiivse infektsiooni ravi [3]. Eelnevalt väljatoodud põhjuste tõttu on pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiinid (PCV, ingl *pneumococcal conjugate vaccine*) lisatud immuniseerimiskavasse enam kui 100 riigis.

Raporti eesmärk on hinnata vaktsiinide Synflorix (PCV10, GlaxoSmithKline Biologicals) ja Prevenar 13 (PCV13, Pfizer Limited) kulutõhusust ja vaktsiinide immuniseerimiskavasse lisamisega kaasnevat eelarvemõju Eestis.

10-valentse vaktsiini PCV10 ja 13-valentse vaktsiini PCV13 immunogeensus (katuvate serotüüpide osas) ja ohutusprofiil on samaväärne vanema, 7-valentse vaktsiiniga; otseseid PCV10 ja PCV13 võrdlusuuringuid teadaolevalt avaldatud ei ole. Mõlemad vaktsiinid on efektiivsed vaktsiiniga kaetud serotüüpide põhjustatud invasiivsete ja mitteinvasiivsete pneumokokkinfektsioonide ennetamisel. Samuti vähendab vaktsineerimine pneumokokkide kandlust ninaneelus. Rahvastikupõhised vaatlusuuringud on kinnitanud pneumokokkinfektsioonide vähenemist vaktsineeritudel. PCV10 võib tagada ristkaitse serotüüpide 6A ja 19A ning PCV13

serotüüp 6C vastu. Uuringute tulemused on serotüüpide asendumisfenomeni ja üldimmuunsusfooni tekkimise kohta vastuolulised. Asendumisfenomeni teke võib vaktsiinide tegelikule tõhususele olulist mõju avaldada.

Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusust on perioodil 2011–2015 hinnatud 16 uuringus, kus võrreldi PCV10-ga või PCV13-ga vaktsineerimise kulutõhusust mittevaktsineerimisega (6 uuringut), PCV10-ga ja PCV13-ga vaktsineerimise kulutõhusust omavahel (9 uuringut). Samuti on avaldatud üks süstemaatiline ülevaade pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhususe uuringute kohta. Vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr (ICER) oli uuringutes mõjutatud eelkõige vaktsiinide efektiivsusest ja hinnast ning üldimmuunsusfooni ja serotüüpide asendumisfenomeni arvestamisest mudelis. Ühes uuringus, kus kajastati PCV13-ga vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes mittevaktsineerimisega, ja 3 uuringus, kus kajastati PCV13-ga vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes PCV10-ga vaktsineerimisega, hinnati PCV13-ga vaktsineerimist kulutõhusaks. 5 uuringus, kus kajastati PCV10-ga vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes PCV13-ga vaktsineerimisega, hinnati PCV10-ga vaktsineerimist kulutõhusaks.

Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks Eestis koostati Markovi kohordimudel. Mudeli baasstsenaariumis hinnati vastsündinute kohordi (13 500 last) vaktsineerimise tervisetulemeid ja kulu võrrelduna praeguse olukorraga, modelleerides pneumokokist põhjustatud haigusjuhtude, tüsistuste ja surmajuhtude koguarvu, kulusid ning elukvaliteedi muutust 5 aasta perspektiivis (77 aasta perspektiivis hinnati tüsistustega kaasnevaid kulusid ja elukvaliteedi muutust).

Pneumokokkinfektsioonivastane vaktsineerimine vaktsiiniga PCV10 või PCV13 võimaldaks vältida alla 5 aasta vanuste laste seas ligikaudu 60% pneumokokist põhjustatud meningiidi ja baktereemia juhtudest. Vaktsineerimisega välditaks ka nendest haigustest põhjustatud surmajuhtusid ning meningiidist põhjustatud tüsistusi. Statsionaarset ravi vajava pneumoonia ja otiidi juhtusid oleks võimalik vähendada vastavalt 27% ja 12% ning ambulatoorset ravi vajava otiidi ja pneumoonia juhtusid 6% võrra. PCV13 kasutamine võimaldaks haigusjuhtusid suurema efektiivsuse tõttu mõnevõrra rohkem ära hoida kui PCV10 kasutamine. Haigusjuhtude ärahoidmisega võidetakse vaktsiini PCV10 kasutamisega 32 kvaliteetset eluaastat (QALYt) ja PCV13 kasutamisega 34 kvaliteetset eluaastat võrreldes mittevaktsineerimisega.

Baasstsenaariumi järgi kujuneb lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks PCV10 kasutamisel 51 722 eurot ja PCV13 kasutamisel 61 515 eurot. Tundlikkuse analüü-

sis jääb täiendkulu tõhususe määr PCV10 kasutamisel vahemikku 9088 – 68 017 eurot ja PCV13 kasutamisel 11 182 – 80 506 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Täiendkulu tõhususe määra mõjutavad eelkõige üldimmuunsusfooni arvestamine mudelis, vaktsiinide väiksem efektiivsus ja madalam hind võrreldes baasstsenaariumis eeldatuga.

Eelarve mõju analüüsis hinnati väikelaste pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise immuniseerimiskavasse lisamise mõju riigieelarvele. Vaktsineerimise prognoositav maksumus aastas on PCV10-ga vaktsineerimisel 1 808 325 eurot ja PCV13-ga vaktsineerimisel 2 231 550 eurot. Riiklik pneumokokkinfektsioonivastane vaktsineerimine vähendaks ravikuluid, kuid oodatav kokkuhoid ravikuludes on oluliselt väiksem vaktsineerimisprogrammi maksumusest.

Kokkuvõttes saab teaduskirjanduse ja koostatud analüüside alusel kinnitada, et erinevused vaktsiinide PCV10 ja PCV13 efektiivsuse, kulutõhususe ja eelarvemõjude hinnangutes ei ole sedavõrd olulised, et nende alusel ühte vaktsiini teisele eelistada.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on ülemiste hingamisteede normaalfloorasse kuuluv bakter, mis põhjustab invasiivseid (meningiit, baktereemia, baktereemiaga kulgev pneumoonia, sepsis) ja mitteinvasiivseid (otiit, pneumoonia, sinusiit) haiguseid. Pneumokokkinfektsiooni haigestuvad sagedamini nõrgenenud immuunsusega, alla 2-aastased lapsed ja üle 65-aastased täiskasvanud.

Tartu Ülikooli tervishoiu instituut koostas 2011. aastal Sotsiaalministeeriumi tellimisel analüüsi pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhususe kohta Eestis [4]. Eesti Infektsioonhaiguste Selts ja Eesti Lastearstide Selts esitasid 2015. aastal taotluse analüüsi uuendamiseks, kuna oli lisandunud uusi olulisi teaduslikke andmeid. Uuendatud teaduskirjanduse ülevaatele tuginedes on raporti eesmärk hinnata pneumokoki konjugeeritud vaktsiinide PCV10 ja PCV13 kulutõhusust vastsündinute vaktsineerimisel võrreldes mittevaktsineerimisega Eestis.

Raportis otsitakse vastuseid järgmistele uurimisküsimustele:

1. Milline on pneumokokivaktsiinide kliiniline efektiivsus ja ohutus?
2. Milline on pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusus teaduskirjanduse põhjal?
3. Milline on pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusus võrreldes mittevaktsineerimisega Eestis?
4. Milline on vaktsineerimise eelarvemõju?

Raporti esimeses pooles antakse ülevaade pneumokokkinfektsioonidest, nende epidemioloogiast ja haiguskoormusest ning pneumokokivaktsiinidest. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjandusele tuginedes pneumokoki konjugeeritud vaktsiinide PCV10 ja PCV13 kliinilist efektiivsust ja ohutust. Raporti teises pooles antakse ülevaade vaktsiinide PCV10 ja PCV13 kulutõhusust kirjeldavatest uuringutest. Seejärel kirjeldatakse pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhususe mudeli struktuuri ja sisendandmeid ning esitatakse kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsi tulemused.

2. Metoodika

Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määramine. Teema avamiseks kirjeldatakse esmalt haigustekitajat, haigestumisnäitajaid, haiguste ravi ja ennetamise võimalusi. Seejärel antakse ülevaade kasutusel olevate pneumokokivaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest ning vaktsiinide kasutamisest maailma riikides.

Kulutõhususe hindamine algab kirjanduse ülevaatest, mis võtab kokku mujal maailmas läbiviidud kulutõhususe uuringute tulemused. Viimases kahes peatükis on esitatud Eesti andmetel põhinev pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhususe arvutamise metoodika kirjeldus ja analüüsi tulemused.

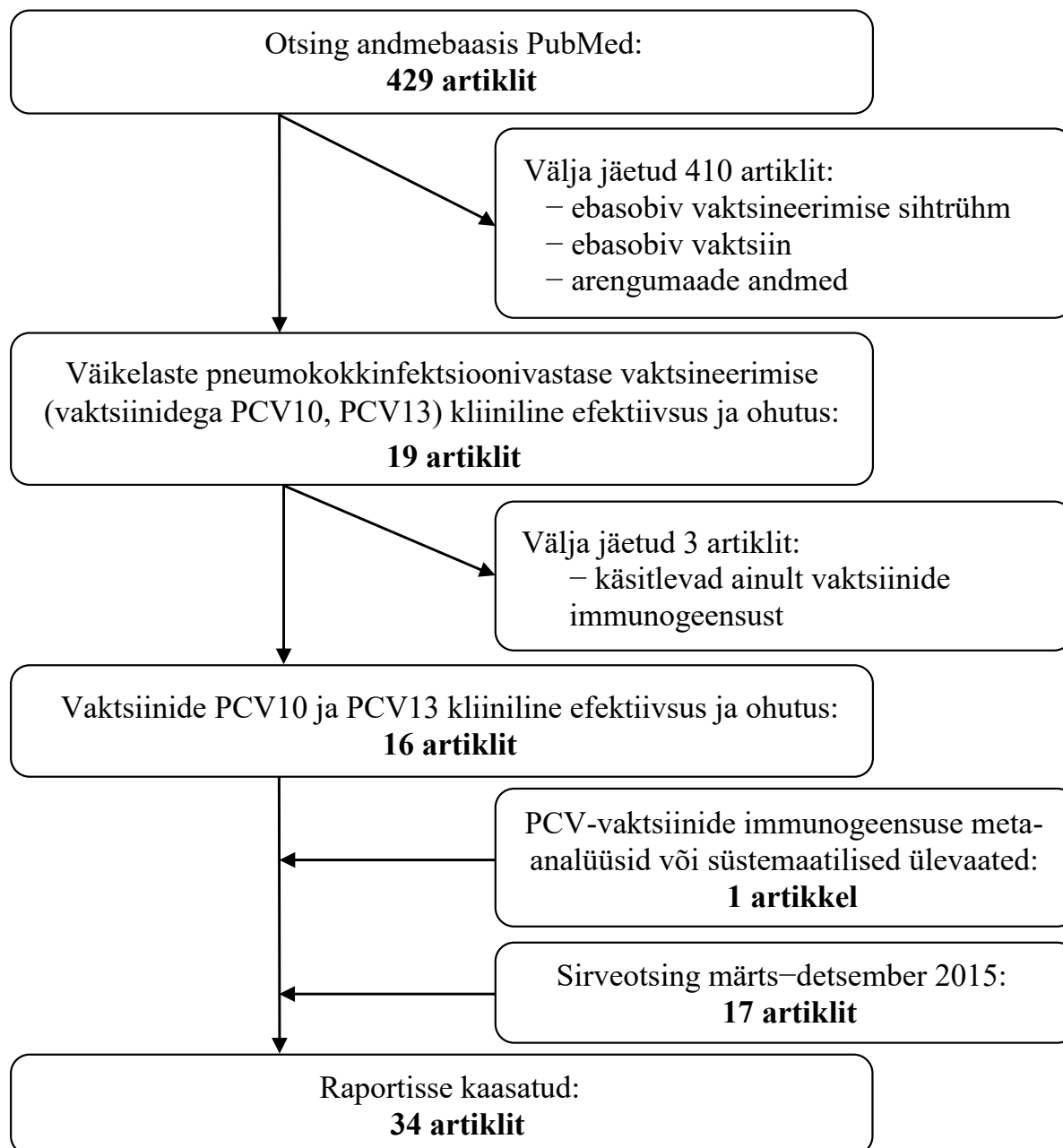
Efektiivsuse ja ohutuse uuringute otsingumetoodika

Pneumokokivaktsiinide kliinilist efektiivsust ja ohutust käsitlevatest uuringutest ülevaate koostamiseks viidi läbi otsing andmebaasis PubMed 2015. aasta märtsis, kordusotsinguga detsembris 2015. Otsingul kasutatud päring on esitatud lisas 2.

Artiklite valimisel lähtuti järgmistest kriteeriumitest:

- artiklid on inglise- või prantsuskeelsed;
- uuringud on meta-analüüsid, süstemaatilised ülevaated või originaaluuringud;
- uuringud hindavad vaktsiinide PCV10 ja/või PCV13 kliinilist efektiivsust ja/või ohutust;
- uuritavaks sihtrühmaks on kuni 5-aastased lapsed.

Kirjanduse valimisel oli lisakriteeriumiks, et artiklites kirjeldatud uuringud oleksid läbiviidud Eestile sarnases sotsiaalmajanduslikus keskkonnas. Selleks kaasati kirjanduse ülevaatesse uuringud, mis olid läbiviidud arengutaseme poolest Eestiga sarnastes riikides (2013. aasta põhjal väga kõrge inimarengu indeksiga riigid [5]). Kokku leiti 429 vastet. Pealkirjade põhjal valitud 19 artiklist kaasati sisukokkuvõtete alusel raportisse 16 uuringut (vt joonis 1): 2 meta-analüüsi, 9 randomiseeritud kontrollitud uuringut ja 5 originaaluuringut.



Joonis 1. Pneumokokivaktsiinide efektiivsust ja ohutust käsitlevate uuringute selekteerimine PubMedi andmebaasist

Täiendavad otsingud pneumokokivaktsiinide immunogeensuse kohta (valiku kriteeriumid samad, mis efektiivsuse ja ohutuse päringul, piiratuna meta-analüüside ja/või süstemaatiliste ülevaadetega) andsid ühe vaste. Sirveotsingutega leiti 2015. aasta märtsist detsembrini veel 17 allikat (15 jälgimisuuringut, 1 randomiseeritud kontrollitud uuring ja 1 TTH raport).

Pneumokokivaktsiinide kliinilise efektiivsuse, ohutuse ja immunogeensuse kirjanduse ülevaade põhineb kokku 34 allikal, mis otsinguga leiti.

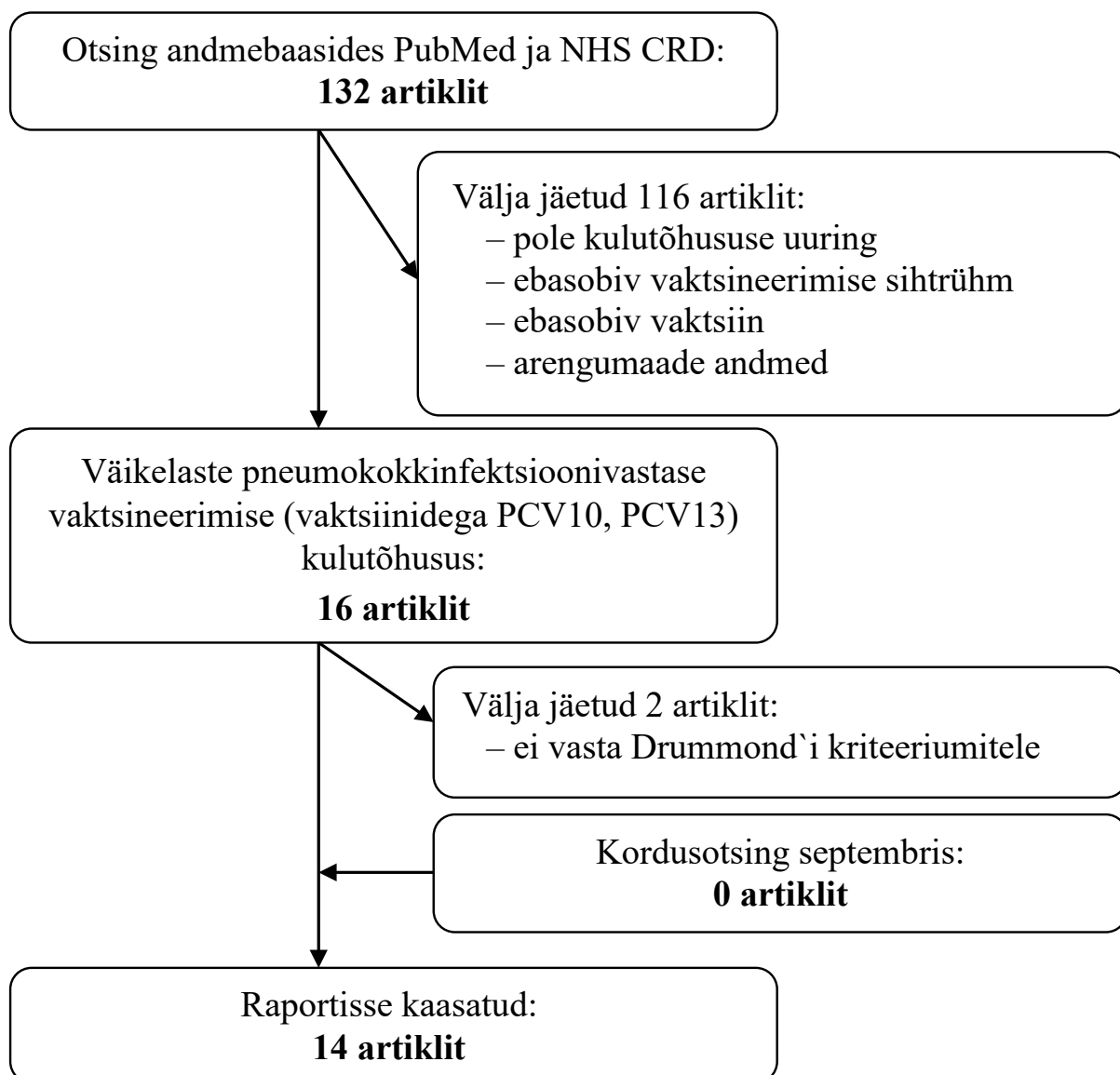
Kulutõhususe uuringute otsingumetoodika

Kulutõhususe uuringute otsing andmebaasis PubMed (vt lisa 2) viidi läbi 2015. aasta märtsis, samade kriteeriumitega kordusotsing tehti septembris 2015. Otsingu tulemusel leiti 132 ingliskeelset allikat, millest lühikokkuvõtte alusel kaasati 14 allikat. Nendes võrreldi PCV10-ga ja PCV13-ga vaktsineerimise kulutõhusust omavahel ja vaktsineerimist mittevaktsineerimisega. Lisaks leiti üks vaktsineerimise kulutõhusust käsitlev allikas sirveotsingu abil. Üks PCV10-ga ja PCV13-ga vaktsineerimise kulutõhusust mittevaktsineerimisega võrdlev artikkel oli kaasatud ka varasemasse raportisse [4].

Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid Suurbritannia riikliku tervishoiuteenistuse NHSi *Centre for Reviews and Disseminations* (NHS CRD) raportite andmebaasist. Päringuvälju piiramata otsiti andmebaasist vasteid märksõnaga „*pneumococcal*“, publikatsiooni liigiks määrati „*HTA Published*“. TTH raportite andmebaasi otsing andis kokku 20 vastet. Vaid ühes leitud ingliskeelses raportis hinnati PCV10-ga ja PCV13-ga vaktsineerimise kulutõhusust, kuid selle raporti täistekstiga tutvudes selgus, et neid vaktsiine võrreldi PCV7-ga.

Täistekstide läbivaatusel hinnati uuringuid Drummond'i kriteeriumite [6] alusel:

1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud.
2. Võrreldavad alternatiivsed interventsioonid on selgelt välja toodud.
3. Erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus on kirjeldatud.
4. Kõikide alternatiivide kulud ja väljundid on identifitseeritud.
5. Kulusid ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes.
6. Kulud ja väljundid on hinnatud usaldusväärsetl.
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist.
8. On leitud täiendkulu tõhususe määr.
9. On tehtud tundlikkuse analüüs.
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.



Joonis 2. Kulutõhususe ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine

Teaduskirjanduse otsingul leiti 1 süstemaatiline kirjanduse ülevaade ja 13 kulutõhususe analüüsi uuringut, mis kirjeldasid pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimise kulutõhusust. 2011. aastal avaldatud raportist leiti lisaks 1 ja sirveotsingu abil samuti 1 kulutõhususe uuring. Kokku 16 uuringust 9-s võrreldi PCV10-ga ja PCV13-ga vaksineerimise kulutõhusust, 6 uuringus võrreldi vaksineerimise kulutõhusust mittevaksineerimisega ja 1 uuringus oli koostatud süstemaatiline kirjanduse ülevaade pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimise kulutõhususest Euroopas. Septembris 2015 tehtud kordusotsing täiendavaid tulemusi ei andnud. Kaasatud artiklite seleksiooni kirjeldab joonis 2.

Kulutõhususe hindamise metoodika kirjeldus

Kulutõhususe modelleerimise lähtekoht on analüüsiks vajalike eelduste, sh vaatlusaluse perspektiivi, kliiniliselt olulise ajahorisondi ning terviseseisundite määratlemine. Mudeli sisenditeks on teaduskirjandusest ja alusandmete (nt raviarved) analüüsist saadud terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused, ning seisunditega kaasneva kulu ja tulu ehk kasulikkuse hinnangud. Majanduslikes analüüsides võib kasulikkus (ingl *utility*) väljenduda nii kvaliteetsetes eluaastates, ärahoitud haigus- ja surmajuhtudes kui ka rahas.

Kulude ja tervisetulemite leidmisel on võimalik võtta aluseks erinevad lähtekohad. Seega on oluline määratleda, kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiutasandit saadud tulemused puudutavad. Siinses analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa, Sotsiaalministeeriumi ja patsiendi perspektiivist. Analüüsis käsitletakse vaid otseseid pneumokokist põhjustatud infektsioonide raviga seotud kulusid ja tervisega seotud elukvaliteeti. Elu pikkust ja kvaliteeti hinnatakse analüüsis kvaliteetsetes eluaastates.

Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusust võrreldakse mittevaktsineerimisega järgmistes aspektides:

- ärahoitud haigusjuhud ja surmad;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

Kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi kohordimudelit. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2015 (TreeAge Software Inc.). Analüüsis kasutatud Markovi mudeli täpne kirjeldus koos sisendandmetega on esitatud peatükis 7.

3. Pneumokokkinfektsioon

3.1. Haigustekitaja

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on bakter, mis on üks peamisi bakteriaalse infektsiooni tekitajaid nii täiskasvanu- kui ka lapseas. Bakteri peamiseks virulentsusfaktoriks on polüsahhariidkihn, mille antigeense koostise järgi eristatakse 93 teadaolevat serotüüpi ja 46 serogruppi [1]. Kliiniline tähtsus on umbes 20 serogrupil, millest peamised infektsioonitekitajad lastel on serogrupid 1, 6, 14, 19 ja 23. Samad serogrupid koos 3. serogrupiga domineerivad ka vanematel lastel ja täiskasvanutel [7]. Pneumokoki reservuaariks ja inimeselt inimesele ülekande peamiseks allikaks on ninaneel, kust tekitaja levib keskkonda piisknakkuse teel.

Pneumokokid põhjustavad nii invasiivset kui ka mitteinvasiivset infektsiooni. Mitteinvasiivne infektsioon piirdub limaskestade haaratusega ning kõige sagedasemateks haigusteks on keskkõrvapõletik ehk otitiit, kopsupõletik ehk pneumoonia ja põskkoopapõletik ehk sinusiit. Seejuures tuleb arvestada, et mitteinvasiivsete infektsioonide korral igapäevases kliinilises praktikas tekitajat ei määrata. Ägedat otitiiti põevad peamiselt alla 2-aastased lapsed ning kõikidest otitiitidest on 30–50% põhjustatud pneumokokist [8].

Limaskesta barjääri ületamisel võib välja kujuneda invasiivne pneumokokiline infektsioon, mille korral isoleeritakse pneumokokk steriilselt kehavedelikust, enamasti kas verest või seljaajuvedelikust. Kuna pneumokokilise pneumoonia puhul ei ole haigustekitaja isoleerimine alati võimalik, kasutatakse invasiivse infektsiooni esinemismäära sageli pneumokokist põhjustatud haiguskoormuse indikaatorina. Invasiivse infektsiooni korral isoleeritud pneumokoki tüvede serotüüpiseerimine võimaldab hinnata, millised serotüübid on sagedasemad raske invasiivse haiguse tekitajatena [9]. Invasiivse pneumokokilise infektsiooni kõige sagedasemateks kliinilisteks avaldusteks on baktereemia ja baktereemiaga kulgev pneumoonia, harvem meningiit ja sepsis. Üksikjuhtudel diagnoositakse tselluliiti, sh periorbitaalset tselluliiti, endo- ja perikardiiti, peritoniiti, artriiti ning osteomüeliiti.

Haigestumus invasiivsesse infektsiooni on kõige sagedasem alla 2-aastaste ja vanemate kui 65-aastaste vanuserühmas ja riskirühmades, kuhu kuuluvad krooniliste haigustega, immuundefitsiitsusega ja aspleeniaga patsiendid, HIV-positiivsed ja sisekõrva implantaadiga isikud.

Pneumokokkinfektsiooni vastu soovitatakse vaktsineerida eeskätt meditsiinilistesse või epidemioloogilistesse riskirühmadesse kuuluvaid noorukeid: diabeedihaigeid, kroonilise südame-, kopsu-, maksa- või neeruhaiguse põdejaid, immuunpuudulikkusega, sisekõrva implantaadiga, seljaajuvedeliku lekkega, anatoomilise või funktsionaalse aspleeniaga ning sirprakulise aneemiaga haigeid, alkohoolikuid, narkomaane, hoolekande- või taastusraviasutuse patsiente [10].

3.2. Epidemioloogia ja haiguskoormus

WHO hinnangul sureb maailmas pneumokokkinfektsiooni tõttu aastas rohkem kui 1,6 miljonit inimest, kellest ligi pooled on alla 5-aastased lapsed [1]. Suremus on suurim Sahara-taguses Aafrikas ja Lõuna-Aasia piirkondades, kus esinevad surmajuhud moodustavad ligi 61% kõikidest pneumokokkinfektsioonist põhjustatud surmajuhudest maailmas [11]. Pneumokokkinfektsiooni loetakse peamiseks vaktsineerimisega ennetatavaks surmapõhjuseks alla 5-aastaste laste seas [2].

Euroopas esineb 44,4 invasiivset pneumokokkinfektsiooni 100 000 alla 2-aastase lapse kohta aastas [8]. Andmed invasiivsesse infektsiooni haigestumise kohta Euroopas erinevad riigiti. Selle põhjuseks on eelkõige erinevused pneumokoki seiresüsteemis (aktiivne või passiivne seire), verekülvide võtmise praktikas ja muudes faktorites. Euroopa Liidus käivitati 2010. aastal Haiguste Ennetamise ja Tõrje Keskuse (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) koordineeritav tõhustatud invasiivse pneumokokkinfektsiooni jälgimissüsteem. 2010. aastal raporteeris 26 ELi riiki 21 565 invasiivsest pneumokokkinfektsioonist. Vanus oli teada 21 473 haigusjuhtumi korral; haigestunutest 45,3% olid üle 65-aastased, 42,1% 15–64-aastased ning 12% 0–14-aastased. [12] Sagedamateks serotüüpideks olid serotüübid 19A, 1, 7F, 3, 14, 22F, 8, 4, 12F ja 19F. Alla aastaste laste seas olid kõige levinumateks serotüüpideks 19A ja 7F ning 1–4-aastaste vanusegrupis serotüübid 1 ja 19A. Pneumokokivaktsiinidega mittekaetud serotüüpidest olid kõige levinumad serotüüpid 22F, 8, 12F ja 6C. [12] Eestis aastatel 1999–2003 teostatud ninaneelu pneumokokkilise kolonisatsiooni uuringus olid kõige sagedasemad serotüübid 19, 23, 6 ja 14 [13].

Naaberriigis Soomes diagnoositakse alla 2-aastastel lastel aastas kokku kuni 40 000 pneumokokist põhjustatud otiidi episoodi [14], pneumokokilisse pneumooniasse haigestumus on alla 5-aasta vanustel lastel 8,6 juhtu 1000 lapse kohta ehk umbes 2500 juhtu aastas [15]. Üle 60-aastaste täiskasvanute seas on pneumokokilisse pneumooniasse haigestumus isegi suurem, ulatudes 14,8 juhuni 1000 üle 60-aastase täiskasvanu kohta [16].

Eestis registreeriti 2014. aastal 66 pneumokokkinfektsiooni juhtu, haigestumus-kordajaga 5,1 juhtu 100 000 elaniku kohta. Need näitajad on väiksemad kui aastatel 2012–2013 (vt tabel 1). Haigus avaldus sepsisena 10 juhul ja pneumooniana 54 juhul. [17]

Tabel 1. Pneumokokkinfektsiooni esinemine Eestis aastatel 2011–2014, haigestunute arv (n) ja haigestumuskordaja 100 000 elaniku kohta [17]

	2011		2012		2013		2014	
	n	100 000 kohta	n	100 000 kohta	n	100 000 kohta	n	100 000 kohta
Pneumokokkinfektsioon	62	4,6	104	7,8	110	8,2	66	5,1
sh <i>Streptococcus pneumoniae</i> tekkene sepsis	11	0,8	12	0,9	20	1,5	10	0,8
sh <i>Streptococcus pneumoniae</i> tekkene pneumoonia	44	3,3	84	6,3	86	6,4	54	4,2

Pneumokokkinfektsiooni registreeriti 2013. aastal 7 maakonnas ning Tallinnas ja Narvas. Suurimad haigestumised olid Pärnumaal, Raplamaal ja Ida-Virumaal vastavalt 56,2, 14,3 ja 12,3 juhtu 100 000 elaniku kohta. 2013. aastal olid 70% haigetest 50-aastased ja vanemad ning 11,8% olid 0–9-aastased lapsed; surmaga lõppes 6 haigusjuhtu. [18]

2011. aastal koostatud raporti [4] raames tehti päring Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi, kust saadud väljavõte sisaldas arveid, mis olid 2010. aastal tasutud kuni 5-aastaste laste otiidi ja pneumoonia raviks. Väljavõte sisaldas informatsiooni lapse vanuse, soo, elukoha ja raviasutuse kohta ning kõigi osutatud teenuste nimetusi, arvu ja maksumust. Päringu eesmärk oli saada täiendavat informatsiooni mitteinvasiivse pneumokokkinfektsiooni ravist ja selle maksumusest Eesti tervishoiusüsteemile.

Otiidiks loeti kõik ravijuhud, kus ravijuhu põhidiagnoosideks olid H65 (mädata keskkõrvapõletik), H66 (mädane keskkõrvapõletik) või trummiõõne dreeneerimine (teenusekood 021004). Pneumokokist põhjustatud pneumooniaks arvestati kõik ravijuhud, mille põhidiagnoosi koodideks olid J13 (streptokoki tekitatud pneumoonia), J15 (muu bakteriaalne pneumoonia) või J18 (täpsustamata tekitajaga pneumoonia).

Kokku oli 2011. aastal 13 700 raviarvet diagnoosidega H65 või H66, mis kajastasid otiidi ravi alla 5-aastaste laste seas 2010. aastal (vt tabel 2). 13 268 (97%) raviarvet olid perearsti või eriarsti külastused ja 432 (3%) haiglaravi arved. Pneumoonia ravi kajastavaid arveid (diagnoosid J13, J15 või J18) oli Eesti Haigekassa väljavõttes 2010. aastal väljastatud 1839 lapsele. 1351 (73%) raviarvel oli märgitud perearsti või eriarsti külastus ja 500 (27%) arvel haiglaravi.

Tabel 2. Otiidi ja pneumoonia tõttu 2010. aastal arstiabi vajanud laste vanuseline jaotus ja osakaal oma vanuserühma laste koguarvust

Vanus	Otiit (H65, H66)	% vanuserühmast	Pneumoonia (J13, J15, J18)	% vanuserühmast
0–1	1694	10,6%	215	1,3%
1–2	2669	16,7%	378	2,4%
2–3	3421	21,4%	573	3,6%
3–4	3394	21,2%	413	2,6%
4–5	2522	15,8%	260	1,6%

Otiidi tõttu arsti poole pöördumine on Eestis võrreldaval tasemel näiteks Soome, USA ja Kanadaga, kus 1–2-aastaste seas on haigestumus isegi mõnevõrra suurem kui 1000 juhtu 1000 lapse kohta aastas [19-21]. Samas Belgias, Šveitsis ja Hispaanias on haigestumus oluliselt väiksem [22-24]. Kuigi otiiti võivad põhjustada ka teised mikroobid, on 30–40%-l juhtudest tekitajaks pneumokokk [25].

NB! Eelnevalt väljatoodud andmed mitteinvasiivse pneumokokkinfektsiooni esmahaigestumuse kohta Eestis võivad lõplike ravijuhtude andmete puudumise tõttu olla alahinnatud.

3.3. Ravi ja ennetamine

Pneumokokkinfektsiooni valikravimiks on traditsiooniliselt olnud penitsilliinid. Viimase kolmekümne aasta jooksul on paljudes riikides kujunenud penitsilliiniresistentsus ning on suurenenud ka resistentsus tsefalosporiinide suhtes, mis raskendab oluliselt invasiivse infektsiooni ravi [3]. 2010. aastal olid Euroopa riikide seas kõige kõrgemad penitsilliiniresistentsuse määrad Rumeenias (42,4%), Prantsusmaal (38,1%) ja Küprosel (36,4%). Seejuures olid alla 5-aastastelt lastelt isoleeritud pneumokokid kõige penitsilliiniresistentsemad. [12]

Eestis on pneumokokid siiani säilitanud tundlikkuse penitsilliini suhtes. EARSSi (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) andmetel oli 2013. aastal Eestis testitud 78 invasiivsest tüvest penitsilliiniresistentseid ainult 1,3%. Seetõttu peaks pneumokokkinfektsiooni esmavaliku antibiootikumideks Eestis jätkuvalt olema penitsilliinid.

4. Pneumokokivaktsiinid

Pneumokokivaktsiinid jaotatakse polüsahhariidvaktsiinideks ja konjugeeritud polüsahhariidvaktsiinideks. Siinses raportis on käsitletud pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiine (PCV, *pneumococcal conjugate vaccine*), mis on immunogeensed lastele alates esimestest elukuudest. Võrreldes polüsahhariidsete vaktsiinidega on konjugeeritud vaktsiinides immuunvastuse tõhustamiseks pneumokoki polüsahhariidne antigeen konjugeeritud mittetoksilise difteeria CRM197 proteiinile ja absorbeeritud alumiiniumfosfaadile.

Esimesena võeti kasutusele 7-valentne vaktsiin (PCV7) **Prevenar** (Pfizer), mis litsentseeriti USAs 2000. aastal ja Euroopas 2001. aastal [1]. PCV7 sisaldas 7 pneumokoki serotüübi polüsahhariidantigeeni ning oli näidustatud pneumokoki serotüüpide 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F põhjustatud haiguste (sealhulgas sepsis, meningiit, pneumoonia, baktereemia ja otiit) vastaseks vaksineerimiseks 2 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel. Hetkel puudub PCV7-l müügiluba USAs ja Euroopas.

Kuigi PCV7-ga vaksineerimine aitab ära hoida enamikke invasiivseid pneumokokkinfektsioone, siis on piirkondi, kus ligikaudu ainult 50% invasiivsetest pneumokokkinfektsioonidest on põhjustatud PCV7-ga kaetud serotüüpidest. Paljudes Aafrika, Lõuna-Ameerika ja Aasia riikides on serotüübid 1 ja 5 olulised haigestumise ja suremuse põhjustajad. Serotüübid 6A ja 19A on pikka aega mõjutanud invasiivsete pneumokokkiliste infektsioonide esinemissagedust, seejuures on suurenenud serotüüp 19A osakaal. USAs ja Euroopas on serotüüp 19A olnud domineeriv invasiivse pneumokokkinfektsiooni põhjustaja. 7-valentse vaktsiini kasutuselevõtu ajal eeldati, et serotüüpide 6B ja 19F antigeenid/konjugaadid tagavad ristreaktiivsuse serotüüpidele 6A ja 19A. Kuigi on tõestatud serotüübi 6B antigeeni ristreaktiivsust serotüübile 6A, ei ole kliiniliselt efektiivset tulemust saadud serotüüp 19A osas [26].

Synflorix (GlaxoSmithKline Biologicals) on 10-valentne (PCV10) vaktsiin, mis sisaldab 10 serotüüpi (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F) konjugeerituna *Haemophilus influenzae* proteiin D, difteeriatoksoidi või teetanusetoksoidi kandjavalkudega.

Synflorix on näidustatud *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse, pneumoonia ja otiidi vastu vaksineerimiseks imikutel ja lastel vanuses 6. nädalast kuni 5 aasta vanuseks saamiseni. [27]

Vaktsineerimisskeemid sõltuvad lapse vanusest. 6 nädala kuni 6 kuu vanuste imikute esmavaktsineerimisel võib kasutada nii 2+1 (2. ja 4. kuul, kordusvaktsineerimisega vähemalt 6 kuud pärast viimast doosi) kui ka 3+1 skeemi (2., 3. ja 4. kuul, kordusvaktsineerimisega vähemalt 6 kuud pärast viimast doosi). Enneaegsetel vastündinutel (sündinud 27.–36. gestatsiooninädalal) koosneb soovitatav vaktsineerimiskuur neljast doosist (2., 3. ja 4. kuul, kordusvaktsineerimine vähemalt 6 kuud pärast viimast doosi).

Vaktsiini ohutusprofili on käsitletud raporti peatükis 5.3. Synflorix sai müügiloa Euroopas 2009. aastal.

Prevenar 13 (Pfizer Limited) on 13-valentne (PCV13) pneumokoki konjugeeritud vaktsiin, mis sisaldab lisaks 7-valentses vaktsiinis leiduvatele serotüüpidele (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) kuue täiendava serotüübi (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) antigeene konjugeerituna difteeriatoksiini (CRM197) kandjavalguga [28].

Prevenar 13 on näidustatud:

- 6 nädala kuni 17 aasta vanuste laste vaktsineerimiseks *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse infektsiooni, pneumoonia ja ägeda otiidi vastu;
- üle 18-aastaste täiskasvanute ja eakate inimeste aktiivseks vaktsineerimiseks *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse ja pneumoonia vastu.

6 nädala kuni 5 aasta vanuste laste vaktsineerimiseks võib kasutada nii 2+1 kui ka 3+1 vaktsineerimisskeemi. Esimesel juhul võib esimese doosi manustada alates 2 kuu vanusest ja teise doosi 2 kuud hiljem. Kolmedoosilise skeemi korral manustatakse esimene doos tavaliselt 2 kuu vanuses, järgnevate dooside vahele peab jääma vähemalt 1-kuuline intervall. Mõlemal juhul on revaktsineerimine soovitatav teha 11 kuni 15 kuu vanuselt. [28]

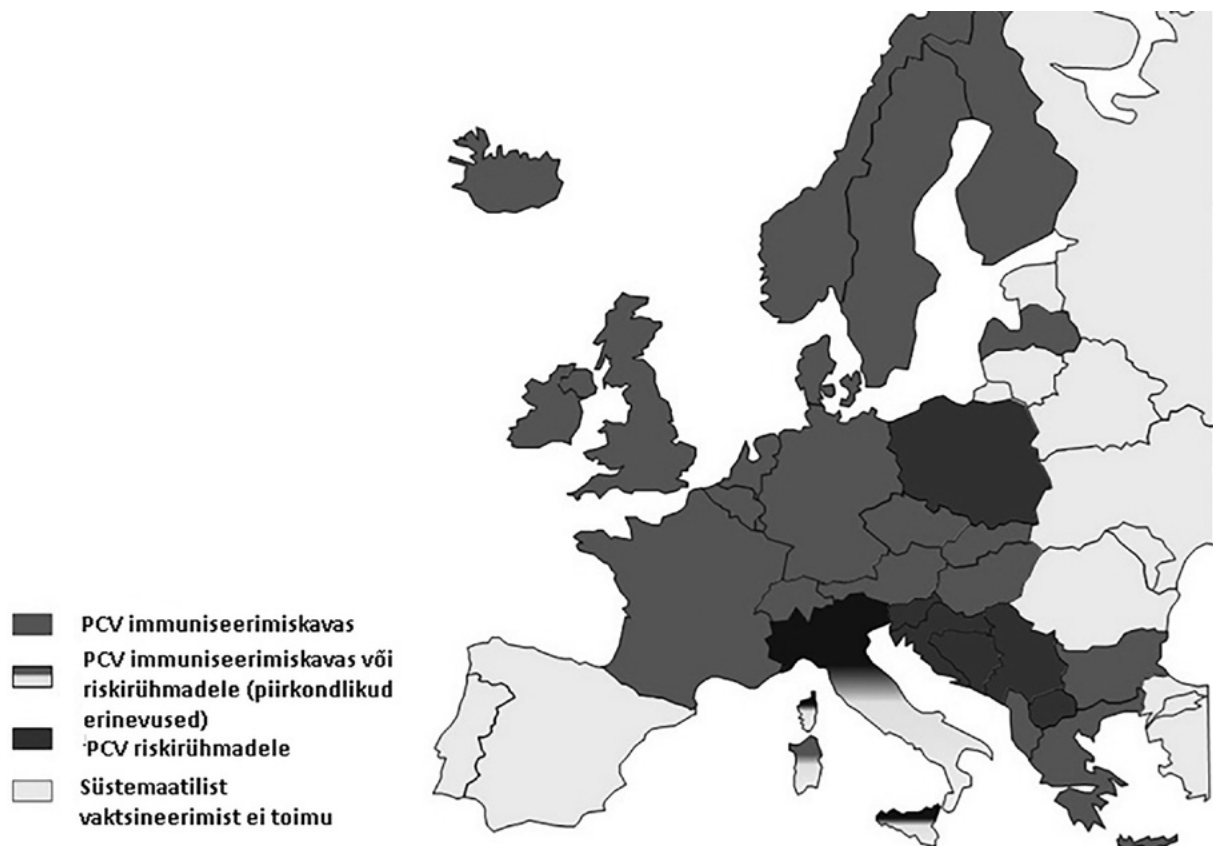
Üle 5-aastaste laste ja täiskasvanute vaktsineerimisel kasutatakse ühekordset doosi. Vaktsiini manustatakse intramuskulaarse süstina imikutel reie anterolateralsele küljele või lastel ja täiskasvanutel õlavarre deltalihasesse. Pneumokokivaktsiine võib manustada samaaegselt teiste monovalentsete või kombineeritud vaktsiinidega. [28] Vaktsiini ohutusprofili on käsitletud raporti peatükis 5.3. Vaktsiin sai müügiloa Euroopa Liidus 2009. aastal ja USA-s 2010. aastal.

NB! Konjugeeritud pneumokokivaktsiinid on efektiivsed ainult pneumokokkinfektsiooni profülaktikas ja eelkõige vaktsiinis sisalduvate serotüüpide põhjustatud haiguste vastu ning ei kaitse muude invasiivset haigust, pneumooniat või otiiti

põhjustavate mikroorganismide vastu. Samuti tuleb arvestada, et vaktsiinid ei pruugi kaitsta pneumokokist põhjustatud haiguste vastu kõiki vaktsineeritud isikuid.

4.1. Pneumokokivaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades

2014. aasta seisuga olid pneumokokivaktsiinid kasutusel kokku 117 riigis, aasta varem aga 103 riigis. Globaalne vaktsiiniga kaetus oli 2013. aastal WHO hinnangul 31%, aasta varem 25% [29]. Euroopas on alla 2-aastaste laste pneumokokkinfektsiooni vastu vaktsineerimine soovitusesse või seadusandlusesse lisatud 28 riigis: Austrias, Belgias, Bulgaarias, Küprosel, Tšehhis, Taanis, Soomes, Prantsusmaal, Saksamaal, Kreekas, Ungaris, Islandil, Iirimaa, Itaalias, Lätis, Liechtensteinis, Leedus, Luksemburgis, Hollandis, Norras, Poolas, Portugalis, Rumeenias, Slovakkias, Sloveenias, Hispaanias, Rootsis ja Suurbritannias [30].



Joonis 3. Pneumokokivaktsiinide kasutus Euroopa Liidus 2013. aastal [31]

Ida- ja Kesk-Euroopas oli 2010. aasta andmetel invasiivse pneumokokkinfektsiooni vastu vaktsineerimine korraldatud kõikidele alla 2-aastastele lastele ja/või riskirühmadele Bulgaarias, Tšehhis, Lätis, Slovakkias ja Poolas. Lätis ja Soomes li-

sati pneumokokivaktsiin immuniseerimiskavasse 2010. aastal, Rootsis aasta varem. Kõigis kolmes naaberriigis manustatakse lastele kolm doosi (3, 5 ja 12 kuu vanuselt). [32] Mujal Euroopas on soovituslikeks vaktsineerimisskeemideks 2+1 või 3+1 doosi (vt tabel 3).

Tabel 3. Soovituslikud vaktsineerimisskeemid Euroopas [33]

Vaktsineerimisskeem	PCV10	PCV13
2+1	2., 4. ja 11.–15. elukuul 3., 5. ja 12. elukuul	3., 5. ja 11.–15. elukuul 2., 4. ja 12. elukuul
3+1	2., 3., 4. ja 11.–15. elukuul	2., 4., 6. ja 11.–15. elukuul 3., 5., 7. ja 11.–15. elukuul

Vaktsineerimisskeemide 2+1 ja 3+1 efektiivsust immunogeensuse tekkimisel on omavahel võrreldud näiteks Ruckingeri *et al.* [34] meta-analüüsis, kuhu koondati uuringud, mis on avaldatud vahemikus 1999–2011. Meta-analüüsi tulemuste põhjal võib järeldada, et enamik lastest saavutavad oma esimesel eluaastal vajaliku immuunsustaseme pärast kahte esimest süsti ning erinevus kahe ja kolme süsti vahel on immunogeensust silmas pidades väiksem kui 10% (v.a serotüüpide 6B ja 23F osas).

Eestis ei kuulu pneumokokkinfektsioonivastane vaktsineerimine riiklikusse immuniseerimiskavasse. 2013. aastal vaktsineeriti Eestis pneumokokkinfektsiooni vastu 927 inimest, nendest alla 14-aastaseid lapsi oli 751, noorukeid (vanuses 15–17 aastat) 7 ja täiskasvanuid 169. Revaktsineeriti 67 inimest, nendest 0–14-aastaseid lapsi oli 63 ja täiskasvanuid 4. [18]

4.2. Serotüüpide asendumisfenomen

Vaatamata PCV7 efektiivsusele esimestel kasutamisaastatel on üha rohkem kirjeldatud vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide esilekerkimist invasiivse infektsiooni tekitajatena (serotüüpide asendumisfenomen, ingl *serotype replacement phenomenon*). Peamisteks asendunud serotüüpideks on 19A, 7F, 6A ja 6C, mis on globaalsel tasandil vähendanud PCV7 efektiivsust pneumokokkinfektsioonide ärahoidmisel [35].

USA prospektiivne uuring [36] näitas, et aastatel 2005–2008 suurenes vaktsineerimisjärgselt haigestumus peamiselt serotüüp 19A põhjustatud invasiivsesse pneumokokkiligisse infektsiooni, mis moodustas 46% kõigist PCV7-s mittesisalduvate

serotüüpide põhjustatud invasiivsetest infektsioonidest. Samuti näitas 2009. aasta PCV7 efektiivsust käsitlev uuring [37], et hoolimata kogu haigestumuse vähenemisest pneumokokkiline meningiit (64% alla 2-aastastel ja 54% üle 65-aastastel), suurenes haigestumus PCV7-s mittesisalduvate serotüüpide (19A, 22F ja 35B) põhjustatud meningiiti. Mitmed 2010. aastal avaldatud jälgimisuuringud näitasid, et võrreldes vaktsineerimiseelse ajaga on invasiivsesse infektsiooni haigestumus seoses vaktsiinis sisalduvate serotüüpide vähenemise ja uute serotüüpide esiletõusmisega jäänud praktiliselt muutumatuks [37, 38]. Üheks oluliseks faktoriks uute serotüüpide esilekerkimisel on antibiootikumide ebaratsionaalne kasutamine, mis põhjustab antibiootikumiresistentsete tüvede levikut [39].

Võrreldes USAga on Euroopas olukord mõnevõrra mitmekesisem. Serotüüpide 1, 7F ja 19A levik muutus sagedasemaks Inglismaal, Hispaanias ja Prantsusmaal juba enne PCV7 kasutuselevõttu. Põhja-Prantsusmaal suurenes aastatel 2005–2008 haigestumus pneumokokkiline meningiit alla 2-aastaste laste seas 1,8 juhult 11,9 juhuni 100 000 lapse kohta peamiselt vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide arvelt [40]. Kaplani *et al.* 2013. aasta uuringu kohaselt on USAs pärast PCV13 kasutuselevõttu serotüübid 33F, 22F, 12, 15B, 15C ja 23A kõige sagedasemad invasiivse pneumokokkinfektsiooni põhjustajad. Vahemikus 2010–2011 põhjustasid need 6 serotüüpi 20% invasiivsetest pneumokokkinfektsioonidest võrreldes aastatega 2007–2008 (enne PCV13 kasutuselevõttu), mil vastavaks näitajaks oli 10% [41].

Asendumisfenomeni tõttu vähenev vaktsiini efektiivsus võib mõjutada ka vaktsineerimise kulutõhusust. 2010. aastal avaldatud uuring [42] vaktsiini kulutõhususe kohta Hollandis märgib, et arvestades olukorda, kus invasiivse pneumokokkinfektsiooni tekitajatena on esile kerkinud uued serotüübid, ei ole Hollandis kehtiv neljadosiline vaktsineerimisskeem enam kulutõhus.

5. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus

Järgnevalt on kirjandusele tuginedes kirjeldatud pneumokokivaktsiinide immunogeensust, kliinilist efektiivsust ja ohutust (vt kirjanduse otsingu kirjeldus raporti peatükis 2).

5.1. Vaktsiinide immunogeensus

10-valentse vaktsiini immunogeensust käsitlev Scotti *et al.* [43] meta-analüüs näitab, et PCV10-l on samaväärne immunogeensuse profiil PCV7-ga ja mõlemad PCV10 vaktsineerimisskeemid (2+1 ja 3+1) tagavad imikute seas immunogeensuse. Vaktsiinide PCV13 ja PCV7 immunogeensust on omavahel võrreldud Ruiz-Aragoni *et al.* [44] meta-analüüsis, mille tulemuste kohaselt tõendasid kõik kaasatud uuringud nii PCV7 kui ka PCV13 suurt immunogeensust kõigi uuritud serotüüpide vastu. Vähemalt 89% imikutest oli saavutanud pneumokoki kapsulaarse polüsahhariidi vastase neutraliseerivate antikehade kontsentratsiooni ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$, mida loetakse invasiivse haiguse eest kaitsvaks minimaalseks neutraliseerivate antikehade tasemeks. Pärast väikelaste vaktsineerimist PCV7-ga ja PCV13-ga olid immuunvastused lastel vaktsiinides sisalduva 7 ühise serotüübi suhtes samaväärsed. PCV13-ga kaetud 6 serotüübi immuunvastused ületasid rohkem kui 89% lastest minimaalse antikehade kontsentratsiooni, mille põhjal autorid järeldasid, et vaktsiin on efektiivne 6 uue serotüübi põhjustatud invasiivse pneumokokkilise infektsiooni ennetamisel.

5.2. Kliiniline efektiivsus

5.2.1. Invasiivne pneumokokkinfektsioon

10-valentse vaktsiini mõju invasiivsete pneumokokkinfektsioonide esinemismääradele on hinnatud kahes Soome uuringus. Palmu *et al.* [45] Soomes läbiviidud klaster-randomiseeritud uuringusse kaasati kuni 19-kuused lapsed ($n = 47\,366$), keda vaktsineeriti 10-valentse vaktsiiniga või B-hepatiidi vastase vaktsiiniga (kontrollrühm). Alla 7 kuu vanustel olid vaktsineerimisskeemideks 3+1 või 2+1, 7–11-kuuste vaktsineerimisskeemiks oli 2+1 ning 12–18-kuustele anti 2 doosi. 10-valentse vaktsiiniga kaetud serotüüpide põhjustatud invasiivseid pneumokokkinfektsioone 3+1 ja 2+1 skeemiga vaktsineeritud rühmades ei esinenud, kontrollrühmas oli 12 invasiivset pneumokokkinfektsiooni. Vaktsiini efektiivsuseks oli 3+1

gruppides 100% (95% CI 83–100%) ja 2+1 gruppides 92% (95% CI 58–100%). Teisest Soome uuringust [46], mis viidi läbi alla 5-aastaste laste seas 2011.–2013. aastal, selgus, et PCV10-ga vaksineerimisel vähenes vaksineeritud laste seas invasiivsete pneumokokiliste infektsioonide arv 80% (95% CI 72–85%). Ainult vaktsiiniga kaetud serotüüpidest põhjustatud invasiivsete pneumokokiliste infektsioonide arv vähenes vaksineeritud laste seas 92% (95% CI 86–95%). Mittevaksineeritud 2–5-aastaste laste seas vähenes aastatel 2012–2013 invasiivsete pneumokokiliste infektsioonide arv 48% (95% CI 18–69%). Uuringus leiti ka tõendeid PCV10-s sisalduvate sama tüve serotüüpide (k.a 6A ja 19A) põhjustatud invasiivsete pneumokokiliste infektsioonide vähenemise kohta, mis viitab võimalikule vaktsiinist esile kutsutud riskaitsele, samas kirjeldati ka vähest vaktsiiniga mittekaetud serotüüpide esinemismäära tõusu.

PCV13 efektiivsust invasiivsete infektsioonide vähendamisel on uuritud kogu invasiivse pneumokokilise infektsiooni või pneumokokilise meningiidi juhtude kaudu (vt tabel 4).

Tabel 4. PCV13 efektiivsus invasiivse pneumokokkinfektsiooni (IPI) ennetamisel

Uuring (riik)	Uuringu periood	Mõõdetud tulem	Vaktsiini efektiivsus
Weiss <i>et al.</i> (Saksamaa) [47]	2009–2012	Meningiitilise ja mitte-meningiitilise pneumokokkhaiguse IRR* (2009 vs. 2012)	Meningiit: < 2-aastaste seas vähenes 3%** 2–4-aastaste seas vähenes 60%*** Muu IPI: < 2-aastaste seas vähenes 30%***; 2–4-aastaste seas vähenes 39%***
Levy <i>et al.</i> (Prantsusmaa) [48]	2001–2012	Pneumokokkmeningiidi esinemine (2001–2009 vs. 2009–2012)	< 2-aastaste seas vähenes 28%
Harboe <i>et al.</i> (Taani) [49]	2000–2013	IPI esinemine (2000–2007 vs. 2008–2010 vs. 2011–2013)	< 2-aastaste seas vähenes 71%
Iroh Tam <i>et al.</i> (USA) [50]	2007–2012	IPI esinemine (2007–2009 vs. 2010–2012)	vähenes 23 juhu võrra 100 000 in kohta (95% CI 14–31)
Kaplan <i>et al.</i> (USA) [41]	2007–2011	IPI esinemine (2007–2009 vs. 2010–2011)	IPI esinemine vähenes 36%
Moore <i>et al.</i> (USA) [51]	2004–2013	IPI esinemine (2004–2010 vs. 2010–2013)	< 5-aastaste seas vähenes 64% (95% CI 59–68) 2010–2011

Uuring (riik)	Uuringu periood	Mõõdetud tulem	Vaktsiini efektiivsus
Demczuk <i>et al.</i> (Kanada) [52]	2010–2012	IPI esinemine (2010 vs. 2012)	IPI esinemine vähenes < 5-aastaste seas 18,0 juhult (2010) 14,2 juhuni (2012) 100 000 kohta
Ben-Shimol <i>et al.</i> (Iisrael) [53]	2005–2013	IPI esinemine (PCV7 periood vs. PCV13 periood)	< 2-aastastel lastel vähenes serotüübist sõltumatu IPI juhtude arv 69% ja 2–4-aastastel lastel 48%

*IRR (ingl *incidence rate ratio*) – haigestumuskordajate suhe

**statistiliselt mitteoluline muutus

***statistiliselt oluline muutus

Weissi *et al.* [47] jälgimisuuringus hinnati 10-valentse ja 13-valentse vaktsiini efektiivsust pneumokokkmeningiidi ja muu invasiivse pneumokokkinfektsiooni ärahoidmisel alla 16-aastaste Saksamaa laste seas, keda oli eelnevalt vaktsineeritud PCV7-ga. Perioodil 2009–2012 vähenes PCV13-ga kaetud serotüüpide põhjustatud muu invasiivse pneumokokkinfektsiooni esinemissagedus kõikides vanusegruppides. Samas pneumokokkmeningiidi esinemissageduse kahanemist täheldati ainult ühes vanusegrupis (2–4-aastased). Suhteline kahanemine oli kõige väiksem ja statistiliselt mitteoluline kõige nooremas ehk alla 2-aastaste vanusegrupis. Uuringu tulemused üldimmuunsusfooni tekkele ei viidanud. Samas vähenesid 3–23-kuuste vanusegrupis PCV13-ga kaetud serotüüpide põhjustatud meningiidi juhud: 2009. aastal esines 14 juhtu, 2012. aastal 5 juhtu.

Levy *et al.* [48] jälgimisuuringu tulemuste kohaselt vähenes pneumokokkmeningiidi esinemissagedus alla 2-aastaste vanusegrupis 28,2%. Samuti vähenesid PCV13-ga kaetud serotüüpide põhjustatud meningiidi juhud ligi 67%. Samas põhjustasid PCV13-ga mittekaetud serotüübid 67,6% meningiidi juhtudest; domineerivateks olid serotüübid 12F (15%), 24F (15%), 22F (7%) ja 15B/C (7%).

Azzari *et al.* [54] aastatel 2008–2011 läbiviidud mitmekesuselise uuringu eesmärk oli hinnata PCV7, PCV10 ja PCV13 mõju pneumokokkilist pneumooniat ja meningiiti/sepsist põhjustavatele serotüüpidele. Tulemuste kohaselt olid enamlevinud serotüüpideks 1 (29,9%), 3 (16%), 19A (13,2%), 7F (8,3%), 5 (4,2%), 14 (4,2%), 6A (3,5%), 6B (3,5%), 18C (3,5%) ja 19F (3,5%). PCV7, PCV10 ja PCV13 vaktsiinidega kaetud serotüüpide esinemissagedus oli vastavalt 19,4%, 61,8% ja 94,4%. Nii pneumooniat kui ka meningiiti/sepsist tekitanud serotüüpide jaotus oli vaktsiinide võrdluses sarnane. Identifitseeritud serotüüpidest hõlmas PCV10 62% ning PCV13 rohkem kui 94% (sh 86% meningiiti/sepsist ja ligi 100% pneumooniat põhjustanud

serotüüpidest). Autorid leidsid, et PCV13-l on võrreldes PCV10-ga olulist lisandväärtust pneumokokkinfektsiooni haiguskoormuse vähendamisel alla 2-aastaste ja vanemate laste puhul Itaalias.

Harboe *et al.* [49] Taanis läbiviidud rahvastikupõhises kohortuuringus hinnati PCV13 efektiivsust invasiivsesse pneumokokkinfektsiooni haigestumuse ja suremuse ärahoidmisel. Tulemuste järgi vähenesid invasiivse pneumokokkinfektsiooni juhud alla 2-aastaste vanusegrupis 71%. Üldsuremus vähenes võrreldes PCV13 kasutuselevõtule eelnenud perioodiga 4 surmalt 2,4 surmani 100 000 elaniku kohta. Suremuse vähenemist (kokku ligi 28%) täheldati kõikide vanusegruppide puhul, kuid ennekõike vähenes suremus mittevaktsineeritud rahvastiku seas ning oli statistiliselt oluline ainult 5-aastaste ja vanemate vanusegrupis. Alla 2-aastaste laste seas oli suremus väga väike: 0–2 juhtumit aastas. Samuti vähenes pneumokokkilise meningiidi esinemissagedus, mis oli eriti märkimisväärne alla 2-aastaste vanusegrupis. Samas vanusegrupis vähenesid ka PCV13-ga kaetud lisaserotüüpide põhjustatud invasiivse pneumokokkinfektsiooni juhud ligi 84% ning ei esinenud PCV7-ga kaetud serotüüpide põhjustatud invasiivseid pneumokokkinfektsioone.

Iroh Tami *et al.* [50] jälgimisuuringus võrreldi invasiivse pneumokokkinfektsiooni levimust Massachusettsis enne (2007–2009) ja pärast (2010–2012) PCV13 kasutuselevõttu. Pärast PCV13 kasutuselevõttu vähenes invasiivsete pneumokokkinfektsioonide arv 168-lt 85-ni. Hospitaliseerimist vajavate juhtude osakaalu suurenemine (50,6%-lt 57,6%-ni) ja hospitaliseerimist vajavate kaasnevate haigustega juhtude sagenemine (19,6%-lt 23,5%-ni) võrreldes vaktsineerimiseelse perioodiga ei olnud statistiliselt oluline. Kaasnevate haigustega lastel oli invasiivne infektsioon põhjustatud peamiselt vaktsiiniga mittekaetud serotüüpidest.

Kaplani *et al.* [41] ja Moore'i *et al.* [51] tulemused viitavad PCV13-ga kaetud serotüüpide põhjustatud invasiivse pneumokokkinfektsiooni levimuse vähenemisele. Kaplan *et al.* [41] sedastavad, et võrreldes aastatega 2007–2009 vähenesid 2011. aastal invasiivsete pneumokokkinfektsioonide juhud kokku 42% ja alla 2-aastaste laste seas 53%. PCV13-ga kaetud serotüüpide levimus vähenes 2011. aastal 57%: serotüüpide 3, 7F ja 19A levimus vähenes vastavalt 68%, 54% ja 58%. Moore'i *et al.* [51] järgi vähenes pärast PCV13 kasutuselevõttu 2010. aastal baktereemia, pneumoonia ja meningiidi juhtude arv 64% (95% CI 59–68%). Serotüübispetsiifilise analüüsi kohaselt vähenes enim serotüüpide 7F ja 19A põhjustatud invasiivsete pneumokokkinfektsioonide arv ning selle tulemused olid kõige kiiremini täheldatavad alla 5-aastaste vanusegrupis. Invasiivsed pneumokokkinfektsioonid, mida põhjustasid PCV13-ga kaetud kuus serotüüpi, vähenesid ka täiskasvanute seas

58–72%. Autorid järeldavad, et PCV13 hoiab ära serotüüpide 7F ja 19A kolonisatsiooni lastel ning sellega väldib nende transmissiooni lastelt täiskasvanutele.

Kanadas võeti 13-valentne vaktsiin kasutusele aastatel 2010–2011. Demczuki *et al.* [52] jälgimisuuringu tulemuste kohaselt vähenes perioodil 2010–2012 invasiivsete pneumokokkinfektsioonide arv alla 5-aastaste laste seas 18 juhult 14,2 juhuni 100 000 inimese kohta. Samas vanemate kui 5-aastaste vanusegrupis seesugust muutust ei esinenud ning invasiivsete infektsioonide arv jäi vahemikku 9,7 juhtu 100 000 inimese kohta. PCV13-ga kaetud serotüüpide põhjustatud invasiivsete pneumokokkinfektsioonide esinemissagedus vähenes perioodil 2010–2012 alla 5-aastaste vanusegrupis 66%-lt 41%-ni ning üle 5-aastaste laste seas 54%-lt 43%-ni. Autorid järeldasid, et muutused nii invasiivset pneumokokkinfektsiooni põhjustavate serotüüpide jagunemises kui ka invasiivsete pneumokokkinfektsioonide juhtude vähenemine pakuvad tõendust Kanada immuniseerimisprogrammide efektiivsuse kohta invasiivse pneumokokkilise infektsiooni haiguskoormuse vähendamisel.

Ben-Shimoli *et al.* [53] jälgimisuuringus hinnati PCV7 ja PCV13 kasutuselevõtu mõju invasiivse pneumokokkinfektsiooni esinemissagedusele Iisraelis alla 5-aastaste laste seas. Võrreldes PCV7-ga vaktsineerimise ja mittevaktsineerimise perioode, vähenes invasiivsete pneumokokkinfektsioonide arv 35%. Võrreldes PCV13-ga ja PCV7-ga vaktsineerimise perioode, vähenes juhtude arv lisaks 42%. Invasiivsete pneumokokkinfektsioonide esinemissageduse kahanemine oli eriti märkimisväärne alla 2-aastaste laste vanusegrupis.

5.2.2. Mitteinvasiivne pneumokokkinfektsioon

Järgnevalt on kirjeldatud vaktsiinide tõhusust mitteinvasiivse pneumokokkinfektsiooni (sinusiit, pneumoonia ja otiit) ennetamisel ning pneumokokkide kandluse vähendamisel ninaneelus.

PCV10 mõju pneumokokkide kandluse vähendamisele ninaneelus hinnati Prymula *et al.* [55] uuringus, milles järeldati, et võrreldes PCV7-ga vaktsineeritud kontrollgrupiga oli PCV10-ga kaetud serotüüpide levimus vähenenud 22–35%. *Haemophilus influenzae* (ingl *nontypable Haemophilus influenzae protein D*) kandluse levimuses täheldati PCV10-ga vaktsineeritute seas pärast lisadoosi manustamist statistiliselt mitteolulist suurenemist ning mittetüüpiseeritavate *Haemophilus influenzae* bakterite kandluse levimuses statistiliselt mitteolulist vähenemist. PCV10 efektiivsust pneumokokkide kandluse vähendamisele ninaneelus on hinnatud ka van de Berghi *et al.* [56] randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus PCV7 või PCV10-ga vakt-

sineeritud imikuid (n = 780) jälgiti 2-aastaseks saamiseni. Võrreldes PCV7-ga ei täheldatud PCV10-ga vaksineerides olulist efekti ninaneelu kolonisatsiooni vähenemises.

10-valentse vaktsiini tõhusust pneumoonia ja otiidi ennetamisel hinnati COMPASSi uuringus [57]. Uuringu lõppanalüüsi alusel (ATP kohort) oli vaktsiini tõhusus (esmased juhud) tõenäolise bakteriaalse pneumoonia puhul 18,2% (95% CI 4,1–30,3%). Sõltuvalt vaktsiiniga kaetud serotüüpidest oli tõhusus pneumokoki põhjustatud baktereemilise pneumoonia või empüeemi puhul 100% (95% CI 41,9–100%). Kliiniliselt kinnitatud otiidi ennetamisel oli PCV10 efektiivsus (ATP kohordis) 16,1% (95% CI -1,1–30,4%). Kõikide pneumokoki serotüüpide kohta oli efektiivsus 56,1% (95% CI 13,4–77,8%) ja PCV10-s sisalduvate serotüüpide kohta 67,1% (95% CI 17,0–86,9%).

13-valentse vaktsiini efektiivsust mitteinvasiivse pneumokokkinfektsiooni ennetamisel on käsitletud mitmetes uuringutes (vt tabel 5).

Tabel 5. PCV13 efektiivsus mitteinvasiivse pneumokokkinfektsiooni ennetamisel

Uuring (riik)	Uuringu periood	Mõõdetud tulem	Vaktsiini efektiivsus
Cohen <i>et al.</i> (Prantsusmaa) [58]	2010–2011	Pneumokokkide kandlus ninaneelus (otiiti põdevate laste seas)	PCV13 grupis oli kandlus 53,9%; PCV7 grupis 64,6% (p < 0,002).
Desai <i>et al.</i> (USA) [59]	2010–2011	PCV13-ga kaetud serotüüpide kandlus ninaneelus	Kandlus vähenes esimese 6 kuu jooksul 29%; järgnevatel perioodidel 9,8%–13,9% (p = 0,0002)
Loughlin <i>et al.</i> (USA) [60]	2010–2012	PCV13-ga kaetud serotüüpide kandlus ninaneelus	< 60-kuusete vaksineeritud laste seas vähenes kandlus 74% võrreldes mittevaksineeritutega
Dagan <i>et al.</i> (Iisrael) [61]	2008–2009	Pneumokokkide kandlus ninaneelus	PCV13 vähendas märkimisväärselt 6 serotüübi (+6C) kandlust võrreldes PCV7-ga; PCV13 ja PCV7 ühiste serotüüpide kandluses statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud
Tamir <i>et al.</i> (Iisrael) [62]	2008–2013	Pneumokokkilise otiidi esinemine (PCV7+PCV13)	Rasket otiitide koguarv vähenes; PCV13-ga vaksineeritud < 6-aastaste seas oli märkimisväärselt vähem pneumoonia väljakülve
Ben-Shimol <i>et al.</i> (Iisrael) [63]	2004–2013	Pneumokokkilise otiidi esinemine (PCV7+PCV13)	PCV7-ga vähenesid aastased juhud < 2-aastaste laste seas 31%, PCV7 vs. PCV13 perioodil vähenesid juhud 46%

Uuring (riik)	Uuringu periood	Mõõdetud tulem	Vaktsiini efektiivsus
Angoulvant <i>et al.</i> (Prantsusmaa) [64]	2009–2012	Keskkonnatekkese pneumoonia esinemine	PCV13-ga vähenes keskkonnatekkese pneumoonia esinemissagedus 16% (< 2-kuusetel laste seas 32%, $p < 0,001$)
Lindstrand <i>et al.</i> (Rootsi) [64]	2003–2012	Pneumokokkilise sinusiidi ja pneumoonia esinemine (PCV7+PCV13)	Hospitaliseerimised sinusiidi tõttu vähenesid < 2-aastaste laste seas 70 vs. 24 juhuni 100 000 in kohta ($p < 0,001$); Hospitaliseerimised pneumoonia tõttu vähenesid < 2-aastaste laste seas 450 vs. 366 juhuni 100 000 in kohta ($p < 0,001$)

Coheni *et al.* [58] jälgimisuuringus hinnati PCV13 efektiivsust pneumokokkide kandluse vähendamisel ninaneelus 943-l otiiti põdeval lapsel (keskmine vanus 13,4 elukuud), kes said ühe PCV13 või PCV7 (kontrollgrupp) doosi. Pneumokokkide kandlus ninaneelus oli PCV13-ga vaktsineeritud 53,9%, PCV7 grupis 64,6% ($p < 0,002$). PCV7-ga mittekäetud serotüüpide (7F, 19A) kandlus oli PCV13-ga vaktsineeritud seas 9,5%, PCV7-ga vaktsineeritud vastavaks näitajaks oli 20,7% ($p < 0,0001$). 13-valentse vaktsiiniga mittekäetud serotüübi 6C kandluse vähenemine viitas PCV13 ristkaitsesele 6C serotüübi põhjustatud pneumokokkinfektsioonide vastu. Uuringu autorid järeldasid, et PCV13-l on positiivne mõju pneumokokkide kandlusele ninaneelus alla 2-aastaste laste hulgas, kes põevad otiiti.

Desai *et al.* [59] uurisid pneumokokkide kandlust ninaneelus perioodil 2010–2011, mil USA-s võeti kasutusele PCV13. Tulemuste kohaselt vähenes PCV13-ga kaetud serotüüpide kandlus esimese 6 kuu jooksul 29% ning järgnevatel perioodidel 9,8–13,9% ($p = 0,0002$). Serotüübi 19A levimus vähenes esimese 6 kuu jooksul 25,8%-ni ning järgnevatel perioodidel 5,7–10,1%-ni ($p < 0,0001$). Sarnaselt Coheni *et al.* tulemustega vähenes serotüübi 6C levimus, kuid teiste, PCV13-ga mittekäetud serotüüpide levimus kasvas 63%-lt 77%–83%-ni ($p = 0,0005$).

Loughlini *et al.* [60] jälgimisuuringus hinnati 13-valentse vaktsiini otsest ja kaudset mõju pneumokokkide kandlusele ninaneelus, mis on põhjustatud PCV13-ga kaetud lisaserotüüpidest. Uuringu eesmärk oli hinnata üldimmuunsusfooni tekkeks vajalikku hõlmatuse määra. Uuringu tulemuste järgi vähenes vaktsineeritud laste seas PCV13-ga kaetud lisaserotüüpide põhjustatud kolonisatsioon 74%. Mittevaktsineeritud laste seas vähenes PCV13-ga kaetud lisaserotüüpide põhjustatud pneumokokkide kandlus ninaneelus 50% või enam pärast seda, kui 75% või rohkem lastest olid saanud PCV13 doosi. Uuringu läbiviimise perioodil kirjeldati PCV13

lisaserotüüpide põhjustatud pneumokokkide kandluse erinevuste vähenemist ninaneelus mitteimmuunsete ja immuunsete laste vahel. Samuti ei täheldatud asendumisfenomeni teket. Autorid järeldasid, et üldimmuunsusfooni tekkeks pneumokokkide ninaneelu kandluses tuleks vaktsineerida vähemalt 75% lastest.

Dagani *et al.* [61] topeltpimendatud randomiseeritud uuringus võrreldi samuti PCV13 ja PCV7 mõju pneumokokkide kandlusele ninaneelus Iisraeli tervete imikute ($n = 1640$) seas. Uuringu tulemus oli, et võrreldes PCV7-ga vähendas PCV13 märkimisväärselt pneumokokkide kandlust ninaneelus nende serotüüpide osas, mis on kaetud PCV13-ga ning serotüüp 6C osas, mis sarnaselt kahe eelnevalt kirjeldatud uuringuga [58, 59] tõestab PCV13 riskikaitset 6C serotüübi vastu. Samas ühise kuue serotüübi ja serotüübi 3 osas vaktsiinigruppide vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud.

Iisraelis on läbi viidud kaks uuringut, kus hinnati PCV13 efektiivsust pneumokokkilise otiidi ärahoidmisel. Tamiri *et al.* [62] jälgimisuuringus jõuti tulemuseni, et PCV13 on efektiivne pneumokokkilise otiidi esinemissageduse vähendamisel alla 6-aastaste ägedat otiiti põdevate laste seas. Uuringu tulemuste kohaselt vähenes raskete otiitide koguarv, sealjuures oli keskkõrva eksudaadi väljakülvide hulgas oluliselt vähem *Streptococcus pneumoniae* positiivseid ning suhteliselt rohkem *Haemophilus influenzae* positiivseid juhtusid. PCV13-ga vaktsineeritud (üks või rohkem doosi) otiiti või mastoidiiti põdevate laste seas oli märkimisväärselt vähem *Streptococcus pneumoniae* väljakülve. Iisraelis korraldatud teises jälgimisuuringus [63] hinnati PCV13 efektiivsust pneumokokkilise otiidi profülaktikas alla 2-aastastel lastel. Perioodil 2004–2013 diagnoositi alla 2 aasta vanustel kokku 6122 otiidi episoodi, millest 1893 olid pneumokoki põhjustatud. Tulemuste järgi vähenes pärast PCV13 kasutuselevõttu PCV7-ga kaetud serotüüpide ja serotüübi 6A põhjustatud otiidi esinemissagedus rohkem kui 91%. Võrreldes mittevaktsineerimise perioodiga vähenes PCV13-ga kaetud serotüüpide põhjustatud otiidi esinemissagedus 72%. Pneumokokkilise otiidi aastased juhud vähenesid PCV7 kasutuselevõtuga 31% ning võrreldes PCV13 ja PCV7 perioode, vähenes pneumokokkilise otiidi esinemissagedus 46%. Võrreldes mittevaktsineerimise ja PCV13 kasutuselevõtu perioode, vähenesid pneumokokkilise otiidi juhud 77%.

Angoulvant *et al.* [64] teostasid jälgimisuuringu Prantsusmaa kaheksas laste era-korralise meditsiini osakonnas aastatel 2009–2012. Uuringusse kaasati pneumooniat põdevad lapsed vanuses 1 elukuu kuni 15 aastat. Kolme aasta jooksul esines keskkonnatekkkest pneumooniat 5645 lapsel. Uuringus võrreldi PCV13 kasutuselevõtule eelnevat, sellele ülemineku ja sellele järgnevat perioodi. Tulemuste kohaselt vähenes keskkonnatekkese pneumoonia esinemissagedus võrreldes PCV13

kasutuselevõtuga eelneval (n = 2060) ja järgneval (n = 1725) perioodil 16%. Pneumoonia juhud vähenesid kõige rohkem (32%) alla 2 kuu vanuste laste seas. Pneumokokilist pneumooniat diagnoositi 136 juhul, millest 82 juhul isoleeriti tekitaja verest või pleuravedelikust. Serotüübid määrati 62 tüvel. PCV7-ga kaetud serotüüpe identifitseeriti 3-aastase perioodi jooksul ainult kahel patsiendil. PCV13-ga kaetud lisaserotüübid identifitseeriti 51 tüvel (82%), kuid nende esinemissagedus vähenes kolme aasta jooksul 74% (27 juhult 7 juhuni). Pneumokokilist pneumooniat põhjustasid ennekõike serotüüp 1 (kokku 27 juhtu) ja serotüüp 19A (kokku 13 juhtu), mille levimused võrreldes PCV13 kasutuselevõtule eelneva ja järgneva perioodiga vähenesid vastavalt 12 juhult 5 juhuni ning 8 juhult 1 juhuni. Perioodil 2009–2012 ei suurenenud PCV13-ga mittekaetud serotüüpide esinemissagedus. Uuringu tulemused kinnitavad, et keskkonnatekkest pneumooniat põhjustavad eeskätt PCV13-ga kaetud kuus serotüüpi.

Lindstrandi *et al.* [65] Rootsis läbiviidud jälgimisuuringus vähenesid pärast PCV7 ja PCV13 kasutuselevõttu sinusiidi tõttu hospitaliseerimised alla 2-aastaste laste seas 70 juhult 24 juhuni 100 000 elaniku kohta. 2–5-aastaste vanusegrupis täheldati samuti hospitaliseerimise vähenemist (25 juhult 18 juhuni 100 000 elaniku kohta), kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Samas uuringus on kirjeldatud ka PCV7 ja PCV13 mõju pneumokokilise pneumoonia ärahoidmisele. Vaktsiinide kasutuselevõtt on vähendanud pneumoonia tõttu hospitaliseerimise riski alla 2-aastaste laste seas 19% (450 hospitaliseerimise juhult 366 juhuni 100 000 elaniku kohta).

5.3. Ohutus

10-valentse vaktsiini ohutust on käsitletud Omenaca *et al.* [66] Hispaanias ja Kreekas perioodil 2006–2009 läbiviidud uuringus. Uuringu valimi moodustasid 8–16-kuused väikelapsed (n = 286). Lapsi vaktsineeriti PCV10-ga 2, 4 ja 6 kuu vanuselt ning 245 last said 16–18-kuuselt revaktsinatsiooni. Vaktsineeritutel esines üle 38-kraadilist palavikku pärast iga süsti kõigis kolmes grupis. Esimese ja teise doosi manustamise järel tekkis palavik (≥ 38 kraadi) vastavalt 26%-l ja 24%-l ajalistel lastel ning 30%-l enneaegselt sündinud lastel. Pärast revaktsinatsiooni esines palavikku (≥ 38 kraadi) 30%-l enneaegsetest ja 32%-l ajalistest lastest, sh tekkis lisasüsti järel palavik ≥ 39 kraadi 7%-l enneaegsetest ja 5%-l ajalistest lastest. Kõige sagedasemaks lokaalseks kõrvaltoimeks (eriti pärast esimest vaktsineerimist ja revaktsineerimist) oli süstekoha ärritus. Pärast iga süsti olid punetuse ja paistetuse esinemissagedused kolmandas grupis kõige suuremad. Tõsiseid kõrvaltoimeid

raporteeriti 31 lapsel (sh 18 last enneaegsete grupist ja 13 last ajaliste grupist). Omenaca *et al.* [66] kohaselt on PCV10-1 ohutu kõrvaltoimete profiil.

PCV13 ohutust võrreldes PCV7-ga on käsitletud kahes meta-analüüsis [2, 44]. Thompsoni *et al.* [2] süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi eesmärk oli analüüsida 13-valentse vaktsiini ohutust imikutel (1,5–6 elukuud) ja väikelastel (11–15 elukuud) võrreldes 7-valentse vaktsiiniga. Meta-analüüsi kaasati 13 uuringut (3 uuringut PCV13 kohta, $n = 4729$; 10 uuringut PCV7 kohta, $n = 2760$), mis olid läbi viidud üheksas Põhja-Ameerika, Euroopa ja Aasia riigis. Andmeid lokaalsete ja süsteemsete kõrvaltoimete kohta koguti 4–7 päeva jooksul pärast iga vaksineerimist. Uuringu tulemusena oli lokaalsete kõrvalnähtude esinemine mõlema vaktsiini puhul sarnane: süstekoha valulikkus 46,7% (PCV13) vs. 44,8% (PCV7), paistetuse 28,5% vs. 26,9%, punetus 36,4% vs. 33,9%. Pärast esimest doosi olid imikutel mõõduka paistetuse ($p = 0,034$) ja mõõduka punetuse ($p = 0,009$) esinemismäärad oluliselt kõrgemad PCV13 grupis. Pärast teist doosi oli tugeva valulikkuse esinemismäär oluliselt kõrgem PCV7 grupis ($p = 0,047$). Pärast väikelapseas manustatud doosi oli valulikkuse esinemissagedus PCV7-ga vaksineerides märkimisväärselt suurem (54,4% PCV7 vs. 48,8% PCV13, $p = 0,005$). Palaviku (≥ 38 kraadi) esinemismäär oli mõlemal vaktsiinil sarnane. Palavikku 39–40 kraadi esines pärast iga imikueas manustatud doosi PCV13 ja PCV7 puhul vastavalt 2,8% ja 2,6% ning pärast väikelapseas manustatud doosi vastavalt 5% ja 7,3%. Kõrge palavik (≥ 40 kraadi) oli mõlemas grupis harvaesinev. Mõlema vaktsiini kasutamisel esines vaksineeritutel võrdselt isu vähenemist, ärrituvust ja unehäireid. Esinenud kõrvaltoimed olid imikute ja väikelaste puhul oodatavad ning vaktsiinigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulisi erinevusi. Thompson *et al.* järeldavad, et 13-valentsel vaktsiinil on sarnane ohutusprofiil 7-valentse vaktsiiniga.

Ruiz-Aragoni *et al.* [44] meta-analüüsis uuriti lisaks PCV13 immunogeensusele ka selle ohutust imikutele võrreldes PCV7-ga. Meta-analüüsi tulemustest selgus, et lokaalsete kõrvalnähtude esinemissagedused ja nende tugevusastmed olid mõlemal vaktsiinigrupil sarnased. Kõige sagedasemateks lokaalseteks kõrvalnähtudeks olid valulikkus (47,4% PCV13 vs. 47,1% PCV7), punetus (26,7% vs. 29,1%) ja paistetuse (25,3% vs. 27,9%). Süstekoha induratsiooni raporteeriti kõige vähem (21,9% vs. 19,4%). Süsteemsete kõrvalnähtude osas ei esinenud kahe vaktsiinigrupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi, v.a ärrituvuse osas (70,5% PCV13 vs. 68,4% PCV7, $p = 0,04$). Kõige sagedasemateks süsteemseteks kõrvalnähtudeks olid ärrituvus ja suurenenud unevajadus. Tõsisemaid kõrvaltoimeid või letaalseid juhte ei esinenud. Sarnaselt Thompsoni *et al.* [2] meta-analüüsiga järeldavad ka Ruiz-Aragon *et al.* [44], et 13-valentsel vaktsiinil on sarnane ohutusprofiil 7-valentse vaktsiiniga.

2011. aastal koostatud raportis [4] oli teaduskirjanduse ülevaates kirjeldatud kahte uuringut, mis võrdlesid omavahel PCV13 ja PCV7 ohutust. Esposito *et al.* [67] randomiseeritud kontrollitud uuring hõlmas 606 Itaalia vastsündinut. Uuringus kasutati kolmedoosilist skeemi, kus lapsi vaktsineeriti 3, 5, ja 11 kuu vanuselt. Tulemuste järgi olid vaktsiinide kõrvaltoimete profiilid sarnased ning ainsate erinevustena ilmnas, et pärast esimest doosi esines PCV13 grupis võrreldes PCV7 grupiga sagedamini ärrituvust ja pärast kolmandat doosi sagedamini palavikku (38–39 kraadi), sama erinevus ilmnas ka Kieningeri *et al.* [68] randomiseeritud võrdlusuuringus Saksamaal.

5.4. Kokkuvõte pneumokokivaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest

PCV10 on efektiivne vaktsiiniga kaetud serotüüpide põhjustatud invasiivsete pneumokokkinfektsioonide ennetamisel. Seejuures võib PCV10 tagada võimaliku ristkaitse vaktsiiniga mittekaitstud serotüüpide vastu. PCV13 efektiivsust invasiivsete pneumokokkinfektsioonide ennetamisel käsitlevad vaatlusuuringud on leidnud, et pärast PCV13 kasutuselevõttu on invasiivsete infektsioonide arv vähenenud ja vaktsiiniga kaetud invasiivset pneumokokkinfektsiooni põhjustavate serotüüpide levimusmäär langenud. Kolmes uuringus [58, 59, 61] selgus, et PCV13 tagab ristkaitse serotüüp 6C suhtes. Samas ei pruugi PCV13 olla piisavalt efektiivne laste puhul, kellel esinevad kaasuvad kroonilised haigused [50]. Otseseid PCV10 ja PCV13 efektiivsuse võrdlusuuringuid teadaolevalt avaldatud ei ole.

Vaktsiinide efektiivsust mitteinvasiivsete pneumokokkinfektsioonide ennetamisel on käsitletud otiidi, pneumoonia ja sinusiidi põhjal. Lisaks on uuritud ka vaktsineerimise mõju pneumokokkide kandlusele ninaneelus, mille puhul on PCV10 efektiivsust käsitlevate uuringute tulemused vastuolulised. Prymula *et al.* [55] uuringus jõuti järelduseni, et PCV10-ga kaetud serotüüpide kandlus ninaneelus on pärast PCV10 kasutuselevõttu vähenenud. Samas Berghi *et al.* [56] uuringus ei täheldatud, et PCV10-ga vaktsineerimine mõjutaks oluliselt pneumokokkide kandlust ninaneelus. Kõigi haigustekitajate põhjustatud pneumoonia ja otiidi ennetamisel oli PCV10 efektiivsus vastavalt 18,2% ja 16,1%; vaktsiinis sisalduvate serotüüpide põhjustatud pneumoonia ja otiidi ennetamisel vastavalt 100% ja 67,1% [57]. Teaduskirjanduse põhjal vähendab PCV13-ga vaktsineerimine pneumokokkide kandlust ninaneelus, pneumoonia ja otiidi juhtusid. PCV13 efektiivsust pneumokoki põhjustatud sinusiidi ennetamisel on käsitletud ühes uuringus, mille tulemus-

tes leiti, et pärast PCV13 kasutuselevõtmist on sinusiidiga seotud hospitaliseerimised Rootsi laste seas vähenenud.

Mõlema vaktsiini ohutusprofiil on samaväärne PCV7-ga. Lokaalseid ja süsteemseid kõrvaltoimeid esines (kerge või keskmise tugevusega) võrdselt ning vaktsiinigruppide vahel puudusid statistiliselt olulised erinevused. Mitmetes uuringutes on esile tõstetud, et PCV13 on lühikest aega kasutusel olnud ning seetõttu on vajalikud pikemaajalised jälgimisuuringud, mis pakuksid usaldusväärsemat ja põhjalikumat tõendust vaktsiini kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta. Esposito ja Principi (2015) kohaselt tuleks täiendavalt uurida PCV13 efektiivsust serotüüpide 1, 3 ja 5 suhtes. Samuti tuleks põhjalikumalt uurida ja analüüsida asendumisfenomeni teket, mille osas on uuringud jõudnud erinevate tulemusteni [35].

2011. aastal koostatud raporti [4] kirjanduse ülevaates oli kirjeldatud ainult PCV7 kliinilist efektiivsust, kuna puudus tõendusmaterjal PCV10 ja PCV13 kohta. Samas toodi välja, et PCV13 efektiivsuse uuringute puudumine ei tähenda, et selle vaktsiini efektiivsus oleks väiksem kui 7-valentsel vaktsiinil, kuna mõlemad vaktsiinid sisaldavad samu serotüüpe ja PCV13 täiendavalt kuut serotüüpi. Vaktsiinide ohutuse kohta järeldati, et uuringutega ei ole leitud olulisi erinevusi kahe vaktsiini kõrvaltoimete profiilides. Seesugune järelendus on kattuv siinse raporti vaktsiinide ohutuse kirjanduse ülevaatesse kaasatud uuringute tulemustega.

6. Vaktsineerimise kulutõhusus

6.1. Vaktsineerimise kulutõhusus võrreldes mittevaktsineerimisega

Raporti lähteülesandest tuleneva otsinguga leitud 16 uuringust 6 võrdlesid vaktsineerimise kulutõhusust kõikide laste mittevaktsineerimisega. Nende 6 kulutõhususe uuringu täiendkulu tõhususe määrad (ICER) on esitatud tabelis 6.

6 erineva riigi andmetel koostatud kulutõhususe uuringutes on peamiselt kasutatud otsustuspuu või Markovi mudelit ning tervishoiu rahastaja perspektiivi. Uuringute tulemused on valdavalt esitatud kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta, 1 uuringus võidetud eluaasta (LYG) ja 1 uuringus tervisekaoga kohandatud eluaasta (DALY) kohta. Võrreldes PCV10-ga vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks 36 313 – 52 947 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Võrreldes PCV13-ga vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks 10 407 – 50 042 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Ühes tervishoiu rahastaja perspektiivist läbiviidud kulutõhususe uuringus leiti, et PCV13-ga vaktsineerimine on kulutõhus strateegia. Kõige enam mõjutas kulutõhususe hinnanguid vaktsiini PCV10 efektiivsus otiidi vähendamisel, vaktsiinide hinnad ja üldimmuunsusfooni tekkega arvestamine.

Tabel 6. Ülevaade kulutõhususe uuringutest, kus võrreldi eri vaktsiinidega vaktsineerimist mittevaktsineerimisega

Uuring (riik)	Vaktsiin (skeem)	Ravimi-firma sponsorlus	Perspektiiv	Mudel	Vaktsiinidoosi hind originaalvaluutas	Vaktsiinidoosi hind eurodes	ICER originaalvaluutas	ICER eurodes
van Hoek et al. 2012 [69] (Inglismaa)	PCV13 (2 + 1)	–	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline üleminekumudel	PCV13 = 50 Englise £	PCV13 = 69 €	Domineeriv strateegia*	
Newall et al. 2011 [70] (Austraalia)	PCV10 (3 + 1) PCV13 (3 + 0)	GSK	Tervishoiu rahastaja	Markov	PCV10 = PCV13 = 90 Austraalia \$	PCV10 = PCV13 = 65 €	PCV10 = 50 188 Austraalia \$/QALY PCV13 = 55 311 Austraalia \$/QALY	PCV10 = 36 313 €/QALY PCV13 = 40 020 €/QALY
Uruena et al. 2011 [71] (Argentiina)	PCV10 (3 + 1) PCV13 (3 + 1)	Wyeth/ Pfizer	Tervishoiu rahastaja Ühiskond	Markov	PCV10 = PCV13 = 21 USA \$	PCV10 = PCV13 = 20 €	Tervishoiu rahastaja perspektiiv: PCV10 = 8973 USA \$/DALY PCV13 = 10 948 USA \$/DALY Ühiskonna perspektiiv: PCV10 = 8546 USA \$/DALY PCV13 = 10 510 USA \$/DALY	Tervishoiu rahastaja perspektiiv: PCV10 = 8386 €/DALY PCV13 = 10 232 €/DALY Ühiskonna perspektiiv: PCV10 = 7987 €/DALY PCV13 = 9822 €/DALY
Diez-Domingo et al. 2011 [72] (Hispaania)	PCV13 (2 + 1)	Wyeth/ Pfizer	Tervishoiu rahastaja	Otsustuspuu	–	–	12 794 €/LYG 10 407 €/QALY	
Tyo et al. 2011 [73] (Singapur)	PCV10 (2 + 1) PCV13 (2 + 1)	–	Tervishoiu rahastaja	Markov	PCV10 = PCV13 = 123 USA \$	PCV10 = PCV13 = 115 €	PCV10 = 45 100 USA \$/QALY PCV13 = 37 644 USA \$/QALY	PCV10 = 42 149 €/QALY PCV13 = 35 181 €/QALY
Rozenbaum et al. 2010 [74] (Holland)	PCV10 (3 + 1) PCV13 (3 + 1)	Wyeth/ Pfizer	Ühiskond	Otsustuspuu	PCV10 = 62 € PCV13 = 69 €		PCV10 = 52 947 €/QALY PCV13 = 50 042 €/QALY	

*Domineeriv strateegia – vaktsineerimine on efektiivsem ja odavam kui mittevaktsineerimine

6.2. Vaktsiinide võrdlev kulutõhusus

Lähteülesandele vastanud 16 uuringust 9-s võrreldi vaktsiinide PCV10 ja PCV13 kulutõhusust omavahel. Nende 9 kulutõhususe uuringu täiendkulu tõhususe määrad on esitatud tabelis 7.

Üheksast vaktsiine võrdlevast kulutõhususe uuringust 5 hindas kulutõhusust ainult tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuvalt, 3 ühiskonna perspektiivist lähtuvalt ja 1 nii ühiskonna kui ka tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuvalt. Kõigi 9 uuringu rahastajaks oli ravimifirma. 5 uuringus leiti, et vaksineerimine PCV10-ga on kulutõhus ja 3 uuringus leiti, et vaksineerimine PCV13-ga on kulutõhus (täiendkulu tõhususe määr oli arvutatud kvaliteetse eluaasta kohta). Ühes, ilma ravimifirmade rahastuseta valminud uuringus leiti, et vaktsiini PCV13 täiendkulu tõhususe määr on võrreldes vaktsiiniga PCV10 12 700 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Kulutõhususe hinnanguid mõjutas kõige enam vaktsiinide efektiivsus pneumokokist põhjustatud haiguste vähendamisel, vaktsiinide hind, ning üldimmuunsusfooni tekkega ja serotüüpide asendumisfenomeniga arvestamine mudelis.

Tabel 7. Ülevaade vaktsiinide kulutõhususe uuringutest

Uuring (riik)	Vaktsiinid (skeem)	Tootja sponsorlus	Perspektiiv	Mudel	Vaktsiinidoosi hind originaalvaluutas	Vaktsiinidoosi hind eurodes	ICER originaalvaluutas	ICER eurodes
Vemer <i>et al.</i> 2014 [75] (Holland)	PCV13 vs. PCV10 (3 + 1)	GSK	Ühiskond	Otsustuspuu		PCV10 = 57 € PCV13 = 68 €	12 700 €/QALY	
Shiragami <i>et al.</i> 2014 [76] (Jaapan)	PCV10 vs. PCV13 (3 + 1)	GSK*	Tervishoiu rahastaja Ühiskond	Markov	PCV10 = PCV13 = 7776 Jaapani jeeni	PCV10 = PCV13 = 61 €	Domineeriv strateegia**	
Klok <i>et al.</i> 2013 [77] (Taani, Rootsi)	PCV13 vs. PCV10 (2 + 1)	Wyeth/ Pfizer*	Tervishoiu rahastaja	Otsustuspuu	PCV10 = PCV13 = 519 Rootsi krooni	PCV10 = PCV13 = 56 €	Domineeriv strateegia***	
Lee <i>et al.</i> 2013 [78] (Hongkong)	PCV10 vs. PCV13 (3 + 1)	GSK*	Tervishoiu rahastaja	Markov	PCV10 = PCV13 = 195 Hongkongi \$	PCV10 = PCV13 = 24 €	Domineeriv strateegia (QALY kohta) 6 115 185 737 427 €/LYG Hongkongi \$/LYG	
Strutton <i>et al.</i> 2012 [79] (Saksamaa, Kreeka, Holland)	PCV13 vs. PCV10 (3 + 1)	Wyeth/ Pfizer*	Tervishoiu rahastaja	Otsustuspuu		PCV10 = 40–57 € PCV13 = 49–69 €	Domineeriv strateegia***	
Knerer <i>et al.</i> 2012 [80] (Kanada, Inglismaa)	PCV10 vs. PCV13 (3 + 1)	GSK*	Tervishoiu rahastaja	Markov	Inglismaa: PCV10 = PCV13 = 28 Englise £ Kanada: PCV10 = PCV13 = 70 Kanada \$	Inglismaa: PCV10 = PCV13 = 38 € Kanada: PCV10 = PCV13 = 53 €	Domineeriv strateegia**	
Earnshaw <i>et al.</i> 2012 [81] (Kanada)	PCV13 vs. PCV10 (2 + 1)	Wyeth/ Pfizer*	Tervishoiu rahastaja	Otsustuspuu	PCV10 = PCV13 = 86 Kanada \$	PCV10 = PCV13 = 66 €	Domineeriv strateegia***	
By <i>et al.</i> 2012 [82] (Rootsi)	PCV10 vs. PCV13 (2 + 1)	GSK*	Ühiskond	Markov	PCV10 = PCV13 = 519 Rootsi krooni	PCV10 = PCV13 = 56 €	Domineeriv strateegia**	
Robberstad <i>et al.</i> 2011 [83] (Norra)	PCV10 vs. PCV13 (2 + 1)	GSK*	Ühiskond	Markov	PCV10 = PCV13 = 346 Norra krooni	PCV10 = PCV13 = 41 €	Domineeriv strateegia (arvutatud QALY kohta) 3135 372 €/LYG Norra krooni/LYG	

*Vähemalt üks autoritest töötas uuringu läbiviimist rahastanud ravimifirmas

**Domineeriv strateegia – vaktsineerimine vaktsiiniga PCV10 on efektiivsem ja odavam kui vaktsineerimine PCV13-ga

*** Domineeriv strateegia – vaktsineerimine vaktsiiniga PCV13 on efektiivsem ja odavam kui vaktsineerimine PCV10-ga

6.3. Süstemaatiline kirjanduse ülevaade

Lähteülesandele vastanud 16 uuringust 1-s oli koostatud süstemaatiline kirjanduse ülevaade [84] pneumokokivaktsiinide kulutõhususe uuringute kohta. Sellesse analüüsi oli kaasatud 10 Euroopas koostatud uuringut, millest 8-s hinnati PCV10 ja PCV13 kulutõhusust lastel. Analüüsi tulemustes järelitati, et väikelaste vaktsineerimine pneumokokkinfektsioonide vastu on majanduslikult kasulik. Ühes ravimifirmast sõltumatult läbiviidud uuringus leiti, et vaktsineerimine PCV13-ga on võrreldes PCV10-ga kulutõhus (samas mitte ülekaalukalt). Ülejäänud 7 uuringus leiti, et vaktsineerimine PCV10-ga või PCV13-ga on kulutõhus. Kulutõhususe uuringute puuduseks peeti sisendandmeallikate vähesust ning nende mittepiisavat usaldusväärsust nii vaktsiinide efektiivsuse, epidemioloogia kui ka kuluandmete mõttes.

6.4. Kokkuvõte kulutõhususest

Võrreldes varasemas raportis [4] kirjeldatud kulutõhususe uuringutega on siinsesse raportisse lisatud 14 uut kulutõhususe uuringut, milles hinnati vaktsiinide PCV10 ja PCV13 kulutõhusust. 2011. aastal ilmunud raportis kirjeldati peamiselt vaktsiini PCV7 kulutõhusust võrreldes mittevaktsineerimisega. PCV10 ning PCV13 kulutõhusust kajastavaid uuringuid oli selleks ajaks vähe ilmunud vaktsiinide uudsuse tõttu, mistõttu varasemast raportist sobisid siinses peatükis kajastamiseks vaid kaks kulutõhususe uuringut.

Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusust on uute vaktsiinidega PCV10 ja PCV13 viimase 5 aasta jooksul (perioodil 2010–2015) hinnatud 14 riigis. Siinse raporti lähteülesandele vastas 1 süstemaatiline kirjanduse ülevaate uuring ning 15 originaaluuringut, millest 6 võrdlesid vaktsineerimise kulutõhusust mittevaktsineerimisega, vaktsiinide PCV10 ja PCV13 kulutõhusust omavahelises võrdluses käsitlesid 9 uuringut.

9 uuringut teostati tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuvalt, 4 ühiskonna perspektiivist lähtuvalt ja 2 uuringus oli kasutatud mõlemat perspektiivi. Vaid 2 uuringu rahastamisel ei olnud ravimifirmad osalenud. 8 uuringu autorite seas leidis vähemalt 1 esindaja ravimifirmast.

Enamikus analüüsides hinnati kulutõhusust kas otsustuspuu või Markovi mudeliga. Ühes uuringus oli kasutatud dünaamilist üleminekumudelit (ingl *dynamic transmission model*). Mudelites modelleeriti alla 2-aastaste laste vaktsineerimist

3 või 4 vaktsiinidoosiga pneumokokist põhjustatud haiguste, nagu pneumoonia, otiit, invasiivsed haigused (meningiit, baktereemia), ja nendest haigustest põhjustatud tüsistuste vastu, nagu kuulmiskahjustus ja neuroloogiline tüsistus (ingl *neurological sequelae*). Enamjaolt modelleeriti väikelaste haigestumist pneumokoki põhjustatud haigustesse 5 esimese eluaasta jooksul. 11 uuringus modelleeriti eluaegsest puudest tingitud elukvaliteedi halvenemist ja selle ravikuludid eluea perspektiivis (95–100 aastat). Vaktsineerimise kaetus oli 80–100%. Diskonteerimist kasutati kõikides analüüsides ja sõltuvalt uuringust oli see 1,5–5% aastas. Kuludest arvestati analüüsides vaktsineerimise kulude ja ravikuludega (nii ambulatoorse kui ka statsionaarse ravi kulud), püsiva tüsistuse puhul ka selle eluaegse ravikuluga, ning ühiskonna perspektiivi puhul vanematel lapse hooldamise tõttu saamata jäänud töötasuga.

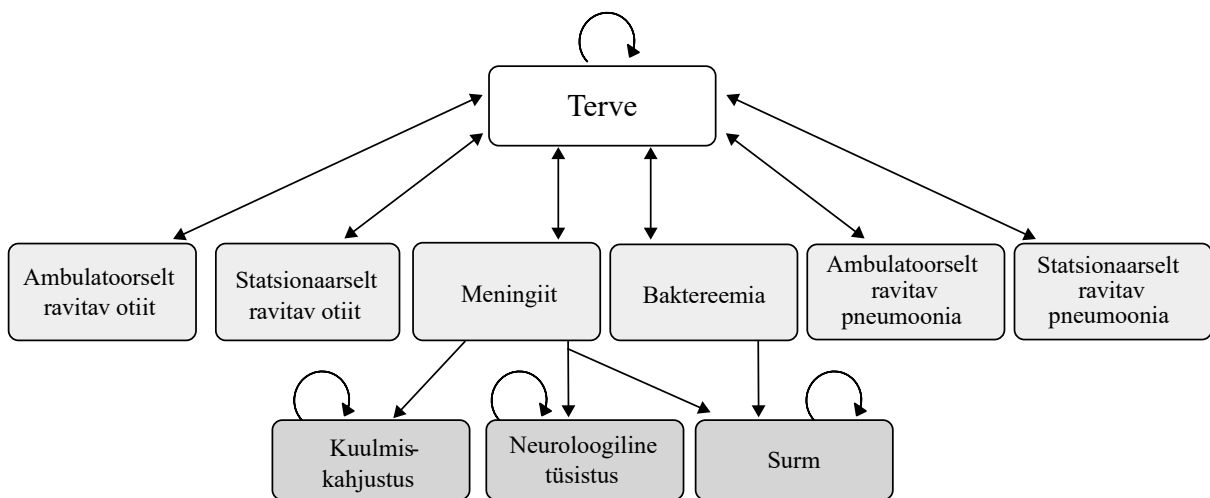
Täiendkulu tõhususe määr esitati enamasti kvaliteetse eluaasta või võidetud eluaasta kohta. Võrreldes PCV10-ga vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks 36 313 – 52 947 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Võrreldes PCV13-ga vaktsineerimist mittevaktsineerimisega saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks 10 407 – 50 042 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Enamikus uuringutes, kus võrreldi vaktsiine PCV10 ja PCV13 omavahel, leiti, et vaktsineerimine on kulutõhus PCV10-ga või PCV13-ga sõltuvalt sellest, kuidas 2 vaktsiini võrreldi (PCV10 vs. PCV13 või PCV13 vs. PCV10) ja kas uuringu rahastajaks oli ravimifirma Wyeth/Pfizer või GlaxoSmithKline Biologicals. Kulutõhus tähendab, et vaktsineerimine PCV10-ga või PCV13-ga on kulusäästev (kogukulud on väiksemad) ja efektiivsem (võidetakse rohkem eluaastaid või kvaliteetseid eluaastaid) strateegia võrreldes vastavalt kas PCV13-ga või PCV10-ga vaktsineerimisega, ja sellisel juhul täiendkulu tõhususe määra ei arvatatud. Uuringutes leiti, et enim mõjutas kulutõhususe hinnanguid vaktsiinide hind ja efektiivsus ning üldimmuunsusfooni ja serotüüpide asendumisfenomeniga arvestamine. Uuringute tulemused varieeruvad märkimisväärselt ja sõltuvad sellest, milline ravimifirma oli uuringut rahastanud. Seetõttu on analüüsitud kulutõhususe uuringute põhjal keeruline anda ühest hinnangut väikelaste pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhususe kohta, eriti vaktsiinide omavahelises võrdluses.

7. Kulutõhususe arvutamise meetodika

7.1. Mudeli kirjeldus

Pneumokokivaktsiinide kulutõhususe analüüsimiseks kasutatakse Markovi kohordimudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotamine üksteist välistavate tervise seisundite vahel vastavalt haiguse arengu etapile ja rakendatavatele ravimeetoditele. Kulude ja tervisetulemite modelleerimine Markovi mudeli abil võimaldab seostada tehtud kulutused saavutatud tervisetulemitega. Siinses analüüsis modelleeritakse väikelaste vaktsineerimist vaktsiinidega PCV10 ja PCV13 pneumokokist põhjustatud haiguste vastu riikliku immuniseerimiskava raames, võrreldes seda hetkel kehtiva olukorraga ehk mittevaktsineerimisega.

Mudeli struktuur on esitatud joonisel 4. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2015 (TreeAge Software Inc). Mudeli ülesehituse väljavõtte programmist TreeAge on esitatud lisas 3 ja mudelis kasutatud sisendite väärtused lisas 4.



Joonis 4. Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise mudeli struktuur

Markovi ahela alguses on rühm inimesi ehk kohort, kes hakkavad vastavalt kindlaks määratud üleminekutõenäosustele liikuma läbi esitatud seisundite. Igast seisundist väljuvate üleminekutõenäosuste summa peab võrduma 1-ga, seejuures on oluline, et valikud oleks üksteist välistavad (ingl *mutually exclusive*) – korruga saab viibida ainult ühes seisundis – ja kollektiivselt ammendavad (ingl *collectively exhaustive*) – tegema peab ainult ühe etteantud valikutest. Kogu kujutatud protsess toimub kindlaks määratud ajaperioodi jooksul ja seisunditega, milles isik perioodi jooksul viibib, saab seostada nendes olemise väärtused – kulud ja tulemid. Tule-

musena leitakse otsusega kaasnevad keskmised väljundid, kvaliteetsed eluaastad ja kulu ning täiendkulu tõhususe määr.

7.2. Mudeli sisendid

7.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Hüpoteetilist vastsündinute kohorti jälgitakse baasstsenaariumis 5 aastat, vaid kuulmiskahjustusest ja neuroloogilisest kahjustusest tingitud elukvaliteedi halvenemist ning ravikuludid ja enneaegsest surmast tingitud kvaliteetsete eluaastate kaotust hinnatakse elua perspektiivis. 2014. aastal sündis Statistikaameti andmeil Eestis 13 551 last, kelle eeldatav eluiga sünnihetkel oli 77,28 aastat.

Mudelis jaotatakse analüüsitava ajaperioodi võrdseteks (kliiniliselt olulise kestusega) tsükliteks, mille jooksul tervise seisund võib muutuda ja ilmuda raviefekt. Mudel jälgib haigestumist üheaastaste tsüklite kaupa. Tsükli pikkuse valikul on lähtutud peatükis 6 kirjeldatud kulutõhususe analüüsist ning asjaolust, et nimetatud aja jooksul ei ole tõenäoline rohkem kui ühe kliinilise sündmuse esinemine.

7.2.2. Tervise seisundid ja neile vastav ravi

Analüüsis on eeldatud, et mudelisse sisenedes on kogu kohort seisundis „terve“, st neil ei ole ühtegi pneumokokist põhjustatud infektsiooni. Sõltumata sellest, kas lapsed vaktsineeritakse või mitte, on kõigil neil kindlaks määratud tõenäosus haigestuda pneumokokist põhjustatud haigusesse, milleks võib olla otitiit, pneumoonia, meningiit või baktereemia. Sõltuvalt haigusest ja selle raskusest külastatakse perearsti, eriarsti või paigutatakse laps haiglasse. Konkreetsemalt eeldab mudel, et ambulatoorsete juhtude korral pöörduetakse perearsti või eriarsti poole ja statsionaarsete juhtude puhul haige hospitaliseeritakse. Enamik lapsi haigestumise järel paranevad (liiguvad tagasi seisundisse „terve“). Meningiidi tagajärjel võib tekkida eluaegne kuulmiskahjustus (mõõdukas kuulmislangu, kurtus) või neuroloogiline tüsistus (motoorne defitsiit, epilepsia). Meningiidi ja baktereemia haigusjuhud võivad lõppeda ka surmaga. Mudelis on arvestatud ka loomuliku suremuse tõenäosust. Vanusepetsiifilised loomuliku suremuse tõenäosuse andmed pärinevad Statistikaametist. Iga haigusseisund toob mudelis kaasa teatava halvenemise elukvaliteedis ning haiguse ravist tulenevad kulud.

Mudelis kasutatakse haiguse kulu kirjeldamiseks üleminekutõenäosusi, mis näitavad, kui suur on tõenäosus liikuda ühest seisundist teise. Haigestumine või mittehaigestumine on mudelis kirjeldatud vanusespetsiifiliste tõenäosuste abil, seega on igal eluaastal haigestumise tõenäosus erinev. Mudeli baasstsenaariumis kasutatud üleminekutõenäosused on esitatud tabelis 8. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse valitud mudeli sisendite mõju tulemustele.

Tabel 8. Mudelis kasutatud haigestumise ja suremise tõenäosused

Haigus, ravijuht	Vanus					Allikas
	0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	
Meningiit	0,000057	0,000029	0,000015	0,000005	0,000020	Arvutuslik
Baktereemia	0,00038	0,00072	0,00019	0,00019	0,00019	[85]
Ambulatoorselt ravitav pneumoonia	0,0070	0,0163	0,0271	0,0214	0,0148	Eesti Haigekassa
Statsionaarselt ravitav pneumoonia	0,0066	0,0076	0,0091	0,0057	0,0031	Eesti Haigekassa
Ambulatoorselt ravitav otiit	0,0985	0,1621	0,2099	0,2196	0,1711	Eesti Haigekassa
Statsionaarselt ravitav otiit	0,0091	0,0066	0,0064	0,0031	0,0025	Eesti Haigekassa
Kuulmiskahjustus	0,121951	0,121951	0,121951	0,121951	0,121951	Arvutuslik
Neuroloogiline tüsistus	0,073171	0,073171	0,073171	0,073171	0,073171	Arvutuslik
Surm meningiidi tagajärjel	0,121951	0,121951	0,121951	0,121951	0,121951	Arvutuslik
Surm baktereemia tagajärjel	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	[86]

Andmed mitteinvasiivse pneumokokkinfektsiooni ravijuhtude esinemise kohta arvatati Eesti 2010. aasta väikelaste raviandmete alusel, mis on esitatud peatükis 3.3. Otiidi ravijuhtudeks loeti kõik Eesti Haigekassa raviarved, millel olid diagnoosikoodid H65 ja H66 või trummiõone dreneerimise teenusekood 021004. Pneumokokist põhjustatud pneumooniaks arvestati kõik ravijuhud, millel olid diagnoosikoodid J13, J15 ja J18.

Meningiiti haigestumise, kuulmiskahjustuse, neuroloogilise tüsistuse tekkimise ja meningiidijärgse suremuse tõenäosused on arvatatud TÜ Kliinikumi Lastekliiniku, Lääne-Tallinna Keskhaigla ja Tallinna Lastehaigla vastavate ravijuhtude põhjal

ajavahemikul 1998–2012. Selle perioodi jooksul haigestus Eestis meningiiti 41 alla 16 aasta vanust last. Nendest 26 last olid alla 5 aasta vanused. Selle perioodi jooksul suri 41-st haigestunud lapsest 5 last. Kuulmiskahjustus tekkis 5-l, epilepsia 2-l ja motoorne defitsiit 1 lapsel. Baktereemiasse haigestumise ja sellejärgse suremuse tõenäosused on võetud teaduskirjandusest.

7.2.3. Vaktsineerimise skeem ja hõlmatus

Mudelis vaktsineeritakse lapsi konjugeeritud vaktsiinidega Synflorix (PCV10, GlaxoSmithKline) ja Prevenar 13 (PCV13, Wyeth Lederle Vaccines S.A.), millega vaktsineerimise skeem on sarnane ja sõltub lapse vanusest. Mudelis eeldatakse, et vaktsiinid manustatakse kolme doosiga – esimene doos manustatakse teisel elukuul, teine neljandal elukuul ja kolmas ühe aasta vanuses. Eeldatakse, et kõigi vaktsiinide korral läbib 95% lastest vaktsineerimise täies mahus.

7.2.4. Vaktsiinide efektiivsus

Vaktsiinide PCV10 ja PCV13 efektiivsuste kohta invasiivsete ja mitteinvasiivsete pneumokokkinfektsioonide ärahoidmisel ei ole koostatud meta-analüüse, mistõttu kasutati vaktsiini PCV7 efektiivsust hindavaid meta-analüüse [87, 88]. 2014. aastal ilmunud ülevaateuuringus [89] analüüsiti PCV7 efektiivsust otiidi ennetamisel. Selle analüüsi tulemused olid sarnased 2009. aastal avaldatud meta-analüüsi [87] tulemustega.

Peatükis 5 kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemused erinevad vaktsiinide PCV10 ja PCV13 efektiivsuste osas pneumokokkinfektsioonide ennetamisel suurel määral. Samuti on erinevad nende uuringute lähtekohad nii uuritava populatsiooni vanuse, uuringu kestuse kui ka vaktsiinide efektiivsuse hindamise aspektist. Peatükis 5 kirjeldatud mitmes uuringus ei hinnatud PCV10 ja PCV13 efektiivsust kõikide serotüüpide põhjustatud haigusjuhtude ennetamisel, vaid ainult vaktsiinis sisalduvate serotüüpide põhjustatud haigusjuhtude vähenemise osas. Seetõttu kasutatakse sarnast eksperthinnangut nagu varasemaski raportis [4] ning eeldatakse, et rohkem serotüüpe sisaldav vaktsiin on efektiivsem – PCV10 vastavalt 5% ja PCV13 10% võrra efektiivsem kui PCV7.

Mudeli baasstsenaariumis kasutatud vaktsiinide efektiivsuse hinnangud kõikide serotüüpide põhjustatud haigusjuhtude ennetamisel on esitatud tabelis 9. Ambulaatoorselt ravitava otiidi ja pneumoonia puhul on efektiivsuseks võetud vaktsineerimise mõju mistahes haigustekitaja põhjustatud otiidi ja pneumoonia esinemisele

väikelaste seas. Efektiivsuse hinnangute mõju tulemustele hinnatakse tundlikkuse analüüsis.

Tabel 9. Mudelis kasutatud vaktsiinide efektiivsused

Haigus, ravijuht	PCV7		PCV10	PCV13
	Hinnang	Allikas	Hinnang	Hinnang
Meningiit	58%	[88]	60,9%	63,8%
Baktereemia	58%	[88]	60,9%	63,8%
Statsionaarselt ravitav pneumoonia	27%	[88]	28,35%	29,7%
Ambulatoorselt ravitav pneumoonia	6%	[88]	6,3%	6,6%
Statsionaarselt ravitav otiit	12%	[87]	12,6%	13,2%
Ambulatoorselt ravitav otiit	6%	[87]	6,3%	6,6%

7.2.5. Elukvaliteedi halvenemine

Pneumokokist põhjustatud haigestumisega seotud elukvaliteedi halvenemine on tingitud haiguse raskusest ja kestusest. Iga seisundi jaoks on leitud elukvaliteedi halvenemine kvaliteetsetes eluaastates (QALYdes), tuginedes avaldatud kulutõhususe uuringutes kasutatud allikatele, mille väärtused on esitatud tabelis 10. Mudelis eeldatakse, et terve lapse aastane elukvaliteedi hinnang on 1 QALY.

Avaldatud kulutõhususe uuringutes (vt peatükk 6) eeldati, et baktereemia ja statsionaarset ravi vajava pneumoonia puhul on elukvaliteedi halvenemine haiguseepisoodi vältel võrdne. Kuna Eestis ligikaudu pooled meningiidijärgselt kuulmiskahjustuse saanud lastest kurdistuvad ja ülejäänutel on mõõdukas kuulmislanguus, siis elukvaliteedi hinnang kuulmiskahjustuse korral on leitud nende kahe seisundi aritmeetilise keskmisena. Kurdistumise korral on elukvaliteedi hinnang 0,67 QALYt [90] ja mõõduka kuulmislanguuse korral 0,91 QALYt [91]. Seega kuulmiskahjustuse puhul on mudelis elukvaliteedi hinnang 0,79 QALYt. Neuroloogilise tüsistuse puhul on elukvaliteedi hinnang 0,83 QALYt [91].

Vaktsineerimise kõrvaltoimetena kirjeldatakse enamasti süstekoha paistetust, punetust, valulikkust või palavikku. Tuginedes Eesti eksperthinnangule, vähendatakse mudelis nende laste elukvaliteedihinnangut, kellel vaktsineerimise kõrvaltoimena tekib palavik. Eeldatakse, et keskmiselt 3 päeva kestev palavik tekib

10%-l vaktsineeritud lastest ja nende elukvaliteedi halvenemine on 5 korda väiksem kui otiidi korral ehk 0,001 QALYt.

Tabel 10. Elukvaliteedi halvenemine QALYdes haigusepisoodi vältel ühe aasta perspektiivis

Haigus, ravijuht	Elukvaliteedi halvenemine haigusjuhu kohta aasta perspektiivis	Allikas
Meningiit	-0,023	[92]
Baktereemia	-0,008	[92]
Statsionaarselt ravitav pneumoonia	-0,008	Ekspert hinnang
Ambulatoorselt ravitav pneumoonia	-0,006	[92]
Statsionaarselt ravitav otiit	-0,005	[93]
Ambulatoorselt ravitav otiit	-0,005	[93]

7.2.6. Vaktsiinide ja vaktsineerimise maksumus

Peatükis 6 kirjeldatud kulutõhususe uuringutes varieerusid vaktsiinidooside hinnad suures vahemikus (vt tabel 3 ja 4), madalaim hind oli 20 eurot ja kõrgeim 115 eurot. Eesti apteekides oli 2015. aasta sügisel vaktsiini Synflorix ühe doosi jaemüügihind 50,23 eurot ja Prevenar 13 hind 60,58 eurot. Lisaks leiab vaktsiinide hindade kohta infot Tallinna Lastehaigla tasuliste teenuste hinnakirjast (seisuga 01.02.2016), kus vaktsineerimine vaktsiiniga Prevenar 13 maksab 58 € ja vaktsiiniga Synflorix 47 € (hinnad sisaldavad ka vaktsiini manustamisega kaasnevaid kulusid). Kuna hetkel puudub info vaktsiinide tegelike hindade kohta võimaliku riigihanke korral, kui pneumokokkinfektsioonivastane vaktsineerimine lisatakse riiklikusse immuniseerimiskavasse, kasutatakse baasstsenaariumis Tallinna Lastehaigla hinnakirjapõhiseid vaktsiinide hindasid. Sellega tõenäoliselt ülehinnatakse vaktsineerimise maksumust. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse odavama vaktsiini hinna mõju analüüsi tulemustele.

7.2.7. Ravikulud

Ravikulude alla arvestatakse pneumokokkist põhjustatud infektsioonide ravikulud (vt tabel 11). Vaktsineerimisega kaasnevate kõrvaltoimete ravikulud mudelis ei arvestata, sest kõrvaltoimete raviga kulusid ei kaasne või on need väga väikesed.

Kuna 2011. aastal avaldatud raportis [4] arvutati pneumokokist põhjustatud haiguste ravikulud Eesti Haigekassa 2010. aasta raviarvete põhjal, siis tuginedes eksperthinnangule eeldatakse, et aastaks 2015 on ravikulud kallinenud 20% (hinnang põhineb Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus toodud pediatria voodipäeva hinna muutusel 2015. ja 2010. aasta võrdluses).

Ambulatoorse ravi kulude leidmisel arvestati perearsti ja eriarsti raviarvete keskmiste kuludega. Seejuures jagati perearsti visiidi maksumuse leidmiseks Eesti keskmise nimistu sissetulek 76 700 eurot aastase visiitide koguarvu keskmisega 6000 [94].

Statsionaarse ravijuhu kuluks on võetud kõigi vastava diagnoosiga väikelaste raviarvete keskmine maksumus. Ravimikuludeks on võetud samade laste 2010. aasta keskmised soodusravimite kulud. Seega jäid arvestusest välja kõik käsimüügiravimid ja muud apteegikaubad. Keskmine ravimikulu (11 eurot) lisandub iga haigusjuhu ravi maksumusele.

Tabel 11. Mudelisse kaasatud kulud eurodes

Kuluartikkel	Kulu	Allikas	Kommentaar
Meningiit	998	Arvutuslik	–
Baktereemia	766	Arvutuslik	–
Statsionaarselt ravitav pneumoonia	546	Arvutuslik	–
Ambulatoorselt ravitav pneumoonia	118	Arvutuslik	–
Statsionaarselt ravitav otitiit	377	Arvutuslik	–
Ambulatoorselt ravitav otitiit	41	Arvutuslik	–
Kulud ravimitele ühe haigusjuhu kohta	11	Arvutuslik	–
Kuulmiskahjustus (1. aasta)	13 275	Tervishoiuteenus 2276K, 7318, 7611, 3004, 6410, 6411	50% lastest kurdistuvad ja vajavad kohleaar-implantatsiooni (teenus 2276K). Lisandub kohleaarimplantaadi kõneprotsessori programmeerimine esimesel aastal 8 korda (teenus 7318), logopeediline kompleksuuring 1 kord aastas (teenus 7611), eriarsti vastuvõtt 3 korda aastas (teenus 3004). 50%-l lastest tekib mõõdukas kuulmislangus. Eesti Haigekassa hüvitab kuuldeaparaadi sobitamise (aparaadi testimine; teenus 6410), kuuldeaparaadi sobitamise patsiendi kõrva 1–4 korda aastas (teenus 6411), eriarsti vastuvõtu 2 korda aastas (teenus 3004).

Kuluartikkel	Kulu	Allikas	Kommentaar
Kuulmiskahjustus (2. aasta)	1523	Tervishoiuteenus 7318, 7611, 7619, 3004, 6411	Kurdistumise korral implantatsiooni programmeerimine 6 korda aastas (teenus 7318), logopeediline kompleksuuring 1 kord aastas (teenus 7611), logopeediline teraapia (teenus 7619), eriarsti vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004). Mõõduka kuulmislanguse korral kuuldeaparaadi sobitamine patsiendi kõrva 1–4 korda aastas (teenus 6411), eriarsti vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004)
Kuulmiskahjustus (3. aasta)		Tervishoiuteenus 7318, 7611, 3004, 6411	Kurdistumise korral implantatsiooni programmeerimine 3 korda aastas (teenus 7318), logopeediline kompleksuuring 1 kord aastas (teenus 7611), eriarsti vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004). Mõõduka kuulmislanguse korral kuuldeaparaadi sobitamine patsiendi kõrva 1–4 korda aastas (teenus 6411), eriarsti vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004).
Kuulmiskahjustus (alates 4. aastast)		Tervishoiuteenus 7318, 7611, 7619, 3004, 6411	Kurdistumise korral implantatsiooni programmeerimine 1 kord aastas (Eesti Haigekassa kompenseerib 50% teenuse hinnast) (teenus 7318), logopeediline kompleksuuring 1 kord aastas (teenus 7611), eriarsti vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004). Mõõduka kuulmislanguse korral kuuldeaparaadi sobitamine patsiendi kõrva 1–4 korda aastas (teenus 6411), eriarsti vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004).
Neuroloogiline tüsistus (1. aasta)		Tervishoiuteenus 3004, 7050, 6264, 66202, 66102, 66106, 66107, 66143, 66144, ravim Orfiril Long (piirhind 8,35 eurot)	Motoorse defitsiidi (tekib 1/3-1 lastest) korral neuroloogi vastuvõtt 1–2 korda aastas (teenus 3004), taastusarsti vastuvõtt iga 10 füsioteraapia järel (teenus 3004), individuaalne füsioteraapia (kestus 30 min) (teenus 7050) maksimaalselt 60 korda 6 kuu jooksul, pärast seda vajadusel taotletakse pikendust. Epilepsia (tekib 2/3-1 lastest) korral elektroentsefalograafia 1 kord aastas (teenus 6264), lasteneuroloogi vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004), põhivere analüüs (teenus 66202) ja biokeemia 2 korda aastas (teenus 66102, 66106, 66107), ravimite kontsentratsiooni määramine 1 kord aastas (teenus 66143, 66144).
Neuroloogiline tüsistus (alates 2. aastast)		3004, 6264, 66202, 66102, 66106, 66107, 66143, 66144, ravim Orfiril Long (piirhind 8,35 eurot)	Motoorse defitsiidi korral neuroloogi vastuvõtt 1 kord aastas (teenus 3004). Epilepsia korral elektroentsefalograafia 1 kord aastas (teenus 6264), lasteneuroloogi vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004), põhivere analüüs (teenus 66202) ja biokeemia 2 korda aastas (teenus 66102, 66106, 66107), ravimite kontsentratsiooni määramine 1 kord aastas (teenus 66143, 66144).

7.2.8. Hooldushüvitiste kulud

Kuna haigestunud väikelaps vajab hooldust, siis arvestati mudelis lisaks ravikuludele ka hooldushüvitiste kuludega, mida maksab Eesti Haigekassa kuni kahe nädala jooksul alla 12-aastase lapse hooldajale. Hoolduspäeva keskmine hüvitatav summa oli 2014. aastal 19 eurot [95]. Mudelis eeldatakse, et lapse haiguse tõttu töölt puudunud keskmine päevade arv on väiksem kui lapse haiguseepisoodi kestus, sest alla 1,5-aastaste lastega on üks lapsevanem lapsehoolduspuhkusel ja ka vanemate lastega peredes ei käi mitte alati mõlemad vanemad tööl. Hoolduslehte ei võeta ka siis, kui on teisi pereliikmeid, kes saavad haige lapsega koju jääda. Seetõttu arvestati mudelis, et töölt puudunud päevade osakaal kõigi kuni 5-aastaste laste haigusjuhtude korral on 1/3 haiguseepisoodi kestusest, mis on kooskõlas teaduskirjanduses avaldatud tulemustega [96]. Hooldushüvitiste kulud haiguseepisoodi kohta saadi keskmise hüvitatava summa korrutamisel keskmise töölt puudunud päevade arvuga erinevate haigusjuhtude korral (vt tabel 12). Kõik mudelis kasutatud väljundid ja kulud diskonteeritakse 5% aastas.

Tabel 12. Haigusjuhu kestus päevades, töölt puudunud päevade keskmine arv ja hooldushüvitise kulu eurodes haigusjuhu kohta

Haigus/ravijuht	Haigusjuhu kestus [96]	Töölt puudunud päevade arv	Kulu hooldushüvitistele
Meningiit	28	9,3	180,1
Baktereemia	14	4,7	90,1
Statsionaarselt ravitav pneumoonia	14	4,7	90,1
Ambulatoorselt ravitav pneumoonia	7	2,3	45,0
Statsionaarselt ravitav otiit	10	3,3	64,3
Ambulatoorselt ravitav otiit	5	1,7	32,2
Kuulmiskahjustus	Eluaegne	14	270,2
Neuroloogiline tüsistus	Eluaegne	14	270,2

7.3. Olulisemad muutused sisendandmetes võrreldes 2011. aastaga

Siinses analüüsis täiendati mudeli struktuuri ning muudeti mitmeid mudeli sisendeid võrreldes 2011. aastal teostatud analüüsiga [4]. Mudelis hinnati, erinevalt varasemast, haigestumist meningiiti ja baktereemiasse eraldi, sest suuremise tõenäosused nende haiguste tagajärjel on erinevad. Samuti lisati mudelisse meningii-

dijärgse tūsistusena neuroloogiline tūsistus, milleks võib olla motoorne defitsiit või epilepsia. Meningiidijärgsetest tūsistustest tingitud elukvaliteedi halvenemist ja ravikulud hinnati varasema 5 aasta asemel oodatava eluea perspektiivis (77 aastat).

Mudelis muudeti invasiivsetesse haigustesse haigestumise, sellejärgse suremuse ja tūsistuste tekkimise tõenäosuseid, sest uuemad andmed haigestumise kohta olid kättesaadavad. Sellest tulenevalt muudeti ka tūsistustest tingitud elukvaliteedi halvenemise hinnanguid. Erinevalt varasemast arvestati vaktsineerimisega kaas- neda võivast palavikust tingitud elukvaliteedi halvenemist. Kuna vaktsiinide efektiivsuse kohta ei ole uuemaid meta-analüüsi ega ülevaateuuringuid ilmunud (v.a 2014. aastal ilmunud ülevaateuuring [89], mille tulemused ei erinenud 2009. aastal avaldatud meta-analüüsi [87] tulemustest), kasutati mudelis sarnaseid efek- tiivsuse hinnanguid nagu 2011. aastal.

Siinses analüüsis muudeti kõiki kuludega seonduvaid sisendeid. Kuna vaktsiinide hinnad on aastate jooksul tõusnud, siis kasutati mudelis kõrgemaid vaktsiinide hindasid kui varasemas analüüsis. Samuti on kallinenud ravikulud, eeldati, et 20% võrra. Kuulmislangu ja neuroloogilise tūsistuse ravikulude leidmiseks arutati uued kulud.

8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Selles peatükis esitatakse kõigepealt baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles varieeritakse sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju analüüsi tulemustele.

8.1. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, koostati baasstsenaarium alapeatükis 7.2 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- pneumokokkinfektsioonidesse haigestumise tõenäosused (Eesti andmed ja teaduskirjandus);
- vaktsiinide efektiivsus (teaduskirjandus);
- pneumokokkinfektsioonidest tulenev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandus);
- vaktsiinide hinnad (Eesti andmed);
- pneumokokkinfektsioonide ja nendest põhjustatud tüsistuste ravikulud, hooldushüvitiste kulud (Eesti andmed).

Kulutõhususe analüüsis on ravijuhtude kumulatiivne arv arvestatud 13 500 lapse kohta (vastsündinute ligikaudne arv 2014. aastal) 5 aasta perspektiivis. Kulud ja elukvaliteet on arvestatud sama perspektiiviga sama kohordi kohta, v.a tüsistustega kaasnevad kulud ja elukvaliteet, mida arvestati 77 aasta perspektiivis.

Väikelaste vaksineerimisega hoitakse kõige rohkem ära invasiivseid haigusjuhtusid – ligikaudu 60% meningiidi ja baktereemia juhtudest (vt tabel 13). Vaksineerimisega hoitakse ära ka 60% meningiidi ja baktereemia põhjustatud surmajuhtudest. Kõige vähem hoiab vaksineerimine ära ambulatoorset ravi vajavaid pneumoonia ja otiidi juhtusid – 6%. Kuulmiskahjustuse ja neuroloogiliste tüsistuste juhud vähenevad vaksineerimisel 50–63% võrra.

Tabel 13. Pneumokokkist põhjustatud haigusjuhtude ja surmajuhtude arvud Eestis 13 500 lapse kohta 5 aasta jooksul ning protsentuaalne erinevus mittevaktsineerimisest praeguses olukorras, mil ei toimu programmilist vaktsineerimist, ning riiklikust vaktsineerimisest vaktsiinidega PCV10 ja PCV13

Haigus, ravijuht	Mittevaktsineerimine	Vaktsineerimine PCV10-ga	Vaktsineerimine PCV13-ga
Meningiit	1,7	0,70 (-59%)	0,68 (-60%)
Baktereemia	23	10 (-58%)	8,9 (-61%)
Statsionaarselt ravitav pneumoonia	432	316 (-27%)	310(-28%)
Ambulatoorselt ravitav pneumoonia	1166	1096 (-6%)	1093 (-6%)
Statsionaarselt ravitav otitiit	373	329 (-12%)	327 (-13%)
Ambulatoorselt ravitav otitiit	11 598	10 904 (-6%)	10 871 (-6%)
Kuulmiskahjustus	0,22	0,08 (-63%)	0,08 (-63%)
Neuroloogiline tüsistus	0,11	0,05 (-50%)	0,05 (-50%)
Surmajuhud	0,59	0,24 (-59%)	0,23 (-61%)

Baasstsenaariumis leiti, et väikelaste pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimisega kaasnevad suuremad kulud, kuid ka enam kvaliteetseid eluaastaid (vt tabel 14). Väikelaste kohordi vaktsineerimisel PCV10-ga on vaktsineerimis- ja ravikulud kokku 3 142 159 eurot (232,8 eurot lapse kohta), millest vaktsineerimise kulu (vaktsiini 3 doosi maksumus) moodustab 58%. Vaktsineerimisel PCV13-ga on vaktsineerimis- ja ravikulud kokku 3 557 495 eurot (263,5 eurot lapse kohta), millest vaktsineerimise kulu (vaktsiini 3 doosi maksumus) moodustab 63%. Praeguses olukorras ehk mittevaktsineerimisel kulub ühe sünnikohordi pneumokokkinfektsioonide raviks 5 aasta jooksul ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste raviks 77 aasta jooksul kokku 1 499 490 eurot. PCV10-ga vaktsineerimisel oleks vastsündinute kohordi puhul võit 32 kvaliteetset eluaastat ja PCV13-ga vaktsineerimisel 34 kvaliteetset eluaastat.

Tabel 14. Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise riikliku rakendamise- ja riikliku vaktsineerimise puudumisega kaasnevad kulud eurodes ja kvaliteet- sed eluaastad (QALYd) 13 500 lapse kohta 77 aasta perspektiivis

Strateegia	Kulud	QALYd
Mittevaktsineerimine	1 499 490	272 021
Vaktsineerimine PCV10-ga	3 142 159	272 053
Vaktsineerimine PCV13-ga	3 557 495	272 055

Vaktsiini PCV10 lisamisel riiklikusse immuniseerimisprogrammi on lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 51 722 eurot. Vaktsiini PCV13 lisamisel on lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 61 515 eurot.

8.2. Tundlikkuse analüüs

Kõik mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jookul muutuda, mistõttu on erinevate parameetrite muudatustega arvestamiseks tehtud tundlikkuse analüüs. Järgnevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse sisendparameetreid vastavalt muutuste tõenäolistele suundadele ja ulatustele ning võrreldakse olukorda baasstsenaariumiga. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides, kuid kõigi võimaluste väljaarvutamine ei anna olulist lisainformatsiooni. Analüüsis on hinnatud olukordi, kus:

- vaktsiinid on odavamad;
- vaktsiinide efektiivsus on baasstsenaariumist erinev;
- vaktsineerimine vähendab meningiiti ja baktereemiasse haigestumist ülejäänud rahvastiku seas (vaktsineerimisel tekib üldimmuunsusfooni);
- vaktsineerimisega hõlmatus on eeldatust (baasstsenaariumist) erinev;
- pneumokokkinfektsioonidest, meningiidi tüsistustest ja vaktsineerimisega kaasneva võivast palavikust tulenev elukvaliteedi halvenemine on eeldatust (baasstsenaariumist) erinev;
- pneumokokkinfektsioonide ja meningiidi tüsistuste ravikulud on suuremad;
- diskonteerimismäär on madalam kui 5%.

8.2.1. Vaktsiinide hinnad

Kirjeldatud kulutõhususe uuringute põhjal on üheks enim kulutõhusust mõjutavaks teguriks vaktsiini maksumus. Baasstsenaariumis kasuti Tallinna Lastehaigla tasuliste teenuste hinnakirja, mille alusel PCV10 ühe doosi hind on 47 eurot ja PCV13 ühe doosi hind on 58 eurot. Võimaliku riigihanke korral, kui pneumokokkinfektsioonivastane vaktsineerimine lisatakse riiklikusse immuniseerimiskavasse, võivad vaktsiinide hinnad kujuneda madalamaks, kui eeldati baasstsenaariumis. Ravimifirma GlaxoSmithKline hinnangul võiks riigihanke korral PCV10 ühe doosi hinnaks kujuneda 30,52 eurot ja Wyeth Lederle Vaccines S.A. hinnangul PCV13 ühe doosi hinnaks 49 eurot. Tabelis 15 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus vaktsiinide ühe doosi hind oleks madalam, ja olukor-

ras, kus vaktsiinidel puuduks hinnaerinevus (1 doosi hind oleks mõlemal vaktsiinil 47 eurot).

Tabel 15. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui vaktsiinide ühe doosi hind oleks madalam või vaktsiinide hinnad oleksid võrdsed

	PCV10	PCV13
Baasstsenaarium	51 722	61 515
Variant 1 – PCV10 hind 30,52 € ja PCV13 hind 49 €	31 757	51 165
Variant 2 – vaktsiinide hinnad on võrdsed (47 €)	51 722	48 865

Vaktsiinide hind mõjutab oluliselt täiendkulu tõhususe määra. Kui vaktsiinide hinnad oleksid madalamad (variant 1), langeks täiendkulu tõhususe määr PCV10 kasutamisel ligikaudu 40% ja PCV13 kasutamisel 17%. Võrdsete vaktsiini hindade korral oleks täiendkulu tõhususe määr PCV10 kasutamisel 3000 euro võrra kõrgem kui PCV13 kasutamisel, kuna PCV13-l on eeldatavasti suurem efektiivsus haiguste ärahoidmisel.

8.2.2. Vaktsiinide efektiivsus

Baasstsenaariumis kasutati meta-analüüsidel põhinevat vaktsiinide efektiivsuse hinnanguid. Teiste riikide kogemus on tõestanud, et pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimisega suureneb vaktsiinides mittesisalduvate serotüüpide levimus, mistõttu pikemas perspektiivis vaktsiinide efektiivsus väheneb. Tabelis 16 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus vaktsiinide efektiivsus oleks 10% ja 20% väiksem, ning kus see oleks 10% suurem.

Tabel 16. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui vaktsiinide efektiivsus oleks baasstsenaariumis eeldatust väiksem või suurem

	PCV10	PCV13
Baasstsenaarium	51 722	61 515
Variant 3 – vaktsiinide efektiivsus pneumokokkinfektsioonide ärahoidmisel on 10% väiksem	58 840	69 819
Variant 4 – vaktsiinide efektiivsus pneumokokkinfektsioonide ärahoidmisel on 20% väiksem	68 017	80 506
Variant 5 – vaktsiinide efektiivsus pneumokokkinfektsioonide ärahoidmisel on 10% suurem	46 038	54 878

Vaktsiinide efektiivsuse suurenemine 10% võrra langetab täiendkulu tõhususe määra 5700–6600 euro võrra. Vaktsiinide efektiivsuse vähenemine 10% võrra tõstab täiendkulu tõhususe määra 7100–8300 euro võrra ja efektiivsuse vähenemine 20% võrra tõstab täiendkulu tõhususe määra 16 300 – 19 000 euro võrra.

8.2.3. Üldimmuunsusfoon

Kirjeldatud kulutõhususe uuringute põhjal on üheks enim kulutõhususe analüüsi tulemusi mõjutavaks teguriks üldimmuunsusfooni tekkega arvestamine. Baasstsenaariumis üldimmuunsusfooni tekkega ei arvestatud, sest selle kohta puuduvad tõendus põhised uuringud. Kulutõhususe uuringutes arvestati üldimmuunsusfooni ainult invasiivsete haiguste ärahoidmisel 5–30% ulatuses. Tabelis 17 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus vaktsineerimine vähendaks meningiiti ja baktereemiasse haigestumist 5% või 10% võrra vaktsineerimata rahvastiku seas.

Mudelis eeldati, et meningiidist, baktereemiast, kuulmislangusest ja neuroloogilisest tüsistusest tingitud elukvaliteedi halvenemised on väikelastel ja täiskasvanutel sarnased. Erinevad on haigestumise tõenäosused ja ravikulud, mis on esitatud lisas 5.

Tabel 17. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui vaktsineerimine vähendaks meningiiti ja baktereemiasse haigestumist vaktsineerimata rahvastiku seas

	PCV10	PCV13
Baasstsenaarium	51 722	61 515
Variant 6 – vaktsineerimine vähendab meningiiti ja baktereemiasse haigestumist 5% vaktsineerimata rahvastiku seas	14 989	18 047
Variant 7 – vaktsineerimine vähendab meningiiti ja baktereemiasse haigestumist 10% vaktsineerimata rahvastiku seas	9 088	11 182

Üldimmuunsusfooni mõju täiendkulu tõhususe määrale on mõlemal vaktsiinil sarnane. Juhul kui vaktsineerimine vähendaks meningiiti ja baktereemiasse haigestumist vaktsineerimata rahvastiku seas 5–10% võrra, oleks kulu lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta 3,5–5,7 korda väiksem.

8.2.4. Vaktsineerimisega hõlmatus

Baasstsenaariumis oli vaktsineerimisega hõlmatus osakaal 95%. Tabelis 18 on esitatud andmed olukorras, kus vaktsineerimisega hõlmatus on 5% võrra suurem või 5% võrra väiksem ehk 100% ja 90%. Tabelist 18 on näha, et hõlmatusel ei ole mõju tulemustele.

Tabel 18. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui hõlmatus oleks baasstsenaariumis eeldatust väiksem või suurem

	PCV10	PCV13
Baasstsenaarium	51 722	61 515
Variant 8 – vaktsineerimisega hõlmatus on 100%	51 722	61 515
Variant 9 – vaktsineerimisega hõlmatus on 90%	51 722	61 515

8.2.5. Elukvaliteedi hinnang

Kuna elukvaliteedi hinnangud on loomult subjektiivsed ja sõltuvad nii hindajast kui ka haigusseisundile eelnevast ja järgnevast olukorrast, on oluline hinnata nende mõju ulatust mudeli tulemustele.

Tabelis 19 on näidatud pneumokokkinfektsioonidest tuleneva elukvaliteedi muutuse mõju täiendkulu tõhususe määrale, kui elukvaliteedi halvenemine oleks baasstsenaariumiga võrreldes 20% võrra väiksem või 20% võrra suurem.

Tabel 19. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui pneumokokkinfektsioonidest ja pneumokokkinfektsioonide tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine oleks baasstsenaariumis eeldatust väiksem või suurem

	PCV10	PCV13
Baasstsenaarium	51 722	61 515
Variant 10 – pneumokokkinfektsioonidest ja pneumokokkinfektsioonide tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on 20% võrra väiksem	52 972	63 064
Variant 11 – pneumokokkinfektsioonidest ja pneumokokkinfektsioonide tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on võrra 20% suurem	50 530	60 041

Mõlema analüüsitava vaktsiini puhul on pneumokokkinfektsioonidest ja pneumokokkinfektsioonide tüsistustest tingitud elukvaliteedi väiksemal või suuremal halvenemisel täiendkulu tõhususe määrale sarnane, väheoluline mõju.

8.2.6. Ravikulud

Baasstsenaariumis kasutati pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tuisistuste ravikulude hindamiseks Eesti Haigekassa 2010. aasta raviarveid, mille põhjal leitud ravikulud suurendati 20% võrra, et need vastaksid 2015. aasta tegelikele ravikuludele. On ilmne, et mõne aasta pärast on need kulud veelgi suuremad, mistõttu vaadeldi, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra (vt tabel 20).

Tabel 20. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tuisistuste ravikulu oleks baasstsenaariumis eeldatust suurem

	PCV10	PCV13
Baasstsenaarium	51 722	61 515
Variant 12 – pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tuisistuste ravikulud on 25% suuremad	50 786	60 584

Suuremad ravikulud mõjutavad täiendkulu tõhususe määra väheoluliselt.

8.2.7. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglilikult olevat diskonteerimismäära (5% aastas), kuid kirjanduses (vt ptk 6) on kasutatud ka madalamaid diskonteerimismäärasid.

3% diskonteerimismäära kasutamine langetab täiendkulu tõhususe määra 12% (vt tabel 21).

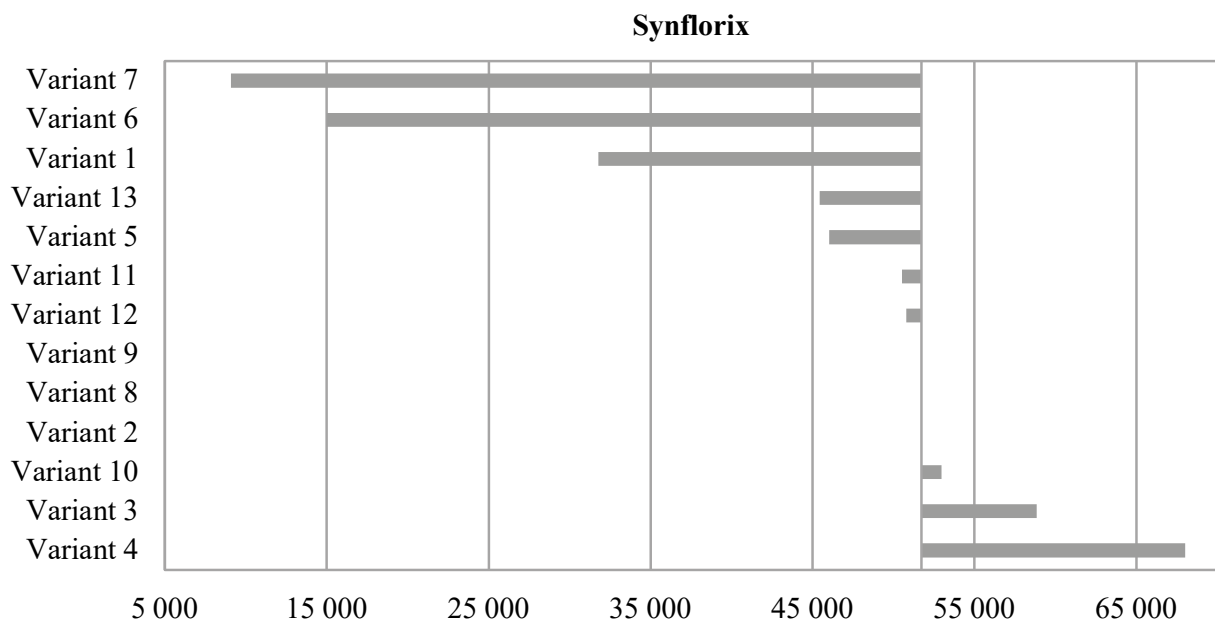
Tabel 21. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes madalama diskonteerimismäära korral

	PCV10	PCV13
Baasstsenaarium	51 722	61 515
Variant 13 – diskonteerimismäär on 3%	45 433	54 103

8.3. Kokkuvõte tulemustest

Väikelaste vaktsineerimisega PCV10-ga või PCV13-ga hoitaks ära ligikaudu 60% invasiivsetest haigusjuhtudest ja meningiidi põhjustatud tüsistustest. Samuti hoitaks PCV10-ga ära 27% ja PCV13-ga 12% statsionaarset ravi vajavatest pneumoonia ja otiidi juhtudest. Mõlema vaktsiiniga hoitaks ära 6% ambulatoorset ravi vajavatest otiidi ja pneumoonia juhtudest. Vaktsineerimine on seotud küll suuremate kogukuludega, kuid annab võidu kvaliteetsetes eluaastates. Vaktsiini PCV10 riikliku rakendamise korral oleks vastsündinute vaktsineerimisel võit 32 kvaliteetset eluaastat ja PCV13-ga vaktsineerimisel 34 kvaliteetset eluaastat arvestusliku 13 500 lapse suuruse kohordi kohta.

Baasstsenaariumi tingimustel kujuneb riikliku vaktsineerimisprogrammi rakendamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks PCV10 kasutamisel 51 722 eurot ja PCV13 kasutamisel 61 515 eurot. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb PCV10 kasutamisel täiendkulu tõhususe määr vahemikku 9088 – 68 017 eurot ning PCV13 kasutamisel vahemikku 11 182 – 80 506 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

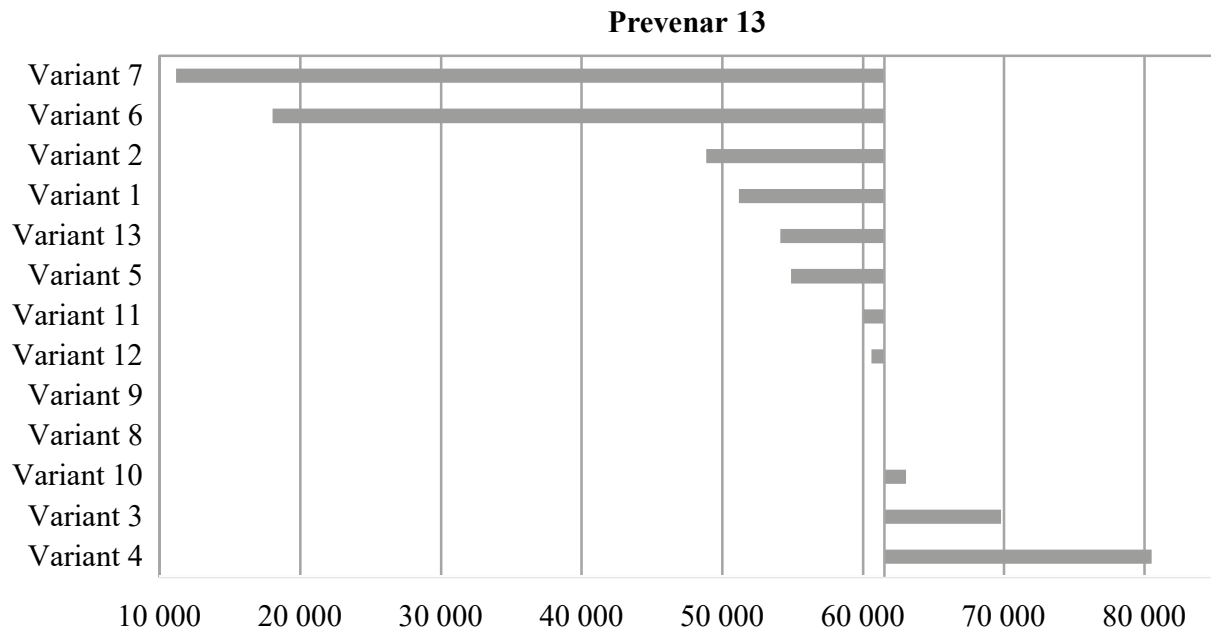


Joonis 5. Vaktsiiniga PCV10 vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes valitud sisendandmete muutumise korral

Joonisel 5 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele PCV10 kasutamisel. Enim mõjutab leitud kulutõhususe hinnanguid üldimmuunsusfooni tekkega arvestamine mudelis (variant 7 ja 6), oluline

mõju on ka vaktsiinide väiksemal efektiivsusel (variant 4 ja 3) ning vaktsiinide madalamal hinnal (variant 1 ja 2) võrreldes baasstsenaariumis eeldatuga.

Tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele vaktsiini PCV13 kasutamisel on esitatud joonisel 6.



Joonis 6. Vaktsiiniga PCV13 vaksineerimise täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes valitud sisendandmete muutumise korral

Üldiselt on tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju kulutõhususe hinnangule mõlema vaktsiini puhul sarnane. Kõige vähem avaldab mõlema vaktsiini kulutõhususele mõju väiksem ja suurem vaksineerimisega hõlmatus võrreldes baasstsenaariumiga. Kulutõhususe analüüsi tulemused näitavad, et pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimisega hoitakse ära haigusjuhte ning saavutatakse võit kvaliteetsetes eluaastates.

9. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise võimaliku immuniseerimiskavasse lisamisega kaasnevat mõju Sotsiaalministeeriumi eelarvele. Seejuures arvestatakse kokkuhoidu Eesti Haigekassa eelarves pneumokokkinfektsioonist tingitud haiguste ja tüsistuste ravikulude arvelt. Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit ja sisendeid kulutõhususe analüüsist.

9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Vastsündinute arv on Eestis viimase viie aasta jooksul püsivalt vähenenud. Analüüsi aluseks võeti vastsündinute arv Eestis 2014. aastal, kui sündis ligikaudu 13 500 last. Vaktsineerimisprogrammi maksumuse hindamisel eeldati, et väikelapsi vaktsineeritakse kolme doosiga. Eelarve mõju analüüs koostati 1 aasta perspektiivis ja eeldusel, et riikliku vaktsineerimisprogrammiga alustataks 2016. aastal.

Siinses analüüsis eeldati, et riikliku programmi korral on PCV10 ühe doosi maksumus 47 eurot ja PCV13 ühe doosi maksumus 58 eurot. Nende vaktsiinide riiklikusse immuniseerimiskavasse lisamisel kaetaks vaktsineerimiskulud Sotsiaalministeeriumi eelarvest. Sarnaselt kulutõhususe analüüsile eeldati ka eelarve mõju analüüsis, et 95% vastsündinutest läbib esmase vaktsineerimise täies mahus.

Täiendavalt hinnati vaktsineerimisprogrammi aastast kulu 3 võimaliku stsenaariumi lõikes:

- vaktsiini PCV10 ühe doosi hind on 30,52 eurot ja vaktsiini PCV13 hind on 49 eurot;
- vaktsineerimisega hõlmatus on 90%;
- vaktsiini PCV10 ühe doosi hind on 30,52 eurot, vaktsiini PCV13 hind on 49 eurot ning vaktsineerimisega hõlmatus on 90%.

Lisaks vaktsineerimise kuludele hinnatakse ka pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste raviga seotud kogukulu ja vaktsineerimisest tulenevat kokkuhoidu Eesti Haigekassa eelarve jaoks. Pneumokokkinfektsioonide ja tüsistuste ravikulud on toodud tabelis 11 ja ravijuhtude kumulatiivne arv tabelis 13.

9.2. Vaktsineerimisprogrammi kulu

Statistikaameti andmeil sündis 2014. aastal Eestis ligikaudu 13 500 last. Eelarve mõju analüüsi eelduste järgi osaleb nendest riiklikus vaktsineerimises 95% ehk 12 825 vastsündinut aastas. Arvestades, et vaktsineerimine koosneb kolmest doosist ja ühe doosi hind sõltub kasutatavast vaktsiinist, on prognoositav vaktsineerimise maksumus PCV10-ga vaktsineerimisel 1 808 325 eurot ($12\,825 \times 47 \times 3 = 1\,808\,325$), PCV13-ga vaktsineerimisel 2 231 550 eurot ($12\,825 \times 58 \times 3 = 2\,231\,550$) aastas.

Tabelis 22 on toodud riikliku vaktsineerimisprogrammi mõju Sotsiaalministeeriumi eelarvele, arvestades madalama vaktsiini hinnaga. Kui vaktsiini PCV10 ühe doosi hind oleks 30,52 eurot ja PCV13 ühe doosi hind 49 eurot ning vaktsineerimisega kaetus 90%, oleks oodatav kulu Sotsiaalministeeriumi eelarves 446 000 – 696 000 eurot väiksem kui baasstsenaariumi järgi.

Tabel 22. Ühe sünnikohordi vaktsineerimise maksumus eurodes aastas erinevate stsenaariumite korral

	PCV10	PCV13
Baasstsenaarium	1 808 325	2 231 550
Variant 1 – PCV10 hind 30,52 €, PCV13 hind 49 €	1 174 257	1 885 275
Variant 2 – vaktsineerimisega kaetus 90%	1 713 150	2 114 100
Variant 3 – PCV10 hind 30,52 €, PCV13 hind 49 € ja kaetus 90%	1 112 454	1 786 050

9.3. Pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste ravikulu

Pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste hinnanguline ravikulu leitakse haigestunute arvu ja ravijuhu maksumuse korrutamisel. Kasutades peatükis 8.1 esitatud tabeli 13 andmeid 13 500 väikelapse haigusjuhtude kohta 5 esimese eluaasta jooksul, leitakse ühe sünnikohordi keskmine haigusjuhtude ja tüsistuste arv kokku aastas. Selleks jagatakse tabelis 13 toodud haigusjuhtude arvud 5-ga ja saadakse keskmine haigusjuhtude ja tüsistuste arv aastas ühe kohordi kohta. Selleks, et leida pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste ravikulu prognoos Eesti Haigekassa eelarvele aastas (vt tabel 23), korrutatakse sünnikohordi haigus- ja tüsistusjuhtude arvud vastavate ravi- ja tü-

sistusjuhtude maksumusega (kulud tabelist 11 ja tabelist 12). Ravijuhu maksumus koosneb vastava haiguse või tüsistuse ravikuludest, millele lisandub keskmine ravimite kulu ühe haigusjuhu kohta (vt tabel 11), ja hooldushüvitiste kuludest.

Tabel 23. Pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste ravikulu eurodes aastas ühe sünnikohordi kohta

Haigus, ravijuht	Mittevaksineerimine	PCV10	PCV13
Meningiit	405	167	161
Baktereemia	3 907	1 649	1 542
Statsionaarselt ravitav pneumoonia	55 945	40 880	40 162
Ambulatoorselt ravitav pneumoonia	40 450	38 030	37 915
Statsionaarselt ravitav otitiit	33 740	29 704	29 512
Ambulatoorselt ravitav otitiit	194 300	182 676	182 122
Kuulmiskahjustus	27	10	10
Neuroloogiline tüsistus	9	4	4
KOKKU	328 782	293 120	291 428

Mittevaksineerides kulub Eesti Haigekassa eelarvest pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste raviks hinnanguliselt 330 000 eurot aastas ühe sünnikohordi kohta. Pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimise lisandumine riiklikusse immuniseerimiskavasse võimaldaks vähendada haigus- ja tüsistusjuhtude koguarvu ja sellega seoses ka pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste ravikuludid Eesti Haigekassale PCV10 kasutamisel 35 700 euro ja PCV13 kasutamisel 37 400 euro võrra aastas ühe sünnikohordi kohta.

9.4. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

Siinses analüüsis hinnati pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimise kulu Sotsiaalministeeriumi eelarvele eeldusel, et vaksineerimine on osa riiklikust immuniseerimiskavast. Eelarve mõju analüüsis lähtuti vastsündinute arvust, võimalikust hõlmatuses ja vaktsiinide hinnast. Lisaks hinnati pneumokokkinfektsioonide ja pneumokokkinfektsioonide tüsistuste ravi kogukulu tavapraktika olukorras ja võrreldi seda võimaliku vaksineerimisest tuleneva kulude kokkuhoiuga Eesti Haigekassa eelarvele.

Tabel 24. Kokkuvõte vaktsineerimise ning pneumokokkinfektsioonide ja nende tüsistuste kogukuludest eurodes aastas ühe sünnikohordi kohta

	Mitte- vaktsineerimine	PCV10	PCV13
Vaktsineerimise maksumus baasstsenaariumi korral	0	1 808 325	2 231 550
Vaktsineerimise maksumus madalamate vaktsiinihindade korral*	0	1 174 257	1 885 275
Ravikulud kokku	328 782	293 120	291 428
Kokkuvõid ravikuludes vaktsineerimisel	0	35 662	37 354
Täiendav kulu vaktsineerimisel (vaktsineerimise maksumus – kokkuvõid ravikuludes) baasstsenaariumi korral	0	1 772 663	2 194 196
Täiendav kulu vaktsineerimisel (vaktsineerimise maksumus – kokkuvõid ravikuludes) madalamate vaktsiinihindade korral*	0	1 138 595	1 847 921

*PCV10 ühe doosi hind on 30,52 eurot ja PCV13 ühe doosi hind on 49 eurot

Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise lisandumine riiklikusse immuniseerimiskavasse vähendaks ravikuluid, kuid oodatav kokkuvõid ravikuludes on oluliselt väiksem vaktsineerimise kogumaksumusest (vt tabel 24). Kuna vaktsineerimine toimub väikelaste esimesel eluaastal, kuid vaktsineerimise mõju haigestumisele avaldub esimese 5 eluaasta jooksul, siis siinses eelarve mõju analüüsis, mis oli koostatud 1 aasta perspektiivis, alahinnatakse ühe sünnikohordi vaktsineerimisest saavutatavat ravikulude kokkuvõidu.

10. Järeldused

Raportis kirjeldati teaduskirjanduse põhjal pneumokokivaktsiinide kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust ning koostati Markovi mudel, millega analüüsiti vaktsineerimise kulutõhusust ja vaktsineerimise eelarvemõju Eestis. Järgnevalt on esitatud raporti tulemustele tuginevad järeldused.

1. PCV10 ja PCV13 vaktsiinide immunogeensust omavahel võrdlevaid uuringuid avaldatud ei ole, kuid senise 7-valentse vaktsiiniga võrdluses on kattuvate serotüüpide (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F) immuunvastused samaväärsed. PCV13-ga kaetud täiendavate serotüüpide (3, 6A ja 19A) immuunvastused on kõrged (> 89%). Mõlemad vaktsiinid tagavad vaktsiiniga kaetud serotüüpide osas immunogeensuse imikute ja väikelaste seas ning on oma ohutusprofiililt sarnased.
2. Vaktsiinid PCV10 ja PCV13 on teadusuuringute põhjal efektiivsed, vähendades invasiivsete pneumokokkinfektsioonide (sh ka meningiidi, baktereemia) esinemist alla 5-aastaste laste seas, samas varieeruvad tulemused uuringute lõikes. Kui vaktsiin PCV10 võib pakkuda riskaitset vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide (nt 6A ja 19A) vastu, siis PCV13-s sisalduvad lisaserotüübid võivad pakkuda täiendavat kaitset invasiivsete pneumokokkinfektsioonide vastu. Uuringutes on hinnatud ka vaktsineerimise mõju pneumokokkide kandlusele ninaneelus. PCV7 ja PCV10 vahel ei ole olulist erinevust leitud, samas kui PCV13 vähendas pneumokokkide kandlust ninaneelus vaktsiinis sisalduvate serotüüpide ning serotüüp 6C korral. Mõlemad vaktsiinid on efektiivsed vaktsiinis sisalduvate serotüüpide põhjustatud mitteinvasiivsete pneumokokkinfektsioonide (otiidi, pneumoonia ja sinusiidi) ennetamisel; vaktsiinis mittesisalduvatest serotüüpidest põhjustatud mitteinvasiivsete pneumokokkinfektsioonide ennetamisel on vaktsiinide efektiivsus oluliselt väiksem. Mitmes uuringus kirjeldatud asendumisfenomeni teke võib mõlema vaktsiini efektiivsust oluliselt mõjutada.
3. Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusust on perioodil 2011–2015 hinnatud 14 riigis. Ülevaatesse kaasatud 16 kulutõhususe uuringut erinevad nii eelduste kui ka uuringu ülesehituse poolest. Võrreldes PCV10-ga vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, saadi uuringutes täiendkulu tõhususe määra (ICER) väärtuseks 36 313 – 52 947 eurot kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. Võrreldes PCV13-ga vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks 10 407 –50 042 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Vaktsiinide PCV10 ja PCV13 omavaheliste võrdlusuuringute tulemused varieerusid märkimisväärselt ja järeldused PCV10 või PCV13 eelistamise kohta sõltusid sellest, milline tootjafirma oli uuringut rahastanud.

4. Kulutõhususe hindamiseks Eestis koostati Markovi mudel, modelleerides pneumokokist põhjustatud haigusjuhtude, tüsistuste ja surmajuhtude koguarvu, ravikulusid ning elukvaliteedi hinnanguid 5 aasta perspektiivis; 77 aasta perspektiivis hinnati tüsistustega kaasnevaid kulusid ja elukvaliteedi muutust. Vaksineerimine võimaldab kõige rohkem ära hoida meningiidi ja baktereemia juhtusid, nendest põhjustatud surmajuhtusid ning meningiidist põhjustatud tüsistusi. Suurema efektiivsuse tõttu võimaldab vaktsiini PCV13 kasutamine haigusjuhtusid rohkem ära hoida võrreldes PCV10 kasutamisega. Baasstsenaariumi järgi on PCV10 kasutamisel võit sünnikohordi kohta 32 kvaliteetset eluaastat ja PCV13 kasutamisel 34 kvaliteetset eluaastat. Ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks kujuneb PCV10 kasutamisel 51 722 eurot ja PCV13 kasutamisel 61 515 eurot. Tundlikkuse analüüsis jääb PCV10 kasutamisel täiendkulu tõhususe määr vahemikku 9088 – 68 017 eurot ja PCV13 kasutamisel 11 182 – 80 506 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, olles enim mõjutatud üldimmuunsusfooni arvestamisest mudelis, vaktsiinide efektiivsusest ja vaktsiinide hinnast.
5. Eelarve mõju analüüsis hinnati pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimise mõju riigieelarvele, lähtudes vastsündinute arvust viimasel paaril aastal (ligikaudu 13 500 last) ja kulutõhususe mudelis kasutatud sisendandmetest. 95% hõlmatuse korral oleks iga-aastane vaksineeritute koguarv 12 825. Vaksineerimise prognoositav maksumus aastas oleks PCV10-ga vaksineerimisel 1 808 325 eurot ja PCV13-ga vaksineerimisel 2 231 550 eurot. PCV10 kasutamisel oleks pneumokokkinfektsioonide ja nendest põhjustatud tüsistuste ravikulu 293 120 eurot ja PCV13-ga vaksineerimisel 291 428 eurot aastas ühe sünnikohordi kohta. See on 35 662 – 37 354 eurot vähem kui mittevaksineerides.
6. Kokkuvõttes saab teaduskirjanduse ja koostatud analüüside alusel kinnitada, et erinevused vaktsiinide PCV10 ja PCV13 efektiivsuse, kulutõhususe ja eelarvemõjude hinnangutes ei ole sedavõrd olulised, et selle alusel ühte vaktsiini teisele eelistada.

Kirjandus

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe, 2010. Stockholm: ECDC; 2012.
2. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine* 2013;31(45):5289–95.
3. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(3):7–11.
4. Oona M, Tamm E, Liiv K, et al. Pneumokokkinfektsiooni vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut, 2011.
5. United Nations Development Programme. The 2014 human development report - sustaining human progress: Reducing vulnerabilities and building resilience 2014.
6. Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
7. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2003;30(1):100–21.
8. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010;14(3):197–209.
9. WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83(42):373–84.
10. Kutsar K. Vaktsiinid ja vaktsineerimine: vaktsineerija käsiraamat. Tallinn: AS Atlex; 2014.
11. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374(9693):893–902.
12. Navarro Torne A, Dias JG, Quinten C, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine* 2014;32(29):3644–50.
13. Tamm E, Naaber P, Maimet M, et al. Antimicrobial susceptibility and serogroup/serotype distribution of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Estonian children in 1999–2003. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(8):824–6.
14. 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):403–9.
15. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(11):986–91.

16. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *AM J Med* 1994;96(4):313–20.
17. Terviseamet. Nakkushaiguste registreerimine Eestis 2011-2015. (www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/NH_Eestis_2011-2015.pdf).
18. Terviseamet. Nakkushaiguste esinemine, immunoprofülaktika ja järelvalve tulemused Eestis 2014. aastal. (http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2014/Epid_ulevaade_2014.pdf).
19. Salo H, Sintonen H, Pekka Nuorti J, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis* 2005;37(11):821–32.
20. DeWals P, Petit G, Erickson LJ, et al. Benefits and costs of immunization for children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 2003;21(25-26):3757–4.
21. Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA Pediatr* 2000;283:1460–8.
22. Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. KCE reports 33C. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. (https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20061027354.pdf).
23. Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003;21(23):3273–81.
24. Asensi F, De Jose M, Lorente M, et al. A pharmaco-economic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health* 2004;7(1):36–51.
25. Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, et al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):589–95.
26. Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(10):1241–7.
27. Eesti Ravimiregister. Synflorix. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf).
28. Eesti Ravimiregister. Prevenar 13. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf).
29. WHO. Global immunization data. July 2015. (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/Global_Immunization_Data.pdf?ua=1).
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases 2015. (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pneumococcal_infection/Pages/Surveillance-atlas-of-infectious-diseases.aspx).
31. Nizankowski R, Koperny M, Kargul A, et al. Availability of pneumococcal vaccination programmes in Europe. An overview of funding mechanisms. *JHPOR* 2013;1:38–49.

32. Havekorte M, D'Ancona F, Giambi C, et al. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the Venice 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. *Euro Surveill* 2012;17(22).
33. Gervaix A, Ansaldi F, Brito-Avo A, et al. Pneumococcal vaccination in Europe: schedule adherence. *Clin Ther* 2014;36(5):802–12.
34. Ruckinger S, Dagan R, Albers L, et al. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants after two or three primary vaccinations: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2011;29(52):9600–6.
35. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *J Immunol Res* 2015:591580.
36. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 2010;125(3):429–36.
37. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Eng J Med* 2009;360(3):244–56.
38. Techasaensiri C, Messina AF, Katz K, et al. Epidemiology and evaluation of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4):294–300.
39. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Introduction and proliferation of multigrus-resistant streptococcus pneumoniae serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009;199(6):776–85.
40. Alexandre C, Dubos F, Courouble C, et al. Rebound in the incidence of pneumococcal meningitis in northern France: effect of serotype replacement. *Acta Paediatr* 2010;99(11):1686–90.
41. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(3):203–207.
42. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:2509.
43. Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2011;29(52):9711–21.
44. Ruiz-Aragon J, Marquez Pelaez S, Molina-Linde JM, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: a meta-analysis. *Vaccine* 2013;31(46):5349–58.
45. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013;381(9862):214–22.

46. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children – a population-based study. *PLoS One* 2015;10(3):e0120290.
47. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, et al. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill* 2015;20(10):21057.
48. Levy C, Varon E, Picard C, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(12):1216–21.
49. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59(8):1066–73.
50. Iroh Tam PY, Madoff LC, Coombes B, et al. Invasive pneumococcal disease after implementation of 13-valent conjugate vaccine. *Pediatrics* 2014;134(2):210–7.
51. Moore M, Link-Gelles R, Farley MM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):301–9.
52. Demczuk WH, Martin I, Griffith A, et al. Serotype distribution of invasive streptococcus pneumoniae in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010–2012. *Can J Microbiol* 2013;59(12):778–88.
53. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine* 2014;32(27):3452–9.
54. Azzari C, Cortimiglia MMM, Valleriani C, et al. Potential serotype coverage of three pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal infection in Italian children. *Vaccine* 2012;30:2701–5.
55. 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;29:1959–67.
56. van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):30–9.
57. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, et al. Efficacy of pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11(6):e1001657.
58. Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(3):297–301.

59. Desai AP, Sharma D, Crispell E, et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children in Atlanta, Georgia in the post-PCV13 era. Presented at the IDWeek 2012: Advancing Science, Improving Care. San Diego, California, 17-21 October, 2012. (<https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Paper36589.html>)
60. Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, et al. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(5):504–10.
61. Dagan R, Patterson S, Juergens C, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis* 2013;57(7):952–62.
62. Tamir SO, Roth Y, Dalal I, et al. Changing trends of acute otitis media bacteriology in central Israel in the pneumococcal conjugate vaccines era. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(2):195–9.
63. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis* 2014;59(12):1724–32.
64. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):918–24.
65. Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, et al. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2014;134(6):e1528–36.
66. Omenaca F, Merino JM, Tejedor JC, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2011;128(2):e290–8.
67. Esposito S, Tansey SP, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(6):1017–26.
68. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, 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* 2010;28(25):4192–203.
69. van Hoek AJ, Choi YH, Trotter C, et al. The cost-effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for infants in England. *Vaccine* 2012;30(50):7205–13.
70. Newall AT, Creighton P, Philp DJ, et al. The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. *Vaccine* 2011;29(45):8077–85.
71. Uruena A, Pippo T, Betelu MS, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29(31):4963–72.
72. Diez-Domingo J, Ridao-Lopez M, Gutierrez-Gimeno MV, et al. Pharmacoeconomic assessment of implementing a universal PCV-13 vaccination programme in the Valencian public health system (Spain). *Vaccine* 2011;29(52):9640–8.

73. Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, et al. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. *Vaccine* 2011;29(38):6686–94.
74. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
75. Vemer P, Postma MJ. A few years later. Update of the cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccination in Dutch children. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(7):1841–9.
76. Shiragami M, Mizukami A, Leeuwenkamp O, et al. Cost-effectiveness evaluation of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine and 13-valent pneumococcal vaccine in Japanese children. *Infect Dis Ther* 2015;4(1):93–112.
77. Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, et al. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. *Clin Ther* 2013;35(2):119–34.
78. Lee KKC, Chia Wu DB, Topachevskiy O, et al. The health economic impact of universal infant vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine as compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Value in Health Regional Issues* 2013;2:64–74.
79. Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and the Netherlands. *J Infect* 2012;64(1):54–67.
80. Knerer G, Ismaila A, Pearce D. Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. *J Med Econ* 2012;15(1):61–76.
81. Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, et al. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis* 2012;12:101.
82. By A, Sobocki P, Forsgren A, et al. Comparing health outcomes and costs of general vaccination with pneumococcal conjugate vaccines in Sweden: a Markov model. *Clin Ther* 2012;34(1):177–89.
83. Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, et al. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine* 2011;29(47):8564–74.
84. van de Vooren K, Duranti S, Curto A, et al. Cost effectiveness of the new pneumococcal vaccines: a systematic review of European studies. *Pharmacoeconomics* 2014;32(1):29–45.
85. Salo H, Ollgren J, Nohynek H, et al. Pneumokokkikonjugaattirokotusohjelman kustannusvaikuttavuus. *Kansanterveyslaitos*; 2008. (http://fi.opasnet.org/fi_wiki/images/5/5c/PCV_KVARaportti_2008_080414.pdf).
86. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22(31-32):4203–14.
87. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123(6):e1103–10.

88. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(4):Cd004977.
89. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(4):Cd001480.
90. Cheng AK, Niparko JK. Cost-utility of the cochlear implant in adults: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(11):1214–8.
91. Oostenbrink R, Moll HA, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the health utilities index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. *J Clin Epidemiol* 2002;55(8):791–9.
92. Bennett JE, Sumner W 2nd, Downs SM, et al. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):43–8.
93. 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;18(1):160–82.
94. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa majandusaasta aruanne 2010. Tallinn: Eesti Haigekassa; 2011. (https://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/HK_majandusaasta_aruanne_2010%281%29.pdf).
95. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa aastaraamat 2014. Tallinn: Eesti Haigekassa; 2015. (https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/board_decision_files/haigekassa_aastaraamat_2014.pdf).
96. Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, et al. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine* 2004;22(9-10):1138–49.
97. Morrow A, De Wals P, Petit G, et al. The burden of pneumococcal disease in the Canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18(2):121–7.
98. Johnson AP, Waight P, Andrews N, et al. Morbidity and mortality of pneumococcal meningitis and serotypes of causative strains prior to introduction of the 7-valent conjugant pneumococcal vaccine in England. *J Infect* 2007;55(5):394–9.

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH raporti lähteülesanne

Pneumokokkinfektsioonivastaste vaktsiinide kulutõhusus

Eesmärk

Raporti eesmärk on hinnata pneumokoki konjugeeritud vaktsiinide PCV10 ja PCV13 kulutõhusust vastsündinute vaksineerimisel võrreldes mittevaksineerimisega Eestis.

Taust

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on ülemiste hingamisteede normaalfloorasse kuuluv bakter, mis põhjustab mitmeid invasiivseid ja mitteinvasiivseid haigusi. Enamlevinud invasiivsed pneumokoki põhjustatud haigused (IPH) on meningiit, baktereemia, baktereemiaga kulgev kopsupõletik ja sepsis. Samuti on sagedased pneumokoki põhjustatud mitteinvasiivsed haigused otiit, põskkoopa- ja kopsupõletik. Haigus levib bakterit kandvate nii haigestunud kui ka mittehaigestunud inimeste kaudu. Pneumokokkinfektsiooni tõttu haigestuvad sageli nõrgenenud immuunsüsteemiga inimesed, sagedasim on alla 2-aastaste laste ja üle 65-aastaste täiskasvanute haigestumine.

Pneumokokkinfektsiooni saab ennetada vaksineerimisega. Konjugeeritud vaktsiinidest on Euroopas litsentseeritud 7-, 10- ja 13-valentsed vaktsiinid. Pneumokokkivaktsiin annab kaitse teatud pneumokokkide alltüüpide vastu ning kaitseb meningiidi ja sepsise, osaliselt ka otiidi ja kopsupõletiku eest. Pneumokokkivaktsiin on riiklikes immuniseerimiskavades enam kui 90 riigis.

Teema olulisus

TÜ tervishoiu instituudis koostati 2011. a Sotsiaalministeeriumi tellimusel analüüs pneumokokkivaktsiinide kulutõhususe kohta Eestis. Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi ja Eesti Lastearstide Seltsi poolt on esitatud taotlus analüüsi uuendamiseks tuginedes uemale teaduskirjandusele. Tõendus vaktsiini efektiivsusest mitteinvasiivsete pneumokokknakkuste ennetamisel võib hinnanguliselt tähendada täiendavat kokkuvõidu tervishoiukuludes.

Tehnoloogiad

Pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiinidest (PCV, *pneumococcal conjugate vaccine*) on Euroopas litsentseeritud vaktsiinid Prevenar (PCV7), Synflorix (PCV10) ja Prevenar 13 (PCV13). Vaktsiinid on immunogeensed alates esimestest elukuudest. Kõigi vaktsiinide manustamiskordade arv sõltub lapse vanusest ja sellest, kas valitakse kolme- või neljadoosiline skeem.

Sihtrühm

Pneumokokkinfektsioonivastane vaktsineerimine toimub riikliku immuniseerimiskava raames ja sellega on hõlmatud lapsed 6. elunädalast kuni 2. eluaastani. Analüüsis hinnatakse vaktsineerimist kolmedoosilist skeemi kasutades vaktsiinidega Synflorix (PCV10) ja Prevenar 13 (PCV13) võrreldes mittevaktsineerimisega.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Milline on tõendusmaterjal pneumokokivaktsiinide kliinilise efektiivsuse kohta?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade 2010.–2015. a avaldatud pneumokokivaktsiinide efektiivsust käsitlevate uuringute kohta.

2. Milline on tõendusmaterjal pneumokokivaktsiinide kulutõhususe kohta?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade 2010.–2015. a avaldatud pneumokokivaktsiinide kulutõhusust käsitlevate uuringute kohta.

3. Milline on pneumokokivaktsiinide kulutõhusus võrreldes mittevaktsineerimisega?

Lahendus: Koostatakse Markovi mudel hindamaks väikelaste pneumokokivastase vaktsineerimise kulutõhusust. Mudelis kasutatakse teaduskirjandusest ja Eesti ravipraktikast lähtuvaid uuendatud sisendandmeid. Tulemusena esitatakse eri vaktsineerimisstsenaariumite lõikes võit tervisetulemis (QALY), kulud ja täiendkulu tõhususe määr.

4. Milline on vaktsineerimise eelarvemõju?

Lahendus: Koostatakse eelarve mõju analüüs, mis arvestab kuni 2-aastaste laste vaktsineerimisega kaasnevate kulude ning ärahoitavate ravikuludega.

Oodatavad tulemused

Ülevaade viimase 5 a jooksul avaldatud tõendusest pneumokokivaktsiinide kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta.

Väikelaste pneumokokivastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis, arvestades uut infot vaktsiinide efektiivsuse ja pneumokokknakkusest põhjustatud tervishoiukulude kohta.

Vaktsineerimisega kaasnev mõju riigieelarvele, sh vaktsineerimise ja ravikulude prognoos.

Töörühm

Marje Oona, TÜ peremeditsiini dotsent

Eda Tamm, TÜ Kliinikum, vanemarst-õppejõud

Eva Juus, TÜ tervishoiu instituudi analüütik

Andra Männisalu, TÜ tervishoiu instituudi analüütik

Lisa 2. Kirjanduse otsingu metoodika

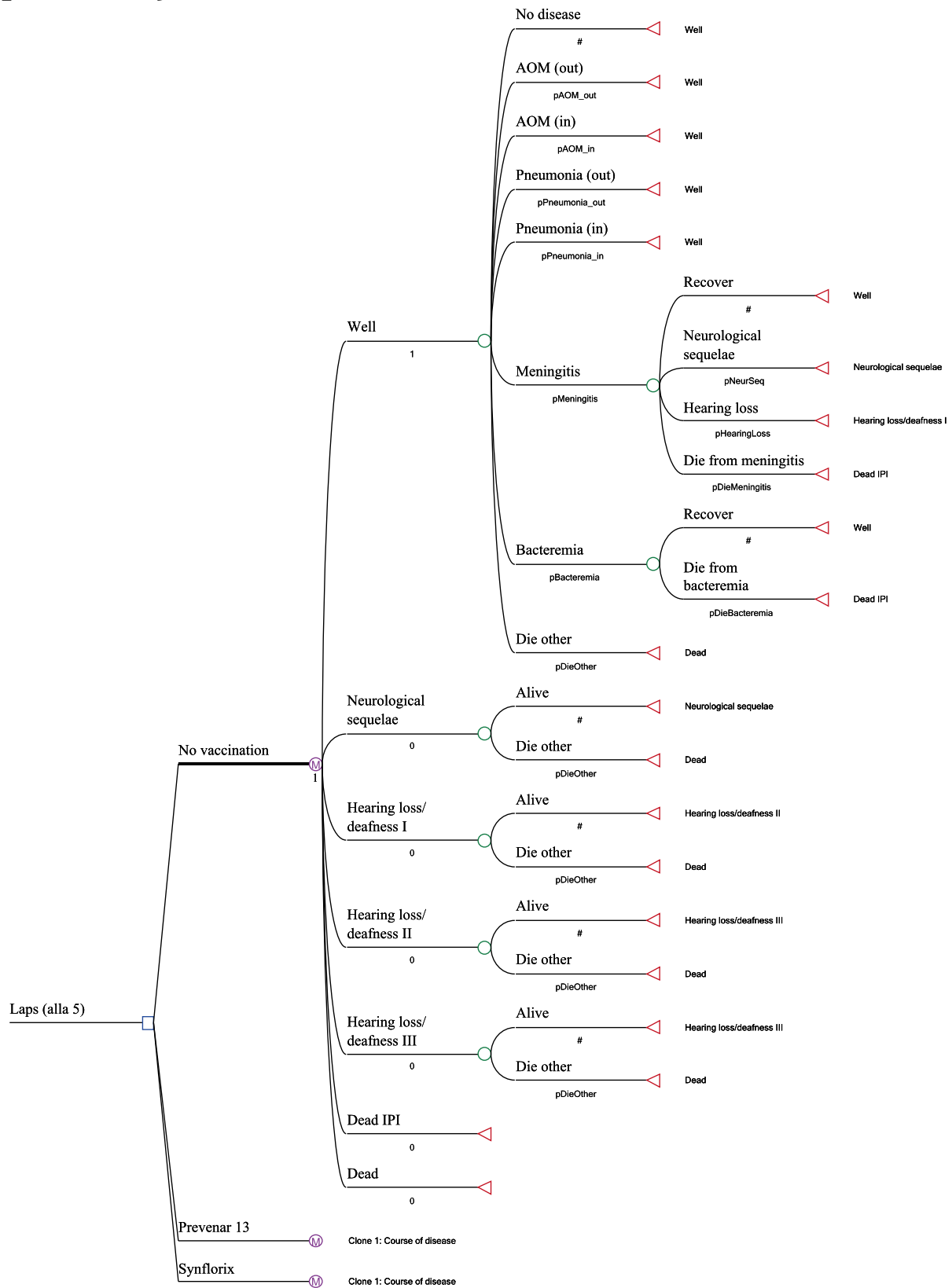
Efektiivsuse ja ohutuse päring andmebaasis PubMed

((((((((((("Pneumococcal Vaccines"[nm]) OR (Pneumococcal Vaccines/administration and dosage[MeSH])) OR pneumococcal conjugate vaccine OR ("Pneumococcal Infections/prevention and control"[MeSH])) OR "prevenar13"[nm]) OR "13-valent pneumococcal vaccine"[nm]) OR PCV13) OR "10-valent pneumococcal vaccine"[nm]) OR PCV10) OR Prevenar 13) OR Synflorix)) AND (((("Pneumococcal Vaccines/adverse effects"[Mesh])) OR (((((((("adverse effects"[Subheading]) OR clinical efficacy) OR clinical effectiveness) OR clinical safety) OR adverse effect OR side effect OR treatment outcome[MeSH])))))))) AND ("2011/01/01"[PDat] : "2015/02/31"[PDat]) AND ((English[lang]) OR (French[lang]))

Kulutõhususe päring andmebaasis PubMed

((((((((((("Pneumococcal Vaccines"[nm]) OR (Pneumococcal Vaccines/administration and dosage [MeSH])) OR pneumococcal conjugate vaccine OR ("Pneumococcal Infections/prevention and control" [MeSH])) OR "prevenar13"[nm]) OR "13-valent pneumococcal vaccine"[nm]) OR PCV13) OR "10-valent pneumococcal vaccine"[nm]) OR PCV10) OR Prevenar 13) OR Synflorix)) AND ((("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit analysis OR cost efficiency))) AND ("2011/01/01"[PDat] : "2015/02/31"[PDat]) AND English[lang]

Lisa 3. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge pro 2015)



Lisa 4. Markovi mudelis kasutatud sisendid

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
cAOM_in	Statsionaarselt ravitava otiidiga seotud kulud	452,3	Arvutuslik
cAOM_out	Ambulatoorselt ravitava otiidiga seotud kulud	84,2	Arvutuslik
cBacteremia	Baktereemiaga seotud kulud	867,1	Arvutuslik
cCareAOM_in	Hooldushüvitis statsionaarselt ravitava otidi puhul	64,3	Arvutuslik
cCareAOM_out	Hooldushüvitis ambulatoorselt ravitava otidi puhul	32,2	Arvutuslik
cCareBacteremia	Hooldushüvitis baktereemia puhul	90,1	Arvutuslik
cCareHearingLoss	Hooldushüvitis kuulmiskahjustuse puhul	270,2	Arvutuslik
cCareMeningitis	Hooldushüvitis meningiidi puhul	180,1	Arvutuslik
cCareNeurSeq	Hooldushüvitis neuroloogilise tüsistuse puhul	270,2	Arvutuslik
cCarePneumonia_in	Hooldushüvitis statsionaarselt ravitava pneumoonia puhul	90,1	Arvutuslik
cCarePneumonia_out	Hooldushüvitis ambulatoorselt ravitava pneumoonia puhul	45,0	Arvutuslik
cDrugs	Retseptiravimite keskmine maksumus	11	Haigekassa, arvutuslik
cMeningitis	Meningiidiga seotud kulud	1189,1	Arvutuslik
cPneumonia_in	Statsionaarselt ravitava pneumooniaga seotud kulud	647,1	Arvutuslik
cPneumonia_out	Ambulatoorselt ravitava pneumooniaga seotud kulud	174	Arvutuslik
cPrevenar13	Prevenar13 maksumus	174	Tallinna Lastehaigla tasuliste teenuste hinnakiri
cSynflorix	Synflorixi maksumus	141	Tallinna Lastehaigla tasuliste teenuste hinnakiri
cTreatAOM_in	Statsionaarselt ravitava otidi ravikulu	377	Haigekassa

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
cTreatAOM_out	Ambulatoorselt ravitava otiidi ravikulu	41	Haigekassa
cTreatBacteremia	Baktereemia ravikulu	766	Haigekassa
cTreatHearingLoss	Kuulmiskahjustuse ravikulu alates 4. aastast	155	Arvutuslik
cTreatHearingLossI	Kuulmiskahjustuse ravikulu 1. aastal	13545,2	Arvutuslik
cTreatHearingLossII	Kuulmiskahjustuse ravikulu 2. aastal	1523	Arvutuslik
cTreatHearingLossIII	Kuulmiskahjustuse ravikulu 3. aastal	696	Arvutuslik
cTreatMeningitis	Meningiidi ravikulu	998	Haigekassa
cTreatNeurSeq	Neuroloogilise tüsistuse ravikulu alates 2. aastast	120	Arvutuslik
cTreatNeurSeqI	Neuroloogilise tüsistuse ravikulu 1. aastal	758,2	Arvutuslik
cTreatPneumonia_in	Statsionaarselt ravitava pneumoonia ravikulu	546	Haigekassa
cTreatPneumonia_out	Ambulatoorselt ravitava pneumoonia ravikulu	118	Haigekassa
cVaccination	Vaktsineerimise maksumus mittevaktsineerimise korral	0	Eeldus
discRate	Diskonteerimismäär	0,05	Eeldus
disuAOM_in	Statsionaarselt ravitava otiidiga seotud aastane elukvaliteedi halvenemine	-0,005	[93]
disuAOM_out	Ambulatoorselt ravitava otiidiga seotud aastane elukvaliteedi halvenemine	-0,005	[93]
disuBacteremia	Baktereemiaga seotud aastane elukvaliteedi halvenemine	-0,0079	[92]
disuHearingLoss	Kuulmiskahjustusega seotud elukvaliteedi halvenemine esimesel aastal	-0,21	Arvutuslik
disuMeningitis	Meningiidiga seotud aastane elukvaliteedi halvenemine	-0,023	[92]
disuNeurSeq	Neuroloogilise tüsistusega seotud elukvaliteedi halvenemine esimesel aastal	-0,17	Arvutuslik

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
disuPneumonia_in	Statsionaarselt ravitava pneumooniaga seotud aastane elukvaliteedi halvenemine	-0,0079	Ekspert hinnang
disuPneumonia_out	Ambulaatoorselt ravitava pneumooniaga seotud aastane elukvaliteedi halvenemine	-0,006	[92]
disuSideEffect	Palavikuga kaasnev elukvaliteedi halvenemine	-0,001	Ekspert hinnang
effPrevenar13AOM_in	PCV13 efektiivsus statsionaarselt ravitava otiidi vältimisel	0,132	Ekspert hinnang
effPrevenar13AOM_out	PCV13 efektiivsus ambulatoorselt ravitava otiidi vältimisel	0,066	Ekspert hinnang
effPrevenar13Bacteremia	PCV13 efektiivsus baktereemia vältimisel	0,638	Ekspert hinnang
effPrevenar13Meningitis	PCV13 efektiivsus meningiidi vältimisel	0,638	Ekspert hinnang
effPrevenar13Pneumonia_in	PCV13 efektiivsus statsionaarselt ravitava pneumoonia vältimisel	0,297	Ekspert hinnang
effPrevenar13Pneumonia_out	PCV13 efektiivsus ambulatoorselt ravitava pneumoonia vältimisel	0,066	Ekspert hinnang
effSynflorixAOM_in	PCV10 efektiivsus statsionaarselt ravitava otiidi vältimisel	0,126	Ekspert hinnang
effSynflorixAOM_out	PCV10 efektiivsus ambulatoorselt ravitava otiidi vältimisel	0,063	Ekspert hinnang
effSynflorixBacteremia	PCV10 efektiivsus baktereemia vältimisel	0,609	Ekspert hinnang
effSynflorixMeningitis	PCV10 efektiivsus meningiidi vältimisel	0,609	Ekspert hinnang
effSynflorixPneumonia_in	PCV10 efektiivsus statsionaarselt ravitava pneumoonia vältimisel	0,2835	Ekspert hinnang
effSynflorixPneumonia_out	PCV10 efektiivsus ambulatoorselt ravitava pneumoonia vältimisel	0,063	Ekspert hinnang
pAOM_in	Vanusespetsiifiline statsionaarselt ravitava otiidi tekkimise tõenäosus	0,0091*	Haigekassa, Arvutuslik

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
pAOM_inPrevenar13	Vanusespetsiifiline statsionaarselt ravitava otiidi tekkimise tõenäosus PCV13-ga vaktseerides	0,008*	Arvutuslik
pAOM_inSynflorix	Vanusespetsiifiline statsionaarselt ravitava otiidi tekkimise tõenäosus PCV10-ga vaktseerides	0,008*	Arvutuslik
pAOM_out	Vanusespetsiifiline ambulatoorselt ravitava otiidi tekkimise tõenäosus	0,0985*	Haigekassa, Arvutuslik
pAOM_outPrevenar13	Vanusespetsiifiline ambulatoorselt ravitava otiidi tekkimise tõenäosus PCVga vaktseerides	0,0923*	Arvutuslik
pAOM_outSynflorix	Vanusespetsiifiline ambulatoorselt ravitava otiidi tekkimise tõenäosus PCV10-ga vaktseerides	0,0926*	Arvutuslik
pBacteremia	Vanusespetsiifiline baktereemia tekkimise tõenäosus	0,0004*	[85]
pBacteremiaPrevenar13	Vanusespetsiifiline baktereemia tekkimise tõenäosus PCV13-ga vaktseerides	0,00015*	Arvutuslik
pBacteremiaSynf	Vanusespetsiifiline baktereemia tekkimise tõenäosus PCV10-ga vaktseerides	0,00016*	Arvutuslik
pDieBacteremia	Vanusespetsiifiline suremise tõenäosus baktereemia tagajärjel	0,04*	[86]
pDieMeningitis	Vanusespetsiifiline suremise tõenäosus meningiidi tagajärjel	0,122*	Arvutuslik
pDieOther	Vanusespetsiifiline loomulik suremise tõenäosus	0,00203*	Statistikaamet
pHearingLoss	Vanusespetsiifiline kuulmiskahjustuse tekkimise tõenäosus	0,122	Arvutuslik
pMeningitis	Vanusespetsiifiline meningiidi tekkimise tõenäosus	0,000057	Arvutuslik

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
pMeningitisPrevenar13	Vanusespetsiifiline meningiidi tekkimise tõenäosus PCV13-ga vaksineerides	0,0000225*	Arvutuslik
pMeningitisSynflorix	Vanusespetsiifiline meningiidi tekkimise tõenäosus PCV10-ga vaksineerides	0,0000241*	Arvutuslik
pNeurSeq	Neuroloogilise tüsistuse tekkimise tõenäosus	0,073171	Arvutuslik
pPneumonia_in	Vanusespetsiifiline statsionaarselt ravitava pneumoonia tekkimise tõenäosus	0,0066*	Haigekassa, Arvutuslik
pPneumonia_inPrevenar13	Vanusespetsiifiline statsionaarselt ravitava pneumoonia tekkimise tõenäosus PCV13-ga vaksineerides	0,0047*	Arvutuslik
pPneumonia_inSynflorix	Vanusespetsiifiline statsionaarselt ravitava pneumoonia tekkimise tõenäosus PCV10-ga vaksineerides	0,0048*	Arvutuslik
pPneumonia_out	Vanusespetsiifiline ambulatoorselt ravitava pneumoonia tekkimise tõenäosus	0,007*	Haigekassa, Arvutuslik
pPneumonia_outPrevenar13	Vanusespetsiifiline ambulatoorselt ravitava pneumoonia tekkimise tõenäosus PCV13-ga vaksineerides	0,00656*	Arvutuslik
pPneumonia_outSynflorix	Vanusespetsiifiline ambulatoorselt ravitava pneumoonia tekkimise tõenäosus PCV10-ga vaksineerides	0,00658*	Arvutuslik
pSideEffect	Vaksineerimisega kaasneva palaviku tekkimise tõenäosus mittevaksineerides	0	Eeldus
pSideEffectVaccin	Vaksineerimisega kaasneva palaviku tekkimise tõenäosus	0,285	Arvutuslik
startAge	Algvanus	0	Eeldus
totalCycles	Tsüklite arv kokku	77	Eeldus

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
uDead	Suremisega seotud keskmine elukvaliteedi kaotus	-74	Eeldus
uHearingLoss	Kuulmiskahjustusega seotud elukvaliteet	0,79	[90], [91]
uNeurSeq	Neuroloogilise tüsistusega seotud elukvaliteet	0,83	[91]
uWell	Elukvaliteet seisundis terve	1	Ekspert hinnang
vaccine_coverage	Vaktsiiniga kaetus	0,95	Eeldus

*Vanusespetsiifilised väärtused

Lisa 5. Haigestumise ja suremise tõenäosused ning ravikulud ja kulud haigushüvitistele üldimmuunsusfooni arvestamisel mudelis

Mudelis kasutatud haigestumise ja suremise tõenäosused

Vanus	Haigus/ravijuht					
	Meningiit [85]	Bakte-reemia [85]	Kuulmis-kahjustus [97]	Neuroloogi-line tüsistus [97]	Surm meningiidi tagajärjel [98]	Surm bakte-reemia tagajärjel [86]
5–9	0,000002	0,000035	0,122*	0,073*	0,05	0
10–19	0,000001	0,000021	0,122*	0,073*	0,11	0
20–34	0,000002	0,000051	0,26	0,19	0,11	0,08
35–49	0,000006	0,000104	0,26	0,19	0,11	0,2
50–64	0,000008	0,000161	0,26	0,19	0,16	0,26
65–74	0,000005	0,000214	0,26	0,19	0,3	0,27
75–84	0,000003	0,000317	0,26	0,19	0,3	0,4
85+	0,000010	0,000479	0,26	0,19	0,3	0,4

*arvutatud Eesti andmete põhjal

Mudelis kasutatud ravikulud ja kulu haigushüvitistele eurodes

Kuluartikkel	Kulu	Allikas	Kommentaar
Meningiit	1289	[49]	Eriarstiabi vajava ravijuhu keskmine maksumus statsionaarses ravis 2014. aastal
Baktereemia	1289	[49]	Eriarstiabi vajava ravijuhu keskmine maksumus statsionaarses ravis 2014. aastal
Kuulmiskahjustus			Kuulmiskahjustuse korral on täiskasvanute ja laste ravi maksumus sarnane, vt tabel 11
Neuroloogiline tüsistus (1. aasta)	547	Tervishoiuteenus 3004, 7050, 6264, 66202, 66102, 66106, 66107, 66143, 66144, ravimid Orfiril Long (piirhind 8,35 eurot), Oxcarbazepine (piirhind 10,57 eurot), Carbamazepine (piirhind 4,21 eurot)	1/3-l lastest ja täiskasvanutest tekib motoorne defitsiit: vt kulusid tabel 11. 2/3-l lastest ja täiskasvanutest tekib epilepsia: lastel vanuses 5–18 aastat kasutatakse ravimeid Orfiril ja Oxcarbazepine enam-vähem võrdselt; elektroentsefalograafia 1 kord aastas (teenus 6264), lasteneuroloogi vastuvõtt 2 korda aastas (teenus 3004), põhivere analüüs (teenus 66202) ja biokeemia 2 korda aastas (teenus 66102, 66106, 66107), ravimite kontsentratsiooni määramine 1 kord aastas (teenus 66143, 66144). Täiskasvanutel kasutatakse võrreldes prolongeeritud Orfiriliga Carbamazepine/Oxcarbazepine enam-vähem võrdselt. Uuringute ja analüüside kulu on poole võrra väiksem kui lastel.
Neuroloogiline tüsistus (alates 2. aastast)	179		1/3-l lastest ja täiskasvanutest tekib motoorne defitsiit: vt kulusid tabel 11. 2/3-l lastest ja täiskasvanutest tekib epilepsia: vt kulusid eelnevast lahtrist.
Haigushüvitis meningiidi korral	310	[96], [49]	Meningiit kestab keskmiselt 28 päeva. Haigekassa maksab haigushüvitist alates 9. päevast ehk 20 haiguspäeva eest. Keskmine haigushüvitise kulu päevas oli 2014. aastal 15,5 eurot. Keskmine hõivatus 15–24-, 25–49- ja 50–74-aastaste seas oli 2014. aastal vastavalt 33%, 81% ja 54%.
Haigushüvitis baktereemia korral	93	[96], [49]	Baktereemia kestab keskmiselt 14 päeva. Haigekassa maksab haigushüvitist alates 9. päevast ehk 6 haiguspäeva eest. Keskmine haigushüvitise kulu päevas oli 2014. aastal 15,5 eurot. Keskmine hõivatus 15–24-, 25–49- ja 50–74-aastaste seas oli 2014. aastal vastavalt 33%, 81% ja 54%.

The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in Estonia

Summary

Objectives: Current HTA report evaluates the impact of pneumococcal vaccination with 10- and 13-valent vaccines by analysing the costs and cost-effectiveness of the nationwide vaccination of children under age of 1 year in Estonia compared with non-vaccination.

Methods: Literature reviews for evidence on effectiveness, safety and cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of infants were carried out in relevant databases. An independent Markov cohort model was constructed to compare the cost-effectiveness of vaccination with 10- and 13-valent vaccines to no vaccination. The annual birth cohort of 13 500 children was followed until the age of five with the costs and the loss in quality of life due to long lasting implications (e.g. hearing loss and neurological sequelae after meningitis) accounted for in the life expectancy perspective (77 years). Vaccine coverage was assumed to be 95%. Data for epidemiology of the meningitis, hearing loss, neurological sequelae, pneumonia (inpatient and outpatient), otitis (inpatient and outpatient) were calculated based on Estonian data. Data for effectiveness and quality of life outcomes was obtained from the published literature. Costs were calculated based on Estonian data and expert opinions. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. The model evaluated the number of avoidable pneumococcal cases and differences in costs and quality-adjusted life-years (QALYs) using incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Additional budget impact analysis for the pneumococcal vaccination within national immunization programme was performed.

Results: In the base-case scenario, vaccination reduced invasive infection cases, long term sequelae and deaths caused by invasive diseases by 60%; cases of inpatient pneumonia and otitis by 27% and 12% respectively; outpatient pneumonia and otitis cases by 6%. Reduction in pneumococcal-related cases was slightly higher for 13-valent vaccine compared to 10-valent vaccine with 34 and 32 QALYs gained respectively. ICER was estimated at €51,722 (10-valent) and €61,515 (13-valent) per QALY ranging between €9,088 – 68,017 (10-valent) and €11,182 – 80,506 (13-valent) in sensitivity analysis. The results were most influenced by introduction of herd immunity in the model, vaccine efficacy and vaccine prices. The yearly costs of vaccination programme for a birth cohort with 10-valent vaccine were €1,808,325 and with 13-valent vaccine were €2,231,550. Vaccination with 10-valent vaccine would reduce the pneumococcal-related costs by €35,700 compared to €37,400 with the use of 13-valent vaccine.

Conclusions: Adding pneumococcal vaccination into national immunization programme would prevent considerable number of otitis, pneumonia, invasive infection cases and the sequelae after meningitis. Although the ICER varies substantially for both 10- and 13-valent vaccine, their cost-effectiveness ratios in Estonia are comparable to results from previously published data. Budget impact analysis indicated that the costs of vaccination will substantially exceed the savings from the treatment costs. The results of current HTA serve as a guidance to decision makers in future reassessments of national vaccination plans.

Citation: Juus E, Männisalu A, Oona M, Tamm E, Reile R. *Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusus*. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

