

STROŠKOVNA UČINKOVITOST UPORABE 23-VALENTNEGA POLISAHARIDNEGA PNEVMOKOKNEGA CEPIVA PRI ODRASLIH V SLOVENIJI

COST-EFFECTIVENESS OF VACCINATING ADULTS WITH THE 23-VALENT PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE IN SLOVENIA

AVTORJI / AUTHORS:

znani. sod. dr. Rok Hren^{1,2}

prof. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med.³

Tina Aiken Vinkovič, mag. farm.⁴

¹ Inštitut za matematiko, fiziko in mehaniko,
Jadranska ulica 19, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko
in fiziko, Oddelek za fiziko,
Jadranska ulica 19, 1000 Ljubljana

³ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra
za družinsko medicino, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ MSD Inovativna zdravila,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: rok.hren@fmf.uni-lj.si

POVZETEK

Ovrednotili smo stroškovno učinkovitost cepljenja odraslih s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom (PPV23) v Sloveniji. Na podlagi kliničnih izsledkov smo uporabili Markovski model, v katerem smo upoštevali lokalne epidemiološke podatke, stroške cepiva ter stroške zdravljenja invazivnih in neinvazivnih pnevmokoknih bolezni. Ocenili smo stroškovno učinkovitost cepljenja s strategijo brez cepljenja. Upoštevali smo scenarija cepljenja kroničnih bolnikov, starejših od 26 let, ter cepljenja vseh odraslih, starejših od 65 let, brez kroničnih bolezni. Spremljali smo kohorto 646.070 posameznikov skozi celo življenjsko obdobje in upoštevali, da se bo cepilo 10 % kohorte. Raziskava je pokazala, da je razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (ICER) PPV23 v primerjavi s strategijo brez cepljenja znašalo 8751 € na leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALY), kar je pod pragom mejnega ICER v Republiki Sloveniji (25.000 €/QALY). V podskupini kroničnih bolnikov, starejših od 26 let, je ICER znašal 12.946 €/QALY, v podskupini odraslih, starejših od 65 let, brez kroničnih bolezni, pa 1632 €/QALY. Občutljivostna analiza je potrdila izsledke raziskave. Rezultati naše raziskave kažejo, da cepljenje odraslih s PPV23 v Sloveniji predstavlja stroškovno učinkovito strategijo preprečevanja invazivnih in neinvazivnih pnevmokoknih bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

farmakoeconomika, pnevmokokne bolezni, pnevmokokno cepivo, stroškovna učinkovitost

ABSTRACT

We evaluated the cost-effectiveness of vaccinating adults with a 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) in Slovenia. Based on clinical findings, we used the Markov model in which we considered local epidemiological data, costs of the vaccine and costs of treating invasive and non-invasive pneumococcal diseases. The cost-effectiveness assessment was made for the PPV23 vaccination strategy compared to the no-vaccination strategy. We considered the vaccination scenarios of chronic patients over 26 years of age and the



vaccination of all adults over 65 years of age without chronic diseases. We followed a cohort of 646,070 individuals throughout their lives and considered 10% vaccination coverage within the cohort. The research showed that when comparing PPV23 to the no-vaccination strategy, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was €8,751 per quality-adjusted life year (QALY), which is below the willingness-to-pay threshold in Slovenia (€25,000/QALY). In the subgroup of chronic patients older than 26 years, ICER was €12,946/QALY, and in the group of adults older than 65 years, it was €1,632/QALY. Sensitivity analysis confirmed the results of the study. The results of our research show that vaccination of adults with PPV23 in Slovenia represents a cost-effective strategy for the prevention of invasive and non-invasive pneumococcal diseases.

KEY WORDS:

cost-effectiveness, pharmacoeconomics, pneumococcal diseases, pneumococcal vaccine

1 UVOD

Okužba s pnevmokokom *Streptococcus pneumoniae* lahko povzroči resne bolezni, vključno s sepsa, meningitisom in pljučnico z bakteriemijo (invazivno) ali brez bakteriemije (neinvazivno) (1). V zadnjih petih letih je v Sloveniji letna incidenca invazivnih pnevmokoknih okužb znašala med 13,3 do 16,1 na 100.000 prebivalcev (2). V letu 2018 je bila obolevnost največja pri mlajših od 5 let (prijavna letna incidenčna stopnja invazivnih pnevmokoknih okužb: 38,8/100.000) in starejših od 65 let (prijavna letna incidenčna stopnja invazivnih pnevmokoknih okužb: 34,4/100.000) (2), medtem ko je pljučnica še vedno pomemben vzrok smrti (3). Dobro je znano, da pnevmokokna cepiva učinkovito preprečujejo invazivne in neinvazivne pnevmokokne bolezni in z njimi povezano smrtnost in obolevnost (4).

V Sloveniji izvajamo cepljenje proti pnevmokoknim okužbam v primeru zdravstvenih indikacij od leta 1995. Sprva je bilo na voljo le polisaharidno cepivo, kasneje pa tudi konjugirana cepiva (7-valentno, 10-valentno in 13-valentno). Z letom 2015 se je začelo redno cepljenje proti pnevmokoknim okužbam s konjugiranim 10-valentnim

cepivom pri otrocih, ki so dopolnili tri mesece starosti (rojeni od oktobra 2014 dalje). Od leta 2019 je za izvajanje rednega cepljenja otrok proti pnevmokoknim okužbam na voljo 13-valentno cepivo (5).

Pomen 23-valentnega polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPV23) je v tem, da pokrije večji nabor potencialnih pnevmokoknih patogenov. Na podlagi zadnjih dostopnih podatkov iz leta 2018 za območje Evropske unije oz. Evropskega gospodarskega prostora je bil pri osebah, starih 65 let in starejših, v 73 % primerov povzročitelj invazivne bolezni serotip, vključen v 23-valentno polisaharidno cepivo, 29 % primerov pa je bilo posledica serotipov, vključenih v 13-valentnem konjugiranem cepivu (6).

Obe cepivi sta se izkazali kot učinkoviti pri preprečevanju invazivne pljučnice z bakteriemijo in neinvazivne pljučnice brez bakteriemije (7). V raziskavi CAPITA (*Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults*) so primerjali PCV13 s placebom pri odraslih, starih 65 let in starejših. Raziskava je pokazala statistično značilno učinkovitost cepiva v primerjavi s placebom za preprečevanje pljučnice, povzročene s cepilnimi sevi, nebakteriemične neinvazivne bronhopneumonije, povzročene s cepilnimi sevi, in bakteriemične invazivne pnevmokokne bolezni (8).

Prospektivne in retrospektivne raziskave so pokazale, da cepivo PPV23 zmanjša tveganje za invazivno pnevmokokno bolezen (IPB) in nebakteriemično pnevmokokno pljučnico (NBPP) ter je učinkovito proti izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici iz vseh vzrokov. V metaanalizi, objavljeni leta 2016, ki je vključevala 24 randomiziranih kontroliranih raziskav in opazovalnih raziskav, ki so ocenjevale učinkovitost cepiva PPV23 proti invazivni pnevmokokni bolezni in izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici iz vseh vzrokov pri odraslih, starih 50 let in starejših, so pokazali, da je cepljenje s PPV23 povezano s 50-odstotnim zmanjšanjem pojavnosti invazivne pnevmokokne bolezni (95-% IZ; 21 % do 69 %) pri kohortnih raziskavah in 54-odstotnim zmanjšanjem pojavnosti te bolezni pri kontroliranih raziskavah primerov (95-% IZ; 32 % do 69 %) (9).

Prospektivna raziskava, ki jo je izvedel Kawakami s sod. (2018), je pokazala, da je bil drugi odmerek cepiva PPV23 vsaj pet let po prvem cepljenju odraslih proti pnevmokokni bolezni imunogen in so ga starostniki na Japonskem, stari 70 let ali starejši, dobro prenašali ne glede na časovni interval po prvem cepljenju (10).

Multicentrična prospektivna raziskava, izvedena na Japonskem med odraslimi, starimi 65 let in starejšimi (2017), je pokazala 27,4-odstotno učinkovitost cepiva PPV23 (95-% IZ; 3,2 % do 45,6 %) pri vseh pnevmokoknih pljučnicah, 33,5-odstotno učinkovitost (95-% IZ; 5,6 % do

53,1 %) pri vseh serotipih PPV23 in 2,0-odstotno učinkovitost (95-% IZ; od -78,9 % do 46,3 %) pri serotipih, ki niso zastopani v cepivu PPV23 (11).

Leventer-Roberts in sod. (2015) so pokazali, da cepljenje s cepivom PPV23 zmanjša tveganje za invazivno pnevmokokno bolezen za 42 % (95-% IZ; od 19 % do 59 %; $P < 0,01$) v kohorti odraslih v Izraelu, starih 65 let in starejših (12).

Raziskava, ki jo je izvedel Tsai s sod. (2015), je pokazala, da je bilo cepljenje s cepivom PPV23 v prejšnjem letu povezano s 60-odstotnim zmanjšanjem hospitalizacij zaradi pljučnice (95-% IZ; od 58 % do 61 %; $P < 0,001$), 76-odstotnim zmanjšanjem pojavnosti invazivne pnevmokokne bolezni (95-% IZ; 54 % do 88 %; $P < 0,001$) in več kot 90-odstotnim zmanjšanjem števila smrti zaradi pljučnice, invazivne pnevmokokne bolezni in vseh razlogov med osebami na Tajvanu, starejšimi od 75 let (13).

V prospektivni raziskavi, objavljeni leta 2014, je Ochar-Gondar s sod. ocenjeval učinkovitost cepiva PPV23 pri odraslih, starih 60 let in starejših, ki so bili cepljeni nedavno (manj kot pet let pred začetkom raziskave). Cepivo je bilo v 48 % primerov učinkovito proti nebakteriemični pnevmokokni, izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici (razmerje ogroženosti (HR) 0,52; 95-% IZ; 0,29 do 0,92), 51-odstotno učinkovito proti vsem primerom pnevmokokne, izvenbolnišnično pridobljene pljučnice (vključno z bakteriemičnimi primeri) (HR 0,49; 95-% IZ; od 0,29 do 0,84), in 25-odstotno učinkovito proti izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici iz vseh vzrokov (HR 0,75; 95-% IZ; od 0,58 do 0,98) (14).

Hechter in sod. (2012) so izvedli prospektivno raziskavo pri moških, cepljenih pri starosti 65 let ali več, in pokazali, da cepljenje s cepivom PPV zmanjša pojavnost pnevmokokne bakteriemije za 65 %, vendar pa učinek ni bil statistično pomemben ($P = 0,22$) (15).

V Sloveniji izvajamo cepljenje proti pnevmokoknim okužbam v skladu s programom cepljenja in zaščite z zdravili za tekoče leto. Nacionalni inštitut za javno zdravje je leta 2019 objavil osvežena Priporočila za cepljenje odraslih in otrok, starih pet let in starejših, proti pnevmokoknim okužbam (16). Cepljenje s konjugiranim in polisaharidnim pnevmokoknim cepivom pri osebah z visokim tveganjem financira Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), in sicer pri osebah z anatomsko ali funkcionalno asplenijo, osebah z okrnjeno imunostjo (na primer bolniki po presaditvi kostnega mozga, bolniki brez vranice, bolniki, okuženi z virusom HIV, bolniki s kronično ledvično odpovedjo, bolniki z nefrotskim sindromom, bolniki na imunosupresivnem zdravljenju, bolniki, ki se

zdravijo z obsevanjem, bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo ter nekateri onkološki ali hematološki bolniki), osebah s polževim vsadkom ali z likvoristulo ter osebah po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Pobudo za cepljenje zaradi zdravstvenih indikacij mora podati zdravnik ustrezne specialnosti (17).

V skladu s priporočili cepljenje s PCV13 ali PPV23 proti pnevmokoknim okužbam priporočamo osebam, ki imajo kronične bolezni obtočil, dihal, jeter in sladkorno bolezen ter vsem osebam, starih 65 let ali starejšim. Cepljenje s polisaharidnim cepivom PPV23 proti pnevmokoknim okužbam se za kronične bolnike financira iz obveznega zdravstvenega zavarovanja do vključno 25. leta starosti, nad 26. letom pa so kronični bolniki samoplačniki. Prav tako so samoplačniki tudi zdrave osebe, stare 65 let ali več, pri katerih v primeru cepljenja z obema cepivoma najprej cepimo s PCV13. V primeru, da je oseba predhodno dobila enega ali več odmerkov PPV23, cepimo s PCV13 najmanj eno leto po zadnjem odmerku PPV23 (16).

Nacionalni inštitut za javno zdravje je decembra 2021 objavil posodobljena Priporočila za cepljenje in revakvacijo s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom (18). Namen cepljenja proti pnevmokoknim okužbam je zaščititi osebe s kroničnimi boleznimi in stanji, ki povečujejo tveganje za invazivni potek pnevmokokne okužbe. Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom je priporočljivo za vse osebe, stare 65 let ali več, in za osebe, stare 2 leti ali več, ki imajo kronične bolezni obtočil, dihal, jeter, ledvic, anatomsko ali funkcionalno asplenijo, sladkorno bolezen, polžev vsadek, nevro-mišično bolezen, ki povečuje tveganje za aspiracijo, sum na likvoristulo in bolezni ali stanja, ki slabijo imunski sistem. Osnovno cepljenje opravimo z enim odmerkom cepiva (18). V Sloveniji so kronični bolniki, stari 26 let in več, ter osebe, stare 65 let in več (izjema so osebe z visokim tveganjem), samoplačniki. Ameriška svetovalna komisija za cepljenja (*US Advisory Committee on Immunization Practices*, ACIP) je 13. avgusta 2014 priporočila sekvenčno cepljenje s PCV13 in PPV23 za odrasle, stare 65 let in več. Vsi odrasli, stari ≥ 65 let, prejmejo en odmerek PPV23. Če se zdravstveno osebje odloči za PCV13, ga mora dati vsaj eno leto pred PPV23. ACIP še naprej priporoča PCV13 v seriji s PPV23 za odrasle, stare ≥ 19 let, z imunsko oslabljenim stanjem, uhajanjem cerebrospinalne tekočine ali kohlearnim vsadkom (19). Tudi Center za nadzor bolezni in njihovo preprečevanje v ZDA (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) je novembra 2019 objavil priporočilo o uporabi pnevmokoknega cepiva pri odraslih, starejših od 65 let (20), pri katerih je pljučnica pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti (20).



Tudi pri tej skupini ZZZS ne krije stroškov cepljenja in posledično se jih velika večina ne odloči za cepljenje (21). Osnovni pomen farmakoeekonomskih analiz je v določanju stroškovne učinkovitosti, to je razmerja med učinkovitostjo nove tehnologije in stroški, ki jih le-ta prinaša. Takšna analiza praviloma predstavlja plačniku osnovo za odločanje o vpeljavi nove zdravstvene tehnologije. S farmakoeekonomsko analizo smo v tej raziskavi ovrednotili, ali je cepljenje odraslih s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom (PPV23) v Sloveniji stroškovno učinkovito.

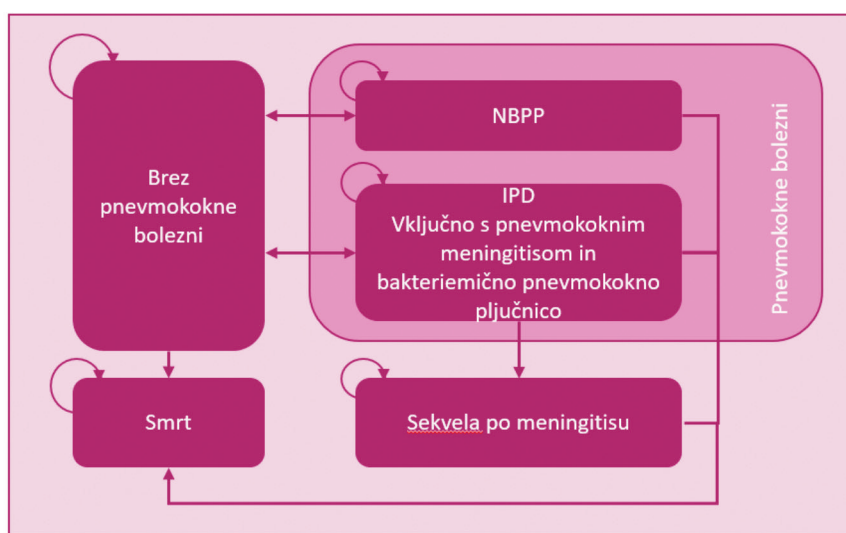
2 METODE

Analizo stroškovne učinkovitosti smo izvedli z vidika plačnika, tj. ZZZS. V analizo smo tako vključili stroške cepiva in cepljenja kot tudi stroške zdravljenja bolezenskih stanj, nismo pa upoštevali posrednih stroškov, npr. stroškov odsotnosti z dela. Stroškovno učinkovitost PPV23 smo ocenili v kohorti kroničnih bolnikov, starejših od 26 let (502.758), ter kohorti odraslih, starejših od 65 let, brez kroničnih bolezni (143.312), kar je skupaj 646.070 posameznikov (podatek za leto 2017) (22). Obdobje analize smo v vsaki izmed starostnih kohort postavili na doživljenjsko obdobje oz. do starosti 100 let, letno diskontno stopnjo pa na 3,5 % za stroške in učinkovitost.

Model

Model je zasnovan kot Markovski kohortni model, ki s celostno obravnavo stroškov in učinkovitosti zaščite upošteva epidemiološko kompleksnost bremena pnevmokoknih bolezni. V raziskavi smo uporabili izboljšano verzijo modela, ki je bil v preteklosti natančno validiran in predstavljen v znanstvenih publikacijah (23–25). V modelu s ciklom enega leta posamezniki v kohorti prehajajo skozi zdravstvena stanja, kot je prikazano na sliki 1. Model privzame, da pri bolnikih v zdravstvenem stanju kasnejših posledic po meningitisu (izguba sluha, epileptični napadi, hidrocefalus, spastičnost/pareza, paraliza lobanjskih živcev in okvara vida), imenovanem sekvela po meningitisu, ne more priti do nove epizode invazivnih pnevmokoknih bolezni ali nebakteriemične pnevmokokne pljučnice, saj so takšni primeri redki. Vsako izmed zdravstvenih stanj v modelu je povezano z osnovno utežjo uporabnosti, ki se s starostjo spreminja (26), bolezenska stanja pa osnovno utež uporabnosti še dodatno zmanjšajo (27). Ker bolniki v zdravstvenem stanju sekvela po meningitisu ne morejo okrevati, smo uporabili enako utež uporabnosti za vse starostne skupine na podlagi des Portesove raziskave (28).

Prehajanja med posameznimi zdravstvenimi stanji v vsakem izmed ciklov so določena s starostno specifično pojavnostjo dane bolezni (preglednica 1) (29–35). Model upošteva tudi specifično porazdelitev serotipov (29) in tako omogoča oceno zaščite za vsak posamezni serotip v cepivu (preglednica 2).



Slika 1: Struktura Markovskega modela; NBPP – nebakteriemična pnevmokokna pljučnica, IPD – invazivne pnevmokokne bolezni.
Figure 1: Markov model structure; NBPP – non-bacteremic pneumococcal pneumonia, IPD – invasive pneumococcal diseases.

Preglednica 1: Klinični parametri, uporabljeni pri izdelavi modela.

Table 1: Used clinical input parameters.

Starostna skupina	Incidenca IPD na osebo	Incidenca NBPP na osebo	Stopnja smrtnosti zaradi IPD	Stopnja smrtnosti zaradi NBPP		Delež meningitisa v primerih IPD	Delež PMS v primerih IPD meningitisa	Delež hospitaliziranih primerov NBPP
				Ambulantna	Bolnišnična			
18–24	0,000020	0,00226	18,2 %	0,0 %	1,7 %	3,00 %	31,70 %	8,5 %
25–29	0,000050	0,00220	18,2 %	0,0 %	2,4 %	3,00 %	31,70 %	8,5 %
30–34	0,000040	0,00271	18,2 %	0,0 %	2,4 %	3,00 %	31,70 %	8,5 %
35–39	0,000060	0,00409	18,2 %	0,0 %	3,5 %	3,00 %	31,70 %	8,5 %
40–44	0,000070	0,00532	18,2 %	0,0 %	3,5 %	3,00 %	31,70 %	8,5 %
45–49	0,000030	0,00507	18,2 %	0,0 %	4,9 %	3,00 %	31,70 %	8,5 %
50–54	0,000120	0,00399	18,2 %	0,0 %	4,9 %	3,00 %	31,70 %	15,6 %
55–59	0,000150	0,00716	18,2 %	0,0 %	5,5 %	3,00 %	31,70 %	15,6 %
60–64	0,000190	0,01058	18,2 %	0,0 %	5,5 %	3,00 %	31,70 %	15,6 %
65–69	0,000340	0,00807	33,0 %	0,0 %	6,7 %	3,00 %	31,70 %	27,4 %
70–74	0,000230	0,00886	33,0 %	0,0 %	6,7 %	3,00 %	31,70 %	27,4 %
75–79	0,000360	0,01240	33,0 %	0,0 %	8,2 %	3,00 %	31,70 %	35,2 %
80–84	0,000520	0,01801	33,0 %	0,0 %	8,2 %	3,00 %	31,70 %	35,2 %
85–89	0,000790	0,02918	33,0 %	0,0 %	11,6 %	3,00 %	31,70 %	38,6 %
90–94	0,000870	0,04314	33,0 %	0,0 %	11,6 %	3,00 %	31,70 %	38,6 %
95–100	0,001940	0,06900	33,0 %	0,0 %	15,4 %	3,00 %	31,70 %	38,6 %

IPD – invazivne pnevmokokne bolezni, NBPP – nebakteremična pnevmokokna pljučnica, PMS – sekvela po meningitisu

Preglednica 2: Učinkovitost 23-valentnega polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPV23) proti posameznim serotipom, ki povzročajo invazivne pnevmokokne bolezni ter nebakteremično pnevmokokno pljučnico. Prikazana je tudi serotipska razširjenost.

Table 2: Serotype-specific 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) effectiveness for invasive pneumococcal disease and non-bacteremic pneumococcal pneumonia with serotype distribution.

Serotip	Serotipsko specifična zaščita pred IPD	Serotipska razširjenost za IPD	Serotipsko specifična zaščita pred NBPP	Serotipska razširjenost za NBPP
ST 1	73,0 %	7,8 %	33,5 %	7,8 %
ST 2	73,0 %	0,0 %	33,5 %	0,0 %
ST 3	22,0 %	10,5 %	10,0 %	10,5 %
ST 4	73,0 %	2,3 %	33,5 %	2,3 %
ST 5	73,0 %	0,6 %	33,5 %	0,6 %
ST 6B	73,0 %	1,4 %	33,5 %	1,4 %
ST 7F	73,0 %	9,1 %	33,5 %	9,1 %
ST 8	73,0 %	6,8 %	33,5 %	6,8 %
ST 9N	73,0 %	2,6 %	33,5 %	2,6 %
ST 9V	73,0 %	1,4 %	33,5 %	1,4 %
ST 10A	73,0 %	1,7 %	33,5 %	1,7 %
ST 11A	73,0 %	2,3 %	33,5 %	2,3 %
ST 12F	73,0 %	3,4 %	33,5 %	3,4 %
ST 14	73,0 %	3,7 %	33,5 %	3,7 %

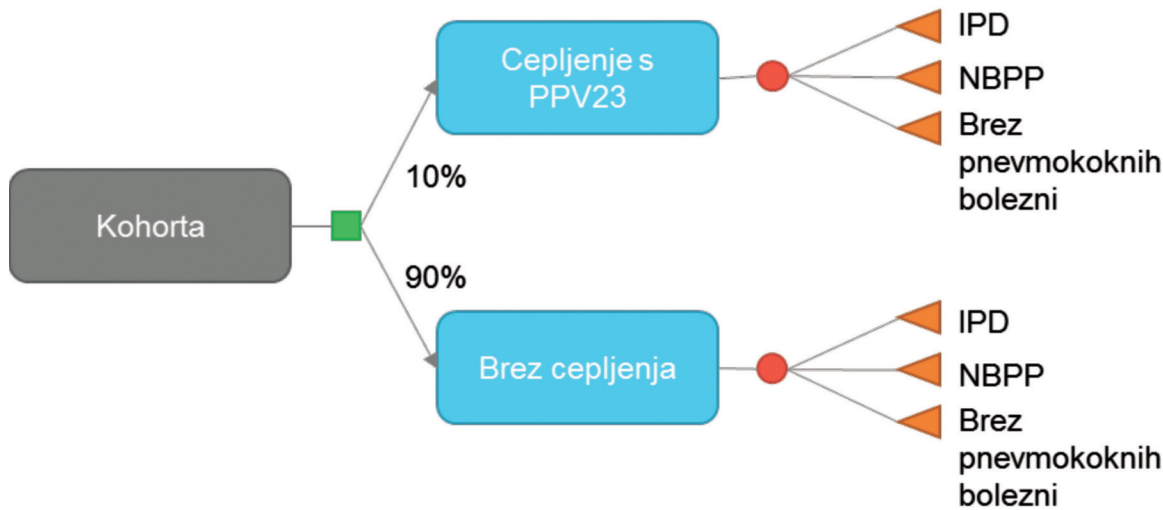


Serotip	Serotipsko specifična zaščita pred IPD	Serotipska razširjenost za IPD	Serotipsko specifična zaščita pred NBPP	Serotipska razširjenost za NBPP
ST 15BC	73,0 %	1,2 %	33,5 %	1,2 %
ST 17F	73,0 %	0,6 %	33,5 %	0,6 %
ST 18C	73,0 %	1,0 %	33,5 %	1,0 %
ST 19A	73,0 %	8,6 %	33,5 %	8,6 %
ST 19F	73,0 %	1,6 %	33,5 %	1,6 %
ST 20	73,0 %	0,8 %	33,5 %	0,8 %
ST 22F	73,0 %	7,4 %	33,5 %	7,4 %
ST 23F	73,0 %	1,5 %	33,5 %	1,5 %
ST 33F	73,0 %	2,5 %	33,5 %	2,5 %
NVT košarica	0,0 %	21,2 %	0,0 %	21,2 %

IPD – invazivne pnevmokokne bolezni, NBPP – nebakteriemična pnevmokokna pljučnica, NVT – serotipi, proti katerim PPV23 ne omogoča zaščite

Učinkovitost PPV23 proti posameznim serotipom (preglednica 2), ki povzročajo invazivne pnevmokokne bolezni, temelji na raziskavi Falkenhorsta in sod. (36), proti serotipom, ki povzročajo pljučnico brez bakterijske etiologije, pa na raziskavi Suzukija in sod. (37). Izjema je serotip ST3, kjer učinkovitost PPV23 proti invazivnim pnevmokoknim boleznim izhaja iz raziskave Andrews in sodelavcev (38), medtem ko smo za pljučnico brez bakterijske etiologije privzeli enako razmerje učinkovitosti kot pri ostalih serotipih

in jo postavili na 10 %. V modelu smo spreminjali zaščito PPV23, ki je bila v prvih dveh letih po cepljenju najvišja in se je potem linearno zmanjševala do 0 % v obdobju 13 let. V modelu smo primerjali učinkovitost PPV23 s strategijo brez cepljenja, kot prikazuje slika 2, in s tem poskrbeli, da ocenimo stroškovno učinkovitost PPV23 kar se da konzervativno. Privzeli smo 10-odstotno precepljenost, kar pomeni, da je bilo v modelu cepljenih 10 % oseb v vsaki starostni skupini.



Slika 2: Odločitveno drevo farmakoekonomskega modela primerjave 23-valentnega polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPV23) s strategijo brez cepljenja; IPD – invazivne pnevmokokne bolezni, NBPP – nebakteriemična pnevmokokna pljučnica. V modelu je bilo cepljenih 10 % oseb v vsaki starostni skupini.

Figure 2: Schematic overview of vaccination patient flow, with vaccination with 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) and coverage rate (10%) in each patient group; IPD – invasive pneumococcal diseases, NBPP – non-bacteremic pneumococcal pneumonia.

Stroški

Vhodne podatke o neposrednih stroških zdravljenja smo povzeli po ZZS (39) in so predstavljeni v preglednici 3. Stroški zdravljenja invazivne pnevmokokne bolezni znašajo 3791,58 €, nebakteriemične pnevmokokne pljučnice 3791,58 €, če je potrebna bolnišnična obravnava, ter 89,10 €, če zadostuje ambulantna obravnava. Večina (okoli 75 %) primerov pnevmokokne pljučnice je neinvazivnih ali nebakteriemičnih pnevmokoknih pljučnic, približno četrtina vseh primerov pnevmokokne pljučnice pa je invazivnih ali bakteriemičnih (tj. vdor bakterij v krvni obtok) (preglednica 3) (40). Izračun stroška zdravljenja (v obeh primerih 3791,58 €) je upošteval vrednost uteži v višini 2,78 za enako diagnozo, J13 Pljučnica, ki jo povzroča *S. pneumoniae*, in ceno uteži v višini 1361,52 €. Stroški zdravljenja pnevmokoknega meningitisa so 3571,72 €, prav tako

sekvele po meningitisu. Vhodne podatke za najvišjo dovoljeno ceno PPV23, ki je enaka 16,12 €, smo pridobili v Centralni bazi zdravil (41), upoštevali pa smo tudi stroške aplikacije cepiva in pregleda v višini 22,84 € (42).

Uteži uporabnosti

V modelu smo uporabili različne izhodiščne vrednosti uteži uporabnosti glede na kohorto oseb in njihovo starost (preglednica 4). S prisotnostjo bolezni so se v modelu izhodiščne vrednosti zmanjšale za 0,071 na dan za skupaj 21 dni ob prisotnosti invazivne pnevmokokne bolezni, za 0,071 na dan ob prisotnosti bolnišnične nebakteriemične pnevmokokne pljučnice ter 0,005 na dan ob prisotnosti ambulantne nebakteriemične pnevmokokne pljučnice (v obeh primerih za skupaj 15 dni) (27). Za zdravstveno stanje sekvele po meningitisu smo privzeli utež uporabnosti 0,69 po des Portesu (28).

Preglednica 3: Neposredni stroški zdravljenja.

Table 3: Direct treatment costs.

Starostna skupina	Strošek primera IPD (€)	Strošek primera NBPP (€)		Strošek primera meningitisa (€)	Strošek primera PMS (€)
		Ambulantno	Bolnišnično		
18–100	3791,58	3791,58	89,10	3571,72	3571,72

IPD – invazivne pnevmokokne bolezni, NBPP – nebakteriemična pnevmokokna pljučnica, PMS – sekvela po meningitisu

Preglednica 4: Izhodiščne vrednosti uteži uporabnosti, ki smo jih uporabili v modelu.

Table 4: Baseline utility values per risk category used in the model.

Starostna skupina	Izhodiščne vrednosti uteži uporabnosti	
	Odrasli, starejši od 65 let, brez kroničnih bolezni	Odrasli, starejši od 26 let, s kroničnimi boleznimi
18–24	0,830	0,720
25–29	0,830	0,720
30–34	0,830	0,720
35–39	0,830	0,720
40–44	0,830	0,720
45–49	0,830	0,720
50–54	0,830	0,720
55–59	0,810	0,690
60–64	0,770	0,630
65–69	0,760	0,570
70–74	0,740	0,540
75–79	0,700	0,520
80–84	0,630	0,510
85–89	0,510	0,510
90–94	0,510	0,510
95–100	0,510	0,510

Analiza občutljivosti

Izsledke raziskave smo preskusili z analizo občutljivosti, z verjetnostno občutljivostno analizo pa smo še celostno ocenili robustnost rezultatov.

3 REZULTATI

Preglednica 5 povzema klinične izide cepljenja s PPV23 ter strategije brez cepljenja za kohorto kroničnih bolnikov,

starejših od 26 let, ter odraslih, starejših od 65 let, brez kroničnih bolezni.

Preglednica 6 povzema izsledke analize stroškovne učinkovitosti, ki kažejo, da je v osnovnem primeru razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti ICER za PPV23 v primerjavi s strategijo brez cepljenja enako 8751 € na leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALY), kar je pod mejnim ICER v Republiki Sloveniji, ki znaša 25.000 €/QALY (43). Po pričakovanju PPV23 zniža neposredne stroške zdravljenja invazivnih in neinvazivnih pnevmokoknih bolezni. Najvišji so stroški bolnišnične obravnave nebakteriemične pnevmokokne pljučnice. Stroški cepiva predstavljajo manj kot 1 % vseh ocenjenih neposrednih stroškov.

Preglednica 5: Klinični izidi (število primerov) cepljenja s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom (PPV23) ter strategije brez cepljenja.
Table 5: Clinical outcomes (number of cases) for vaccination with 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) and for the no-vaccination strategy.

Klinični izidi	PPV23	Brez cepljenja
Primeri IPD (meningitis + bakteriemija)	4969	5025
Meningitis	149	151
Primeri NBPP – ambulantni	136.066	136.823
Primeri NBPP – bolnišnični	57.906	58.182
Primeri PMS	47	48
Smrti zaradi IPD	1519	1535
Smrti zaradi NBPP – ambulantni	0	0
Smrti zaradi NBPP – bolnišnični	5365	5389

IPD – invazivne pnevmokokne bolezni, NBPP – nebakteriemična pnevmokokna pljučnica, PMS – sekvela po meningitisu

Preglednica 6: Neposredni stroški in učinkovitost 23-valentnega polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPV23) in strategije brez cepljenja za kohorto kroničnih bolnikov, starejših od 26 let, ter odraslih, starejših od 65 let, brez kroničnih bolezni (N = 646.070).

Table 6: Direct costs and effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) and the no-vaccination strategy for a defined cohort of chronic patients over 26 years of age and the vaccination of all adults over 65 years of age without chronic diseases (N=646.070).

Neposredni stroški	PPV23 (€)	Brez cepljenja (€)
Stroški cepiva	1.041.465	0
Stroški aplikacije	1.475.624	0
Stroški zdravljenja IPD	9.759.854	9.941.689
Meningitis	275.817	280.956
NBPP, bolnišnična obravnava	6.535.643	6.593.420
NBPP, ambulantna obravnava	110.424.539	111.317.699
Zdravljenje sekvele po meningitisu	87.434	89.063
Celokupni stroški	129.324.559	127.941.871
Učinkovitost		
QALY	6.036.656	6.036.498
ICER		8751 €/QALY

IPD – invazivne pnevmokokne bolezni, NBPP – nebakteriemična pnevmokokna pljučnica, ICER – razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti, QALY – leto zdravstveno kakovostnega življenja

Preglednici 7 in 8 prikazujeta rezultate analize stroškovne učinkovitosti posebej za kohorto kroničnih bolnikov, starejših od 26 let, in odraslih, starejših od 65 let, brez kroničnih bolezni. Tudi v teh primerih sta razmerji prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti ICER (12.946 €/QALY ter 1632 €/QALY) pod mejnim ICER v Republiki Sloveniji 25.000 €/QALY.

V občutljivostni analizi smo preverili vpliv širokega nabora parametrov na izide farmakoeekonomske raziskave. Pri stopnji diskontiranja 0 % je ICER znašal 5072 €/QALY, pri

8 % pa 14.704 €/QALY. Vpliv ostalih parametrov na izide je bil zanemarljiv. Na sliki 3 je prikazan primer za kohorto kroničnih bolnikov, starejših od 26 let. Enake rezultate smo opazili pri kohorti odraslih, starejših od 65 let, brez kroničnih bolezni, verjetnostna občutljivostna analiza pa je v obeh kohortah pokazala robustnost rezultatov.

Slika 4 prikazuje rezultate za kohorto kroničnih bolnikov, starejših od 26 let. Tudi spreminjanje ostalih parametrov (npr. umrljivosti zaradi invazivnih pnevmokoknih bolezni ali pojavnosti pnevmokoknih bolezni) je imelo majhen vpliv na rezultate.

Preglednica 7: Neposredni stroški in učinkovitost 23-valentnega polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPV23) in strategije brez cepljenja samo za kohorto kroničnih bolnikov, starejših od 26 let (N = 502.758).

Table 7: Direct costs and effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) and the no-vaccination strategy only for the cohort of chronic patients over 26 years of age (N=502.758).

Neposredni stroški	PPV23 (€)	Brez cepljenja (€)
Stroški cepiva	810.446	0
Stroški aplikacije	1.148.300	0
Stroški zdravljenja IPD	7.393.072	7.507.964
Meningitis	208.931	212.178
NBPP, bolnišnična obravnava	5.201.897	5.242.944
NBPP, ambulantna obravnava	78.739.825	79.254.515
Zdravljenje sekvele po meningitisu	66.231	67.260
Celokupni stroški	93.359.771	92.072.683
Učinkovitost		
QALY	5.250.212	5.250.112
ICER		12.946 €/QALY

IPD – invazivne pnevmokokne bolezni, NBPP – nebakteriemična pnevmokokna pljučnica, ICER – razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti, QALY – leto zdravstveno kakovostnega življenja

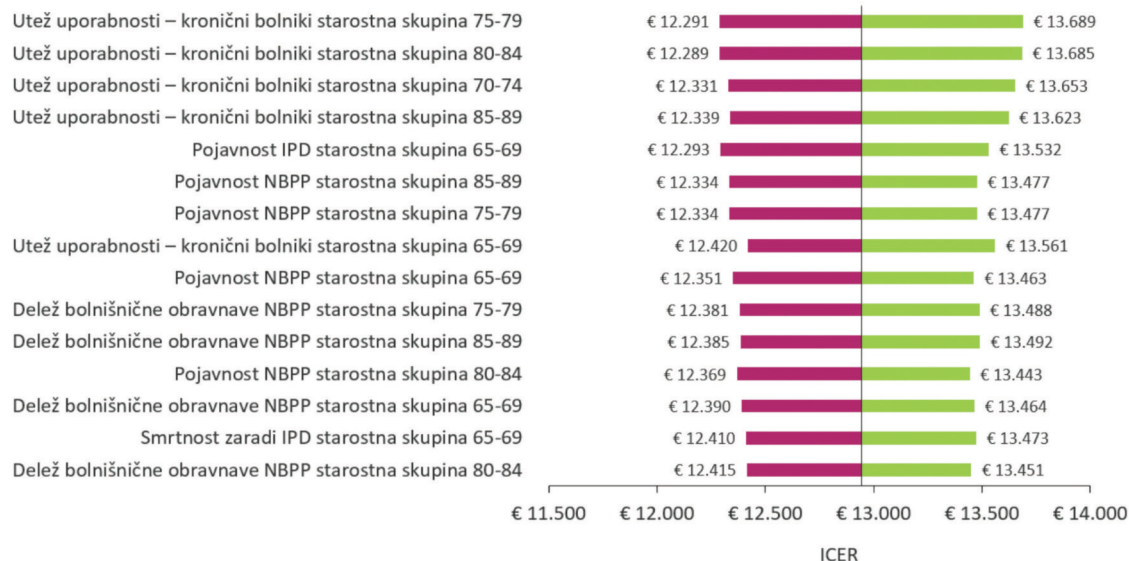
Preglednica 8: Neposredni stroški in učinkovitost 23-valentnega polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPV23) in strategije brez cepljenja samo za kohorto odraslih, starejših od 65 let, brez kroničnih bolezni (N = 143.312)

Table 8: Direct costs and effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) and the no-vaccination strategy only for the cohort of all adults over 65 years of age without chronic diseases (N=143.312)

Neposredni stroški	PPV23 (€)	Brez cepljenja (€)
Stroški cepiva	231.018	0
Stroški aplikacije	327.324	0
Stroški zdravljenja IPD	2.366.782	2.433.725
Meningitis	66.886	68.778
NBPP, bolnišnična obravnava	1.333.745	1.350.477
NBPP, ambulantna obravnava	31.684.715	32.063.184
Zdravljenje sekvele po meningitisu	21.203	21.803
Celokupni stroški	35.964.788	35.869.188
Učinkovitost		
QALY	786.444	786.385
ICER		1632 €/QALY

IPD – invazivne pnevmokokne bolezni, NBPP – nebakteriemična pnevmokokna pljučnica, ICER – razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti, QALY – leto zdravstveno kakovostnega življenja

ICER (PPV23 v primerjavi s strategijo »brez cepljenja«)



Slika 3: Povzetek občutljivostne analize vpliva širokega nabora parametrov na izide (t. i. Tornado diagram) primerjave 23-valentnega polisaharidnega pneumokoknega cepiva (PPV23) s strategijo brez cepljenja za primer kohorte kroničnih bolnikov, starejših od 26 let; IPD – invazivne pneumokokne bolezni, NBPP – nebakteremična pneumokokna pljučnica, ICER – razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti.

Figure 3: ICER tornado diagram of the deterministic sensitivity analysis of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPSV23) versus no vaccination in chronic patients over 26 years of age; IPD – invasive pneumococcal diseases, NBPP – non-bacteremic pneumococcal pneumonia, ICER – incremental cost-effectiveness ratio.

Dodatni stroški in leta zdravstveno kakovostnega življenja (PPV23 v primerjavi s strategijo »brez cepljenja«)



Slika 4: Rezultati verjetnostne občutljivostne analize primerjave stroškovne učinkovitosti 23-valentnega polisaharidnega pneumokoknega cepiva (PPV23) s strategijo brez cepljenja za kohorto kroničnih bolnikov, starejših od 26 let. Rezultati so predstavljeni v ravnini stroškovne učinkovitosti, kjer se strategija brez cepljenja nahaja v izhodišču koordinatnega sistema, PPV23 pa v zgornjem desnem kvadrantu.

Figure 4: Results of probabilistic sensitivity analysis comparing 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPSV23) with the no-vaccination strategy for chronic patients over 26 years of age population. The results are presented in the cost-effectiveness plane, where the no-vaccination strategy is located at the origin of the coordinate system and PPV23 is located in the upper right quadrant.

4 RAZPRAVA

V raziskavi smo ovrednotili stroškovno učinkovitost PPV23 v primerjavi s strategijo brez cepljenja in pokazali, da cepljenje odraslih s PPV23 v Sloveniji predstavlja stroškovno učinkovito strategijo preprečevanja invazivnih in neinvazivnih pnevmokoknih bolezni. Izsledke raziskave smo potrdili z občutljivostno analizo.

V raziskavi smo se odločili za primerjalno strategijo brez cepljenja. Možna bi bila tudi primerjava s 13-valentnim konjugiranim cepivom (44, 45), ki pa bi, glede na višji strošek konjugiranih cepiv in njihovo manjše pokritje potencialnih pnevmokoknih patogenov, bila manj konservativna od naše raziskave. Poleg tega smo pri odločitvi glede modeliranja upoštevali tudi dejstva glede umeščanja cepiva v sistem financiranja v drugih evropskih državah.

Na podlagi pojavnosti serotipov (6) se države namreč pri odrasli populaciji odločajo za cepljenje z enim odmerkom PPV23 in ne za PCV13. Tako npr. v Nemčiji priporočajo in financirajo cepljenje z enim odmerkom PPV23 za kronične bolnike, starejše od 16 let (kot so npr. bolniki z astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo, sladkorno boleznijo ali nevrološki bolezni). Poleg omenjene skupine cepljenje z enim odmerkom PPV23 priporočajo in financirajo tudi za vse odrasle, starejših od 60 let. Sekvenčno cepljenje v Nemčiji priporočajo in financirajo podobno kot pri nas, torej za najbolj ogrožene osebe (46).

PPV23 uporabljamo že desetletja, v Nemčiji pa so ga prvič priporočili leta 1998 za odrasle, stare 60 let in več. Priporočilo periodično ponovno ocenjujejo in priporočajo cepljenje s PPV23 za vse odrasle, stare 60 let in več, z možnimi ponovnimi odmerki v intervalih ≥ 6 let glede na ugotovljeno potrebo (47).

Dansko ministrstvo za zdravje je objavilo, da danski parlament in vlada uvajata nov sveženj cepljenj, ki med drugim vsebuje cepljenje proti pnevmokokom za osebe, stare 65 let ali več, in za rizične skupine. Prva faza je začela veljati 22. aprila 2020 in je zajela prebivalce domov za ostarele, bolnike s kronično boleznijo, stare 65 let ali več, in osebe s posebno velikim tveganjem za hudo pnevmokokno bolezen, mlajše od 65 let. Več drugih držav, vključno z Anglijo in Walesom, ima podobne programe za starejše. Jeseni 2020 so začeli podoben program izvajati tudi na Nizozemskem (48, 49).

Izsledki naše raziskave so pomembni pri odločanju, to je kritju stroškov cepljenja s PPV23 pri kroničnih bolnikih, stare-

jših od 26 let, in osebah, starih 65 let in več, ki ga v nekaterih evropskih državah (Nemčija, Danska, Hrvaška, Slovaška, Združeno Kraljestvo) že izvajajo. Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje je na svoji seji v torek, 19. aprila 2022 sprejel sklep, da vlogo Nacionalnega inštituta za javno zdravje in Združenja zdravnikov družinske medicine Slovenije (*»Predlog širitve obstoječega nacionalnega Programa cepljenja in zaščite z zdravili s programom cepljenja proti pnevmokoknim okužbam s polisaharidnim cepivom (PPV23) pri odraslih kroničnih bolnikih, starih od 26 do 64 let, ter osebah, starih 65 let in več«*) odobri in predlaga uvrstitev v financiranje (50). Menimo, da bi ukrep pomembno zmanjšal breme bolezni ter stopnjo smrtnosti, ki je pri starejših osebah zaradi pnevmokokne bakteriemije lahko celo 60-odstotna.

5 SKLEP

Rezultati naše farmakoeekonomske raziskave kažejo, da cepljenje odraslih s PPV23 v Sloveniji predstavlja stroškovno učinkovito strategijo preprečevanja invazivnih in neinvazivnih pnevmokoknih bolezni.

6 FINANCIRANJE

Raziskavo je financiral MSD.

7 IZJAVA O RAZKRITJU INTERESOV

Tina Aiken Vinkovič je zaposlena v MSD Inovativna zdravila in je lahko lastnik delnic in/ali delniških opcij v podjetju Merck & Co, Inc, Rahway, New Jersey.

8 LITERATURA

1. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-



- Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1069-75.
2. Sočan M, Kraigher A, Klavs I, Frelih T, Grlič E, Grgič Vitek M, Učakar V. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2018. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2018.
 3. Lejko Zupanc T. Kaj več lahko ponudimo kroničnim bolnikom. In: Rotar-Pavlic D. Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini: novosti v zdravljenju sladkorne bolezni, kakovostno vodenje bolnikov z astmo in KOPB, obravnava atopijskega dermatitisa, aken, keratoz, življenje s smrtonosno redko boleznijo, kronične bolezni, zdravstvena nega in delo diplomiranih medicinskih sester v ADM. 46. srečanje timov v osnovnem zdravstvu, 21. in 22. maja 2021. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2021. 129 p.
 4. Fisman DN, Abrutyn A, Spaude KA, Kim A, Kirchner A, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(8):1093-101.
 5. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
 6. NIJZ. Priporočila za cepljenje otrok do 5. leta starosti s konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi [Internet]. [updated 2015 March 25; cited 2022 Aug 26]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_s_konj_pnevmo_za_otroke_-_marec_2015.pdf.
 7. Cañero-Fonseca ET, Stawasz A, Johnson ST, Sato R, Bloom DE. The full benefits of adult pneumococcal vaccination: A systematic review. *PloS one*. 2017;12(10):e0186903.
 8. Isturiz R1, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPITA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11: 1825-7.
 9. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34(13):1540-50.
 10. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Takahashi K, Iino T, Sawata M, et al. Time interval of revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine more than 5 years does not affect the immunogenicity and safety in the Japanese elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):1931-8.
 11. Suzuki M, Gopal Dhoubhadel B, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):313-21.
 12. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, Cohen-Stavi CJ, Hoshen M, Balicer RD. Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Against Invasive Disease and Hospital-Treated Pneumonia Among People Aged ≥ 65 Years: A Retrospective Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 May; 60(10):1472-80.
 13. Tsai YH, Hsieh MJ, Chang CJ, Wen YW, Hu HC, Chao YN, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old—Taiwan's PPV vaccination program. *Vaccine*. 2015;33(25):2897-902.
 14. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):909-17.
 15. Hechter RC, Chao C, Jacobsen SJ, Slezak JM, Quinn VP, Van Den Eeden SK, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in men: California Men's Health Study. *Vaccine*. 2012;30(38):5625-30.
 16. NIJZ. Priporočila za cepljenje odraslih in otrok, starih 5 let in več, proti pnevmokoknim okužbam. [Internet]. [updated 2019 August 28; cited 2022 Aug 26]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_pnevmo_za_odrasle_in_otroke_nad_5 let_posodobljen_2019.pdf
 17. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021. [Internet]. [cited 2022 Aug 26]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/navodila_za_izvajanje_ip_2021.pdf
 18. NIJZ. Priporočila za cepljenje in revakcinacijo s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom. [Internet]. [updated 2021 December 16; cited 2022 Aug 26]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_in_revakcinacija_s_ppv_update_2021_cistopis.pdf
 19. Tomczyk S, Bennett NM, Stoeker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:822-5.
 20. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1069-75.
 21. Pečavar B, Lejko Zupanc T, Vodopivec Jamšek V, Osolnik K, Seme K. Izkustveno antibiotično zdravljenje doma pridobljene pljučnice pri odraslih v Sloveniji. In: Beović B, Lejko Zupanc T. Zbornik prispevkov: Infektološki simpozij 2017; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2017. 62 p.
 22. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Volume I: Comprehensive Tables (ST/ESA/SER.A/399) [Internet]. New York: 2017 [cited 2022 Aug 26]. Available from: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2017_world_population_prospects-2017_revision_volume-i_comprehensive-tables.pdf
 23. Jiang Y, Gauthier A, Annemans L, Van Der Linden M, Nicolas-Spony L, Bresse X. Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in Germany. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2012;12(5):645-60.
 24. Jiang Y, Gauthier A, Keeping S, Carroll S. Cost-effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. Dec 2014;14(6):913-27.
 25. Jiang Y, Gervais F, Gauthier A, Baptiste C, Martinon P, Bresse X. A comparative public health and budget impact analysis of

- pneumococcal vaccines: The French case. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2188-97.
26. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller V-P, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Annals of internal medicine.* 2003;138(12):960-8.
 27. Mangen M-JJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *European Respiratory Journal.* 2015;46(5):1407-16.
 28. des Portes V. Long-term follow-up of bacterial meningitis - sequels in children and adults: incidence, type, and assessment issues. *Med Mal Infect.* 2009 Jul-Aug;39(7-8):572-80.
 29. Distribution of reported IPD cases by clinical presentation and age group, EU/EEA countries, 2012. Cases per 100.000 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2015 [cited 2022 Aug 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-invasive-bacterial-diseases-europe-2012>
 30. National Institute of Public Health. Data on monitoring hospitalizations for 2019. (Data on 28 diagnosis). Ljubljana; 2021.
 31. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008-2014. *BMC health services research.* Sep 14 2018;18(1):715.
 32. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *Journal of Infection.* 2012;65(1):17-24.
 33. Wuerth BA, Bonnewell JP, Wiemken TL, Arnold FW. Trends in Pneumonia Mortality Rates and Hospitalizations by Organism, United States, 2002-2011(1). *Emerging infectious diseases.* Sep 2016;22(9):1624-7.
 34. Health and Helath Care. Data for 2019 [Internet]. Republic of Slovenia Statistical office [cited 2022 Aug 26]. Available from: <https://www.stat.si/StatWeb/en/Field/Index/10/117>
 35. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection.* Jul 2010;61(2):114-24.
 36. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(1).
 37. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *The Lancet infectious diseases.* 2017;17(3):313-21.
 38. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine.* Nov 6 2012;30(48):6802-8.
 39. ZZZS. Akontativne cene. Priloga 1 k Splošnemu dogovoru [Internet]. [cited 2021 May]. Available from: https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravstvene_storitve/cene_%20za_izvajalce_zdr_storitev/cene_in_izhodisca_za_cene
 40. Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):57-65.
 41. Centralna baza zdravil. PNEUMOVAX 23 razt.za inj. brizga 0,5 ml 1x [Internet]. [cited 2022 Aug 26]. Available from: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/018382DF9ABAD194C12584380083B668?>
 42. ZZZS. Navodilo o beleženju in obračunavanju zdravstvenih storitev in izdanih materialov, Priloga 1,a: Šifranti za obračun Zavodu, Verzija 2020-9; Ljubljana, 2020 July 1.
 43. ZZZS. Sklep o določitvi mejnega razmerja stroškovne učinkovitosti [Internet]. [cited 2022 Aug 26]. Available from: [http://api.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/de161d25a238859cc1257c1d0026d7f9/\\$FILE/Podpisan%20sklep%20ICER.pdf](http://api.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/de161d25a238859cc1257c1d0026d7f9/$FILE/Podpisan%20sklep%20ICER.pdf).
 44. Hren R, Delgleize E. The importance of sensitivity analysis in assessing clinical and economic impact of national immunization programs: An example of Slovenia. Poster at the ISPOR 17th Annual European Congress, November 8-12, 2014, Amsterdam. *Value in Health* vol 17: A676, 2014.
 45. Hren R, Olbrecht J, Vidmar A, Plevnik Kapun A. Pharmacoeconomic evaluation of public procurement criteria in the national pneumococcal vaccine immunization program: Slovenia as a case study. Poster presentation at the ISPOR 21st Annual European Congress, Barcelona, November 10-14, 2018.
 46. Robert Koch-Institute. Epidemiological Bulletin [Internet]. Berlin: 2019 Aug 22 [cited 2022 Aug 26]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/34_19.pdf?__blob=publicationFile.
 47. Perniciaro S, van der Linden M. Pneumococcal vaccine uptake and vaccine effectiveness in older adults with invasive pneumococcal disease in Germany: A retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health Europe,* 2021;7
 48. Statens Serum Institute News. Pneumococcal vaccination programme for persons aged 65 years or more and for risk groups, 2020 No 14/16 – 2020. Available from: <https://en.ssi.dk/news/epi-news/2020/no-14---2020>. [Internet].
 49. Zeevat F, van der Schans J, Boersma WG, Boersma C, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis on elderly pneumococcal vaccination in the Netherlands: Challenging the Dutch Health Council's advice. *Vaccine,* 2019;37(43).
 50. Zdravstveni svet. Zapisnik 11.seje Zdravstvenega sveta, 19.4.2022 [Internet]. [cited 2022 Aug 26]. Available from: https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/ZBIRKE/Zdravstveni-svet/zapisnik-11_2022-ZS.pdf.