
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΓΚΥΤΙΑΚΟΥ ΙΟΥ (RSV):
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

Πετράκου Βασιλική

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2021

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΓΚΥΤΙΑΚΟΥ ΙΟΥ (RSV):
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

Πετράκου Βασιλική, Α.Μ.: ΟΔΥ/1834

Επιβλέπων: Βοζίκης Αθανάσιος / Αναπληρωτής Καθηγητής / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2021

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**COST - EFFECTIVENESS ANALYSES OF
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV)
VACCINATION: LITERATURE REVIEW**

Petrakou Vasiliki

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management
Piraeus, Greece, 2021

Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού κατά των λοιμώξεων του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV): Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Σημαντικοί Όροι: Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, Οικονομική αξιολόγηση, Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Περίληψη

Η διατριβή αυτή θα εστιάσει στην αξία του εμβολιασμού κατά του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV). Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) είναι ένα κοινό, μεταδοτικό, εποχιακό παθογόνο που θα μολύνει σχεδόν όλα τα μωρά μέχρι τα δεύτερα γενέθλια τους. Ο RSV είναι η κύρια αιτία της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, κυρίως της βρογχιολίτιδας και της πνευμονίας, σε βρέφη και μικρά παιδιά, με αποτέλεσμα ετήσιες επιδημίες παγκοσμίως. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει θεραπεία για την ασθένεια RSV και η θεραπεία περιορίζεται στη συμπτωματική ανακούφιση. Ωστόσο, αν και δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο στην αγορά, υπάρχουν αρκετά ενεργειακά προγράμματα ανάπτυξης εμβολίων, τα οποία βρίσκονται σε διάφορα στάδια. Επομένως, πρώτος στόχος της εργασίας είναι να καταδείξει τη μεγάλη ανάγκη για τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού εμβολίου. Στη συνέχεια, για να εκτιμηθεί εάν ένα από αυτά τα εμβόλια μπορεί να αποτελεί μελλοντικό πλεονέκτημα για εθνικά προγράμματα ανοσοποίησης, είναι απαραίτητο να διαμορφωθούν το κόστος και τα οφέλη από διάφορες στρατηγικές εμβολιασμού του πληθυσμού. Για το λόγο αυτό, γίνεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σε πρόσφατες μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού κατά των λοιμώξεων του RSV που έχουν διεξαχθεί σε άλλες χώρες.

Cost-effectiveness analyses of respiratory syncytial virus (RSV) vaccination: Literature review

Keywords: Respiratory syncytial virus, Cost-effectiveness analysis, Economic evaluation, Literature review

Abstract

This research will focus on the value of respiratory syncytial virus (RSV) vaccination. Respiratory syncytial virus (RSV) is a common, contagious, seasonal pathogen that will infect almost all babies until their second birthday. RSV is the leading cause of lower respiratory tract infections, mainly bronchiolitis and pneumonia, in infants and young children, resulting in annual epidemics worldwide. Currently, there is no cure for RSV and treatment is limited to symptomatic relief. Although there is no vaccine available on the market, there are several ongoing vaccine development programs in various stages. Therefore, the first goal of this research is to demonstrate the great need to create an effective vaccine. However, in order to assess whether one of these vaccines can be a future benefit for national immunization programs, it is necessary to shape the costs and benefits of different population vaccination strategies. For this purpose, a literature review is performed on recent cost-effectiveness studies of RSV vaccination in other countries.

Περιεχόμενα

Περίληψη

Abstract

Κατάλογος Πινάκων

Κατάλογος Εικόνων

Κατάλογος Σχημάτων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Ο ιός του αναπνευστικού συγκυτίου (RSV)

| | |
|---|-----------|
| 1.1 Εισαγωγή | 1 |
| 1.2 Η βιολογία του ιού | 1 |
| 1.3 Λοιμώξεις από RSV | 7 |
| 1.4 Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από RSV | 9 |
| 1.5 Εποχική κατανομή | 11 |
| 1.6 Πρόληψη και θεραπεία της RSV λοίμωξης | 12 |
| 1.7 Ανακεφαλαίωση | 19 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Οικονομική αξιολόγηση

| | |
|--|-----------|
| 2.1 Εισαγωγή | 21 |
| 2.2 Τύποι οικονομικών αξιολογήσεων | 22 |
| 2.3 Προσδιορισμός εναλλακτικών λύσεων και προοπτική αναλύσεων | 30 |
| 2.4 Εκτίμηση κόστους και αποτελεσματικότητας | 32 |

| | |
|--|----|
| 2.5 Μοντελοποίηση ανάλυσης αποφάσεων | 37 |
| 2.6 Ανακεφαλαίωση | 39 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μεθοδολογία έρευνας | |
| 3.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα | 41 |
| 3.2 Ερευνητική προσέγγιση | 41 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αποτελέσματα έρευνας | |
| 4.1 Εισαγωγή | 43 |
| 4.2 Η περίπτωση της Αγγλίας | 43 |
| 4.3 Η περίπτωση της Τουρκίας | 56 |
| 4.4 Η περίπτωση της Ολλανδίας | 68 |
| 4.5 Η περίπτωση της Ελλάδας | 80 |
| 4.6 Ανακεφαλαίωση | 81 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συζήτηση - συμπεράσματα | 85 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 87 |

Κατάλογος πινάκων

| | |
|--|----|
| 1.1 Πρωτεΐνες του RSV | 4 |
| 1.2 Παράγοντες κινδύνου για πρόοδο σε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από RSV ανά πληθυσμιακή ομάδα | 10 |
| 1.3 Σύγκριση σκευασμάτων για θεραπεία και προφύλαξη από RSV | 14 |
| 1.4 Κύριες πληθυσμιακές ομάδες για εμβολιασμό έναντι του RSV | 17 |
| 2.1 Τύποι οικονομικής αξιολόγησης | 23 |
| 2.2 Τιμές QALY ανά χώρα | 29 |
| 2.3 Προοπτική της ανάλυσης και προσδιορισμός του κόστους | 32 |
| 2.4 Η εκτίμηση του κόστους μίας νόσου | 34 |
| 4.1 Αντίκτυπο και οριακοί λόγοι κόστους-αποτελεσματικότητας των στρατηγικών εμβολιασμού | 62 |
| 4.2 Αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας | 75 |
| 4.3 Τα σημαντικότερα συμπεράσματα των μελετών που αναλύθηκαν | 81 |

Κατάλογος εικόνων

| | |
|--|----|
| 1.1 Ηλεκτρονική μικρογραφία του RSV | 2 |
| 1.2 Σχηματική απεικόνιση της δομής του RSV | 6 |
| 2.1 Το ερωτηματολόγιο EQ-5D™ | 27 |

Κατάλογος σχημάτων

| | |
|--|----|
| 1.1 Ηλεκτρονική φωτογραφία (A) και σχηματική απεικόνιση του βιρίου του RSV (B) με τις πρωτεΐνες του | 3 |
| 1.2 Ετήσιος κύκλος παγκόσμιας μέγιστης συχνότητας RSV και σχετικών κλιματικών παραγόντων | 12 |
| 2.1 Το ισοζύγιο οικονομικών πόρων υγείας και δαπανών υπηρεσιών υγείας | 22 |
| 2.2 Το επίπεδο κόστους - αποτελεσματικότητας | 36 |
| 4.1 Καμπύλες αποδοχής κόστους-αποτελεσματικότητας | 64 |
| 4.2 Μοντέλο Markov για εμβολιασμό RSV σε βρέφη | 69 |
| 4.3 Γράφημα διασποράς του οριακού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας για τον εμβολιασμό RSV έναντι του μη εμβολιασμού | 76 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ο ΙΟΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΓΚΥΤΙΟΥ (RSV)

1.1 Εισαγωγή

Ο RSV αναγνωρίζεται σήμερα παγκοσμίως, ως ο σπουδαιότερος παθογόνος παράγοντας σοβαρής οξείας νόσου του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, σε βρέφη και μικρά παιδιά. Οι άνθρωποι προσβάλλονται από RSV σε όλα τα στάδια της ζωής, αλλά είναι πιο επικίνδυνο σε πολύ νέους και πολύ ηλικιωμένους.

Ο RSV είναι ιός RNA που ανήκει στο γένος των πνευμονοϊών της οικογένειας των παραμυξοϊών. Ο ιός προκαλεί πνευμονία, βρογχολίτιδα και άλλες ασθένειες του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Κάθε χρόνο, εκατομμύρια άνθρωποι αρρωσταίνουν από το RSV και περισσότεροι από 100.000 πεθαίνουν, κυρίως σε περιοχές που δεν έχουν πρόσβαση σε σύγχρονη ιατρική περίθαλψη. Για βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους, ο RSV είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτων από μολυσματικές ασθένειες μετά την ελονοσία.

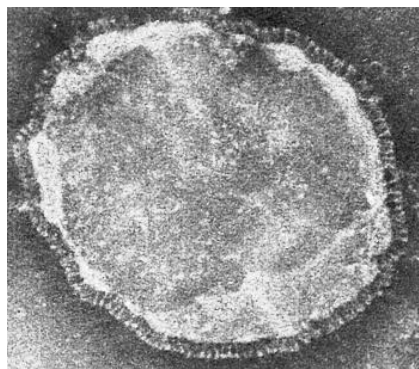
Για το σκοπό της εργασίας αυτής, κρίθηκε σκόπιμο να αναφερθούν αρχικά λίγα λόγια για τη βιολογία του ιού, ώστε στη συνέχεια να μπορέσουμε να εξετάσουμε τις λοιμώξεις που προκαλούνται από τον RSV, αλλά και τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σοβαρής λοίμωξης. Αξίζει ακόμα να αναφερθούμε στην εποχική κατανομή που εμφανίζει ανά τον κόσμο ο ιός και τέλος, να καταλήξουμε στους φαρμακευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα τόσο για τη θεραπεία, όσο και για την πρόληψη από τον RSV.

1.2 Η βιολογία του ιού

Η οξεία βρογχολίτιδα, είναι η πιο συχνή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στα βρέφη και τα μικρά παιδιά. Ο κύριος αιτιολογικός παθογόνος παράγοντας της βρογχολίτιδας είναι ο ιός του αναπνευστικού συγκυτίου (Respiratory Syncytial Virus – RSV). Σύμφωνα με τους Wright και Piedimonte (2011), η πρώτη περιγραφή της βρογχολίτιδας έγινε από τον Eberle το 1850. Από τότε πολλά έχουν γραφεί για τον RSV ως το κύριο αίτιο της βρογχολίτιδας. Ο John Adams περιέγραψε το 1941 και 1942, την επιδημιολογία και τα συμπτώματα της βρογχολίτιδας, χωρίς να

καταφέρει να προσδιορίσει το αίτιο αυτής, αποδίδοντάς την όμως σε κάποιον ιό.

Ο RSV απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1956, όταν εντοπίστηκε ομάδα χιμπατζήδων σε αποικία έξω από την περιφέρεια της Ουάσιγκτον στις Η.Π.Α. με συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, με πταρμό, ρινική συμφόρηση, κόρυζα και κακουχία. Οι άνθρωποι που ήρθαν σε επαφή με τους χιμπατζήδες είχαν επίσης μολυνθεί και παρουσίαζαν συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, αλλά λιγότερο έντονα από τα αντίστοιχα των ζώων. Οι ερευνητές του Walter Reed Army Institute of Research, ονόμασαν τον άγνωστο ιό «chimpanzee coryza agent» (CCA). Οι ερευνητές εξέτασαν όλη τη ναποικία και σχεδόν το 100% των χιμπατζήδων βρέθηκαν μολυσμένοι. Μεταφέροντας τον ιό σε άλλους χιμπατζήδες, αυτοί εκδήλωναν τη λοίμωξη. Όπως αναφέρουν οι Morris et al. ακολούθησαν έρευνες που ταυτοποίησαν δύο κύρια στελέχη του ιού, που απομονώθηκαν και σε άλλους ασθενείς με λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Το στέλεχος Long strain που χρησιμοποιείται συχνά στα εργαστήρια, απομονώθηκε σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα παιδιού με βρογχοπνευμονία και το στέλεχος Schneider strain απομονώθηκε σε ασθενή με λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα. Με βάση την κυτοπαθολογία του ιού σε καλλιέργειες ιστών και τη δημιουργία συγκυτίων, οι Chanock et al. το 1957 του έδωσαν την ονομασία αναπνευστικός συγκυτιακός ιός. Τα συγκύτια δεν εντοπίζονται συχνά *in vivo*, εν αντιθέσει με την *in vitro* απομόνωση του ιού σε κυτταροκαλλιέργειες, όπου παρατηρούνται συχνά.

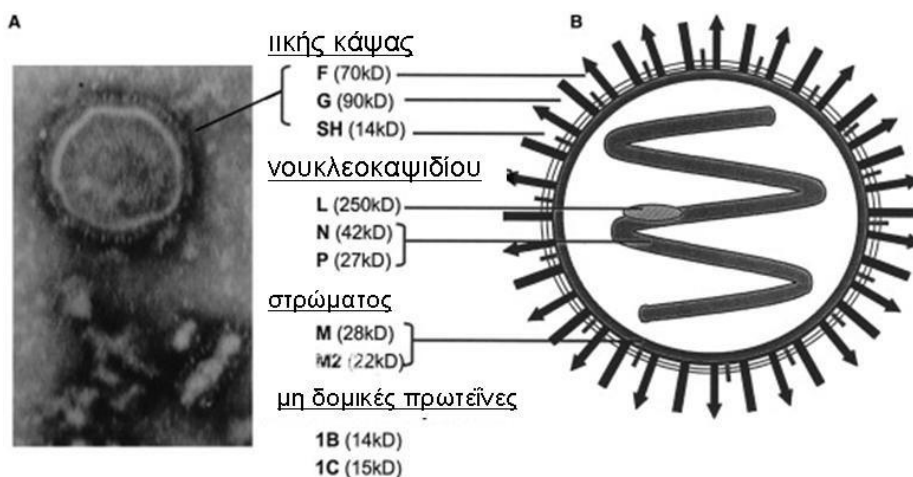


Εικόνα 1.1

Ηλεκτρονική μικρογραφία του RSV

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός κατατάσσεται στο γένος των πνευμονοϊών, που ανήκει στην οικογένεια των Paramyxoviridae, της τάξης των Mononegavirales. Πρόκειται για ένα σφαιρικό ή πολυμορφικό ιό με κάψα, διαμέτρου 100-350nm και

μήκους 1000-10000nm, που περιέχει μονής έλικας μη κατατμημένο (-) RNA, αποτελούμενο από νουκλεοκαψίδιο ελικοειδούς κατασκευής που περιβάλλεται από περίβλημα λιποειδικής διπλοστιβάδας (Hall CB, 2001). Τα λιπίδια αυτά αποτελούν το 20-25% του βάρους του βιρίου και προέρχονται από την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου του ξενιστή.



Σχήμα 1.1

Ηλεκτρονική φωτογραφία (Α) και σχηματική απεικόνιση του βιρίου του RSV (Β) με τις πρωτεΐνες του

Σύμφωνα με τους Thomson and Zambon (2005), Wennergren and Kristjánsson (2001) και τους Falsey and Walsh (2000), στο νουκλεοκαψίδιο περιλαμβάνεται το γένωμα του ιού (15.222 νουκλεοτίδια μήκος), το οποίο περιέχει 10 γονίδια που κωδικοποιούν 11 πρωτεΐνες, λόγω του ότι υπάρχουν δύο ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης της M2 πρωτεΐνης. Από αυτές, οι 9 είναι δομικές πρωτεΐνες και γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας και οι 2 σχετίζονται με την αναπαραγωγή του ιού. Οι πέντε από τις δέκα πρωτεΐνες που κωδικοποιεί το γονιδίωμα του ιού, σχετίζονται με την ιική κάψα. Αυτές είναι:

1. η γλυκοπρωτεΐνη προσκόλλησης G, η οποία είναι υπεύθυνη για την προσκόλληση του ιού στα κύτταρα του ξενιστή. Με βάση τις διαφορές στη δομή της γλυκοπρωτεΐνης G, ο RSV ταξινομείται σε δύο υποτύπους, A και B, που με τη σειρά τους υποδιαιρούνται σε επτά και τέσσερις υποομάδες αντίστοιχα.

2. η πρωτεΐνη σύντηξης F, η οποία είναι υπεύθυνη για τη σύντηξη του περιβλήματος του ιού και της μεμβράνης του κυττάρου-στόχου και την διείσδυση στη συνέχεια του ιού σ' αυτό. Επίσης, ευθύνεται για την ενοποίηση της μεμβράνης του προσβεβλημένου κυττάρου του ξενιστή με τη μεμβράνη άλλων γειτονικών κυττάρων,

με αποτέλεσμα να δημιουργούνται μεγάλα πολυπύρρηνα κύτταρα, συγκύτια. Με τον τρόπο αυτό, μεσολαβεί στη μόλυνση των γειτονικών αναπνευστικών επιθηλιακών κυττάρων του ξενιστή.

3. η μικρή υδρόφοβη πρωτεΐνη SH, η οποία συμμετέχει στην κατασκευή του περιβλήματος του ιού, με άγνωστο κατά τα άλλα ρόλο.

4. η βασική πρωτεΐνη του στρώματος M (matrix), η οποία παίζει ρόλο στη συγκρότηση των νέων ιικών σωματίων και μαζί με την M2 πρωτεΐνη συμμετέχουν στη συσχέτιση του νουκλεοκασιδίου με την ιική κάψα.

5. η πρωτεΐνη M2, η δεύτερη πρωτεΐνη του στρώματος, η οποία παίζει ρόλο και στη μεταγραφή. Περιλαμβάνει την M2-1 πρωτεΐνη (παράγοντας επιμήκυνσης) και την M2-2 πρωτεΐνη (ρυθμιστής της μεταγραφής), ενώ περιέχει και CD8 επιτόπους.

Επιπλέον κωδικοποιούνται οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με το νουκλεοκασιδίδιο:

1. η νουκλεοπρωτεΐνη N

2. η μεγάλη νουκλεοπρωτεΐνη L, η οποία αντιστοιχεί στην RNA πολυμεράση

3. η φωσφοπρωτεΐνη P, η οποία δρα επικουρικά με την πρωτεΐνη L.

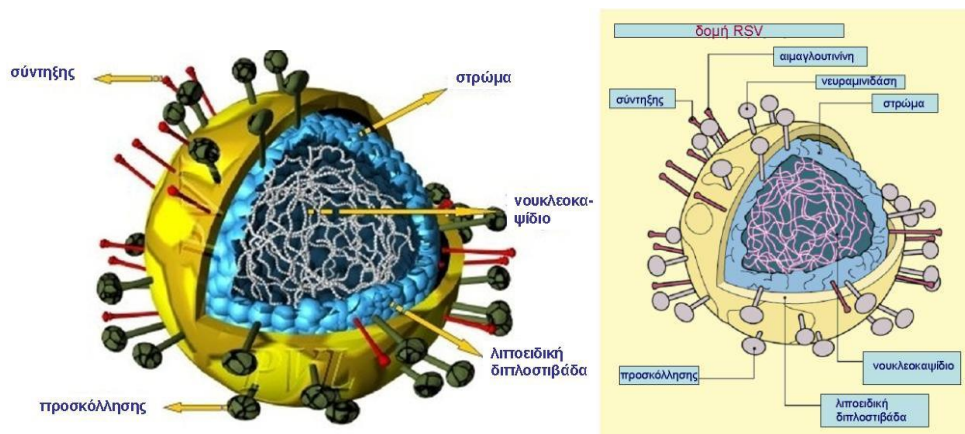
Τέλος, κωδικοποιούνται και οι πρωτεΐνες NS1 και NS2. Πρόκειται για μη δομικές πρωτεΐνες, που ανιχνεύονται μόνο στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα και όχι στο βίριο. Έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν την δράση τύπου I των ιντερφερονών (type 1 interferon activity), με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η αναπαραγωγή του ιού στο κύτταρο του ξενιστή.

Πίνακας 1.1

Πρωτεΐνες του RSV

| Πρωτεΐνη | Όνομα | Λειτουργία |
|-------------------|-----------------------------|--|
| Δομικές | | |
| Επιφάνεια | | |
| G | προσκόλλησης | προσκόλληση στο κύτταρο-ξενιστής |
| F | σύντηξης | διείσδυση-δημιουργία συγκυτίου |
| SH | μικρή υδρόφοβη | άγνωστη |
| Στρώμα | | |
| M | βασική στρώματος | εσωτερικό ιικής κάψας-συγκρότηση νέων βιρίων |
| M2-1 | στρώμα | παράγοντας επιμήκυνσης |
| M2-2 | στρώμα | ρυθμιστής μεταγραφής |
| Νουκλεοκαψίδιο | | |
| N | νουκλεοπρωτεΐνη | δομική πρωτεΐνη |
| P | φωσφοπρωτεΐνη | συστατικό της πολυμεράσης |
| L | μεγάλη νουκλεοπρωτεΐνη | πολυμεράση νουκλεοκαψιδίου |
| Μη δομικές | | |
| NS1 | όχι στο λοιμογόνο παράγοντα | άγνωστη |
| NS2 | όχι στο λοιμογόνο παράγοντα | άγνωστη |

Σημαντικότερες είναι οι δύο επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες F και G, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στη λοιμογόνο δράση του ιού, την αντιγονικότητά του και την παθογένεια της λοίμωξης από τον RSV. Μόνο οι επιφανειακές πρωτεΐνες F και G επάγουν την παραγωγή αδρανοποιητικών αντισωμάτων από τον ξενιστή. Στην επιφάνεια του ιού παρατηρούνται προσεκβολές μήκους 11-20nm ανά 6-10nm απόσταση, που σχηματίζονται από την πρωτεΐνη F.



Εικόνα 1.2

Σχηματική απεικόνιση της δομής του RSV

Κατά τους Hall και Falsey, ο RSV παρουσιάζει μικρή ετερογένεια στην αντιγονικότητα. Ωστόσο, έχουν ταυτοποιηθεί δύο κύριες κατηγορίες του ιού, A και B, με αντιγονικές διαφορές κυρίως στην πρωτεΐνη G αλλά και στις πρωτεΐνες F, N, και P. Η πρωτεΐνη G, είναι η πιο μεταβλητή και παρουσιάζει μόνο 67% και 53% ομολογία στην αλληλουχία των αμινοξέων της, μεταξύ των υποτύπων A και B του ιού αντίστοιχα και περίπου 3-7% ομολογία στην αντιγονικότητα. Μελέτες έχουν δείξει σημαντική γενετική διαφοροποίηση ανάμεσα στους τύπους A και B του RSV. Μεταξύ των διαφόρων στελεχών του τύπου RSVA, η αλληλουχία της πρωτεΐνης G, διαφέρει σε ποσοστό 20%, ενώ μεταξύ των στελεχών του τύπου RSVB, 9%. Έτσι διακρίνονται 7 υποομάδες A και 4 υποομάδες B. Αντίθετα, οι πρωτεΐνες F και N εμφανίζουν σε μεγάλο βαθμό γενετική και αντιγονική ομολογία μεταξύ των υποομάδων. Η πρωτεΐνη F παρουσιάζει 79% και 89% ομολογία, μεταξύ των υποομάδων των τύπων RSVA και RSVB, αντίστοιχα. Μελετώντας τις διαφορές στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη N, 6 γονότυποι του RSV έχουν διακριθεί (NP1-NP6). Από την ανάλυση του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη SH του RSVA, 4 επιπλέον γονότυποι του υποτύπου αυτού έχουν καταγραφεί (SHL 1,3,4, SHL2, SHL5, SHL6). Και οι δύο πρωτεΐνες, F και G, έχουν μερικές διακριτές αντιγονικές περιοχές. Έχει διαπιστωθεί αντιγονική εκτροπή της πρωτεΐνης G κατά 0,25% των αμινοξέων της κάθε έτος. Με τον τρόπο αυτό, ο ιός προσπαθεί να αποφύγει την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή.

1.3 Λοιμώξεις από RSV

Κατά τους Hall και Crowcroft et al. (1999), στις ΗΠΑ ο RSV ευθύνεται για 90.000 εισαγωγές σε νοσηλευτικά ιδρύματα και 4.500 θανάτους ετησίως, στα νεογνά, τα βρέφη και τα μικρά παιδιά. Οι λοιμώξεις από RSV, συνήθως αφορούν το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Σ' ένα ποσοστό όμως 25-40%, προσβάλλεται και το κατώτερο, με κύρια εκδήλωση την οξεία βρογχολίτιδα, αλλά και τη λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα και την πνευμονία. Έχει παρατηρηθεί πως ο RSV ανιχνεύεται στο 18% των αναπνευστικών λοιμώξεων παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών. Ευθύνεται για το 20-38% των νοσηλειών των παιδιών αυτών κατά τους χειμερινούς και ανοιξιάτικους μήνες και το 77% των νοσηλειών των βρεφών κάτω των 6 μηνών. Παγκόσμια ο RSV είναι η πιο συχνή αιτία λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε βρέφη και μικρά παιδιά και η σημαντικότερη αιτία βρογχολίτιδας στα πρώτα δύο έτη της ζωής (70%). Στα βρέφη κάτω των 12 μηνών, στον RSV οφείλεται το 85% των επεισοδίων βρογχολίτιδας. Μέχρι την ηλικία του 1 έτους προσβάλλεται από τον ιό το 50% ενώ μέχρι την ηλικία των 3 ετών σχεδόν το σύνολο του πληθυσμού. Μετά το δεύτερο έτος της ζωής, η προσβολή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι σπανιότερη. Η πρώτη λοίμωξη διαδράμει βαρύτερα και δεν εγκαταλείπει μόνιμη ανοσία, ενώ οι επαναλοιμώξεις είναι στην πλειοψηφία τους πιο ήπιες.

Ο χρόνος επώασης της λοίμωξης κυμαίνεται μεταξύ 3 και 8 ημερών. Η μετάδοση του ιού γίνεται συνήθως 1-2 ημέρες πριν και 5-12 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της λοίμωξης, αν και μπορεί να παραταθεί και πέραν των τριών εβδομάδων. Ο RSV μεταδίδεται αερογενώς ακόμα και από μεγάλες αποστάσεις (έχει ανιχνευτεί RNA του ιού έως και 7 μέτρα από το κρεβάτι ασθενούς με λοίμωξη από RSV), με άμεση επαφή ή μέσω μολυσμένων αντικειμένων. Ο αυτοενοφθαλμισμός με δάκτυλα μολυσμένα από εκκρίσεις, αποτελεί τον σημαντικότερο τρόπο μετάδοσης. Η είσοδος του ιού στο αναπνευστικό σύστημα γίνεται από το ρινικό βλεννογόνο ή τους επιπεφυκότες. Ο ιός παραμένει ενεργός για 30 ώρες σε επιφάνειες αντικειμένων και για 45 λεπτά σε ρούχα και πετσέτες. Στη διάρκεια των επιδημιών του, ο ιός μεταδίδεται από τα παιδιά σχολικής ηλικίας στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας. Στις παιδιατρικές κλινικές, η μετάδοση γίνεται από παιδί σε παιδί κυρίως από τα μολυσμένα χέρια του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού και των επισκεπτών. Αναφέρεται επίσης πως ο RSVA μεταδίδεται ευκολότερα συγκριτικά με τον RSVB. Πιθανή είναι επίσης και η μετάδοση από ενήλικες με ήπια προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος από τον ιό, λόγω

επαναλοίμωξης. Τα νεογνά και μικρά βρέφη αποβάλλουν τον RSV σε μεγάλη συγκέντρωση στις ρινικές εκκρίσεις ($>10^7$ /ml ρινικής έκκρισης).

Κατά τον Hall, η ανοσία δεν περιγράφεται σε φυσιολογικά άτομα, αλλά ιικά αντιγόνα έχουν βρεθεί σε κυκλοφορούντα μονοκύτταρα. Σε κυκλοφορούντα μονοκύτταρα ατόμων με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, έχει ανευρεθεί το ιικό RNA σε ποσοστό 40%, ακόμη και σε επαναλοίμωξεις.

Η λοίμωξη από τον RSV ξεκινά με προσβολή του ρινοφαρυγγικού επιθηλίου και στη συνέχεια επεκτείνεται στο επιθήλιο των βρόγχων. Η εξέλιξη της λοίμωξης από το ανώτερο στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα γίνεται είτε με μετάδοση του ιού από κύτταρο σε κύτταρο κατά συνέχεια, είτε μέσω των εκκρίσεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η μετάδοση του ιού από κύτταρο σε κύτταρο με σύντηξη των μεμβρανών των γειτονικών κυττάρων, τον προστατεύει από τα αντισώματα που υπάρχουν στις αναπνευστικές εκκρίσεις. Επιπλέον, ο ιός μεταδίδεται μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας ή κυττάρων που μεσολαβούν στη φλεγμονώδη αντίδραση. Ο ιός έχει βρεθεί πως αναπαράγεται και σε ένα ποσοστό των κυψελιδικών μακροφάγων. Ο RSV ανευρίσκεται σε ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις συνήθως για 5-10 ημέρες. Σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά, ανευρίσκεται συνήθως για μεγαλύτερη περίοδο, τουλάχιστον 3 εβδομάδων.

Στους ενήλικες και τα μεγαλύτερα παιδιά, η RSV λοίμωξη μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ή να διαδράμει με ήπια ως μέτρια συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό για 1 έως 4 ημέρες, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, πονόλαιμο, ωταλγία και βήχα που επιμένει ακόμη και τρεις εβδομάδες. Τα συμπτώματα αυτά διαρκούν για 10 ή περισσότερες ημέρες. Στους ενήλικες η λοίμωξη από τον RSV μπορεί να προκαλέσει παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, πνευμονία και βρογχίτιδα. Η νόσος του κατώτερου αναπνευστικού στα ενήλικα άτομα εκδηλώνεται με συριγμό (wheezing) (90%) και με τριγμούς (crackles) με ακτινογραφική εικόνα πνευμονίτιδας (40%). Στα παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 3 ετών η λοίμωξη από τον RSV, συνήθως εκδηλώνεται με ήπια συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχα, χαμηλή πυρετική κίνηση, πονόλαιμο, ήπια κεφαλαλγία και αδυναμία. Στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών, η λοίμωξη εκδηλώνεται συνήθως ως λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (πνευμονία ή βρογχιολίτιδα), με πυρετό, έντονο βήχα, ταχύπνοια, συριγμό, ανορεξία, λήθαργο ή ευερεθιστότητα, αναπνευστική δυσχέρεια, εισολκές, κυάνωση.

Σύμφωνα με τον Eisenhut (2006), εκτός από τις συνήθεις αναπνευστικές εκδηλώσεις, έχουν παρατηρηθεί και εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της RSV λοίμωξης, οι οποίες μπορούν να διαφοροποιήσουν την κλινική εικόνα του ασθενή, προκαλώντας διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα, ειδικά όταν αντιμετωπίζονται ασθενείς με υποκείμενη νόσο. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται ακόμη νευρολογικές, ενδοκρινικές, καρδιαγγειακές, ηπατικές, νεφρικές, αιματολογικές και άλλες εκδηλώσεις.

1.4 Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από RSV

Στις ομάδες ατόμων υψηλού κινδύνου για εκδήλωση σοβαρής λοίμωξης, με εμφάνιση επιπλοκών και αυξημένη θνητότητα, περιλαμβάνονται άτομα με ιστορικό βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας ή προωρότητας (ηλικία κύησης ≤ 35 εβδομάδων), άτομα με συγγενείς καρδιοπάθειες, κυστική ίνωση ή ανοσο-ανεπάρκεια (συγγενή ή επίκτητη λόγω λοίμωξης από HIV ή αντικαρκινικής θεραπείας), άτομα προχωρημένης ηλικίας και επιπλέον για τους ενήλικες άτομα με χρόνια πνευμονική νόσο, κατά τους Welliver et al. (2010).

Τα πρόωρα νεογνά έχουν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν σοβαρή RSV λοίμωξη, για την οποία θα χρειαστεί να νοσηλευτούν, καθώς στερούνται της προστασίας που ασκούν τα μητρικά αντισώματα. Στα υγιή πρόωρα και τελειόμηνα βρέφη, οι αεροφόρες οδοί είναι πιο στενές και εύκολα αποφράσσονται από το οίδημα και τα κατεστραμμένα επιθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα να παρατηρείται κακή ανταλλαγή αερίων και αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια, που οδηγούν γρήγορα σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Επιπλέον, η ανωριμότητα του ανοσιακού τους συστήματος, παίζει σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη βαριάς RSV λοίμωξης. Αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης RSV λοίμωξης και συνήθως σοβαρής λοίμωξης, παρατηρείται στους ηλικιωμένους που διαμένουν σε οίκους ευγηρίας (ποσοστό 2 - 89% αυτών) και τα βρέφη κάτω των 6 μηνών, σύμφωνα με τον Murata (2008).

Η παρουσία αδρανοποιητικών αντισωμάτων έναντι του RSV, φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο από την λοίμωξη με τον ιό. Τα μητρικά αντισώματα έναντι του ιού, ασκούν προστατευτική δράση στα νεογνά. Υψηλός τίτλος μητρικών αντισωμάτων στα νεογνά και τα μικρά βρέφη, ελαττώνει το ποσοστό εκδήλωσης λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, την ανάγκη για νοσηλεία σε RSV λοίμωξη και τη βαρύτητα αυτής. Όπως αναφέρει ο De Vincenzo (2005), την ίδια δράση έχουν και τα αντισώματα που έχουν προκύψει από προηγούμενη RSV λοίμωξη. Επιπλέον, αναφέρεται

ότι άγνωστοι μέχρι στιγμής τοπικοί, περιβαλλοντικοί και δημογραφικοί παράγοντες καθώς και το κάπνισμα των γονέων στο σπίτι, δύνανται να αυξήσουν τόσο τον κίνδυνο εκδήλωσης RSV λοίμωξης όσο και τη βαρύτητά της. Τέλος, σε παιδιά που είναι σε παιδικούς σταθμούς ή συνοικούν με πολλά άτομα (>3 άτομα ανά δωμάτιο), εμφανίζεται αυξημένος κίνδυνος για λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από τον RSV και συχνότερα ανάγκη για νοσηλεία από τη λοίμωξη. Το ιστορικό προωρότητας, ο θηλασμός διάρκειας μικρότερης του 1 μήνα, η μικρή χρονολογική ηλικία (<3μηνών) και η ύπαρξη στο σπίτι παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για RSV λοίμωξη που απαιτεί νοσηλεία. Τα βρέφη κάτω των 12 μηνών, συνήθως εκδηλώνουν βαρύτερες λοιμώξεις.

Πίνακας 1.2

Παράγοντες κινδύνου για πρόοδο σε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από RSV ανά πληθυσμιακή ομάδα

| Πληθυσμιακή ομάδα | Παράγοντες κινδύνου για πρόοδο σε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος |
|--------------------------|---|
| Παιδιά | <ul style="list-style-type: none"> • Προωρότητα • Χαμηλό βάρος γέννησης • Άρσενικό φύλο • Ύπαρξη μεγαλύτερων αδελφών • Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης • Ιστορικό ατοπίας (τάση ανάπτυξης αλλεργικών ασθενειών) • Απουσία θηλασμού • Συγγενής καρδιακή ή πνευμονική νόσος |
| Ενήλικες και ηλικιωμένοι | <ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία >65 έτη • Χρόνια καρδιακή ή πνευμονική νόσος (ειδικά ΧΑΠ) • Λειτουργική αναπηρία • Διαμονή σε κέντρο φροντίδας |
| Ανοσοκατεσταλμένοι | <ul style="list-style-type: none"> • Λεμφοπενία • Ουδετεροπενία • Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή • Χρήση κορτικοστεροειδών ή μυελοκαταστατικών θεραπευτικών αγωγών • Πρόσφατη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων |

Η θνητότητα σε υγιή παιδιά είναι εξαιρετικά χαμηλή. Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η λοίμωξη από RSV μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε θάνατο. Στις ΗΠΑ καταγράφονται 10.000 θάνατοι ηλικιωμένων ετησίως από τον RSV. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένη

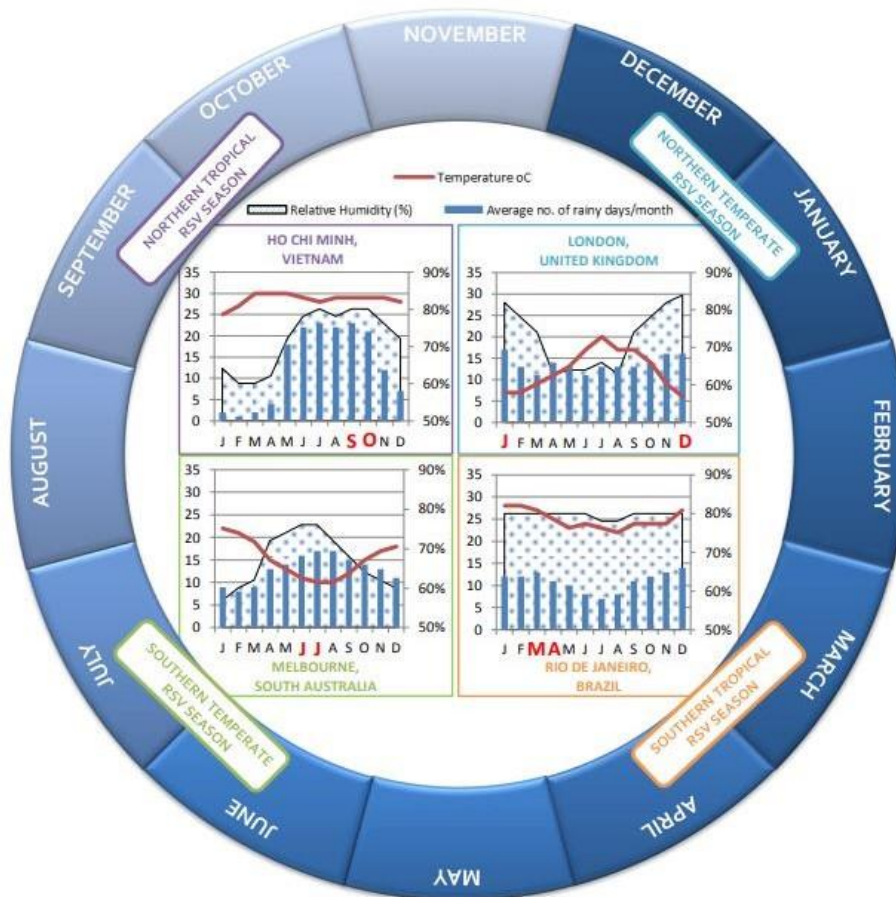
θνητότητα της RSV λοίμωξης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

1.5 Εποχική κατανομή

Η εποχικότητα της λοίμωξης από RSV ποικίλλει σε ολόκληρο τον κόσμο. Όπως αναφέρει ο Jha A et al. (2016), οι εύκρατες ζώνες τείνουν να εμφανίζουν επιδημίες RSV κατά τα τέλη του φθινοπώρου, του χειμώνα ή / και της άνοιξης, ενώ τα τροπικά και αρκτικά κλίματα έχουν λιγότερο καλά καθορισμένες ετήσιες διακυμάνσεις της νόσου. Στις βόρειες τροπικές περιοχές η εποχικότητα συνδέεται με τη μείωση της θερμοκρασίας και την αύξηση των βροχοπτώσεων, ενώ σε πιο τροπικές μπορεί να εμφανιστούν ετήσιες εξάρσεις της νόσου κατά τη διάρκεια των ζεστών και υγρών εποχών (βλ. Σχήμα 1.2).

Στην Ευρώπη, ο RSV είναι κατά κύριο λόγο μια ασθένεια του χειμώνα με αποκορύφωμα τον Δεκέμβριο και τον Ιανουάριο στο Ηνωμένο Βασίλειο, το Βέλγιο, τη Γερμανία και τις Κάτω Χώρες, μεταγενέστερο αποκορύφωμα τον Μάρτιο σε χώρες της Μεσογείου όπως η Ελλάδα, ενώ στη Βόρεια Ευρώπη έχουν περιγραφεί διετείς κύκλοι δραστηριότητας του ιού. Η συσχέτιση της αύξησης των περιπτώσεων RSV με τις φθίνουσες θερμοκρασίες έχει αποδοθεί στην αύξηση του συνωστισμού σε εσωτερικούς χώρους που οδηγεί σε μεγαλύτερη μετάδοση ιών, στη μείωση της θερμοκρασίας που αυξάνει τη σταθερότητα του ιού και στο ψύχος που αυξάνει την ευαισθησία του ξενιστή ή την ενεργοποίηση του αδρανούς ιού.

Στο Σχήμα 1.2 απεικονίζεται ο ετήσιος κύκλος παγκόσμιας μέγιστης συχνότητας RSV και των σχετικών κλιματικών παραγόντων. Στο σχήμα αυτό φαίνεται ότι οι εύκρατες χώρες έχουν συνήθως μέγιστη συχνότητα εμφάνισης RSV κατά τους χειμερινούς μήνες, οι οποίοι σχετίζονται με χαμηλότερες θερμοκρασίες, υψηλότερες βροχοπτώσεις και υψηλότερη υγρασία. Υπάρχει μεγαλύτερη μεταβλητότητα σε τροπικές περιοχές, οι οποίες είναι επιρρεπείς σε διετείς και πολυετείς κύκλους RSV. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ορισμένες περιοχές, π.χ. Αφρική.



Πηγή: Jha A et al. (2016) Respiratory Syncytial Virus.

Σχήμα 1.2

Ετήσιος κύκλος παγκόσμιας μέγιστης συχνότητας RSV και σχετικών κλιματικών παραγόντων.

1.6 Πρόληψη και θεραπεία της RSV λοίμωξης

Οι περισσότερες RSV λοιμώξεις είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Η υποστηρικτική θεραπεία αποτελεί τη βάση στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών. Κατά τους Wright και Piedimonte, απαιτείται σωστή και επαρκής ενυδάτωση και οξυγόνωση του ασθενούς, ρινική αποσυμφόρηση και επί πυρετού, αντιπυρετικά. Η φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται έως σήμερα δρα επικουρικά. Η χρήση των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών, όπως είναι οι β_2 -αδρενεργικοί διεγέρτες και τα αντιχολινεργικά (π.χ. βρωμιούχο ιπρατρόπιο) καθώς και η εισπνεόμενη επινεφρίνη, μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες υπάρχει βρογχόσπασμος και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Η αποτελεσματικότητα των κορτικοστεροειδών στην RSV

λοιμωξη αξιολογείται συνεχώς τα τελευταία 40 χρόνια. Η συστηματική χορήγησή τους φαίνεται να υπερέχει των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Σύμφωνα με τον Moscona (2000), μόνο ένας αντιικός παράγοντας προς το παρόν φαίνεται να είναι δραστικός έναντι του RSV, η ριμπαβιρίνη (Virazole, ICN). Η ριμπαβιρίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο που παρασκευάστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Είναι δραστική έναντι του RSV, του ιού της ινφλουέντζας και του ιού της ηπατίτιδας C. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Θεωρείται πως αναστέλλει την αναπαραγωγή του ιού επιδρώντας στο ιικό RNA, οπότε προτείνεται χρήση της όσο το δυνατόν νωρίτερα στη διάρκεια της λοίμωξης. Η χρήση της είναι περιορισμένη σε ειδικές ομάδες παιδιών και ενηλίκων υψηλού κινδύνου για RSV λοίμωξη (ανοσοκατεσταλμένοι, πάσχοντες από συγγενείς καρδιοπάθειες) ή με σοβαρή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από τον ιό. Η ριμπαβιρίνη κυκλοφορεί σαν λυοφιλοποιημένη σκόνη των 6g που απαιτεί ανασύσταση για να προκύψει διάλυμα περιεκτικότητας 20mg/ml. Το διάλυμα αυτό χορηγείται ως αεροζόλη για 12-18 ώρες καθημερινά, 3-7 ημέρες. Με τον τρόπο αυτό η ριμπαβιρίνη απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία, αλλά η βιοδιαθεσιμότητα και η φαρμακοκινητική της είναι μέχρι στιγμής άγνωστη.

Όπως έχει δημοσιευτεί από τους Bozman MK et al. (2014), στη διάρκεια της θεραπείας με ριμπαβιρίνη έχουν παρατηρηθεί εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα καθώς και αρρυθμίες, καρδιακή ανακοπή. Στην έναρξη της αγωγής με τη ριμπαβιρίνη παρατηρείται ενίοτε παροδική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η ριμπαβιρίνη είναι από τα λίγα φάρμακα που μπορεί να έχει τοξική δράση όχι μόνο στους ασθενείς που χορηγείται αλλά και στα άτομα που βρίσκονται πλησίον τους. Έχει αποδειχθεί πως σε κάποια είδη ζώων η ριμπαβιρίνη είναι τερατογόνος, οπότε συστήνεται σε εγκύους να αποφεύγουν την παραμονή τους σε χώρους όπου χορηγείται το φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους λειτουργούς υγείας που ασχολούνται με ασθενείς που λαμβάνουν ριμπαβιρίνη είναι κεφαλαλγία, επιπεφυκίτιδα, δακρύρροια, εξάνθημα, ναυτία, φαρυγγίτιδα και καταστροφή των φακών επαφής. Με το δεδομένο ότι η ριμπαβιρίνη έχει υψηλό κόστος και δυσκολία στη χορήγησή της δε συνιστάται ευρέως.

Παρά τη μακροχρόνια έρευνα, δεν έχουν αναπτυχθεί αποτελεσματικά ειδικά μέσα για τον έλεγχο της RSV λοίμωξης. Υπάρχουν ουσιαστικά 3 σκευάσματα για την πρόληψη ή/και τη θεραπεία των λοιμώξεων από RSV. Σαν ειδική αντιική θεραπεία χρησιμοποιείται η ριμπαβιρίνη και για την ανοσοπροφύλαξη από την RSV λοίμωξη, η

ειδική RSV υπεράνοση γ-σφαιρίνη (RSV-IVIG) (RespiGam, MedImmune) και το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα palivizumab (Synagis, MedImmune), τόσο σε ανοσοεπαρκή όσο και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Πίνακας 1.3

Σύγκριση σκευασμάτων για θεραπεία και προφύλαξη από RSV

| Παράμετρος | Ribavirin | RSV-IGIV | Palivizumab |
|-------------------------------|---|--|--|
| Χρήση | Θεραπεία για λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού συστήματος | Πρόληψη για λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού συστήματος για παιδιά <24 μηνών, υψηλού κινδύνου για RSV λοίμωξη | Πρόληψη για λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού συστήματος για παιδιά, υψηλού κινδύνου για RSV λοίμωξη |
| Χορήγηση | Αεροζόλη | Ενδοφλέβια | Ενδομυϊκά |
| Δόση | 20 mg/ml αεροζόλη 12-18h την ημέρα | 750 mg/ml (15ml/kg) μηνιαία την περίοδο έξαρσης των RSV λοιμώξεων | 15 mg/kg μηνιαία την περίοδο έξαρσης των RSV λοιμώξεων |
| Αντενδείξεις | Εγκυμοσύνη ή πιθανότητα έκθεσης εγκύων | Υπερευαισθησία σε σκευάσματα που περιέχουν IgG, ιστορικό IgA ανοσοανεπάρκειας, κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια | Υπερευαισθησία στο Palivizumab |
| Κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες | Επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας Εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα (ασθενείς και λειτουργοί υγείας που εκτίθενται) Κεφαλαλγία, δακρύρροια, φαρυγγίτιδα (λειτουργοί υγείας που εκτίθενται) | Συσσώρευση εξιδρωματικών υγρών στους πνεύμονες, πτώση κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο | Ερύθημα στο σημείο της έγχυσης |

Η χρήση της RSV-IVIG εγκρίθηκε τον Ιανουάριο του 1996 για την πρόληψη σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού από τον RSV σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 24 μηνών με ιστορικό βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας ή προωρότητας (<35

εβδομάδων ηλικία κύησης). Πηγή της RSV-IVIG αποτελούν ενήλικες δότες με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG έναντι του RSV. Η RSV-IVIG περιέχει και ίχνη IgA και IgM ανοσοσφαιρινών. Μελέτες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της σφαιρίνης αυτής στην πρόληψη των RSV λοιμώξεων καθώς και στη μείωση της βαρύτητας και τη διάρκεια του χρόνου νοσηλείας νεογνών και βρεφών υψηλού κινδύνου για λοίμωξη. Έχει βρεθεί πως με τη χρήση της RSV-IVIG ελαττώθηκε το ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά 48%, η εκδήλωση σοβαρών RSV λοιμώξεων κατά 62% και ο απαιτούμενος χρόνος νοσηλείας κατά 53%. Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χορήγησή της είναι η συσσώρευση εξιδρωματικών υγρών στους πνεύμονες και η πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο στο 3% των περιπτώσεων. Το συνιστώμενο σχήμα χορήγησης περιλαμβάνει μηνιαία ενδοφλέβια έγχυση της RSV-IVIG σε δόση 750mg/Kg (15ml/Kg), την περίοδο έξαρσης των RSV λοιμώξεων (χειμώνας-άνοιξη). Η έγχυση πραγματοποιείται σε 3-4 ώρες τουλάχιστον για αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε άτομα με υπερευαισθησία στο σκεύασμα, ανεπάρκεια IgA και κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια, ενώ πρέπει να γίνεται με προσοχή σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια. Η RSV-IVIG θεωρείται ότι προστατεύει έναντι και άλλων λοιμώξεων, αφού προέρχεται από μια μεγάλη δεξαμενή ανθρώπινων δοτών και περιέχει αντισώματα έναντι ποικιλίας μικροοργανισμών (Moscona, Bozman MK et al.).

Το palivizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο (95% ανθρώπινο και 5% ποντικού) μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG_k) έναντι του επιτόπου A της πρωτεΐνης F του RSV, που παράγεται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA. Δρα εμποδίζοντας την είσοδο του ιού στα κύτταρα του ξενιστή. Σε αντίθεση με την πρωτεΐνη G, η πρωτεΐνη F παρουσιάζει μικρή μεταβλητότητα μεταξύ των υποτύπων A και B του ιού, με αποτέλεσμα το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα, να προστατεύει και από τους δύο υποτύπους. Η χορήγησή του εγκρίθηκε στις ΗΠΑ τον Ιούνιο του 1998 για την πρόληψη σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά υψηλού κινδύνου για RSV λοίμωξη. Με τη χρήση του ελαττώθηκε η εκδήλωση σοβαρών RSV λοιμώξεων και ο απαιτούμενος χρόνος νοσηλείας κατά 55%. Σε αντίθεση με την RSV-IVIG, δεν προστατεύει έναντι άλλων λοιμώξεων. Χορηγείται ενδομυϊκά σε δόση 15mg/Kg μηνιαίως, ξεκινώντας ένα μήνα πριν την περίοδο έξαρσης των RSV λοιμώξεων. Εάν η ποσότητα που απαιτείται υπερβαίνει το 1ml, θα πρέπει να διαιρείται σε μικρότερες επιμέρους δόσεις. Στο εμπόριο κυκλοφορεί ως λυοφιλοποιημένη σκόνη που απαιτεί ανασύσταση, σε φιαλίδια των 50 και 100mg. Η χορήγησή του αντενδείκνυται σε όσους παρουσιάζουν υπερευαισθησία στο

σκεύασμα. Αναφέρεται 50-100 φορές μεγαλύτερη δραστικότητα του palivizumab συγκριτικά με την RSV-IVIG, στην προφύλαξη από τον RSV σε αρουραίους. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει παρατηρηθεί είναι ήπιο ερύθημα στο σημείο της ένεσης (Bozman MK et al.).

Οι ενδείξεις χορήγησης του palivizumab είναι:

1. Παιδιά κάτω των 2 ετών με βρογχοπνευμονική δυσπλασία που χρειάστηκαν χορήγηση οξυγόνου το τελευταίο εξάμηνο πριν την έναρξη της εποχιακής έξαρσης του RSV.
2. Παιδιά που γεννήθηκαν μετά από κύηση ≤ 35 εβδομάδων χωρίς βρογχοπνευμονική δυσπλασία και είναι ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχιακής έξαρσης του RSV. Νεογνά και βρέφη με ηλικία κύησης ≤ 28 εβδομάδων συστήνεται να λάβουν προφύλαξη μέχρι την ηλικία των 12 μηνών, ενώ αυτά με ηλικία κύησης 29-32 εβδομάδων μέχρι την ηλικία των 6 μηνών.
3. Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών με συγγενή καρδιοπάθεια και σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση.
4. Παιδιά με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια στη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV.

Σε κάποιες περιπτώσεις το palivizumab έχει χρησιμοποιηθεί για να προληφθεί η εξέλιξη λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού ασθενών υψηλού κινδύνου, σε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος ή για την αντιμετώπιση σοβαρής RSV λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Έχει παρατηρηθεί μείωση της ανίχνευσης του RSV σε εκκρίσεις από την τραχεία, σε άτομα με RSV λοίμωξη που έλαβαν palivizumab ενδοφλεβίως σε μία δόση 15mg/Kg. Επίσης σε παιδιά με καρκίνο, συγγενή καρδιοπάθεια ή ιστορικό προωρότητας (υψηλού κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από RSV), έχει χρησιμοποιηθεί palivizumab ενδοφλεβίως ή συνδυασμός του με ριμπαβιρίνη, για την αντιμετώπισή τους, με καλά αποτελέσματα. Απαιτούνται όμως περαιτέρω έρευνες για να επιβεβαιωθεί η θεραπευτική δράση του palivizumab.

Οι Karron and Ambrosino (1998) και οι Lagos et al. (2009) αναφέρουν ότι τα τελευταία χρόνια μελετάται ένα ακόμη εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα για την πρόληψη του RSV, με βελτιωμένη in vitro δράση έναντι του ιού. Παρότι το motavizumab στη δομή του διαφέρει κατά 13 μόλις αμινοξέα από το palivizumab, εμφανίζει 70 φορές ισχυρότερη σύνδεση με την πρωτεΐνη F του RSV και 100 φορές μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι του ιού. Επιπλέον, το motavizumab αναστέλλει την αναπαραγωγή του ιού στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα των αρουραίων, ενώ το

palivizumab, όχι. Υπό έρευνα επίσης είναι και η χρήση IgE μονοκλωνικών αντισωμάτων στην προφύλαξη από RSV λοίμωξη.

Κατά τους Karron and Ambrosino, η παραγωγή αποτελεσματικού εμβολίου έναντι του RSV παραμένει ερευνητική πρόκληση. Αποτελεσματική ενεργητική ανοσοποίηση έναντι του ιού στα βρέφη κάτω των 3 μηνών είναι δύσκολη λόγω των κυκλοφορούντων μητρικών αντισωμάτων και της ανωριμότητας του ανοσιακού τους συστήματος. Επιπλέον φυσική νόσηση από τον ιό δεν προφυλάσσει από επαναλοίμωξη, ούτε και από σοβαρές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, αφού έχουν διαπιστωθεί τέτοιες λοιμώξεις στα μικρά παιδιά κατά τη δεύτερη νόσησή τους από τον ιό. Μεγάλη πρόκληση επίσης αποτελεί και η μεγάλη αντιγονική ετερογένεια μεταξύ των στελεχών του RSV. Οι υποτύποι A και B του ιού διαφέρουν μεταξύ τους σε όλες τις πρωτεΐνες τους.

Η πρώτη προσπάθεια παρασκευής εμβολίου έναντι του RSV, έγινε τη δεκαετία του 1960. Για την παρασκευή του, είχε χρησιμοποιηθεί αδρανοποιημένος ιός. Το εμβόλιο χορηγείτο ενδομυϊκά. Τα εμβολιασθέντα βρέφη όμως ανέπτυξαν σοβαρή νόσο όταν έρχονταν σε επαφή με τον ιό, με μηχανισμό που δεν έχει ακόμη εξηγηθεί πλήρως. Πιθανόν κινητοποιούσε μια Th2 αντίδραση του ανοσιακού συστήματος έναντι του ιού κατά τη φυσική νόσηση, με αποτέλεσμα την εκδήλωση βαρύτερης λοίμωξης.

Στόχος των ερευνητών είναι να παρασκευαστεί ένα εμβόλιο έναντι του RSV, που θα κινητοποιεί την Th1 τύπου ανοσιακή απάντηση, την παραγωγή προστατευτικού τίτλου αδρανοποιητικών του ιού αντισωμάτων και πιθανόν τα CD8 κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα. Τα εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς όταν χορηγούνται ενδορρινικά, κινητοποιούν την ανοσιακή απάντηση τοπικά και συστηματικά και προστατεύουν έναντι λοιμώξεων του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η παραγωγή εμβολίου με ζώντα εξασθενημένο ιό, βασίζεται στην εξασθένηση του RSV σε χαμηλές θερμοκρασίες (cold passage – cpRSV) ή στην προαγωγή μεταλλάξεων που τον καθιστούν θερμοευαίσθητο (ts-1, ts-2). Τα εμβόλια αυτά, αποδείχτηκαν ασφαλή και αποτελεσματικά σε βρέφη άνω των 6 μηνών. Σε βρέφη κάτω των 2 μηνών έχει παρατηρηθεί ρινική συμφόρηση.

Πίνακας 1.4

Κύριες πληθυσμιακές ομάδες για εμβολιασμό έναντι του RSV

| Ομάδα | Παράγοντες κινδύνου λόγω ηλικίας | Ειδικοί παράγοντες κινδύνου | Λοίμωξη από RSV |
|--------------------|---|---|--|
| Νεογνά | Χαμηλή ελαστικότητα πνευμόνων, ανωριμότητα ανοσιακού συστήματος | Προωρότητα, συγγενής καρδιοπάθεια, συγγενής ανοσοανεπάρκεια | Πρόληψη για λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού συστήματος για παιδιά, υψηλού κινδύνου για RSV λοίμωξη |
| Μεγαλύτερα βρέφη | Ελαττωμένη ελαστικότητα πνευμόνων | | Σύνδρομο βρεφικού αιφνίδιου θανάτου, πνευμονία |
| Ανοσοκατεσταλμένοι | Έλλειμμα ανοσιακού συστήματος | Μεταμόσχευση, χημειοθεραπεία, κυστική ίνωση | Πνευμονία |

Η τεχνολογία της γενετικής μηχανικής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση των παραπάνω εμβολίων. Με την παραγωγή συμπληρωματικού DNA των γονιδίων των πρωτεϊνών του ιού, μπορεί να γίνει καλύτερη επεξεργασία του γενώματος του ιού. Επιπλέον, με την τεχνολογία ανασυνδυασμού του DNA, μπορεί να αφαιρεθεί ή να προστεθεί ένα γονίδιο στο γενετικό υλικό του ιού. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να παραχθεί εμβόλιο που θα περιέχει τμήματα του γονιδίου που εκφράζει την G πρωτεΐνη και των δύο υποτύπων του RSV, A και B. Επίσης, με τα εμβόλια αυτά μπορεί να προκληθεί συγκεκριμένου τύπου ανοσιακή απάντηση. Είναι δυνατόν για παράδειγμα, να προστεθούν γονίδια για κυτταροκίνες ώστε να υπάρχει καλύτερη αντισωματική απάντηση, αναφέρουν οι Karron and Ambrosino (1998).

Ακυτταρικά εμβόλια που περιέχουν κεκαθαυμένα τμήματα της πρωτεΐνης F του ιού (PFP-1, PFP-2), έχουν δοκιμαστεί σε ενήλικες, ηλικιωμένους, νήπια άνω των 12 μηνών, παιδιά με χρόνια πνευμονοπάθεια λόγω προωρότητας και κυστικής ίνωσης. Χρήσιμη αποδείχτηκε η χρήση του και σε έγκυες γυναίκες στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης για την προστασία των νεογνών τους. Με τον εμβολιασμό των εγκύων, αυξάνεται το ποσοστό των αδρανοποιητικών αντισωμάτων έναντι του RSV που μεταφέρονται διαπλακουντιακά από την μητέρα στο παιδί. Μόνο το PFP-2 εμβόλιο φαίνεται να προκαλεί καλή αντισωματική απάντηση σε υγιείς μητέρες. Τέλος, η ενσωμάτωση γονιδίων του ιού σε άλλους ιούς (π.χ. ιός Sendai, ιός νόσου Newcastle), βακτηριοφάγους και άλλους «μεταφορείς» για την παραγωγή εμβολίων, βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο.

Τέλος, σύμφωνα με τον Wright, η τήρηση κάποιων γενικών μέτρων όπως:

1. η καλή υγιεινή των χεριών και καθαρισμός του περιβάλλοντος χώρου,
2. η χρήση προστατευτικών γαντιών, масκών και στολών,
3. η αποφυγή έκθεσης του νεογνού ή του βρέφους σε άτομα με λοίμωξη, εμπύρετη ή μη,
4. η αποφυγή έκθεσης του νεογνού ή του βρέφους σε περιβάλλον καπνιστών,
5. η εκπαίδευση των γονέων και των λειτουργών υγείας,
6. η απομόνωση των βρεφών με RSV βρογχιολίτιδα σε χωριστούς θαλάμους και μακριά από παιδιά υψηλού κινδύνου,

έχουν μεγάλη σημασία στην πρόληψη της εξάπλωσης των λοιμώξεων από τον RSV, πέρα από τη χρήση της RSV-IVIG και του palivizumab.

1.7 Ανακεφαλαίωση

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) είναι η πιο κοινή αιτία οξείας λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού σε παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών παγκοσμίως, προκαλώντας 48.000-74.500 θανάτους ετησίως. Η μοναδική φαρμακευτική στρατηγική πρόληψης, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (Palivizumab), είναι δαπανηρή και διαθέσιμη μόνο σε βρέφη σε χώρες υψηλού εισοδήματος και μόνο σε εκείνους που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με την RSV. Αυτό το χάσμα στις στρατηγικές πρόληψης αφήνει την πλειονότητα των βρεφών ευάλωτα στη μόλυνση. Επί του παρόντος, υπάρχουν πάνω από 40 υποψήφιοι προφυλακτικοί παράγοντες RSV σε προκλινικές ή κλινικές δοκιμές. Η απόφαση ποιος από αυτούς τους προφυλακτικούς παράγοντες αξίζει να υιοθετηθεί από ένα εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού, απαιτεί μια ολοκληρωμένη προσέγγιση από τους οικονομολόγους της υγείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

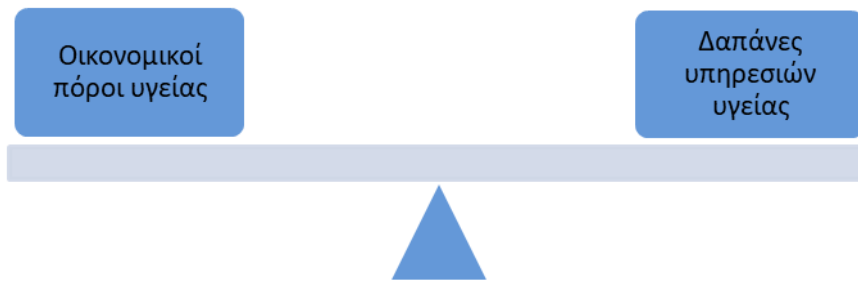
2.1 Εισαγωγή

Ο βασικός στόχος ενός ιδανικού συστήματος υγείας είναι να παρέχει ποιοτικές υπηρεσίες σε όλο τον πληθυσμό, καταναλώνοντας παράλληλα τους ελάχιστους δυνατούς πόρους. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που δυσχεραίνουν τη λήψη της ιδανικής θεραπευτικής απόφασης, όπως:

- Ο περιορισμός των διαθέσιμων οικονομικών πόρων αλλά και η μη ορθή οικονομική διαχείρισή τους που οδηγεί συχνά στην κατάχρησή τους.
- Η ραγδαία τεχνολογική εξέλιξη στην ιατρική και το διαρκώς αυξανόμενο κόστος των νέων μεθόδων και φαρμάκων.
- Η πληθώρα των διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών που δυσχεραίνει τη λήψη απόφασης.
- Ο σύγχρονος ανθυγιεινός τρόπος ζωής, που συνεπάγεται αύξηση του αριθμού των ασθενών με χρόνια νοσήματα.
- Η γήρανση του πληθυσμού, που προκύπτει από τη μείωση των γεννήσεων, την αύξηση της μακροβιότητας και την αύξηση του πληθυσμού στις μεγαλύτερες ηλικίες, που οδηγεί τελικά στην αύξηση των ετών κατά τα οποία απαιτείται υγειονομική περίθαλψη.
- Η προσπάθεια για καθολική υγειονομική κάλυψη του πληθυσμού, που αυξάνει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης.

Δεδομένου ότι τα ανωτέρω επιβαρύνουν άμεσα ή έμμεσα τα συστήματα υγείας και τους κρατικούς προϋπολογισμούς, οι κυβερνήσεις προσπαθούν να ορίσουν προτεραιότητες ή να αλλάξουν το μείγμα συμμετοχής στην δαπάνη μεταξύ κράτους και ασθενών (δημόσια και ιδιωτική δαπάνη). Σημαντικό ρόλο στις αποφάσεις αυτές διαδραματίζει, μεταξύ άλλων, και η οικονομική αξιολόγηση. Σκοπός δεν είναι τόσο η ελαχιστοποίηση του κόστους, όσο η μείωση του ρυθμού αύξησης των υπέρογκων δαπανών και φυσικά η ορθολογική κατανομή των υπαρχόντων πόρων. Το κοινωνικό

κόστος και οι απαιτήσεις για κοινωνική ευημερία, αποτελούν σημαντικά κριτήρια της οικονομικής αξιολόγησης και συνυπολογίζονται αναμφίβολα στη λήψη των αποφάσεων.



Σχήμα 2.1

Ισοζύγιο οικονομικών πόρων υγείας και δαπανών υπηρεσιών υγείας

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα αναλυθούν οι βασικοί τύποι οικονομικών αξιολογήσεων και συγκεκριμένα θα εστιάσουμε στη μέθοδο της ανάλυσης κόστους – αποτελεσματικότητας. Έπειτα, θα εξετάσουμε με ποιον τρόπο εκτιμώνται από τους οικονομολόγους υγείας οι έννοιες του κόστους, της αποτελεσματικότητας αλλά και η ποιότητα ζωής, ώστε να αξιολογήσουν τελικά τη βέλτιστη επιλογή.

2.2 Τύποι οικονομικών αξιολογήσεων

Οι οικονομικές αξιολογήσεις (Economic Evaluation – EE) περιλαμβάνουν τη μέτρηση του κόστους για δύο (ή περισσότερες) εναλλακτικές παρεμβάσεις, τον προσδιορισμό των οφελών που συνδέονται με τις παρεμβάσεις και τον επακόλουθο συνδυασμό αυτών των δαπανών και οφελών. Η αξιολόγηση τόσο του κόστους όσο και των οφελών επιτρέπει την πληρέστερη εξέταση της «αξίας» μιας παρέμβασης – ποιο πρόσθετο όφελος παρέχεται για το πρόσθετο κόστος. Οι οικονομικές αξιολογήσεις βοηθούν τους επαγγελματίες υγείας και τους φορείς λήψης αποφάσεων να αποφασίζουν μεταξύ ανταγωνιστικών εναλλακτικών παρεμβάσεων, καθώς και να διευκολύνουν τις αποφάσεις χρηματοδότησης σε σύγκριση με την κατανομή των πόρων σε άλλα μέρη του συστήματος υγείας.

Υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύποι οικονομικών αξιολογήσεων: ελαχιστοποίηση του κόστους, σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, κόστους-χρησιμότητας και κόστους-οφέλους (Πίνακας 2.1). Σε κάθε τύπο αξιολόγησης, οι δαπάνες που συνδέονται με την

παρέμβαση μετρώνται σε νομισματικές μονάδες (π.χ. δολάρια)· οι τύποι αξιολόγησης διαφέρουν όσον αφορά τον τρόπο μέτρησης των αποτελεσμάτων.

Πίνακας 2.1

Τύποι οικονομικής αξιολόγησης

| Τύπος Οικονομικής Αξιολόγησης | Μέτρηση Κόστους | Μέτρηση Αποτελεσμάτων | Σύνοψη Αποτελεσμάτων |
|---|------------------------|--|--|
| Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (CMA) | Χρηματικές μονάδες | Κανένα | Χρηματικές μονάδες (διαφορά σε κόστος μεταξύ εναλλακτικών) |
| Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) | Χρηματικές μονάδες | Φυσικές μονάδες/ κλινικό αποτέλεσμα (π.χ. κερδισμένα έτη ζωής, επιπλοκές που αποφεύγονται) | Λόγος κόστους / αποτελεσματικότητας (π.χ. χρηματικές μονάδες ανά κερδισμένο έτος ζωής) |
| Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (CUA) | Χρηματικές μονάδες | Ποιοτικός σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) | Λόγος κόστους / χρησιμότητας (π.χ. κόστος ανά QALY) |
| Ανάλυση κόστους-οφέλους (CBA) | Χρηματικές μονάδες | Χρηματικές μονάδες (προθυμία πληρωμής) | Καθαρό κέρδος ή ζημία σε χρηματικές μονάδες |

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους αναφέρεται στην απλή σχέση κόστους μεταξύ δύο παρεμβάσεων. Αυτή η μορφή ανάλυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν οι συνέπειες μεταξύ δύο παρεμβάσεων θεωρούνται οι ίδιες· Ως εκ τούτου, ο στόχος είναι να προσδιοριστεί η παρέμβαση με το χαμηλότερο κόστος. Οι περισσότεροι ειδικοί πιστεύουν ότι αυτή η απλοϊκή ανάλυση δεν πρέπει να συμπεριληφθεί στον τίτλο της οικονομικής αξιολόγησης.

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis – CEA) είναι η αξιολόγηση του κόστους και των συνεπειών των εναλλακτικών παρεμβάσεων χρησιμοποιώντας κλινικά αποτελέσματα σε "φυσικές μονάδες". Οι φυσικές μονάδες μπορούν να περιλαμβάνουν μια σειρά κλινικών τελικών σημείων όπως κερδισμένα

χρόνια ζωής, ημέρες χωρίς συμπτώματα, επιπλοκές που αποφεύγονται ή περιπτώσεις που διαγιγνώσκονται. Ο στόχος της CEA είναι να μεγιστοποιήσει τα κοινωνικά οφέλη για την υγεία, ενώ λειτουργεί εντός ενός περιορισμένου προϋπολογισμού.

Αν και υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα της CEA, το κύριο μειονέκτημα είναι η αδυναμία παροχής συγκρίσεων μεταξύ δύο νόσων. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να μετρήσει το κόστος ευκαιρίας της εφαρμογής μιας παρέμβασης έναντι μιας άλλης επιλογής. Λόγω της εγγενούς έλλειψης πόρων υγειονομικής περίθαλψης, το "κόστος ευκαιρίας" αναφέρεται στην απώλεια των παροχών υγείας που θα είχαν δημιουργηθεί εάν οι πόροι χρησιμοποιούνταν σε άλλο τομέα υγειονομικής περίθαλψης. Η αδυναμία για το βέβαιο κόστος ευκαιρίας δημιουργεί μια πρόκληση για τους φορείς χάραξης πολιτικής να λάβουν τις κατάλληλες αποφάσεις σχετικά με την αποτελεσματική κατανομή των πόρων. Ένα άλλο μειονέκτημα της CEA είναι ο καθορισμός του σημαντικότερου καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας που πρέπει να αναφερθεί. Το κατάλληλο μέτρο θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τον στόχο της διενέργειας της ανάλυσης και θα πρέπει να εξετάζει μονάδες μέτρησης που θα βελτιώσουν τη λήψη αποφάσεων πολιτικής. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μια σειρά πιθανών μέτρων αποτελέσματος, οι φορείς χάραξης πολιτικής θα προτιμούσαν η CEA να αναφέρει διάφορα τελικά σημεία. Ορισμένοι χαρακτηρίζουν αυτή τη μορφή αναφοράς μιας ανάλυσης ως "κόστους-συνέπειας".

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας μπορούν να συλλεχθούν μέσω των τυποποιημένων μεθόδων έρευνας κλινικών αποτελεσμάτων. Η ποιότητα των δεδομένων αποτελεσματικότητας είναι επιτακτική ανάγκη για μια ισχυρή οικονομική αξιολόγηση. Η ποιότητα του σχεδιασμού της μελέτης αποτελεσματικότητας μπορεί να βαθμολογηθεί με βάση τα επίπεδα απόδειξης της Οξφόρδης, σύμφωνα με το Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Θα υπάρχει πάντα "αβεβαιότητα" που σχετίζεται τόσο με τη συλλογή δεδομένων κόστους όσο και με συνέπειες, αλλά ο στόχος είναι να προσπαθήσουμε να το ελαχιστοποιήσουμε και στη συνέχεια να το λογοδοτήσουμε με στατιστικές μεθόδους και αναλύσεις ευαισθησίας.

Οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER)

Οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας θα πρέπει να συγκρίνουν το οριακό κόστος με τα αποτελέσματα, πράγμα που σημαίνει το πρόσθετο κόστος που επιβάλλει ένα πρόγραμμα σε σύγκριση με το πρόσθετο όφελος που αποφέρει. Αυτό θα πρέπει να εκφράζεται ως ο «οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας» (incremental cost-effectiveness ratio – ICER), ο οποίος υπολογίζεται διαιρώντας το οριακό κόστος της νέας

παρέμβασης με την οριακή μεταβολή της αποτελεσματικότητας. Η σύγκριση των απλών δεικτών κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ δύο εναλλακτικών λύσεων δεν παρέχει το επιπλέον κόστος της προσθήκης της νέας εναλλακτικής λύσης.

Για να έχουν την καλύτερη δυνατή αξία για τα χρήματα της κοινωνίας, οι φορείς χάραξης πολιτικής θέλουν να εφαρμόσουν παρεμβάσεις με το χαμηλότερο ICER, αλλά οι αποφάσεις πολιτικής είναι περίπλοκες και λαμβάνουν υπόψη και διάφορους άλλους παράγοντες. Οι περιπτώσεις κατά τις οποίες οι φορείς χάραξης πολιτικής μπορούν να επιλέξουν να δεχτούν παρέμβαση με μη οικονομικά αποδοτικό ICER περιλαμβάνουν: 1) έλλειψη επαρκούς εναλλακτικής λύσης, 2) σοβαρότητα της κατάστασης (π.χ. τείνουν να ευνοούν παρεμβάσεις που αντιμετωπίζουν σοβαρές απειλητικές για τη ζωή συνθήκες), 3) προσιτότητα από την πλευρά του ασθενούς και 4) προκαθορισμένους ηθικούς στόχους. Οι προκλήσεις της χρήσης του ICER περιλαμβάνουν: 1) δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος ή την κλίμακα της παρέμβασης που εξετάζεται και 2) υπάρχουν στατιστικές προκλήσεις στις διαφορές μεταξύ των ICERs.

Για να ξεπεραστούν ορισμένα από τα μειονεκτήματα από τη χρήση του ICER, μια ολοένα και πιο δημοφιλής μέθοδος παρουσίασης αποτελεσμάτων σε μελέτες CEA μετατρέπει τα αποτελέσματα σε καθαρό χρηματικό όφελος (net monetary benefit – NMB). Ο υπολογισμός του NMB απαιτεί τον καθορισμό του ορίου προθυμίας πληρωμής για την αποτελεσματικότητα και οι μελέτες θα πρέπει να χρησιμοποιούν την αξία ανά χώρα. Η προθυμία να πληρώσουν (willingness-to-pay – WTP) το κατώτατο όριο αντικατοπτρίζει το πόσα θα δαπανήσουν οι φορείς χάραξης πολιτικής για να αποκτήσουν μια επιπλέον μονάδα υγείας (δηλαδή αποτελεσματικότητα). Το NMB υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο: [Μέγιστο οριακό κόστος WTP x Οριακή αποτελεσματικότητα]—Οριακό κόστος. Υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα από τη χρήση του NMB στη CEA / CUA (ανάλυση κόστους-χρησιμότητας).

Προεξόφληση

Κατά τη διάρκεια των οικονομικών αξιολογήσεων, οι μελλοντικές δαπάνες συνήθως προεξοφλούνται λόγω του αντίκτυπου της χρονικής προτίμησης. Η χρονική προτίμηση αναφέρεται στο πλεονέκτημα του δεδουλευμένου κόστους στο μέλλον και όχι σήμερα, καθώς ένα δολάριο σήμερα αξίζει περισσότερο από ένα δολάριο στο μέλλον. Η θετική αναλογία της χρονικής προτίμησης για το κόστος οφείλεται κυρίως στη συνεπή επίδειξη θετικής οικονομικής ανάπτυξης με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια των οικονομικών προβλέψεων, όλες οι μελλοντικές δαπάνες πρέπει να

προεξοφλούνται ώστε να αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια το χαμηλότερο κόστος σε σύγκριση με το κόστος που προκύπτει σήμερα.

Υπάρχει μια συζήτηση κατά πόσον τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας θα πρέπει να προεξοφλούνται με τον ίδιο τρόπο που το κόστος θα καταμετρηθεί στο μέλλον. Ωστόσο, εάν οι παρεμβάσεις με μακροχρόνιες επιπτώσεις δεν προεξοφληθούν, τότε θα είναι σχετικά πιο οικονομικά αποδοτικές στο μέλλον, καθώς το κόστος μειώνεται. Παρά τη σημαντική διαμάχη, η τρέχουσα πρακτική τείνει να προεξοφλούνται τόσο το κόστος όσο και τα αποτελέσματα με τον ίδιο ρυθμό.

Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας

Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (cost-utility analysis – CUA) είναι μια μορφή ΕΕ που επικεντρώνεται στη μέτρηση της προτίμησης του ασθενούς να βρίσκεται σε μια κομματική κατάσταση υγείας (μια μορφή αποτελέσματος ποιότητας ζωής). Το αποτέλεσμα προτίμησης ονομάζεται βαθμολογία χρησιμότητας και καταγράφεται μεταξύ 1 [τέλεια υγεία] και 0 [θάνατος]. Κατά τη διάρκεια της CUA, το αποτέλεσμα αναφέρεται συχνότερα ως το κόστος ανά προσαρμοσμένο στην ποιότητα έτος ζωής (quality-adjusted life year – QALY). Λιγότερο συχνά τα αποτελέσματα της CUA που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν το προσαρμοσμένο έτος ζωής για άτομα με ειδικές ανάγκες (disability-adjusted life year – DALY) και τα ισοδύναμα υγιή έτη (healthy years equivalent – HYE). Το κύριο πλεονέκτημα της CUA είναι ότι τα αποτελέσματα μπορούν να συγκριθούν σε διαφορετικές καταστάσεις ασθενειών· έτσι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μέτρηση του κόστους της μετατόπισης των περιορισμένων πόρων.

Μέτρηση της προτίμησης του ασθενούς

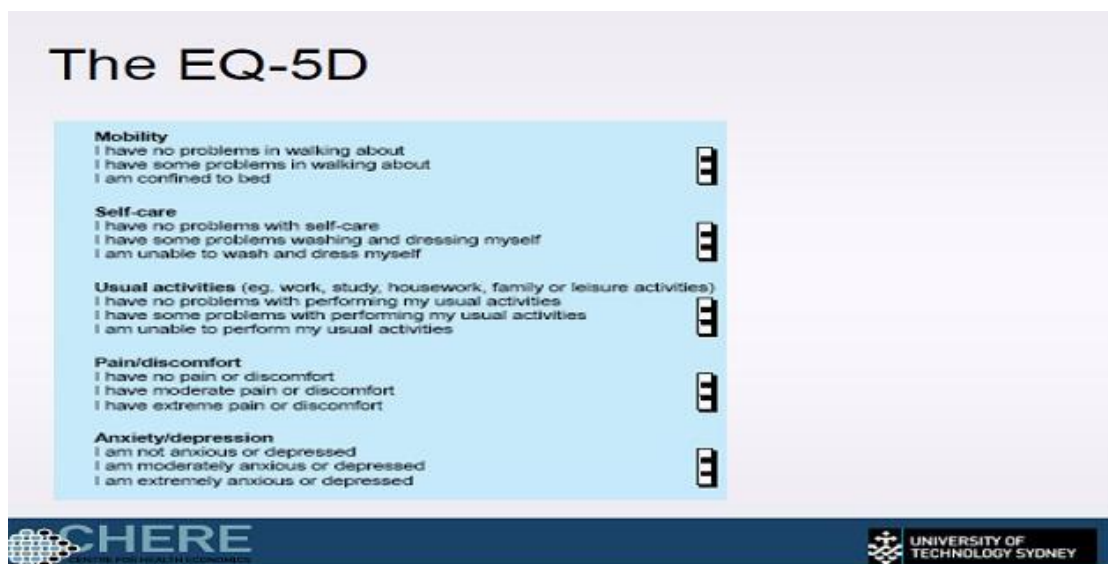
Οι δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για τη μέτρηση των προτιμήσεων υγείας των ασθενών περιλαμβάνουν το χρονικό αντίρροπο (time trade-off – TTO) και το τυπικό παίγνιο (standard gamble – SG). Αυτές οι τεχνικές έχουν αποτελέσει τη βάση για τον καθορισμό των επιπέδων προτίμησης των ασθενών και χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία γενικών συστημάτων που βασίζονται στις προτιμήσεις, όπως το EQ-5D (Euro Quality of Life 5 Dimensions), ο Δείκτης Υπηρεσιών Υγείας (health utilities index – HUI) και το Short-form 6D (SF-6D). Η μέτρηση της προτίμησης του ασθενούς με τη χρήση

τεχνικών ΤΤΟ ή SG μπορεί να είναι πολύ χρονοβόρα και μη ρεαλιστική στην κλινική έρευνα.

Για να ξεπεραστούν οι προκλήσεις που υπάρχουν όσον αφορά τη χρήση των τεχνικών ΤΤΟ ή SG, έχουν αναπτυχθεί συστήματα γενικής προτίμησης για τη βελτίωση του προσδιορισμού της βαθμολογίας χρησιμότητας. Αυτές οι γενικές μέθοδοι χρησιμοποιούν μια προκαθορισμένη μέθοδο ταξινόμησης της κατάστασης της υγείας πολλαπλών χαρακτηριστικών στην οποία οι βαθμολογίες συνδυάζονται σε μια κοινή βαθμολογία χρησιμότητας. Τα τρία πιο κοινά γενικά συστήματα μέτρησης που βασίζονται στις προτιμήσεις περιλαμβάνουν: 1) HUI, 2) EQ-5D, και 3) SF-6D.

Το HUI διαθέτει επί του παρόντος δύο συστήματα, HUI2 και HUI3, όπως αναφέρουν οι Horsman J et al. (2003). Το HUI3 είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο επειδή είναι πιο λεπτομερές και έχει κανόνες πληθυσμού. Και τα δύο είναι ερωτηματολόγια υγείας που αξιολογούν οκτώ τομείς υγείας, με ένα σύστημα βαθμολόγησης προτιμήσεων που βασίζεται σε τυποποιημένες χρησιμότητες παιγνίων που μετράται από το ευρύ κοινό.

Το EQ-5D περιέχει πέντε χαρακτηριστικά: κινητικότητα, φροντίδα, συνήθης δραστηριότητα, πόνος/δυσφορία και άγχος/κατάθλιψη, σύμφωνα με τον Brooks R (1996). Κάθε χαρακτηριστικό έχει τρεις πιθανές καταστάσεις οι οποίες παρέχουν 245 πιθανές καταστάσεις υγείας (Εικόνα 2.1). Οι βαθμολογίες χρησιμότητας μετρήθηκαν για κάθε κατάσταση υγείας χρησιμοποιώντας την τεχνική ΤΤΟ.



Εικόνα 2.1

Το ερωτηματολόγιο EQ-5D™

Το SF-6D βασίζεται στο γενικό μέσο QoL που ονομάζεται Short-Form 36 (SF-36) και Short-form 12 (SF-12), όπως αναφέρουν οι Brazier J et al. (2002). Το SF-6D αποτελείται από έξι χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούν δεδομένα είτε από 11 στοιχεία από το SF-36 είτε από 8 στοιχεία από το SF-12. Υπολογίστηκαν οι τιμές χρησιμότητας σε 249 πιθανές καταστάσεις υγείας.

Το QALY

Το QALY ορίζεται ως το προϊόν του προσδόκιμου ζωής του ασθενούς και της ποιότητας ζωής σε αυτά τα εναπομείναντα χρόνια, σύμφωνα με το National Institute for Health and Care Excellence της Μεγάλης Βρετανίας (NICE). Αν και εξακολουθεί να υπάρχει συζήτηση σχετικά με τις διαφορές απόψεις γύρω από το QALY, έχει γίνει ένα σημαντικό αποτέλεσμα στη CEA / CUA.

Στη συμβατική προσέγγιση των QALYs, το βάρος προσαρμογής για κάθε κατάσταση υγείας πολλαπλασιάζεται επί το χρόνο στο κράτος και στη συνέχεια συνοψίζεται για να υπολογίσει τον αριθμό των προσαρμοσμένων στην ποιότητα ετών ζωής. Το πλεονέκτημα του QALY ως μέτρο της παραγωγής υγείας είναι ότι μπορεί ταυτόχρονα να αποκομίσει κέρδη από τη μειωμένη νοσηρότητα (ποιοτικά κέρδη) και τη μειωμένη θνησιμότητα (ποσοτικά κέρδη) και να τα ενσωματώσει σε ένα μόνο μέτρο.

Παρά τα διάφορα πλεονεκτήματα του QALY στην ΕΕ, υπάρχουν διάφοροι εγγενείς περιορισμοί. Πρώτον, αποτελεί πρόκληση το να καθορίσει πραγματικά το κόστος ανά QALY για χρόνιες ασθένειες. Οι ασθενείς μπορεί να ζήσουν με τη νόσο για 30 έως 50 χρόνια και οι αποτιμήσεις των ασθενών για τις καταστάσεις υγείας μπορεί να μην είναι σταθερές με την πάροδο του χρόνου εάν προσαρμοστούν στην ασθένειά τους. Δεύτερον, το κατώτατο όριο κόστους/QALY για τη λήψη αποφάσεων για την κατανομή πόρων δεν ορίζεται επαρκώς και ποικίλλει γεωγραφικά. Για παράδειγμα, στις Ηνωμένες Πολιτείες τείνει να υπάρχει μια γενική συναίνεση ότι \$ 50.000 έως US \$ 100.000 ανά QALY είναι αποδεκτή, σύμφωνα με τους Talmor D et al. (2006), ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο, χρησιμοποιείται ένα σιωπηρό όριο £ 20.000 έως £ 30.000 ανά QALY, σύμφωνα με το NICE. Στην Αυστραλία, υπάρχουν στοιχεία ότι η Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) είναι πιο πιθανό να συστήσει ένα φάρμακο με κόστος ανά QALY μικρότερο από AUD 42.000, και είναι απίθανο να συστήσει ένα φάρμακο με το κόστος ανά QALY υπερβαίνει τις AUD 76.000, σύμφωνα με τους George B et al. (2001).

Περισσότερα παραδείγματα από τις αποδεκτές τιμές QALY που υπάρχουν ανά χώρα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2.2

Τιμές QALY ανά χώρα

| Πόσο κοστίζει ένα έτος ζωής σε (€); | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Χώρα | Κατώτατη τιμή σε τοπικό νόμισμα | Κατώτατη τιμή σε (€) |
| Αυστραλία | AUS\$42,000- \$76,000 ανά έτος ζωής | €24,700- €44,700 ανά έτος ζωής |
| Καναδάς | CAN\$20,000- \$100,000 ανά QALY | €12,700- €63,300 ανά QALY |
| Αγγλία | £20,000- £30,000 ανά QALY | €22,800- €34,100 ανά QALY |
| Ολλανδία | €20,000- €80,000 ανά QALY | €20,000- €80,000 ανά QALY |
| Νέα Ζηλανδία | NZ\$3,000- 15000 ανά QALY | €1400- €72000 ανά QALY |
| Η.Π.Α. | US\$ 50,000 ανά QALY | €34400 ανά QALY |

Τρίτον, η CUA απαιτεί πρόσθετους πόρους για τη μέτρηση των βαθμολογιών «χρησιμότητας» σε σύγκριση με τη CEA για την οποία το μέτρο του αποτελέσματος βασίζεται στο καταληκτικό σημείο της φυσικής μελέτης. Τέταρτον, διεξάγεται συζήτηση για το κατά πόσον τα μελλοντικά QALYs θα πρέπει να καταμετρηθούν ή όχι. Υπάρχει η πεποίθηση ότι οι ασθενείς εκτελούν φυσική έκπτωση κατά την αναφορά τιμών χρησιμότητας, επομένως μια δεύτερη έκπτωση που σχετίζεται με την ανάλυση θα προκαλούσε ένα αποτέλεσμα «double-discounting». Τέλος, το QALY θεωρείται ότι αγνοεί σημαντικές ανησυχίες για την ισότητα, καθώς τείνει να ευνοεί νέους και υγιέστερους πληθυσμούς. Για παράδειγμα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν λιγότερα έτη ζωής, επομένως, το QALY μπορεί να ευνοήσει άδικα μια παρέμβαση που επηρεάζει τη χρησιμότητα ενός εφήβου, καθώς έχει περισσότερα αναμενόμενα έτη ζωής. Επιπλέον, το QALY δεν αξιολογεί τον αντίκτυπο μιας παρέμβασης σε άλλους ανθρώπους που μπορεί να είναι κοντά στον ασθενή. Για παράδειγμα, ο αντίκτυπος μιας παρέμβασης στον φροντιστή ενός ηλικιωμένου που αποκομίζει κλινικό όφελος από την παρέμβαση δεν περιλαμβάνεται συνήθως στην τιμή QALY, περιλαμβάνεται μόνο η τιμή QALY του ασθενούς.

Εν κατακλείδι, αν και η χρήση των QALYs στην ΕΕ θα συνεχίσει να συζητιέται, μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες στους φορείς χάραξης πολιτικής σχετικά με την κατανομή των πόρων, όπως η μέτρηση του κόστους ευκαιρίας της μεταφοράς πόρων μεταξύ διαφορετικών ασθενειών. Έτσι, μπορεί να παρέχει πληροφορίες τόσο για την τεχνική όσο και για την κατανομή της αποδοτικότητας. Όταν η ποιότητα ζωής αποτελεί σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα μιας παρέμβασης, η ΕΕ θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο ενσωμάτωσης του QALY στα οικονομικά αποτελέσματα.

Η ανάλυση κόστους-οφέλους

Η ανάλυση κόστους-οφέλους (cost-benefit analysis – CBA) θεωρείται η πιο ολοκληρωμένη μέθοδος για την ΕΕ και βασίζεται στη παραδοσιακή θεωρία οικονομικής ευημερίας. Στην CBA οι συνέπειες μιας παρέμβασης αποτιμώνται σε χρηματικούς όρους. Ως εκ τούτου, τοποθετεί αξίες χρημάτων και στις εισροές (δαπάνες) και τις εκροές (οφέλη) της υγειονομικής περίθαλψης. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα αναφέρονται σε χρηματικές μονάδες, είναι η καλύτερη μέθοδος για την ενημέρωση των αποφάσεων κατανομής. Οι φορείς χάραξης πολιτικής μπορούν να αξιολογήσουν τις αποδόσεις των επενδύσεων από την υγεία σε σύγκριση με τις επενδύσεις σε άλλους τομείς της οικονομίας, όπως η εκπαίδευση ή η εθνική άμυνα. Η μεγάλη πρόκληση με την εκτέλεση της CBA στην υγειονομική περίθαλψη είναι η μετατροπή της υγείας σε χρηματικές αξίες.

Οι περιγραφές αυτών των οικονομικών αξιολογήσεων δείχνουν ότι διαφέρουν σε πτυχές όπως ο τρόπος με τον οποίο εκτιμώνται τα οφέλη. Ωστόσο, υπάρχουν πολυάριθμες πτυχές μεθοδολογίας που είναι κοινές σε όλες τις αναλύσεις, συμπεριλαμβανομένου του ορισμού της προοπτικής, της αναγνώρισης εναλλακτικών λύσεων, του προσδιορισμού του κόστους και των αποτελεσμάτων, του συνδυασμού κόστους και αποτελεσμάτων και αναλύσεων ευαισθησίας για την αντιμετώπιση της αβεβαιότητας.

2.3 Προσδιορισμός εναλλακτικών λύσεων και προοπτική αναλύσεων

Ο προσδιορισμός των εναλλακτικών λύσεων

Το βασικό ζήτημα της οικονομικής αποδοτικότητας είναι ο τρόπος κατανομής πεπερασμένων πόρων μεταξύ εναλλακτικών οδών δράσης και, ως εκ τούτου, η οικονομική αξιολόγηση περιλαμβάνει τη σύγκριση δύο ή περισσότερων παρεμβάσεων. Κατά την αξιολόγηση οποιασδήποτε συγκεκριμένης παρέμβασης, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας θα διαφέρει ανάλογα με το με τι συγκρίνεται. Οι φορείς λήψης αποφάσεων θα ενδιαφέρονται για το οριακό κόστος και τα αποτελέσματα μιας νέας παρέμβασης σε σύγκριση με την τρέχουσα πρακτική. Έτσι, είναι συνήθως γεγονός ότι το τρέχον πρότυπο φροντίδας είναι το συγκριτικό. Η επιλογή της σωστής εναλλακτικής λύσης για τους σκοπούς της σύγκρισης είναι σημαντική. Η σύγκριση μιας νέας παρέμβασης με μια δαπανηρή ή αναποτελεσματική πρακτική μπορεί να συμπεράνει τεχνητά ότι μια νέα παρέμβαση είναι ιδιαίτερα οικονομικά αποδοτική. Ομοίως, η σύγκριση μιας νέας παρέμβασης με μια παρωχημένη ή ελάχιστα χρησιμοποιούμενη παρέμβαση δεν θα προσφέρει αποτελέσματα που να μπορούν να γενικευθούν στον ευρύτερο πληθυσμό που μπορεί να είναι ο στόχος της παρέμβασης.

Η προοπτική των αναλύσεων

Κατά τη διεξαγωγή οικονομικών αξιολογήσεων, είναι απαραίτητο να καθοριστεί η προοπτική από την οποία πραγματοποιείται η αξιολόγηση. Οι προοπτικές μπορεί να κυμαίνονται από εκείνη του ασθενούς έως εκείνη της ΜΕΘ και μόνο έως μια ευρύτερη κοινωνική προοπτική. Η επιλεγείσα προοπτική επηρεάζει τόσο το κόστος όσο και ποια αποτελέσματα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ανάλυση. Για παράδειγμα, εάν διενεργηθεί οικονομική αξιολόγηση του ΕΟΔΥ από την οπτική γωνία μιας ΜΕΘ, περιλαμβάνονται μόνο οι δαπάνες στις οποίες υποβάλλεται η ΜΕΘ. Οι δαπάνες αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν το προσωπικό (ιατρική, νοσηλευτική, συμμαχική υγεία), τις υπηρεσίες κλινικής υποστήριξης (όπως ακτινολογία και παθολογία), τα αναλώσιμα (όπως φάρμακα, κλινικές προμήθειες, μη κλινικές προμήθειες) και τα κύρια έξοδα του εξοπλισμού. Ωστόσο, εάν διεξάγεται η ανάλυση από κοινωνική άποψη, θα πρέπει θεωρητικά να περιλαμβάνονται όλα τα έξοδα (και τα οφέλη), ανεξάρτητα από το ποιος επιβαρύνεται με το κόστος (ή λαμβάνει τα οφέλη). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συμπεριληφθούν οι δαπάνες που βαρύνουν τους ασθενείς και τους συγγενείς τους, όπως οι δαπάνες μεταφοράς σε ραντεβού υγειονομικής περίθαλψης και οι απολεσθείσες αποδοχές, καθώς και οι δαπάνες για τον εργοδότη του ασθενούς ως αποτέλεσμα της απουσίας του ασθενούς από την εργασία. Ο πίνακας 2.3 παρουσιάζει διάφορες

προοπτικές διεξαγωγής μιας ανάλυσης και τις αντίστοιχες δαπάνες που προσμετρώνται κατά τον προσδιορισμό του κόστους.

Πίνακας 2.3

Προοπτική της ανάλυσης και προσδιορισμός του κόστους

| Προοπτική της Ανάλυσης | Προσδιορισμός των Οικονομικών Επιπτώσεων |
|--|--|
| Κοινωνία | Όλα τα είδη ιατρικού και μη ιατρικού κόστους. Απώλειες παραγωγής και παραγωγικότητας. Αόρατο (κρυφό) κόστος. |
| Κοινωνική Ασφάλιση ή Ιδιωτική Ασφάλιση | Επιβαρύνσεις σχετικές με την αποζημίωση των προμηθευτών και χρηστών |
| Μονάδες Παροχής Υπηρεσιών Υγείας | Διάφορα είδη μεταβλητού κόστους τα οποία επιδρούν στη δαπάνη περίθαλψης |
| Ασθενής | Όλα τα είδη κόστους με έμφαση στις ίδιες πληρωμές και την απώλεια παραγωγικότητας |
| Εργοδότης - Επιχείρηση | Επιβαρύνσεις σχετικές με το κόστος της ασφάλισης και την απώλεια παραγωγικότητας |

Η διεξαγωγή αναλύσεων από κοινωνική άποψη θεωρείται ο κανόνας (gold standard), καθώς εξετάζει όλα τα πιθανά κόστη και τα οφέλη που ενδιαφέρουν την κοινωνία, ανεξάρτητα από το ποιος φέρει το κόστος ή λαμβάνει τα οφέλη, και επιτρέπει τη σύγκριση σε όλες τις παρεμβάσεις στον χώρο της υγείας που ανταγωνίζονται για πόρους. Ωστόσο, η διεξαγωγή αναλύσεων από κοινωνική άποψη μπορεί να είναι δύσκολη επειδή απαιτεί χρονικό ορίζοντα μεγαλύτερο από αυτόν των περισσότερων μελετών και, ως εκ τούτου, απαιτούνται δεδομένα από πολλαπλές πηγές και πολυάριθμες υποθέσεις.

2.4 Εκτίμηση κόστους και αποτελεσματικότητας

Η εκτίμηση του κόστους

Κατά τη μέτρηση του κόστους είναι απαραίτητο να καθοριστούν οι πόροι που θα συγκεντρωθούν και αυτό εξαρτάται από την προοπτική της ανάλυσης, τον χρονικό ορίζοντα και τους πόρους που αναμένεται να διαφέρουν μεταξύ των ομάδων στην

οικονομική αξιολόγηση. Καθώς οι οικονομικές αξιολογήσεις συγκρίνουν το κόστος μεταξύ δύο (ή περισσότερων) ομάδων, το κόστος που είναι κοινό και για τις δύο (ή για όλες) ομάδες δεν χρειάζεται να μετρηθεί. Επιπλέον, λόγω της προσπάθειας που απαιτείται για τη συλλογή της λεπτομερούς χρήσης πόρων, τα στοιχεία που σχετίζονται με ελάχιστη διαφορά κόστους δεν χρειάζεται να συλλέγονται με τόσες λεπτομέρειες όσο τα στοιχεία υψηλού κόστους. Παραδείγματα χρήσης πόρων περιλαμβάνουν το χρόνο του προσωπικού (νοσηλευτών, ιατρών, παραϊατρικού προσωπικού), φάρμακα, διαγνωστικές εξετάσεις και έξοδα μεταφοράς. Οι πόροι που χρησιμοποιούνται συχνά συλλέγονται παράλληλα με τις κλινικές δοκιμές ή μπορούν να συλλεχθούν μελλοντικά ή αναδρομικά από τα ιατρικά αρχεία των ασθενών (αν και αυτό επιτρέπει τη συλλογή πόρων μόνο από την άποψη του παρόχου).

Μόλις ολοκληρωθεί η συλλογή της χρήσης των πόρων, απαιτείται ένα μοναδιαίο κόστος για τη μετατροπή της χρήσης των πόρων σε χρηματικό μέτρο. Συχνά, τέτοια μοναδιαίο κόστη δεν είναι άμεσα διαθέσιμα και μπορεί να διαφέρουν μεταξύ νοσοκομείων ή περιφερειών (π.χ. το κόστος που πληρώνει ένα νοσοκομείο για ένα συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να διαφέρει μεταξύ των νοσοκομείων). Ως εκ τούτου, το μοναδιαίο κόστος που χρησιμοποιείται για κάθε πόρο πρέπει να δηλώνεται σαφώς σε οποιαδήποτε οικονομική αξιολόγηση.

Ωστόσο, διάφοροι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την μέτρηση του κόστους. Για παράδειγμα, το κόστος θα διαφέρει μεταξύ των ασθενών ανάλογα με πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης, της σοβαρότητας της ασθένειας και της ηλικίας του ασθενούς. Το κόστος θα ποικίλλει επίσης μεταξύ των συστημάτων υγείας και των χωρών και επηρεάζεται από παράγοντες όπως τα πρότυπα θεραπείας, η διαθεσιμότητα θεραπείας, οι προτιμήσεις των ιατρών και οι μηχανισμοί χρηματοδότησης. Επιπλέον, δεδομένου ότι υπάρχουν διαφορετικές μέθοδοι για την είσπραξη του κόστους, η σύγκριση των αποτελεσμάτων διαφορετικών οικονομικών αξιολογήσεων μπορεί να είναι προβληματική. Στην ιδανική περίπτωση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια ενιαία προσέγγιση της κοστολόγησης, ώστε να είναι δυνατή η αντιμετώπιση των διαφορών μεταξύ ομάδων ή μεταξύ μελετών λόγω των χαρακτηριστικών του ασθενούς, της θεραπείας και της μονάδας, και όχι λόγω διαφορές στη μεθοδολογία κοστολόγησης. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει τυποποιημένη προσέγγιση για τη μέτρηση του κόστους.

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται όλα τα κόστη που προσμετρώνται κατά τον προσδιορισμό του κόστους μιας νόσου ή μιας εναλλακτικής παρέμβασης, χωρισμένα στις εξής κατηγορίες:

- Άμεσο κόστος: το κατ' εξοχήν κόστος που αναλώνεται εξ' αιτίας της παρέμβασης, διαχωρίζεται περαιτέρω σε:
 - Άμεσο ιατρικό κόστος: το κόστος που προκύπτει από τους προμηθευτές υγείας (το σύνολο των δαπανών για την παρακολούθηση, τη θεραπεία, τις διαγνωστικές εξετάσεις, τα φάρμακα, μέχρι το τέλος της θεραπείας).
 - Άμεσο μη ιατρικό κόστος: οι δαπάνες που ανακύπτουν για τον ασθενή ως αποτέλεσμα της νόσου αλλά και της διαδικασίας αναζήτησης θεραπείας (π.χ. δαπάνες βοήθειας στο σπίτι, μετακίνησης, ειδικής διατροφής).
- Έμμεσο κόστος: Οικονομικές απώλειες που ανακύπτουν ως αποτέλεσμα της νόσου χωρίς να αφορούν στο κόστος παροχής της θεραπείας.

Το έμμεσο κόστος ουσιαστικά αναφέρεται στις απώλειες παραγωγικότητας εξ' αιτίας της νόσου είτε λόγω απουσίας από την εργασία, είτε λόγω μειωμένης απόδοσης στην εργασία. Αντανακλά την αξία των αγαθών που θα μπορούσε να παράγει ο ασθενής εάν δεν είχε νοσήσει. Συνήθως περιλαμβάνει τις απώλειες παραγωγικότητας, ελεύθερου χρόνου, και του χρόνου των συγγενών οι οποίοι προστρέχουν προς βοήθεια. Τέλος, αυτό το είδος του κόστους συμπεριλαμβάνει και την απώλεια της παραγωγικότητας λόγω του πρώιμου θανάτου του ασθενούς.

- Αόρατο (ή άυλο) κόστος: όρος που περιγράφει τις δύσκολα μετρήσιμες επιπτώσεις της νόσου και της θεραπείας.

Οφείλεται στα προκαλούμενα από το νόσημα (ή τη θεραπεία) αισθήματα πόνου, δυσανεξίας, υποβάθμισης της ποιότητας ζωής ή άλλων κοινωνικών και ηθικών επιπτώσεων. Στην πράξη, ωστόσο, είναι δύσκολο να μετρηθεί ποσοτικά.

Πίνακας 2.4

Η εκτίμηση του κόστους μίας νόσου

| Άμεσο Ιατρικό Κόστος | Άμεσο μη Ιατρικό Κόστος | Έμμεσο Κόστος | Αόρατο Κόστος |
|--|---|---|-------------------------------|
| Κόστος νοσηλείας, φαρμακευτικής αγωγής | Μετακίνηση του ασθενούς από και προς τους φορείς υγείας | Απώλεια ή μείωση εισοδήματος του ασθενή λόγω ελαττωμένης ικανότητας για εργασία | Υποβάθμιση της ποιότητας ζωής |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Εργαστηριακές εξετάσεις | Μετακίνηση και διαμονή μελών της οικογένειας | Μείωση παραγωγικότητας του συγγενικού περιβάλλοντος του ασθενή | Κοινωνικά και επαγγελματικά προβλήματα |
| Αναλώσιμα αγαθά | Κατ' οίκον ιατρική ή νοσηλευτική φροντίδα | Απώλεια ή μείωση παραγωγής των εργοδοτών και της κοινωνίας | Διαταραχή οικογενειακής συνοχής |
| Αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου | Ίδιες πληρωμές από τον ασθενή | | |

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας

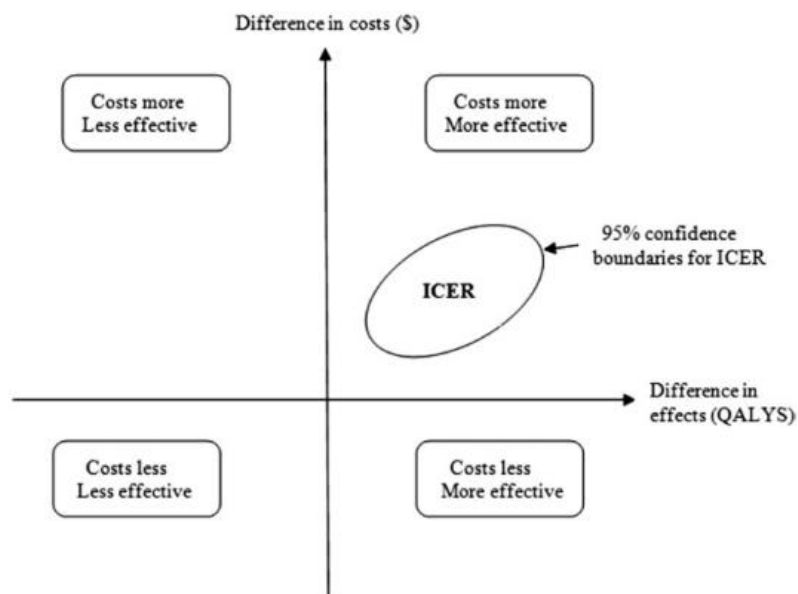
Στα πλαίσια της οικονομικής αξιολόγησης, κρίνεται επιτακτικό να υπολογιστεί με ακρίβεια και εγκυρότητα η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων. Τα αποτελέσματα στις οικονομικές αξιολογήσεις συνήθως προέρχονται από μεμονωμένες μελέτες ή από μια επισκόπηση πολλών μελετών. Στη χρήση εκτιμήσεων δεδομένων από μεμονωμένες μελέτες, όπως από μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι οι δοκιμές συχνά εκτελούνται υπό αυστηρές συνθήκες και μπορεί να μην είναι χαρακτηριστικές του τι θα αναμενόταν υπό συνήθεις κλινικές συνθήκες. Οι πηγές άντλησης των δεδομένων για την αποτελεσματικότητα είναι σε κατάταξη με βάση την αξιοπιστία τους:

- Δεδομένα κλινικών δοκιμών (πειράματα σε νοσούντες με εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις). Η κλινική δοκιμή χωρίζεται σε τέσσερις φάσεις, και θεωρείται η πλέον αξιόπιστη, με μεγάλη εσωτερική εγκυρότητα, αλλά μικρή εξωτερική.
- Δεδομένα μετα-αναλύσεων. Πρόκειται για στατιστική τεχνική που αποσκοπεί στην σύνοψη των αποτελεσμάτων που προέρχονται από τις κλινικές δοκιμές. Μπορεί να εξάγει συμπεράσματα με μεγαλύτερη στατιστική ισχύ από τις κλινικές μελέτες, σφάλματα των κλινικών μελετών.
- Κλινικές βάσεις δεδομένων. Χαρακτηρίζονται από μεγάλη εξωτερική εγκυρότητα, καθώς συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων της καθημερινής δραστηριότητας μεγάλων οργανισμών αλλά πολλές φορές περιέχουν ανακρίβειες στην καταγραφή.
 - Οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών.
 - Τέλος, τα πάνελ των ειδικών (Delphi method), είναι μια ποιοτική μέθοδος προσδιορισμού της αποτελεσματικότητας που βασίζεται στην γνώμη των

εμπειρογνομόνων ιατρών του κάθε κλάδου.

Συνδυασμός κόστους και αποτελεσματικότητας

Σε όλες τις οικονομικές αξιολογήσεις εκτός από τις αναλύσεις ελαχιστοποίησης του κόστους, το κόστος και οι προκλήσεις συνδυάζονται σε μία μόνο μέτρηση για ερμηνευτικούς και συγκριτικούς σκοπούς. Η μέτρηση στις αναλύσεις κόστους-οφέλους είναι μια χρηματική αξία, ενώ οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας και κόστους-χρησιμότητας παράγουν έναν λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER). Σε γενικές γραμμές, όσο χαμηλότερος είναι ο λόγος, τόσο καλύτερο είναι το κέρδος που προκύπτει για μια δεδομένη δαπάνη. Δηλαδή, κοστίζει λιγότερο η δημιουργία μιας δεδομένης μονάδας αποτελέσματος για την υγεία. Ο ICER μπορεί να σχεδιαστεί (με όρια εμπιστοσύνης 95%) σε ένα επίπεδο οικονομικής αποδοτικότητας (βλ. σχήμα 2.2), το οποίο παρέχει μια γραφική αναπαράσταση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας.



Πηγή: Higgins AM and Harrys AH (2012).

Σχήμα 2.2

Το επίπεδο κόστους - αποτελεσματικότητας

Το επίπεδο μπορεί να θεωρηθεί ότι χωρίζεται σε τέσσερα τμήματα. Οι παρεμβάσεις μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικές και λιγότερο δαπανηρές (κάτω αριστερό τεταρτημόριο), πιο αποτελεσματικές και πιο δαπανηρές (πάνω δεξιό τεταρτημόριο),

λιγότερο αποτελεσματικές και πιο δαπανηρές (πάνω αριστερό τεταρτημόριο) ή πιο αποτελεσματικές και λιγότερο δαπανηρές (κάτω δεξιό τεταρτημόριο). Όταν η παρέμβαση είναι λιγότερο αποτελεσματική και δαπανηρή, είναι σαφές ότι δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται. Αντίθετα, θα πρέπει να εφαρμοστούν πιο αποτελεσματικές και λιγότερο δαπανηρές παρεμβάσεις. Όταν μια παρέμβαση είναι πιο αποτελεσματική και πιο δαπανηρή ή λιγότερο αποτελεσματική και λιγότερο δαπανηρή, πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το τι είναι πρόθυμος να πληρώσει κανείς για να αποκτήσει μια επιπλέον μονάδα αποτελεσματικότητας (WTP).

Μια απόφαση σχετικά με το αν μια θεραπεία είναι οικονομικά αποδοτική απαιτεί να κρίνουμε τι είναι πρόθυμη να πληρώσει η κοινωνία για ένα δεδομένο αποτέλεσμα, όπως το κερδισμένο έτος ζωής. Συνήθως, υπάρχουν κατώτατα όρια για τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (είτε σιωπηρά είτε ρητά), όπου το κόστος ανά αποτέλεσμα που είναι χαμηλότερο από το κατώτατο όριο θεωρείται οικονομικά αποδοτικό (ως εκ τούτου, η παρέμβαση είναι πιθανό να εφαρμοστεί), ενώ εκείνες που υπερβαίνουν το κατώτατο όριο θεωρούνται απαγορευτικά δαπανηρές (και υπάρχει καλύτερη χρήση των κεφαλαίων). Για παράδειγμα, εάν \$ 100,000 ανά έτος ζωής είναι το όριο, τότε μια παρέμβαση με αναλογία \$ 90,000 ανά έτος ζωής που αποκτήθηκε θεωρείται οικονομικά αποδοτική.

2.5 Μοντελοποίηση ανάλυσης αποφάσεων

Πολλές μέθοδοι είναι διαθέσιμες στους αναλυτές για να συγκρίνουν το κόστος και τα αποτελέσματα των εναλλακτικών παρεμβάσεων. Αυτές περιλαμβάνουν μεθόδους βασισμένες σε δοκιμές και μεθόδους μοντελοποίησης αποφάσεων. Η μοντελοποίηση αποφάσεων επικεντρώνεται στην αξιολόγηση μιας συγκεκριμένης κλινικής απόφασης ή οδού. Ενσωματώνει δεδομένα από διάφορες πηγές και τα εισάγει σε ένα πλαίσιο που μπορεί να βοηθήσει τους φορείς χάραξης πολιτικής εντοπίζοντας την πλέον οικονομική επιλογή. Η μοντελοποίηση αποφάσεων είναι διαφορετική από την οικονομική αξιολόγηση βάσει δοκιμών, σύμφωνα με την οποία τα δεδομένα δεν βασίζονται σε μια μόνο μελέτη. Σε αυτή την ενότητα θα αναλυθούν εν συντομία οι δύο πιο κοινές μεθόδους μοντελοποίησης: Ανάλυση δέντρου αποφάσεων και Μοντελοποίηση Markov.

Ανάλυση δέντρου αποφάσεων

Η ανάλυση του δέντρου αποφάσεων περιλαμβάνει τον προσδιορισμό του αναμενόμενου κόστους και των επιδράσεων της παρακολούθησης ενός ασθενούς μέσω κλινικών οδών που προκύπτουν από μια κλινική απόφαση. Στο δέντρο αποφάσεων, ο "κόμβος αποφάσεων" αφορά το τετράγωνο πλαίσιο στην αρχή του δέντρου και αντιπροσωπεύει την απόφαση που αξιολογείται στο μοντέλο. Ο "κόμβος πιθανότητας" αφορά το εύρος των πιθανών κλινικών οδών που μπορούν να προκύψουν από τη λήψη της απόφασης παρέμβασης. Κάθε κλάδος από τον "κόμβο πιθανότητας" έχει μια πιθανότητα που αποδίδεται με βάση την πιθανότητα ένας ασθενής να διανύσει τη συγκεκριμένη διαδρομή. Στο τέλος του δέντρου, κάθε μονοπάτι έχει μια συνδυασμένη πιθανότητα, κόστος και αναμενόμενο αποτέλεσμα. Στη συνέχεια, οι τιμές αυτές επαναφέρονται στην αρχή για να παρέχουν μια συνολική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για κάθε απόφαση του υποδείγματος.

Αν και χρησιμοποιείται ευρέως, ο κύριος περιορισμός της ανάλυσης των δέντρων αποφάσεων είναι ότι υποθέτει ότι το γεγονός συμβαίνει μέσα σε ένα μόνο διακριτό χρονικό σημείο, ενώ στην πραγματικότητα περαιτέρω κόστος και οφέλη θα συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου καθώς η ασθένεια εξελίσσεται. Αυτό είναι ένα σημαντικό πρόβλημα όταν προσπαθεί κανείς να χρησιμοποιήσει ένα μοντέλο δέντρου αποφάσεων για χρόνιες καταστάσεις. Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός, αναπτύχθηκε η μοντελοποίηση Markov.

Μοντελοποίηση Markov

Η μοντελοποίηση Markov είναι μια μέθοδος με την οποία ο προσδιορισμός της οικονομικής αποδοτικότητας βασίζεται στην περιστροφή των ασθενών μέσω "καταστάσεων υγείας" αντί να μετακινούνται σε κλινικές διακλαδώσεις. Οι ασθενείς περιστρέφονται σε προκαθορισμένες καταστάσεις υγείας που σχετίζονται με την αξιολόγηση της νόσου και συσσωρεύουν το κόστος και τις επιπτώσεις με βάση την κατάσταση που καταλαμβάνουν.

Το μοντέλο περιστρέφει τους ασθενείς μέσω των καταστάσεων υγείας για έναν καθορισμένο αριθμό κύκλων με βάση τη διάρκεια της νόσου. Για κάθε κύκλο, ο οποίος μπορεί να διαρκέσει 1 έτος, ή μικρότερη περίοδο για μια ασθένεια που εξελίσσεται γρήγορα, οι ασθενείς περιστρέφονται μέσα και έξω από τις διαφορετικές καταστάσεις υγείας με βάση προκαθορισμένες πιθανότητες μετάβασης. Για παράδειγμα, σε ένα μοντέλο με τρεις καταστάσεις υγείας (Α, Β και Γ), μετά από κάθε κύκλο ένας ασθενής

μπορεί είτε να παραμείνει στην τρέχουσα κατάσταση του είτε να μετακινηθεί σε μία από τις άλλες δύο καταστάσεις, ανάλογα με τις πιθανότητες μετάβασης. Ως εκ τούτου, με την ολοκλήρωση κάθε κύκλου, υπάρχει ένα κόστος και αποτέλεσμα για κάθε κατάσταση υγείας. Με την ολοκλήρωση όλων των κύκλων (δηλαδή στο τέλος του μοντέλου), ο συνολικός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας για την παρέμβαση υπολογίζεται συνοψίζοντας όλα τα σταθμισμένα κόστη και αποτελέσματα για κάθε μεμονωμένο κύκλο. Ως εκ τούτου, η μοντελοποίηση Markov επιτρέπει στους ερευνητές να αξιολογούν αποφάσεις που οδηγούν σε οικονομικά αποτελέσματα για μεγάλο χρονικό διάστημα και όχι σε μία μόνο διακριτή χρονική περίοδο.

2.6 Ανακεφαλαίωση

Συνοψίζοντας, όπως αναλύθηκε στο κεφάλαιο αυτό, υπάρχουν διάφοροι τύποι οικονομικών αξιολογήσεων, ο καθένας από τους οποίους εξυπηρετεί διαφορετικές ανάγκες. Η επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου για την διεξαγωγή εύκολων και έγκυρων συμπερασμάτων, αποτελεί από μόνη της πρόκληση. Η ανάλυση αποτελεσματικότητας δεν πραγματοποιείται με σκοπό να επιλέξουμε το πρόγραμμα που δίνει το χαμηλότερο κόστος, αλλά εκείνο που δίνει το χαμηλότερο κόστος και το καλύτερο αποτέλεσμα. Με άλλα λόγια επιχειρεί να δώσει απάντηση στο ερώτημα ποια εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση αποδίδει τα περισσότερα κερδισμένα έτη ζωής για κάθε χρηματική μονάδα που δαπανάται. Για το λόγο αυτό, η ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας έχει χρησιμοποιηθεί κατά κόρον στην προσπάθεια ανάδειξης του καταλληλότερου προγράμματος εμβολιασμού από τον RSV.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

3.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να αναδειχθεί η αναγκαιότητα για τη διεξαγωγή μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας στον ελλαδικό χώρο για τον εμβολιασμό κατά των λοιμώξεων του RSV, δεδομένου ότι βρίσκονται ήδη υπό ανάπτυξη διάφορα υποψήφια εμβόλια. Συγκεκριμένα, η εργασία διερευνά τις εξής υποθέσεις:

1. Ο Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) αποτελεί μία ευρέως διαδεδομένη ασθένεια και μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις ιδιαίτερα στην υγεία των νεογνών.
2. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού εμβολίου για τον ιό αυτό.
3. Ο εμβολιασμός των βρεφών έναντι του RSV μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτικός.
4. Είναι μεγάλη η ανάγκη συγκέντρωσης επιδημιολογικών στοιχείων στον ελλαδικό χώρο, με στόχο την εκπόνηση μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας.

3.2 Ερευνητική προσέγγιση

Για να γίνει καλύτερη κατανόηση των μελετών που χρησιμοποιούν τη μέθοδο της ανάλυσης κόστους – αποτελεσματικότητας, κρίθηκε σκόπιμο να γίνει παρουσίαση αντίστοιχων αναλύσεων από διάφορες χώρες. Αναφορικά με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε κατά την εκπόνηση αυτής της εργασίας, έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση σε σχετικά με το θέμα δημοσιευμένα επιστημονικά άρθρα.

Πιο συγκεκριμένα, έγινε αναζήτηση σε έγκυρες επιστημονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, NCBI), καθώς και στις δημοσιεύσεις παγκοσμίως αναγνωρισμένων και έγκυρων επιστημονικών περιοδικών (π.χ. European Journal of Pediatrics, Plos One, Vaccine).

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν: Respiratory Syncytial Virus, RSV infection, RSV vaccination, economic evaluation, cost-effectiveness analysis, bronchiolitis, infants, policy making, epidemiological studies, disease burden, prevalence, Greece, European countries.

Κατά την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν ακόμα ορισμένα κριτήρια όπως:

- η χρονική περίοδος δημοσίευσης των άρθρων: επιστημονικά άρθρα που δημοσιεύτηκαν σχετικά πρόσφατα, δηλαδή μετά το 2010,
- η γλώσσα: άρθρα δημοσιευμένα μόνο στην ελληνική και αγγλική γλώσσα,
- το είδος των μελετών: οικονομικές και ερευνητικές μελέτες,
- η χώρα/περιοχή όπου διεξάχθηκε η έρευνα: Ελλάδα και Ευρωπαϊκές χώρες.

Ο κύριος λόγος που επιλέχθηκαν οι Ευρωπαϊκές χώρες, πέρα από την εγγύτητα τους στην Ελλάδα και το θεωρητικά παρόμοιο επίπεδο διαβίωσης, δεν είναι άλλος από την εποχική κατανομή του ίδιου του ιού. Δηλαδή, όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενη ενότητα, οι εύκρατες ζώνες τείνουν να εμφανίζουν επιδημίες RSV κατά τα τέλη του φθινοπώρου, του χειμώνα ή/και της άνοιξης, ενώ τα τροπικά και αρκτικά κλίματα έχουν λιγότερο καλά καθορισμένες ετήσιες διακυμάνσεις της νόσου.

Ωστόσο, τα κριτήρια αναζήτησης, επομένως και τα αποτελέσματα της, διαφοροποιήθηκαν όσον αφορά στον ελλαδικό χώρο. Ελλείπει συγκεκριμένης μελέτης κόστους - αποτελεσματικότητας για τον εμβολιασμό κατά του RSV, κρίθηκε σκόπιμο να αναζητηθούν γενικότερα οι διάφορες μελέτες που έχουν γίνει για τον RSV, ανοίγοντας ταυτόχρονα και τον χρονικό ορίζοντα της αναζήτησης. Οι μελέτες που τελικά βρέθηκαν και παρουσιάζονται παρακάτω, εξέταζαν κυρίως την επιδημιολογία και την εποχική κατανομή του ιού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 Εισαγωγή

Η μέθοδος της ανάλυσης κόστους – αποτελεσματικότητας ως οικονομική αξιολόγηση αποδοτικών προγραμμάτων υγείας, είναι ευρέως διαδεδομένη και χρησιμοποιούμενη, με πάρα πολλές εφαρμογές.

Παράλληλα, το ενδιαφέρον για την εύρεση ενός αποτελεσματικού προφυλακτικού παράγοντα/εμβολίου για την αντιμετώπιση του RSV είναι ολοένα και μεγαλύτερο, με πολλούς νέους παράγοντες να βρίσκονται ήδη υπό ανάπτυξη και να έχουν μπει στη φάση των κλινικών δοκιμών. Επομένως, η ανάγκη για διενέργεια αντίστοιχων μελετών για τον RSV έχει διαφανεί και σε διάφορες χώρες έχουν ήδη γίνει αντίστοιχες μελέτες.

Για να γίνει καλύτερη κατανόηση των μελετών που χρησιμοποιούν τη μέθοδο της ανάλυσης κόστους – αποτελεσματικότητας, κρίθηκε σκόπιμο να γίνει μια ανασκόπηση και παρουσίαση αντίστοιχων αναλύσεων από διάφορες χώρες. Παρακάτω παρουσιάζονται οι 3 πιο πλήρεις και πρόσφατες αναλύσεις που βρέθηκαν από τη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, περιγράφονται αναλύσεις για την Αγγλία, την Τουρκία και την Ολλανδία. Ακόμα, γίνεται μια αναφορά στις έρευνες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα για την Ελλάδα σχετικά με τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό γενικότερα.

4.2 Η περίπτωση της Αγγλίας

Για να μελετήσουμε την περίπτωση της Αγγλίας (ή πιο σωστά του Ηνωμένου Βασιλείου) θα ανατρέξουμε στη μελέτη των Hodgson D et al., η οποία δημοσιεύτηκε το 2020 στο επιστημονικό περιοδικό MedRxiv.

Μέθοδοι

Όπως αναφέρεται στη μελέτη, για τη σύγκριση της επόμενης γενιάς των προφυλακτικών παραγόντων για τον RSV, ενσωματώθηκε ένα νέο μοντέλο μετάδοσης με μια οικονομική ανάλυση. Υπολογίστηκαν βασικές επιδημιολογικές παράμετροι με τη βαθμονόμηση του μοντέλου σε επτά χρόνια ιστορικών επιδημιολογικών δεδομένων

χρησιμοποιώντας μια Bayesian προσέγγιση. Προσδιορίστηκε η οικονομικά αποδοτική και προσιτή μέγιστη τιμή αγοράς για μια ολοκληρωμένη σειρά προγραμμάτων παρέμβασης.

Δομή μοντέλου RSV

Ο αριθμός των ατόμων διαμορφώθηκε σε έξι διαφορετικές επιδημιολογικές καταστάσεις (M, S, E, I, A και R). Όταν ένα ευαίσθητο άτομο (S) αποκτά λοίμωξη, μετακινούνται σε εκτεθειμένη αλλά όχι μολυσματική κατάσταση (E) για κατά μέσο όρο $1/\sigma$ ημέρες, μετά την οποία καθίστανται μολυσματικά είτε με συμπτωματική (I) είτε με ασυμπτωματική (A) λοίμωξη. Μετά από μια μολυσματική περίοδο $1/\gamma$ ημερών, τα άτομα μετακινούνται σε προστατευμένη κατάσταση (R) για περίοδο $1/\omega$ ημερών, μετά την οποία καθίστανται ευπαθή στην επαναμόλυνση (S). Έγινε η υπόθεση ότι μόνο τα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που έχουν πρόσφατα μολυνθεί με RSV και τα οποία, ως εκ τούτου, έχουν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων (και συνεπώς, στην κατάσταση R) προστατεύονται από τη μητέρα (M) για περίοδο $1/\xi$ μετά τη γέννηση, με τα υπόλοιπα βρέφη που γεννήθηκαν ευπαθή στη μόλυνση (S). Δοκιμάστηκε αυτή η υπόθεση στην εναλλακτική λύση όπου όλα τα μωρά γεννιούνται με προσωρινή μητρική ανοσία (π.χ. Kinyanjui TM et al., 2015), παρόμοια με προηγούμενα μοντέλα χρησιμοποιώντας το κριτήριο πληροφοριών απόκλισης (DIC). Έχουν στρωματοποιηθεί άτομα σε 25 ηλικιακές ομάδες (μηνιαία έως 11 μηνών, και στη συνέχεια 1, 2, 3, 4, 5–9, 10–14, 15–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75+ έτη) και επίσης εντοπίστηκε ο αριθμός των ατόμων που είχαν βιώσει μηδενικές, μία και δύο ή περισσότερες προηγούμενες λοιμώξεις (που υποδηλώνουν οι δείκτες 0, 1, 2, 3). Σύμφωνα με εμπειρικά δεδομένα, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι το ποσοστό των ατόμων που παρουσίασαν ασυμπτωματική λοίμωξη εξαρτάται από την ηλικία, όπως αναφέρουν οι Munywoki PK et al. (2015), ενώ η διάρκεια της λοίμωξης και η ευαισθησία στη μόλυνση εξαρτώνται από τον αριθμό των προηγούμενων λοιμώξεων από RSV, σύμφωνα με τους Henderson FW et al. (1979) και τους Okiro EA et al. (2010). Υπέθεσαν ακόμα ότι το ποσοστό επαφής μεταξύ δύο ηλικιακών ομάδων είναι ανάλογο με τον μέσο αριθμό των καθημερινών φυσικών και συνομιλητικών επαφών που πραγματοποιούνται μεταξύ αυτών των ηλικιακών ομάδων - παραμετροποιημένες χρησιμοποιώντας εμπειρικά δεδομένα από την Αγγλία και την Ουαλία, από τις έρευνες των Mossong J et al. (2008) και των van Hoek AJ et al. (2013).

Αποτυπώθηκε η έντονα εποχιακή δυναμική της RSV σε εύκρατα κλίματα πολλαπλασιάζοντας το ποσοστό μετάδοσης ανά επαφή με εποχιακό όρο.

Για να συλλάβουν την τρέχουσα επίδραση της χορήγησης του Palivizumab, εντόπισαν βρέφη πολύ υψηλού κινδύνου (VHR) ηλικίας μεταξύ 0-8 μηνών που είναι επιλέξιμα για χορήγηση Palivizumab κατά τη διάρκεια της περιόδου RSV, δηλαδή εκείνα που γεννήθηκαν πρόωρα με χρόνια πνευμονοπάθεια ή συγγενή καρδιακή νόσο κατά τους μήνες Οκτώβριο έως Φεβρουάριο, όπως αναφέρει ο Chapter GB (2015). Για αυτά τα βρέφη VHR, υποθέσαμε ότι το 90% λαμβάνει Palivizumab με 33,8% απόκτηση άμεσης προστασίας που διαρκεί για μέσο όρο $1/pal = 150$ ημέρες, μετά την οποία επιστρέφουν στο πρωτεύον ευαίσθητο διαμέρισμα (S_0), σύμφωνα με τους Anderson EJ et al. (2017).

Δομή μοντέλου παρέμβασης

Status quo: Έγινε η υπόθεση ότι το Palivizumab χορηγείται επί του παρόντος στο 90% των βρεφών VHR κατά τη γέννηση μεταξύ Οκτωβρίου και Φεβρουαρίου συμπεριλαμβανομένου (PAL-VHR-S). Συγκρίθηκε αυτό το status quo με τις ακόλουθες τρεις εναλλακτικές στρατηγικές παρέμβασης.

1. *Μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης:* Εντοπίστηκε ο αριθμός των βρεφών που προστατεύονται από μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης, VM, τα οποία παραμένουν προστατευμένα μετά τη γέννηση για ένα μέσο όρο $1/mab = 250$ ημέρες μετά την οποία επιστρέφουν στο S_0 . Ωστόσο, οι ερευνητές χαλάρωσαν αυτή την υπόθεση σε μια ανάλυση αβεβαιότητας. Αξιολόγησαν τρία εποχιακά προγράμματα που χορηγούν μία μόνο δόση μονοκλωνικών αντισωμάτων μακράς δράσης κατά τη γέννηση i) σε εκείνους που είναι επί του παρόντος επιλέξιμοι για Palivizumab (MAB-VHR-S), ii) τόσο σε βρέφη VHR όσο και σε βρέφη που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο (HR) να αναπτύξουν επιπλοκές λόγω αναπνευστικής νόσου (MAB-HR-S), iii) σε όλα τα βρέφη ανεξαρτήτως κινδύνου (MAB-ALL-S). Αξιολόγησαν δύο επιπλέον εποχιακά προγράμματα που επεκτείνουν τη χορήγηση (iv) σε όλα τα βρέφη υψηλού κινδύνου (HR) κάτω των έξι μηνών (MAB-HR-S+) και v) σε όλα τα βρέφη κάτω των έξι μηνών (MAB-ALL-S+) μόνο για τον Οκτώβριο, σύμφωνα με τους Mazur NI et al. (2018). Τέλος, υπέθεσαν ότι τα προγράμματα αυτά θα αντικαταστήσουν το υφιστάμενο πρόγραμμα Palivizumab, ότι όλοι επιτυγχάνουν την ίδια κάλυψη με το Palivizumab και ότι η αποτελεσματικότητα ανά δόση είναι 70,1% (95%

Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) 52,3–81,0%), όπως αναφέρεται από τους Domachowske JB et al. (2018).

2. *Εμβολιασμός παιδικής ηλικίας/ηλικιωμένων*: Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι μία μόνο δόση εμβολίου παρείχε την ίδια προστασία με εκείνη μιας φυσικής λοίμωξης, έτσι ώστε το 83,0% (95% CI 75,0–88,0%) των εμβολιασμένων ατόμων της προηγούμενης ομάδας λοίμωξης που είναι ευπαθή (Si) μετακινούνται στην αντίστοιχη ανακτημένη ομάδα (Ri) μετά από καθυστέρηση που αντικατοπτρίζει τη συσσώρευση ανοσίας αντισωμάτων, σύμφωνα με τους Baguelin M et al. (2011). Εξετάστηκαν δύο προγράμματα εμβολιασμού που απευθύνονται σε βρέφη ηλικίας 2 μηνών, ένα χορηγούμενο εποχιακά (VAC-INF-S) και ένα καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (VAC-INF-A), και οι δύο επιτυγχάνοντας κάλυψη 90%, σύμφωνα με την κάλυψη εμβολιασμού της πρώτης σειράς DTaP/IPV/Hib/HepB/PCV/Rota στην Αγγλία. Εξετάστηκαν επίσης δύο προγράμματα εποχιακού εμβολιασμού που απευθύνονται σε ηλικιωμένους: ένα για τα άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω (VAC-75-S) και ένα για άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω (VAC-65-S), και τα δύο επιτυγχάνουν κάλυψη 70%, σύμφωνα με την εμβολιαστική κάλυψη για το πρόγραμμα εμβολίων κατά της γρίπης των ηλικιωμένων, σύμφωνα με δεδομένα που ελήφθησαν από τον οργανισμό Public Health England (PHE) για το 2018 και το 2019. Τέλος, εξετάστηκαν τρία εποχιακά προγράμματα που απευθύνονται σε παιδιά προσχολικής ηλικίας 2-4 ετών (VAC-2-4-S), παιδιά σχολικής ηλικίας 5-9 ετών (VAC-5-9-S), και παιδιά σχολικής ηλικίας 5-14 ετών (VAC-5-14-S), τα οποία επιτυγχάνουν κάλυψη 45% και 60% αντίστοιχα, σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμού για τη γρίπη στην Αγγλία. Υπέθεσαν ότι όλα αυτά τα προγράμματα εμβολίων θα χορηγούνταν επιπλέον του υφιστάμενου προγράμματος Palivizumab στο Ηνωμένο Βασίλειο.
3. *Μητρικός εμβολιασμός*: Για την αξιολόγηση της άμεσης επίδρασης στα βρέφη του εμβολιασμού των εγκύων γυναικών, χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα της δοκιμής σταδίου III του μητρικού εμβολίου της Novavax το 2019, που διαπίστωσε ότι το 41,4% (95% CI 4.1- 64.2) των βρεφών που γεννήθηκαν από αυτές τις μητέρες προστατεύονται από τη μόλυνση για τους πρώτους 3 μήνες της ζωής. Σύμφωνα με τη δοκιμή αυτή, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι έγκυες γυναίκες εμβολιάζονται σε οποιοδήποτε σημείο μεταξύ 28 και 32 εβδομάδων κύησης.

Για να αξιολογήσουν τις έμμεσες επιπτώσεις του μητρικού εμβολιασμού διατηρώντας παράλληλα την υπολογιστική ικανότητα και τον επιδημιολογικό ρεαλισμό, χρησιμοποίησαν μια μέθοδο που είχε ήδη δημοσιευθεί για την αξιολόγηση των επιπτώσεων του γονικού εμβολιασμού από τους Atkins KE et al. (2016). Εν συντομία, η μέθοδος αυτή παρακολουθεί τον αριθμό των μητέρων βρεφών ηλικίας κάτω του ενός έτους και τον αριθμό αυτών των γυναικών που συμμετέχουν σε ένα πρόγραμμα εμβολιασμού της μητέρας. Το ποσοστό επαφής μεταξύ των μητέρων και των παιδιών τους διαμορφώνεται ρητά χρησιμοποιώντας τον αριθμό των οικιακών και μη οικιακών επαφών. Κατά συνέπεια, η δύναμη μόλυνσης μεταξύ των μητέρων και των βρεφών τους διαμορφώνεται ώστε να αντικατοπτρίζει την κατάσταση εμβολιασμού της μητέρας. Έγινε η υπόθεση ότι οι εμβολιασμένες μητέρες προστατεύονται οι ίδιες προσωρινά από τη μόλυνση σύμφωνα με την προστασία που παρέχεται από τις υποθέσεις εμβολιασμού παιδικής ηλικίας/ηλικιωμένων παραπάνω. Οι ερευνητές εξέτασαν δύο προγράμματα μητρικού εμβολιασμού, τα οποία χορηγούνται σε συνδυασμό με το υφιστάμενο πρόγραμμα Palivizumab: ένα εποχιακό πρόγραμμα (MAT-S) και ένα χορηγούμενο καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (MAT-A) με κάλυψη 60% όπως παρατηρήθηκε για τον εμβολιασμό πριν τον τοκετό Tdap στην Αγγλία.

Βελτιστοποίηση εποχιακής χορήγησης: Για να καταστεί δυνατή η αμερόληπτη σύγκριση των εποχιακών προγραμμάτων, το πλαίσιο των ερευνητών υποθέτει ότι τα προγράμματα δίνονται συνεχώς για πέντε μήνες. Για τα προγράμματα που χορηγούν palivizumab και μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης, υπέθεσαν ότι η χορήγηση εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της συνιστώμενης από το Palivizumab χρονικής περιόδου από τον Οκτώβριο έως τον Φεβρουάριο. Για να καθοριστεί η περίοδο διοίκησης για τα υπόλοιπα προγράμματα παρέμβασης, επέλεξαν την πεντάμηνη περίοδο που είχε ως αποτέλεσμα το μεγαλύτερο κέρδος QALY σε σχέση με το status quo.

Οικονομικό μοντέλο

Κλινικά αποτελέσματα: Για κάθε στρατηγική παρέμβασης, το οικονομικό μοντέλο εκτίμησε τον αριθμό των περιπτώσεων που αποφεύχθηκαν για πέντε διαφορετικά κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την RSV: συμπτωματική λοίμωξη, επισκέψεις σε γιατρό, εισαγωγές σε νοσοκομεία, ημέρες νοσηλείας και θανάτους. Ο αριθμός των

συμπτωματικών περιπτώσεων που αποφεύχθηκαν εκτιμάται απευθείας από το μοντέλο μετάδοσης. Για να εκτιμηθεί ο αριθμός των περιπτώσεων που αποφεύχθηκαν για τα υπόλοιπα τέσσερα αποτελέσματα, υπολόγισαν πρώτα την πιθανότητα ανά μόλυνση ότι ένα άτομο βιώνει κάθε κλινικό αποτέλεσμα διαιρώντας τα αναφερόμενα ετήσια ποσοστά επίπτωσης για κάθε αποτέλεσμα που ελήφθησαν από προηγούμενες μελέτες επιβάρυνσης στην Αγγλία, όπως για παράδειγμα των Cromer D et al. (2017), Fleming DM et al. (2015), Taylor S et al. (2016), Reeves R et al. (2017), Reeves RM et al. (2019), Hardelid P et al. (2019), Widmer K et al. (2012), με την ετήσια επίπτωση της RSV που εκτιμάται σε μοντέλο μετάδοσης στο πλαίσιο του status quo. Στη συνέχεια, για να υπολογίσουν τον αριθμό των περιπτώσεων που αποφεύχθηκαν για κάθε αποτέλεσμα στο πλαίσιο κάθε στρατηγικής παρέμβασης, πολλαπλασίασαν τον εκτιμώμενο αριθμό περιπτώσεων RSV που αποφεύχθηκαν από το μοντέλο παρέμβασης με την πιθανότητα ανά μόλυνση κάθε αποτελέσματος.

Απώλεια ποιότητας ζωής: Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις απώλειας του έτους ζωής που είχε ήδη εκτιμηθεί ως προς την ποιότητα (QALY) ανά επεισόδιο RSV για την Αγγλία, υποθέτουμε ότι κάθε επίσκεψη σε γιατρό ή νοσηλεία είχε ως αποτέλεσμα μια απώλεια QALY, ενώ άλλες συμπτωματικές λοιμώξεις που αναζητούν μη υγειονομική περίθαλψη είχαν επίσης ως αποτέλεσμα απώλεια QALY. Η απώλεια QALY λόγω θανάτου ήταν ανάλογη με τον υπόλοιπο αριθμό των αναμενόμενων υγιών ετών ζωής που απομένουν στο άτομο.

Κόστος: Το κόστος υπολογίστηκε το 2018 σε λίρα Αγγλίας (GBP), από την άποψη του NHS. Το κόστος ανά επίσκεψη σε γιατρό υπολογίστηκε με την παραδοχή ενός μέσου χρόνου επίσκεψης 9 λεπτά με κόστος £4,00 το λεπτό (£36.00), όπως αναφέρεται από τους Hobbs FDR et al. (2016) και τους Curtis LA et al. (2018). Το κόστος ανά ημέρα νοσηλείας για παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το μη εκλεκτικό κόστος για την παιδιατρική βρογχίτιδα - η κύρια αιτία των νοσηλειών που σχετίζονται με RSV, σύμφωνα με τους Murray J et al. (2014). Το κόστος ανά νοσοκομειακή ημέρα για παιδιά πέντε ετών και άνω καθορίστηκε χρησιμοποιώντας το μη-προαιρετικό κόστος για απροσδιόριστη Οξεία Λοίμωξη του Κατώτερου Αναπνευστικού, σύμφωνα με τους Murray J et al. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι τα εμβόλια της μητέρας, του βρέφους και των ηλικιωμένων χρειάζονται 15 λεπτά για να χορηγηθούν σε κλινική με κόστος £9 ανά θεραπεία (υποθέτοντας μία δόση ανά θεραπεία). Ομοίως,

υπέθεσαν ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης και το Palivizumab, χρειάζονται 15 λεπτά για να χορηγηθούν στο νοσοκομείο από μια νοσοκόμα με κόστος £11.50 ανά θεραπεία για τα μακράς δράσης μονοκλωνικά αντισώματα και £57.50 ανά θεραπεία (5 δόσεις) για Palivizumab. Μια θεραπεία Palivizumab κοστίζει £4035 (5 δόσεις από £807 κάθε μία).

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας: Οι ερευνητές πραγματοποίησαν τρεις ξεχωριστές αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας. Πρώτον, υπολόγισαν τον οριακό λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) της αντικατάστασης του Palivizumab με οποιοδήποτε από τα μονοκλωνικά προγράμματα μακράς δράσης (MAB-VHR-S, MAB-HR-S, MAB-HR-S+, MAB-ALL-S και MAB-ALL-S+). Δεύτερον, υπολόγισαν τους ICERs της συμπλήρωσης του προγράμματος Palivizumab με προγράμματα εμβολίων παιδικής ηλικίας ή ηλικιωμένων (VAC-INF-S, VAC-INF-A, VAC-2-4-S, VAC-5-9-S, VAC-5-14-S, VAC-75-S, VAC-65-S). Τρίτον, υπολόγισαν τον ICER της συμπλήρωσης του προγράμματος Palivizumab με τα προγράμματα για το μητρικό εμβόλιο (MAT-S, MAT-A). Για καθεμία από αυτές τις τρεις οικονομικά αποδοτικές αναλύσεις, χρησιμοποιώντας μόνο τα μη κυριαρχούμενα προγράμματα, υπολόγισαν τη μέγιστη τιμή ανά θεραπεία που θα καθιστούσε κάθε στρατηγική οικονομικά αποδοτική, υποθέτοντας ένα όριο κόστους-αποτελεσματικότητας ύψους £20.000/QALY. Όλα τα έξοδα και τα αποτελέσματα προεξοφλήθηκαν με ρυθμό 3,5% σε χρονικό ορίζοντα 10 ετών, σύμφωνα με το NICE το 2013. Για κάθε στρατηγική παρέμβασης, οι ερευνητές υπολόγισαν τα διαστήματα αξιοπιστίας χρησιμοποιώντας 1.000 δείγματα Monte Carlo. Για κάθε δείγμα Monte Carlo, υπολόγισαν πρώτα τον αριθμό των περιπτώσεων RSV που αποφεύχθηκαν κατά τη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα ανά αποτέλεσμα για μια στρατηγική παρέμβασης με δειγματοληψία από την κοινή οπίσθια κατανομή και τη λειτουργία του μοντέλου παρέμβασης για 10 χρόνια. Στη συνέχεια, με δειγματοληψία από την πιθανότητα ανά μόλυνση κάθε αποτελέσματος που συμβαίνουν, μετέτρεψαν τον αριθμό των περιπτώσεων RSV που αποφεύχθηκαν στον αριθμό των αποτελεσμάτων που αποφεύχθηκαν. Τέλος, συνδύασαν τις τιμές του δείγματος από τις διανομές κόστους με τον αριθμό κάθε κλινικού αποτελέσματος που αποφεύχθηκε για τον υπολογισμό της κατανομής της μέγιστης τιμής ανά προφυλακτική δόση.

Προσιτότητα: Μια στρατηγική παρέμβασης θεωρείται προσιτή εάν κοστίζει λιγότερο από 20 εκατομμύρια λίρες ετησίως κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ετών εφαρμογής

σύμφωνα με το Association of British HealthTech Industries (ABHI) το 2017. Χρησιμοποιώντας αυτόν τον ορισμό, υπολόγισαν την προσιτή τιμή αγοράς ανά θεραπεία για κάθε μη κατατεθειμένο πρόγραμμα, αφαιρώντας το συνολικό, μη προεξοφλημένο κόστος διαχείρισης της στρατηγικής παρέμβασης για τα τρία πρώτα έτη από 60 εκατομμύρια λίρες (3 έτη σε 20 εκατομμύρια λίρες το καθένα) και διαιρώντας με τον συνολικό αριθμό των μαθημάτων που δόθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Αποτελέσματα

Το μοντέλο μετάδοσης μας δείχνει ότι η μητρική προστασία των βρεφών είναι εποχιακή, με το 2-14% των βρεφών να γεννιούνται με προστασία από τον RSV. Η οικονομική μας ανάλυση διαπίστωσε ότι για να αντικατασταθεί οικονομικά-αποδοτικά και προσιτά το τρέχον μονοκλωνικό πρόγραμμα αντισωμάτων Palivizumab με μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης, η τιμή αγοράς ανά δόση θα πρέπει να είναι μικρότερη από περίπου £4.350, αλλά να μειωθεί σε £200 για τα εμβολιασμένα βρέφη αυξημένου κινδύνου ή £90 για όλα τα βρέφη. Ένα εποχιακό μητρικό εμβόλιο θα πρέπει να τιμολογείται λιγότερο από £85 για να είναι οικονομικά αποδοτικό και προσιτό. Ενώ ο εμβολιασμός των παιδιών προσχολικής και σχολικής ηλικίας είναι πιθανό να μην είναι οικονομικά αποδοτικός σε σχέση με τα προγράμματα εμβολιασμού των ηλικιωμένων, ο εμβολιασμός των ηλικιωμένων δεν είναι πιθανό να είναι οικονομικά προσιτός. Αντιστρόφως, ο εμβολιασμός των βρεφών σε 2 μήνες εποχιακά θα ήταν οικονομικά αποδοτικός και προσιτός εάν διατιμάται λιγότερο από £80.

Αντίκτυπο των στρατηγικών παρέμβασης

1. *Μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης:* Τα εποχιακά προγράμματα που απευθύνονται σε βρέφη VHR ή βρέφη VHR και HR (MAB-VHR-S και MAB-HR-S, αντίστοιχα) είναι τα πιο αποτελεσματικά στην πρόληψη των νοσηλειών του RSV, εμποδίζοντας 51 (95% CI 43–55) και 36 (95% CI 30–39) νοσοκομειακές περιπτώσεις ανά 1.000 χορηγούμενες δόσεις. Αυτά τα προγράμματα παρέμβασης δεν είναι αποτελεσματικά για την αύξηση της μέσης ηλικίας της πρωτογενούς λοίμωξης.
2. *Εμβολιασμός παιδικής ηλικίας/ηλικιωμένων:* Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι για να

μεγιστοποιηθεί το όφελος για την υγεία των προγραμμάτων εποχιακού εμβολιασμού, η βέλτιστη περίοδος χορήγησης είναι μεταξύ Νοεμβρίου και Μαρτίου για τα προγράμματα ηλικιωμένων, Οκτώβριος έως Φεβρουάριος για τα προγράμματα VAC-2-4-S και VAC-5-9-S, και Αύγουστος έως Δεκέμβριος για το πρόγραμμα VAC-5-14-S. Ο εμβολιασμός ατόμων 65 ετών και άνω είναι το πιο αποτελεσματικό πρόγραμμα για την πρόληψη του συνολικού αριθμού των επισκέψεων σε γιατρούς, νοσοκομεία, ημέρες νοσηλείας και θανάτους (23%, 25%, 26% και 49% μειώσεις αντίστοιχα). Ωστόσο, το μεγάλο μέγεθος της ομάδας στόχου σημαίνει ότι το πρόγραμμα αυτό είναι αναποτελεσματικό, αποτρέποντας 19,03, 1,63, 4,34 και 0,25 περιπτώσεις επισκέψεων σε γιατρούς, νοσοκομεία, ημέρες νοσηλείας και θανάτους αντίστοιχα ανά 1.000 δόσεις εμβολίων. Το πιο αποτελεσματικό πρόγραμμα σχολικής ηλικίας είναι το πρόγραμμα ηλικίας 5-14 ετών, το οποίο αποτρέπει το 4,5% (95% CrI 3,9–5,4) των νοσηλευόμενων κρουσμάτων. Τα προγράμματα σχολικής ηλικίας παρέχουν σημαντική προστασία, με το 91,5% του προγράμματος ηλικίας 5-9 ετών και το 94,9% του προγράμματος ηλικίας 5-14 ετών για περιστατικά που έχουν αποφευχθεί λόγω έμμεσης προστασίας.

3. *Μητρικός εμβολιασμός:* Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, για να μεγιστοποιηθεί το όφελος για την υγεία ενός εποχιακού μητρικού προγράμματος τρίτου τριμήνου, η βέλτιστη περίοδος χορήγησης είναι από τον Αύγουστο έως τον Δεκέμβριο. Ένα τέτοιο πρόγραμμα αποτρέπει 8,5 (95% CrI 7,4–10,3) νοσηλευόμενα κρούσματα ανά 1.000 χορηγούμενες δόσεις εμβολίου, με το 22-30% των νοσηλευόμενων περιπτώσεων που αποτρέπονται σε βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους που οφείλονται στην έμμεση προστασία από εμβολιασμένες μητέρες. Αν και το εποχιακό μητρικό πρόγραμμα είναι πιο αποτελεσματικό από το αντίστοιχο καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην πρόληψη νοσηλευόμενων περιπτώσεων από οποιοδήποτε από τα προγράμματα μονοκλωνικών αντισωμάτων μακράς δράσης.

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας των στρατηγικών παρέμβασης

1. *Μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης:* Η μέγιστη τιμή αγοράς ανά θεραπεία για το πρόγραμμα μονοκλωνικών αντισωμάτων μακράς δράσης που πρέπει να

είναι οικονομικά αποδοτική όταν χορηγείται εποχιακά μόνο στα βρέφη VHR είναι £4,342.97 (95% CrI £4,126.31–4.462.25). Για να παραμείνει αυτό το εποχιακό πρόγραμμα οικονομικά αποδοτικό μετά την επέκταση σε νεογνά HR (MAT-HR-S), και στη συνέχεια σε όλα τα βρέφη HR λιγότερο από 6 μήνες κατά την έναρξη της σεζόν (MAT-HR-S+), απαιτεί σημαντικά χαμηλότερες μέγιστες τιμές αγοράς ανά δόση £201.15 (95% CrI £149.61–243.42) και £87.03 (95% CrI £64.80–116.99) αντίστοιχα. Εάν η διάρκεια της προστασίας κυμαίνεται μεταξύ 150 και 365 ημερών, η μέγιστη τιμή αγοράς για το πρόγραμμα MAT-HR-S θα κυμαίνεται επίσης μεταξύ £185,79-215,02, αντίστοιχα.

2. *Μητρικός εμβολιασμός*: Το πρόγραμμα εμβολιασμού κατά τη διάρκεια του έτους για τη μητέρα κυριαρχήθηκε από την εποχιακή στρατηγική. Η μέγιστη τιμή αγοράς ανά θεραπεία για τον εποχιακό μητρικό εμβολιασμό ώστε να είναι οικονομικά αποδοτικός είναι £85.27 (95% CrI £77.79–93.80).
3. *Εμβολιασμός παιδικής ηλικίας/ηλικιωμένων*: Το πρόγραμμα εμβολίων καθ' όλη τη διάρκεια του έτους που απευθύνεται σε βρέφη ηλικίας 2 μηνών κυριαρχείται από το εποχιακό του αντίστοιχο, ενώ το πρόγραμμα των 65 ετών και άνω κυριαρχείται από το πρόγραμμα των 75 ετών και άνω. Επιπλέον, τα προγράμματα προσχολικής και σχολικής ηλικίας υπόκεινται σε εκτεταμένη κυριαρχία κατά τα 75 έτη και άνω του προγράμματος. Για το πρόγραμμα εποχικών εμβολίων που απευθύνεται σε βρέφη ηλικίας 2 μηνών, η μέγιστη τιμή αγοράς ανά θεραπεία για να παραμείνει οικονομικά αποδοτική είναι £94.76 (95% CrI 89.09–99.24). Η στόχευση ατόμων ηλικίας 75 ετών και άνω απαιτεί χαμηλότερη τιμή αγοράς ανά θεραπεία 20,71 £ (95% CrI 10,32 – 34,64).

Συμπεράσματα

Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε μια μαθηματική προσέγγιση μοντελοποίησης βαθμονομημένη σε επτά χρόνια δεδομένων επίπτωσης RSV για την αξιολόγηση της επιδημιολογίας και της επιτήρησης RSV σε μια ανεπτυγμένη χώρα. Ενσωματώνοντας αυτό το μοντέλο σε ένα πλαίσιο σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας, αξιολογήθηκαν οι πιθανές μέγιστες τιμές δόσης της νέας γενιάς των προληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων RSV για να τα καταστήσουμε οικονομικά αποδοτικά και οικονομικά προσιτά

στην Αγγλία. Η επιδημιολογική ανάλυση διαπίστωσε ότι η μητρική προστασία για τα βρέφη είναι πιθανόν εποχιακή, με τα περισσότερα μωρά με προστασία από RSV να γεννήθηκαν προς το τέλος της περιόδου RSV το Μάρτιο. Η οικονομική ανάλυση διαπίστωσε ότι η αντικατάσταση του υπάρχοντος εποχικά χορηγούμενου προγράμματος Palivizumab με μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης θα ήταν οικονομικά αποδοτική και προσιτή με μέγιστη τιμή θεραπείας £4403 (95% CrI 4338–4511). Η επέκταση του προγράμματος σε βρέφη με αυξημένο κίνδυνο ή σε όλα τα βρέφη θα παραμείνει οικονομικά αποδοτική και προσιτή σε περίπου £200 και £90, αντίστοιχα. Ένα εποχιακό πρόγραμμα μητρικού εμβολιασμού θα ήταν οικονομικά αποδοτικό και προσιτό με μέγιστη τιμή αγοράς ανά θεραπεία £85 (95% CrI 79–91).

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποιεί ένα δυναμικό μοντέλο μετάδοσης για να αξιολογήσει τον τρόπο με τον οποίο το Palivizumab, τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα μητρικά εμβόλια επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης των αποτελεσμάτων υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζονται με την RSV σε ένα ενιαίο πλαίσιο. Κατά συνέπεια, το μοντέλο αυτό παρέχει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση του αντίκτυπου όλων των επί του παρόντος προτεινόμενων προγραμμάτων RSV. Η μελέτη αυτή είναι επίσης η πρώτη που συνδέει άμεσα τον αντίκτυπο των δυνητικών προγραμμάτων από ένα δυναμικό μοντέλο μετάδοσης με μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) σύμφωνα με την περίπτωση αναφοράς του NICE - την προσέγγιση του χρυσού προτύπου για την CEA στην Αγγλία και την Ουαλία, και η πρώτη που χρησιμοποιεί εκτιμήσεις QALY με βάση το EQ-5D για την RSV. Η CEA αντιπροσωπεύει τόσο τις άμεσες όσο και τις έμμεσες επιπτώσεις των στρατηγικών παρέμβασης. Η προσέγγιση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία κατά τη σύγκριση των οφελών για την υγεία του εμβολιασμού των παιδιών σχολικής ηλικίας μέσω των οποίων όλες οι μειώσεις των νοσηλείων πραγματοποιούνται μέσω της έμμεσης προστασίας άλλων ομάδων υψηλού κινδύνου, με εκείνες της παροχής άμεσης προστασίας στα νεογνά, όπου όλα τα κρούσματα που αποφεύχθηκαν ήταν στα ίδια τα νεογνά.

Το μοντέλο είναι το πρώτο που δοκιμάζει την υπόθεση ότι η μητρική προστασία στα νεογνά είναι εποχιακή, σε αντίθεση με την υπόθεση ρουτίνας σε μοντέλα στα οποία όλα τα μωρά γεννιούνται με προστασία από την RSV. Οι ερευνητές βρήκαν στοιχεία για την εναλλακτική τους υπόθεση. Αυτή η εποχιακή αλλαγή στον αριθμό των προστατευόμενων νεογέννητων θα μπορούσε να δώσει μια εξήγηση για προηγούμενα ευρήματα ότι τα ποσοστά νοσηλείας αυξάνονται για τα βρέφη που γεννήθηκαν στην αρχή της περιόδου RSV, όταν το μοντέλο μας προβλέπει το χαμηλότερο κλάσμα των βρεφών που

προστατεύονται από τη μητέρα και των βρεφών που γεννήθηκαν στο τέλος της περιόδου RSV, όταν η μητρική προστασία είναι η υψηλότερη, εμφανίζουν τον χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας που σχετίζεται με το RSV, σύμφωνα με τους Reeves RM et al. (2016). Επιδημιολογικά στοιχεία για εποχιακές μεταβολές στη μητρική προστασία έχουν επίσης παρασχεθεί σε μελέτες που εξετάζουν εποχιακές μεταβολές στο επίπεδο αντισωμάτων που αφορά ειδικά την RSV από την πυκνότητα του ομφάλιου λώρου κατά τη γέννηση, σύμφωνα με τους Stensballe LG et al. (2009). Καθώς η πυκνότητα του ομφάλιου λώρου επηρεάζει το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων κατά το πρώτο έτος της ζωής σύμφωνα με τους Ochoa R et al. (2009), εποχιακές μεταβολές θα μπορούσαν να υποδηλώνουν χρονική ευπάθεια στον πληθυσμό των βρεφών.

Το μητρικό εμβόλιο σε αυτό το μοντέλο βασίζεται στη σύνθεση RSV F-νανοσωματιδίων του Novavax. Πρόσφατα αποτελέσματα της δοκιμής σταδίου III για αυτό το προϊόν απέτυχαν να καλύψουν το κύριο τελικό σημείο της αποτελεσματικότητας 40% κατά των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος RSV (LRTI) κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών της ζωής σε όλες τις περιοχές της δοκιμής. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με την περιοχή και την ηλικία κύησης κατά τη χορήγηση. Περιφερειακή διακύμανση της αποτελεσματικότητας είδε τη Νότια Αφρική με πολλά υποσχόμενες εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας του 57% (95% CI 33%–73%) κατά της RSV LRTI, ενώ η ιστοσελίδα των ΗΠΑ δεν είδε καμία ένδειξη αποτελεσματικότητας. Αν και σε αυτή την ανάλυση, υποθέτουμε ότι η αποτελεσματικότητα του μητρικού εμβολίου είναι όπως εκτιμάται σε όλες τις τοποθεσίες, αναγνωρίζουμε ότι θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα όταν τα αποτελέσματα αυτά προβάλλονται στο Ηνωμένο Βασίλειο, το οποίο βιώνει εποχιακή RSV παρόμοια με την τοποθεσία της δοκιμής των ΗΠΑ. Η αποτελεσματικότητα διαπιστώθηκε επίσης ότι ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά τη χορήγηση, με τον εμβολιασμό στην αρχή του τρίτου τριμήνου (28-32 εβδομάδες) να παρουσιάζει αποτελεσματικότητα 54% (95% CI 23%–72%) κατά της νοσηλείας που σχετίζεται με το RSV και της εμφάνισης ανώτερης μεταφοράς αντισωμάτων σε σύγκριση με τη χορήγηση αργότερα κατά το τρίτο τρίμηνο (αποτελεσματικότητα 26% (95% CI -23–56)). Στη μελέτη μας έχουμε επιλέξει την αποτελεσματικότητα που δίνεται σε 28-32 εβδομάδες κύησης, όπως το σύστημα παροχής υγειονομικής περίθαλψης στην Αγγλία είναι τέτοια ώστε συγκεκριμένες περιόδους πρόσληψης είναι εφικτές σε κλινικές GP, εάν τα άτομα ειδοποιούνται κατά τη σχετική χρονική στιγμή. Ωστόσο, η απορρόφηση κατά τη διάρκεια αυτού του συγκεκριμένου παραθύρου μπορεί να είναι λιγότερο εφικτή σε χώρες με

διαφορετική πολιτική υγειονομικής περίθαλψης και, συνεπώς, μπορούν να παρατηρηθούν χαμηλότερα ποσοστά κάλυψης από αυτά που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη μελέτη.

Αν και τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης δείχνουν ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης και τα μητρικά προγράμματα είναι οικονομικά αποδοτικά, η εφαρμογή αυτών των προγραμμάτων θα παρουσιάσει κλινικές και υλικοτεχνικές προκλήσεις τις οποίες δεν έχει εξετάσει η ανάλυση αυτή. Για παράδειγμα, υποθέτουμε την ίδια τιμή χορήγησης ανά δόση για όλα τα προγράμματα μονοκλωνικών αντισωμάτων. Ωστόσο, η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων σε βρέφη μικρότερα των 6 μηνών, και όχι μόνο στα νεογνά, θα είναι πιθανότατα πιο ακριβή και θα επιτύχει χαμηλότερα ποσοστά πρόσληψης, ενώ όλα τα άλλα ίσα, καθώς θα πρέπει να κάνουν ένα ξεχωριστό ραντεβού σε ένα γιατρό ή νοσοκομειακό περιβάλλον για τη χορήγηση της δόσης. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματά μας μπορεί να υπερεκτιμούν τον αντίκτυπο και το λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας αυτών των προγραμμάτων. Περαιτέρω κατά την εκτίμηση του κινδύνου ανά μόλυνση για αποτελέσματα που σχετίζονται με την RSV, δεν υπήρχαν εκτιμήσεις για το θάνατο που να αφορούν τον κίνδυνο κλινικής και για τις επισκέψεις γιατρών που είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία, πράγμα που σημαίνει ότι η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των αποτελεσμάτων μπορεί να υποτιμηθεί σε βρέφη VHR ή HR, γεγονός που συνεπάγεται κόστος και το βάρος του QALY ορισμένων από τις στρατηγικές παρέμβασης μπορεί να είναι συντηρητικό. Περαιτέρω μελέτες που βοηθούν στην εκτίμηση του βάρους συγκεκριμένων αποτελεσμάτων στην Αγγλία θα συμβάλουν στη μείωση της αβεβαιότητας και στην αύξηση της ακρίβειας των προβλέψεων του μοντέλου.

Σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε μια Bayesian προσέγγιση για να συνθέσουν τις υπάρχουσες επιδημιολογικές και κλινικές πληροφορίες για να εκτιμήσουμε την αβεβαιότητα στις πρότυπες παραμέτρους και να ενσωματώσουμε την αβεβαιότητα που προκύπτει από αυτές τις εκτιμήσεις παραμέτρων για να βοηθήσουμε να ενημερωθούν οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων σχετικά με την εφαρμογή των νέων στρατηγικών παρέμβασης RSV. Η ανάλυσή μας διαπιστώνει ότι, ανεξάρτητα από τη στρατηγική παρέμβασης, η εποχιακή διαχείριση ενός προγράμματος είναι πάντα βέλτιστη. Επιπλέον, βρήκαμε λίγα στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι στρατηγικές που απευθύνονται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και σε εκείνες που απευθύνονται στους ηλικιωμένους θα ήταν οικονομικά αποδοτικές ή προσιτές, αντίστοιχα. Αντίθετα, τα μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης και τα μητρικά εμβόλια μπορεί να είναι μια οικονομικά

αποδοτική αντικατάσταση ή προσθήκη στο υπάρχον πρόγραμμα Palivizumab, αντίστοιχα. Ωστόσο, το πεδίο εφαρμογής του προγράμματος παρέμβασης θα εξαρτηθεί από την τιμή αγοράς κατά τη στιγμή της διάθεσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

4.3 Η περίπτωση της Τουρκίας

Για να μελετήσουμε την περίπτωση της Τουρκίας θα ανατρέξουμε στη μελέτη των Rouwels KB et al., η οποία δημοσιεύτηκε το 2016 στο επιστημονικό περιοδικό Plos One.

Μέθοδοι

Ένα στατικό μοντέλο Markov πολλαπλών κοόρτων με κύκλους ενός μήνα χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των εμβολιασμένων κοόρτων έναντι των μη εμβολιασμένων κοόρτων. Η τουρκική ομάδα γέννησης του 2014 διαιρέθηκε με δώδεκα για να κατασκευάσει δώδεκα μηνιαίες κοορτές γέννησης ίσου μεγέθους (111.459 νεογέννητα). Η συμβολή του μοντέλου βασίστηκε σε κλινικά δεδομένα από μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη από την Προύσα της Τουρκίας, σε συνδυασμό με στοιχεία από την (δια)εθνική βιβλιογραφία και διαθέσιμα στο κοινό στοιχεία από την Τουρκική Στατιστική Υπηρεσία (TUIK). Ο οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (ICERs) εκφράστηκε σε τουρκική λίρα (TL) ανά έτος ζωής προσαρμοσμένης στην ποιότητα (QALY).

Δομή μοντέλου RSV

Αυτή η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας βασίζεται σε μια πολυκεντρική μελέτη προοπτικών της Bursa των Hacimustafaoglu M, Celebi S, et al. (2013), σε συνδυασμό με στοιχεία από την (δια)εθνική βιβλιογραφία και δημοσίως διαθέσιμα στοιχεία από την Τουρκική Στατιστική Υπηρεσία.

Εν συντομία, η μελέτη αυτή ήταν μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη, στην οποία όλα τα βρέφη και τα παιδιά <2 ετών που είχαν υποβληθεί σε νοσοκομειακή περίθαλψη για LRTI στα τρία μεγαλύτερα νοσοκομεία της Προύσας μεταξύ 1ης Μαρτίου 2010 και 28 Φεβρουαρίου 2011 (12 μήνες) εξετάστηκαν για θετικότητα RSV. Οι ασθενείς που είχαν λάβει τις προηγούμενες 10 ημέρες ή λάμβαναν προφυλαχτικά palivizumab ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη κατά τη στιγμή της εισαγωγής εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Η κατάσταση RSV καθορίστηκε από έναν πεπειραμένο γιατρό ή έναν εκπαιδευμένο νοσοκόμο στις πρώτες 48 ώρες της νοσηλείας με RSV. Τα έξοδα νοσηλείας ελήφθησαν από τους τεκμηριωμένους λογαριασμούς του νοσοκομείου μετά την απαλλαγή.

Τα δεδομένα από αυτή τη μελέτη Bursa χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη για την παραμετροποίηση του μοντέλου σχετικά με τη συχνότητα των νοσηλειών που σχετίζονται με την RSV και των σχετικών δαπανών, υποθέτοντας έτσι ότι τα στοιχεία αυτά είναι αντιπροσωπευτικά για το σύνολο της Τουρκίας. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που έλαβαν palivizumab ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη εξαιρέθηκαν από τη μελέτη αυτή, και ακριβή δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των παιδιών με συνθήκες υψηλού κινδύνου, π.χ. συγγενείς καρδιακές παθήσεις ή/και χρόνιες καρδιακές παθήσεις, στην Τουρκία δεν είχαμε διαμορφώσει αντίκτυπο του εμβολιασμού στη χρήση palivizumab ή ανοσοσφαιρίνης.

Σχεδιασμός μοντέλων και μεθοδολογικές παραδοχές

Οι ερευνητές κατασκεύασαν ένα στατικό μοντέλο Markov πολλαπλών κοόρτων με κύκλους ενός μήνα για να συγκρίνουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των εμβολιασμένων κοόρτων έναντι των μη εμβολιασμένων κοόρτων. Η τουρκική ομάδα γέννησης του 2014 διαιρέθηκε με δώδεκα για να κατασκευάσει δώδεκα μηνιαίες κοορτές γέννησης ίσου μεγέθους (111.459 νεογέννητα) (Τουρκική Στατιστική Υπηρεσία).

Οι κοορτές παρακολούθηθηκαν σε μηνιαίους κύκλους μέχρι τα 2α γενέθλιά τους, και οι κλινικές και οικονομικές επιδράσεις συγκρίθηκαν στη συνέχεια. Ως εκ τούτου, ο χρονικός ορίζοντας ήταν 2 χρόνια. Σε σενάρια όπου η θνησιμότητα που σχετίζεται με την RSV διαμορφώθηκε και ο εμβολιασμός θεωρήθηκε ότι μειώνει αυτό το εύρος, οι κύκλοι σταμάτησαν ακόμα στα 2α γενέθλια των κοόρτων γέννησης. Ωστόσο, για αυτά τα σενάρια τα προεξοφλητικά έτη διάρκειας ζωής που χάθηκαν συμπεριλήφθηκαν στον υπολογισμό του οριακού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας.

Στην αρχική τους ανάλυση οι ερευνητές συνέκριναν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας τριών διαφορετικών στρατηγικών εμβολιασμών με την τρέχουσα κατάσταση του μη εμβολιασμού: 1) εμβολιασμός βρεφών ηλικίας 2 και 4 μηνών, 2) εμβολιασμός εγκύων γυναικών και 3) εμβολιασμός εγκύων γυναικών και βρεφών ηλικίας 2 και 4 μηνών. Υπέθεσαν ότι ο εμβολιασμός των εγκύων γυναικών θα συμβεί κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου και ότι η προστασία του παιδιού ξεκίνησε κατά τη γέννηση, χωρίς πρόσθετη προστασία για τις έγκυες γυναίκες δεδομένης της έλλειψης αξιόπιστων

δεδομένων σχετικά με το βάρος RSV μεταξύ των εγκύων γυναικών. Αυτές είναι και οι δύο συντηρητικές υποθέσεις: από τη μία, σύμφωνα με τους Piedimonte G και Perez MK (2014), πρόσφατες μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η RSV μπορεί να μεταδοθεί κάθετα, μετά την οποία ο ιός μπορεί να επηρεάσει κρίσιμες αναπτυξιακές διαδικασίες, και από την άλλη, σύμφωνα με τους Wheeler SM et al. (2015), αν και ανεπαρκώς τεκμηριωμένη, η μητρική λοίμωξη από RSV μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σοβαρή μητρική νόσο.

Στο μοντέλο αυτό, όλα τα άτομα της μη εμβολιασμένης κοορτής ξεκινούν ως ευαίσθητα σε συμπτωματική λοίμωξη RSV που απαιτεί μια επίσκεψη γενικού ιατρού (GP). Κάθε μήνα η κοορτή αντιμετωπίζει κίνδυνο συμπτωματικής λοίμωξης από RSV που απαιτεί επίσκεψη σε γιατρό. Ο κίνδυνος εξαρτάται τόσο από την ηλικία της κοορτής (σε μήνες) όσο και από την εποχή (σε ημερολογιακούς μήνες). Ένα ποσοστό αυτών των επισκέψεων θα οδηγήσει επίσης σε νοσηλεία, εκ των οποίων ένα ποσοστό θα πεθάνει λόγω της λοίμωξης RSV. Αν και η εκ νέου μόλυνση με RSV εμφανίζεται συχνά, οι επαναμολύνσεις έχουν συνήθως έναν ήπιο χαρακτήρα με συμπτώματα απλής ανώτερης αναπνευστικής λοίμωξης, όπως αναφέρει οι Henderson FW et al. (1979). Ως εκ τούτου, έγινε η υπόθεση ότι μετά από επισκέψεις σε γιατρό που σχετίζονται με τον RSV, οι ασθενείς μετακινήθηκαν σε μια ανοσολογική κατάσταση μέχρι τα 2α γενέθλιά τους. Αναλόγως με το σενάριο εμβολιασμού, τα άτομα της εμβολιασμένης κοορτής αντιμετωπίζουν μια μηνιαία πιθανότητα του εμβολιασμού. Ανάλογα με την υποτιθέμενη αποτελεσματικότητα του εμβολίου, ένα ποσοστό των εμβολιασμένων ατόμων μετακινούνται στην ανοσολογική κατάσταση. Μερικά από τα άτομα θα γίνουν ευαίσθητα και πάλι λόγω της εξασθένησης της ανοσίας που προκαλείται από το εμβόλιο. Τέλος, τα άτομα μπορούν να πεθάνουν σε όλες τα στάδια του μοντέλου λόγω άλλων αιτιών εκτός του RSV.

Κόστος

Οι εκτιμήσεις κόστους προέκυψαν από τεκμηριωμένους λογαριασμούς νοσοκομείων μετά την έξοδο από αυτό, από τη μελέτη Bursa του Hacimustafaoglu, και από δημοσιευμένες πηγές. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν από κοινωνική άποψη, συμπεριλαμβανομένου του κόστους παραγωγικότητας. Όλα τα έξοδα αναφέρθηκαν το 2013 τουρκική λίρα (TL) (1 TL = 0,50 δολάρια ΗΠΑ το 2013). Το κόστος που δεν ήταν διαθέσιμο στα επίπεδα τιμών του 2013 διογκώθηκε με βάση τον τουρκικό δείκτη τιμών καταναλωτή. Χρησιμοποιήθηκε το ίδιο κόστος για τις επισκέψεις σε γιατρό και τις

απώλειες παραγωγικότητας όπως σε μια πρόσφατη μελέτη των Bakir M et al. (2013), η οποία αξιολογεί τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού κατά του ροταϊού στην Τουρκία. Η τιμή του εμβολίου υποτίθεται ότι ήταν 60 TL.

Μετρήσεις αποτελεσμάτων και ανάλυση κόστους-χρησιμότητας

Το κύριο μέτρο αποτελεσμάτων ήταν ο οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) εκφρασμένος ως κόστος ανά έτος ζωής προσαρμοσμένης στην ποιότητα (QALY) που αποκτήθηκε (επίσης μερικές φορές αναφέρεται ως οριακός λόγος κόστους-χρησιμότητας). Ο ICER υπολογίστηκε διαιρώντας τη διαφορά κόστους μεταξύ των δύο εναλλακτικών λύσεων με τη διαφορά στην επίδρασή τους. Αντιπροσωπεύει το μέσο οριακό κόστος σε TL που σχετίζεται με 1 QALY που αποκτήθηκε. Τα ICERs υπολογίστηκαν για τα διάφορα προγράμματα εμβολιασμού σε σύγκριση με το να μην υπάρχει εμβολιασμός. Εκτός από τα ICERs, το μοντέλο εντόπισε επίσης τον αριθμό των επισκέψεων σε γιατρό, τις νοσηλείες, και τους θανάτους που οφείλονται σε RSV, μαζί με τις σχετικές δαπάνες και τις απώλειες QALY. Το κόστος και τα αποτελέσματα για την υγεία προεξοφλήθηκαν κατά 3% ετησίως.

Βοηθητικά προγράμματα (QALY)

Οι απώλειες ποιότητας ζωής συμπεριλήφθηκαν κατά τη διάρκεια του επεισοδίου οξείας νόσου. Αν και αρκετές αναλύσεις κόστους-χρησιμότητας, όπως των Roy LM (2013) και Roy LM et al. (2014), περιλάμβαναν απώλειες ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου RSV, καμία μελέτη μέχρι στιγμής δεν ενσωμάτωσε πραγματικές απώλειες χρησιμότητας που είχαν εκτιμηθεί ειδικά για την οξεία φάση της νόσου RSV. Μετά επανεξετάζοντας συστηματικά τη βιβλιογραφία, βρέθηκε μόνο μία μελέτη που εκτιμά τα βάρη χρησιμότητας συγκεκριμένα για αυτήν την φάση της ασθένειας. Η μελέτη αυτή εκτίμησε τη δυσλειτουργία για 4 διαφορετικά κράτη χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία του χρόνου-ανταλλαγής (TTO): 1) ήπια νόσο RSV με αποτέλεσμα το δωμάτιο έκτακτης ανάγκης ή το γραφείο του οικογενειακού γιατρού, 2) μέτρια ασθένεια RSV με αποτέλεσμα τη νοσηλεία, 3) σοβαρή ασθένεια RSV που οδηγεί στην εισαγωγή μονάδων εντατικής θεραπείας με την υποστήριξη οξυγόνου από τη μάσκα-υποβοηθούμενη αναπνοή και 4) πολύ σοβαρή ασθένεια RSV με αποτέλεσμα την εισαγωγή μονάδων εντατικής θεραπείας με το υποστήριξη οξυγόνου από τη μηχανή

αναπνοής. Υποθέτοντας την ίδια μέση διάρκεια της λοίμωξης των 14 ημερών, η απώλεια QALY λόγω ενός RSV που σχετίζονται με επισκέψεις σε γιατρό βασίστηκε στην εκτίμηση για την «ήπια ασθένεια RSV». Η απώλεια QALY λόγω μιας RSV-σχετικής νοσηλείας βασίστηκε στις εκτιμήσεις για τη μέτρια RSV και την πολύ σοβαρή ασθένεια RSV, χρησιμοποιώντας με αυτόν τον τρόπο τον ίδιο κίνδυνο εισαγωγής ΜΕΘ όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη Bursa του Hacimustafaoglu (10,2%).

Σε σενάρια όπου υπέθεσαν ότι ο εμβολιασμός θα αποτρέψει πιθανή θνησιμότητα που σχετίζεται με την RSV, συμπεριέλαβαν επίσης απώλειες ποιότητας ζωής λόγω θανάτου. Επειδή, σύμφωνα με τους Byington CL et al. (2015), η θνησιμότητα που σχετίζεται με την RSV μπορεί να βρεθεί κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με πιθανή μειωμένη αρχική ποιότητα ζωής και προσδόκιμο ζωής, υπέθεσαν ότι όλοι οι θάνατοι που σχετίζονται με την RSV θα συμβούν μεταξύ ασθενών με μειωμένη ποιότητα ζωής και προσδόκιμο ζωής. Παρόμοια με μελέτες που αξιολογούν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του palivizumab μεταξύ των βρεφών υψηλού κινδύνου, όπως αυτές των Bentley A et al. (2013) και των Nuijten MJ et al. (2007), οι ερευνητές υπολόγισαν το προσδόκιμο ζωής για τα παιδιά υψηλού κινδύνου με βάση τη μελέτη των Wren C and O'Sullivan JJ (2001), που αξιολογεί την επιβίωση των βρεφών με CHD στο Ηνωμένο Βασίλειο. Με βάση αυτή τη μελέτη υπέθεσαν ότι το 95,3% των παιδιών με CHD θα επιβίωναν μέχρι την ηλικία των 16 ετών αν είχαν επιβιώσει μέχρι την ηλικία του ενός έτους. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η επιβίωση μετά από αυτή την ηλικία θα ήταν η ίδια όπως και για το γενικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα το προσδόκιμο ζωής των 75,0 ετών στην ηλικία του ενός έτους. Για λόγους σύγκρισης, το προσδόκιμο ζωής για το γενικό πληθυσμό σε αυτή την ηλικία είναι 77,9 έτη.

Η υποτιθέμενη μειωμένη βασική ποιότητα ζωής των βρεφών που πεθαίνουν λόγω RSV βασίστηκε σε μια μελέτη των Greenough A et al. (2004) που συνέκρινε την ποιότητα ζωής στα παιδιά με ιστορικό πρόωρου τοκετού και νοσηλείας RSV σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου πρόωρων παιδιών χωρίς ιστορικό νοσηλείας RSV. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία των παιδιών στην ηλικία των 5 ετών, χρησιμοποιώντας το Δείκτη Υπηρεσιών Υγείας (HUI) Mark 2. Η διάμεση συνάρτηση HUI 2 πολλαπλών χαρακτηριστικών ήταν 0,88 στα παιδιά με αποδεδειγμένη λοίμωξη RSV, ενώ η διάμεση τιμή ήταν 0,95 στην ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με την υπόθεση ότι η συσχέτιση μεταξύ RSV και άσθματος δεν είναι αιτιώδης, έγινε η υπόθεση ότι ο RSV δεν επιφέρει μακροπρόθεσμες συνέπειες. Ως εκ τούτου, πολλαπλασίασαν όλες τις αρχικές εκτιμήσεις ποιότητας ζωής του γενικού πληθυσμού με 0,88 για να επιτύχουμε

την υποτιθέμενη μειωμένη ποιότητα ζωής στα παιδιά που πεθαίνουν λόγω μιας RSV λοίμωξης. Ελλείπει τουρκικών στοιχείων, παρόμοια με μια άλλη πρόσφατη τουρκική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας των Bakır et al. (2012), οι εκτιμήσεις για την ποιότητα ζωής του πληθυσμού που αφορούν την ηλικία βασίστηκαν σε στοιχεία του Ηνωμένου Βασιλείου.

Αποτελεσματικότητα εμβολίου

Επειδή τα εμβόλια RSV βρίσκονται ακόμη υπό ανάπτυξη, έπρεπε να γίνουν υποθέσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Όπως εξηγείται παραπάνω, εξετάστηκε ο εμβολιασμός σε τρεις διαφορετικές στιγμές: κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, και σε ηλικία 2 και 4 μηνών σε βρέφη. Στα σενάρια της βασικής περίπτωσης υπέθεσαν εμβολιαστική κάλυψη 85% για όλους τους εμβολιασμούς. Η αρχική αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θεωρήθηκε ότι ήταν 60%. Η πρώτη δόση του βρέφους στην ηλικία των 2 μηνών θεωρήθηκε ότι διατηρεί την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στο 60%. Η δεύτερη δόση του βρέφους στην ηλικία των 4 μηνών θεωρήθηκε ότι αυξάνει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στο 75% και παρέχει αυτό το επίπεδο προστασίας μέχρι την ημερομηνία που το εμβολιασμένο παιδί έγινε 2 ετών.

Δεν συμπεριλήφθηκαν οι πιθανές επιδράσεις στην προστασία των παιδιών, λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ενημέρωση και τη βαθμονόμηση ενός τέτοιου μοντέλου για την Τουρκία. Επιπλέον, οι δυναμικές μελέτες μοντελοποίησης μετάδοσης από την Κένυα, των Poletti P et al. (2015) και των Kinyanjui TM et al. (2015), δείχνουν ότι ο εμβολιασμός κατά της RSV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε βρέφη δεν συνεπάγεται πιθανόν σημαντική επίδραση στην προστασία της αγέλης.

Αποτελέσματα

Χωρίς εμβολιασμό, η λοίμωξη RSV μεταξύ των παιδιών ηλικίας 0-2 ετών διαμορφώθηκε για να προκαλέσει 343.711 επισκέψεις σε γιατρό, 19.334 νοσηλείες και 118 θανάτους σε μια τουρκική ομάδα γέννησης που ακολουθήθηκε για 2 χρόνια. Ο συνολικός αριθμός των προεξοφλητικών QALYs που χάνονται θα είναι 5.243, εκ των οποίων το 56% οφειλόταν σε θανάτους και το 44% λόγω επιπλοκών με σχετικές νοσηλείες και επισκέψεις σε γιατρούς. Σε αυτό το χρονικό πλαίσιο, το συνολικό

προεξοφλημένο κόστος ανήλθε σε 53.123.447 TL, εκ των οποίων το 3% οφειλόταν σε απώλειες παραγωγικότητας από τους γονείς.

Πίνακας 4.1

Αντίκτυπο και οριακοί λόγοι κόστους-αποτελεσματικότητας των στρατηγικών εμβολιασμού

Table 3. Impact and incremental cost-effectiveness ratios of vaccination strategies.

| Vaccination | GP visits | Hospitalizations | Deaths | ICER (TL/QALY) |
|-------------------------|-----------|------------------|--------|-------------------------------|
| None | 343,711 | 19,334 | 118 | - |
| 2+4 m infant | 197,909 | 11,132 | 70 | 51,969 (95% CI 35,313–68,244) |
| Pregnancy | 285,693 | 16,070 | 95 | 60,638 (95% CI 45,154–76,806) |
| Pregnancy + 2+4m infant | 157,348 | 8,851 | 54 | 61,653 (95% CI 44,347–79,799) |

GP: general practitioner, ICER: incremental cost-effectiveness ratio, m:month, QALY: quality adjusted life-year, TL: Turkish Lira.

Ο πίνακας 3 συνοψίζει το αντίκτυπο των τριών διαφορετικών στρατηγικών εμβολιασμού (βρέφη ηλικίας 2 και 4 μηνών, έγκυες γυναίκες και βρέφη ηλικίας 2 και 4 μηνών, μόνο έγκυες γυναίκες), χρησιμοποιώντας υποθέσεις βασικής περίπτωσης.

Ο εμβολιασμός των βρεφών ηλικίας 2 και 4 μηνών θα αποτρέψει 145.802 επισκέψεις σε γιατρούς, 8.201 νοσηλείες και 48 θανάτους κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, που αντιστοιχεί σε συνολικό κέρδος 1650 QALYs. Ο προεξοφλημένος ICER εκτιμήθηκε σε 51.969 TL (26.220 δολάρια ΗΠΑ το 2013) ανά QALY που αποκτήθηκε. Ο εμβολιασμός τόσο των εγκύων γυναικών όσο και των βρεφών θα αποτρέψει περισσότερες περιπτώσεις, αλλά ήταν λιγότερο ελκυστικός από καθαρή οικονομική άποψη με μειωμένο ICER 61.653 TL (31.106 δολάρια ΗΠΑ το 2013) ανά QALY. Ο εμβολιασμός μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα είχε ως αποτέλεσμα λιγότερες περιπτώσεις που θα προληφθούν από τον εμβολιασμό των βρεφών και έναν λιγότερο ευνοϊκό ICER.

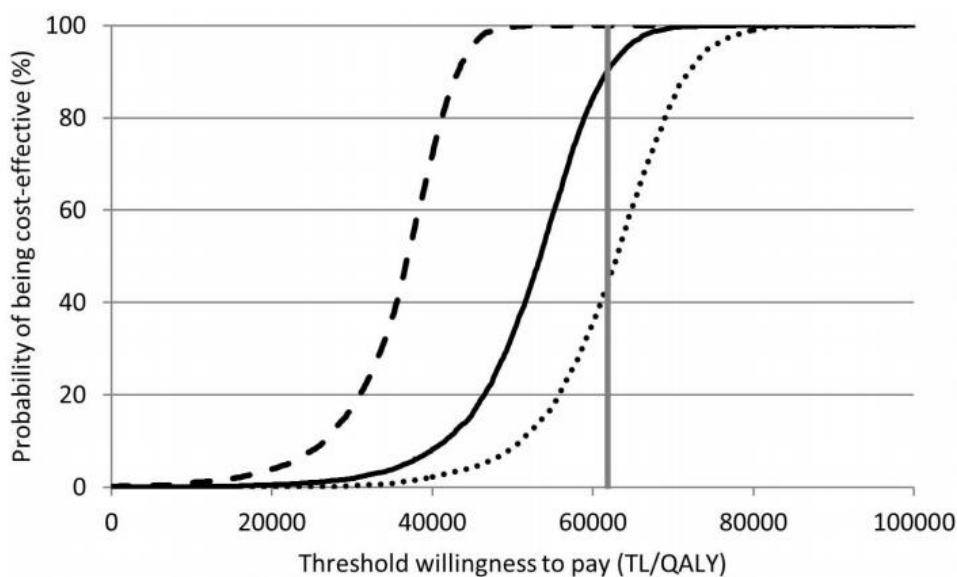
Ο εμβολιασμός των βρεφών ηλικίας 2 και 4 μηνών θα αποτρέψει 145.802 (95% CI 123.780 – 169.393) επισκέψεις σε γιατρούς, 8.201 (95% CI 7.849–8.526) νοσηλείες και 48 (95% CI 38–57) θανάτους κατά το πρώτο έτος της ζωής, που αντιστοιχεί σε συνολικό κέρδος 2.172 (95% CI 1.836-2.508) απομετρημένα QALYs. Το πρόσθετο κόστος αυτού του προγράμματος 2 δόσεων για βρέφη θα ήταν περίπου 112 εκατομμύρια (95% CI 81–144 εκατομμύρια) TL. Ο προεξοφλημένος ICER υπολογίστηκε σε 51.969 (95% CI 35.313–69.244) TL ανά QALY που αποκτήθηκε, το οποίο είναι κάτω από το όριο του 3x κατά κεφαλήν ΑΕΠ στην Τουρκία (61.821 TL). Για τον καθορισμό όλων των άλλων

παραμέτρων και υποθέτοντας την ίδια αποτελεσματικότητα και για τις δύο βρεφικές δόσεις, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 61% για να παραμείνει κάτω από αυτό το αλώνι-παλαιό. Εάν η τιμή του εμβολίου μειωθεί ή αυξηθεί κατά 25%, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 46% ή 75%, αντίστοιχα.

Ο εμβολιασμός τόσο των εγκύων γυναικών όσο και των βρεφών ηλικίας 2 και 4 μηνών θα εμπόδιζε επιπλέον 40.560 (95% CI 33.976–47.849) επισκέψεις σε γιατρούς, 2.282 (95% CI 2.217–2.339) νοσηλευόμενοι και 16 (95% CI 13–19) θάνατοι. Ωστόσο, αυτή η στρατηγική εμβολιασμού ήταν, αν και εξακολουθεί να είναι κάτω από το όριο των 61.821 TL, λιγότερο ελκυστική από καθαρά οικονομική άποψη με ένα μη καταμετρημένο ICER 61.653 (95% CI 44.347–79.799) TL ανά QALY. Εάν η τιμή του εμβολίου μειωθεί ή αυξηθεί κατά 25%, και υποθέτοντας ίση αποτελεσματικότητα για όλους τους εμβολιασμούς, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 52% ή 83%, αντίστοιχα.

Ο εμβολιασμός μόνο κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης είχε ως αποτέλεσμα ICER 60.638 (95% CI 45.154–76.806) TL ανά QALY. Παρά το γεγονός ότι, ο εμβολιασμός μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν συσχετισμένος με πολύ λιγότερο συνολικό κόστος εμβολιασμού από ένα πρόγραμμα για βρέφη με εμβολιασμούς σε 2 και 4 μηνών (68 έναντι 135 εκατομμύρια TL), η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού του βρέφους ήταν πιο ευνοϊκή, διότι αυτό το χρονοδιάγραμμα θα μειώσει το βάρος της RSV πιο ουσιαστικά. Προφανώς, όταν η διάρκεια της προστασίας θα είναι μεγαλύτερη μετά τον εμβολιασμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πιο ευνοϊκές ICERs θα μπορούσε να επιτευχθεί με μια εγκυμοσύνη μόνο το χρονοδιάγραμμα. Για παράδειγμα, εάν ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προστάτευε τα βρέφη για 5 αντί για 3 μήνες, το ICER θα ήταν 35.425 (95% CI 21.342–49.915) TL ανά QALY, ενώ προλαμβάνει 91.126 (95% CI 78.024–105.305) επισκέψεις GP, 5.126 (95% CI 4.869–5.359) νοσηλείες και 36 (95% CI 29–43) θανάτους σε σύγκριση με τον μη εμβολιασμό.

Ανάλυση πιθανολογικής ευαισθησίας



Σχήμα 4.1

Καμπύλες αποδοχής κόστους-αποτελεσματικότητας

Το σχήμα 4.1 δείχνει τις καμπύλες αποδοχής κόστους-αποτελεσματικότητας που λαμβάνονται μέσω αναλύσεων πιθανολογικής ευαισθησίας. Συγκεκριμένα, δείχνει τις καμπύλες αποδοχής κόστους-αποτελεσματικότητας για τον εμβολιασμό των βρεφών 2 και 4 μηνών (στερεά γραμμή), τον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών (γραμμή με τελίτσες) και τον εμβολιασμό εγκύων γυναικών μαζί με εμβολιασμό των βρεφών (διακεκομμένη γραμμή). Η γκριζα κατακόρυφη γραμμή δηλώνει το όριο του 3x κατά κεφαλήν ΑΕΠ (61.821 TL ανά QALY που αποκτήθηκε).

Οι καμπύλες δείχνουν την πιθανότητα ότι η υπό εξέταση στρατηγική εμβολιασμού είναι οικονομικά αποδοτική σε διαφορετικά όρια της προθυμίας πληρωμής ανά QALY που αποκτήθηκε. Τα όρια 61.821 TL, 90%, 51% και 44% των δειγμάτων του Μόντε Κάρλο θεωρούνται οικονομικά αποδοτικά για τον εμβολιασμό των βρεφών μόνο, για τον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών μόνο και για το συνδυασμό των δύο στρατηγικών, αντίστοιχα. Αυτό δείχνει ότι, λαμβάνοντας υπόψη την αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις παραμέτρων, ο εμβολιασμός των βρεφών με εμβόλιο που έχει παρόμοιες ιδιότητες όπως θεωρείται στη βασική μας περίπτωση έχει μεγάλη πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτικός.

Συμπεράσματα

Η ανάλυσή των Rouwels et al. δείχνει ότι η προστασία των βρεφών και των μικρών παιδιών από την RSV με τη χρήση ενός αποτελεσματικού εμβολίου έχει τη δυνατότητα να είναι οικονομικά αποδοτική στην Τουρκία. Λαμβάνοντας υπόψη τόσο τον πιθανό αντίκτυπο στην επιδημιολογία όσο και τις πιθανές στρατηγικές κόστους-αποτελεσματικότητας των διαφόρων στρατηγικών εμβολιασμού, ένα πρόγραμμα εμβολιασμού δύο δόσεων για βρέφη μόνο του ή σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου φαίνεται να έχει τις περισσότερες δυνατότητες.

Ο εμβολιασμός των εγκύων γυναικών γίνεται πολύ πιο ελκυστικός τόσο από οικονομική όσο και από επιδημιολογική άποψη, εάν η διάρκεια της προστασίας είναι αρκετά μεγάλη, όπως φαίνεται στην ανάλυση ευαισθησίας μας. Επιπλέον, η ένταξη της άμεσης προστασίας μεταξύ των εγκύων γυναικών στο μοντέλο μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης των εγκύων γυναικών έχει εκτιμηθεί στο παρελθόν από τους Jit M et al. (2010) ότι είναι δυνητικά αποδοτικός από οικονομική μορφή, ακόμη και χωρίς προστασία των βρεφών. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη αξιόπιστων δεδομένων σχετικά με το βάρος της RSV μεταξύ των εγκύων γυναικών. Παρόλα αυτά, ορισμένες πρόσφατες μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το RSV μπορεί να μεταδοθεί κάθετα (Piedimonte G και Perez MK, 2014), μετά την οποία ο ιός μπορεί να επηρεάσει κρίσιμες αναπτυξιακές διεργασίες του εμβρύου και αν και ανεπαρκώς τεκμηριωμένη, η μητρική λοίμωξη από RSV μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σοβαρή μητρική νόσο (Wheeler SM et al. 2015).

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τη δυνητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού RSV σε μια χώρα μεσαίου εισοδήματος. Εξετάστηκαν διάφορες στρατηγικές εμβολιασμού, συμπεριλαμβανομένου του εμβολιασμού των εγκύων γυναικών ή/και βρεφών και του εποχιακού εμβολιασμού.

Η μελέτη των Rouwels et al. έχει αρκετούς πιθανούς περιορισμούς. Πρώτον, παρόμοια με προηγούμενες μελέτες, όπως των Meijboom MJ et al. (2012) και των Regnier SA (2013), χρησιμοποίησαν ένα στατικό μοντέλο ελλείπει αξιόπιστων δεδομένων για την ενημέρωση και τη βαθμονόμηση ενός τέτοιου μοντέλου. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές δεν συμπεριέλαβαν πιθανή ανοσία της αγέλης ή πιθανές αλλαγές ηλικίας. Πρόσφατα, δύο δυναμικά μοντέλα μετάδοσης αξιολόγησαν τις πιθανές επιδημιολογικές επιπτώσεις του RSV εμβολιασμού στην Κένυα. Η διαθεσιμότητα δεδομένων σχετικά με τα πρότυπα μετάδοσης στην Κένυα επέτρεψε σε αυτούς τους ερευνητές να ενημερώσουν και να βαθμονομήσουν καλύτερα τα μοντέλα σε πραγματικά δεδομένα. Ωστόσο, και οι δύο

μελέτες κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα: η μελέτη των Poletti P et al. (2015) διαπίστωσε ότι ο ετήσιος εμβολιασμός όλων των παιδιών του δημοτικού σχολείου είναι η μόνη εναλλακτική στρατηγική για την ανοσοποίηση των βρεφών, ενώ η μελέτη των Kinyanjui TM et al. (2015) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ανοσοποίηση των μικρών παιδιών ηλικίας 5-10 μηνών ήταν μια αποτελεσματική μέθοδος προστασίας των βρεφών από νοσηλείες. Αυτά τα αντίθετα αποτελέσματα και η ουσιαστική αβεβαιότητα γύρω από τις εκτιμήσεις και των δύο μελετών δείχνουν ότι απαιτούνται περισσότερα στοιχεία πριν από τη χρήση ενός αξιόπιστου δυναμικού μοντέλου μετάδοσης για την αξιολόγηση των διαφόρων στρατηγικών εμβολιασμού στην υγεία, σύμφωνα με τους Baguelin M et al. (2013). Ωστόσο, εάν μπορεί να αποδειχθεί ότι το εμβόλιο έχει επίδραση στη μετάδοση του ιού, απαιτείται ένα δυναμικό μοντέλο μετάδοσης για την επαρκή καταγραφή όλων των οφελών από διαφορετικές στρατηγικές εμβολιασμού, συμπεριλαμβανομένου του εμβολιασμού των ηλικιωμένων, όπως αναφέρουν τόσο οι Meijboom MJ et al. (2013) όσο και οι Gessner et al. (2000).

Δεύτερον, παρόμοια με προηγούμενες μελέτες, όπως των Meijboom MJ et al. (2012) και των Regnier SA (2013), οι ερευνητές συμπεριέλαβαν μόνο πρωτογενείς λοιμώξεις από RSV, οι οποίες μπορεί να οδήγησαν σε υποεκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, οι επαναμολύνσεις τείνουν να είναι σχετικά ήπιες.

Τρίτον, οι ερευνητές δεν συμπεριέλαβαν το άσθμα που σχετίζεται με τον RSV στο μοντέλο τους. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει ότι η RSV-λοιμώξη αυξάνει τον κίνδυνο άσθματος. Ωστόσο, είναι επίσης πιθανό ότι οι νοσηλείες RSV δεν προκαλούν επακόλουθο άσθμα, αλλά απλώς προσδιορίζουν εκείνους τους ασθενείς που έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν άσθμα, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της λοίμωξης RSV. Επιπλέον, μελέτες όπως των Regnier SA and Huels J (2013) που βρίσκουν αυξημένο κίνδυνο τείνουν να δείχνουν ότι η συσχέτιση μειώνεται με την ηλικία των παιδιών. Αυτό υποδηλώνει ότι είτε τα συμπτώματα του άσθματος που προκαλούνται από τη νοσηλεία RSV είναι προσωρινά, είτε ότι οι νοσηλείες RSV αυξάνουν τον κίνδυνο άσθματος μόνο στα παιδιά που μια τέτοια υψηλή τάση του άσθματος που θα αναπτύξουν αναπόφευκτα το άσθμα αργότερα στη ζωή λόγω κάποιου άλλου περιβαλλοντικού παράγοντα, είτε ότι οι νοσηλείες λόγω RSV οδηγούν μόνο σε μια προηγούμενη διάγνωση του άσθματος χωρίς να είναι ένας αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου. Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή των Blanken et al. (2013) διαπίστωσε ότι ο συριγγμός κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής θα μπορούσε να μειωθεί μεταξύ των υγιών βρεφών με την

παροχή θεραπείας με Palivizumab. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να αποδειχθεί μια αιτιώδης σχέση μεταξύ RSV και άσθματος.

Τέταρτον, ελλείπει αξιόπιστων στοιχείων, οι ερευνητές δεν μοντελοποίησαν συντηρητικά μείωση της αντιβιοτικής χρήσης για αναπνευστικές λοιμώξεις, εκ των οποίων ένα μεγάλο ποσοστό προκαλείται από την RSV σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Δεδομένων των σημερινών ανησυχιών σχετικά με τις αυξήσεις των ποσοστών αντοχής στα αντιβιοτικά παγκοσμίως, όπως αναφέρεται από τον O'Neill J (2014), αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα που πρέπει να ληφθεί υπόψη σε μελλοντικές αναλύσεις εάν καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.

Οι ερευνητές συμπεριέλαβαν μόνο τη χρήση της υγειονομικής περίθαλψης για λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ελλείπει δεδομένων για άλλα σχετικά κοινά αποτελέσματα που προκαλούνται από RSV, όπως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, όπως αναφέρουν οι Vesa et al. (2001). Ομοίως, δεν συμπεριέλαβαν την ποιότητα ζωής ή τις απώλειες παραγωγικότητας που σχετίζονται με συμπτωματικές λοιμώξεις RSV που δεν απαιτούν επίσκεψη σε γιατρό ή νοσηλεία.

Ένας άλλος παράγοντας που καθιστά τις εκτιμήσεις των ερευνητών δυνητικά συντηρητικές είναι ότι η εφαρμογή του εμβολιασμού δεν θα έχει καμία επίδραση στη χρήση palivizumab μεταξύ των βρεφών υψηλού κινδύνου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολιασμού δεν συμπεριλήφθηκαν, επειδή θεωρήθηκε ότι, δεδομένων των προηγούμενων προβλημάτων κατά τη δοκιμή ενός εμβολίου RSV σε παιδιά σύμφωνα με τους Acosta et al. (2015), ένα εμβόλιο RSV θα καταχωρηθεί μόνο εάν προκαλεί ήπιες τοπικές αντιδράσεις.

Τέλος, η συχνότητα των νοσηλείων RSV βασίστηκε στην επίπτωση στην περιοχή της Προύσας κατά τη διάρκεια ενός μόνο έτους. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η επίπτωση RSV ακολουθεί ένα εξαμηνιαίο πρότυπο στην Τουρκία με εποχές με πρώιμη ισχυρή κορυφή που εναλλάσσεται με όψιμες περιόδους με αδύναμη δραστηριότητα, σύμφωνα με την Τουρκική Νεογνική Εταιρία (2012). Ως εκ τούτου, η έναρξη της σεζόν και η επίπτωση μπορεί να διαφέρουν για άλλες περιοχές της Τουρκίας και διαφορετικά έτη.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι παρόμοια με μελέτες από χώρες υψηλού εισοδήματος που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο εμβολιασμός των βρεφών κατά της RSV έχει τη δυνατότητα να είναι οικονομικά αποδοτικός όπως στις Κάτω Χώρες (Meijboom MJ et al., 2012) και τις ΗΠΑ (Regnier SA, 2013), ή ακόμη και να οδηγεί στην εξοικονόμηση κόστους όπως στην Ισπανία (Acedo L et al., 2010).

Εν κατακλείδι, ο εμβολιασμός των βρεφών ή/και των εγκύων γυναικών από την RSV έχει τη δυνατότητα να είναι οικονομικά αποδοτικός στην Τουρκία. Αν και χρησιμοποιώντας σχετικά συντηρητικές παραδοχές, όλες οι αξιολογούμενες στρατηγικές παρέμειναν κάτω από το όριο του τριπλάσιου κατά κεφαλήν ΑΕΠ. Η μελέτη των Rouwels et al. δείχνει ότι ο εμβολιασμός των βρεφών μόνος του ή σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου τους φαίνεται να έχει τις περισσότερες δυνατότητες. Όταν καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εμβολίων κατά των ασθενειών και της μετάδοσης, με περισσότερα δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία της RSV, θα μπορούσε να αναπτυχθεί ένα δυναμικό μοντέλο μετάδοσης για την καλύτερη καταγραφή όλων των πιθανών οφελών του εμβολιασμού.

4.4 Η περίπτωση της Ολλανδίας

Για να μελετήσουμε την περίπτωση της Ολλανδίας (ή πιο σωστά των Κάτω Χωρών) θα ανατρέξουμε στη μελέτη των Meijboom MJ et al. η οποία δημοσιεύτηκε το 2012 στο επιστημονικό περιοδικό *Vaccine*.

Μέθοδοι

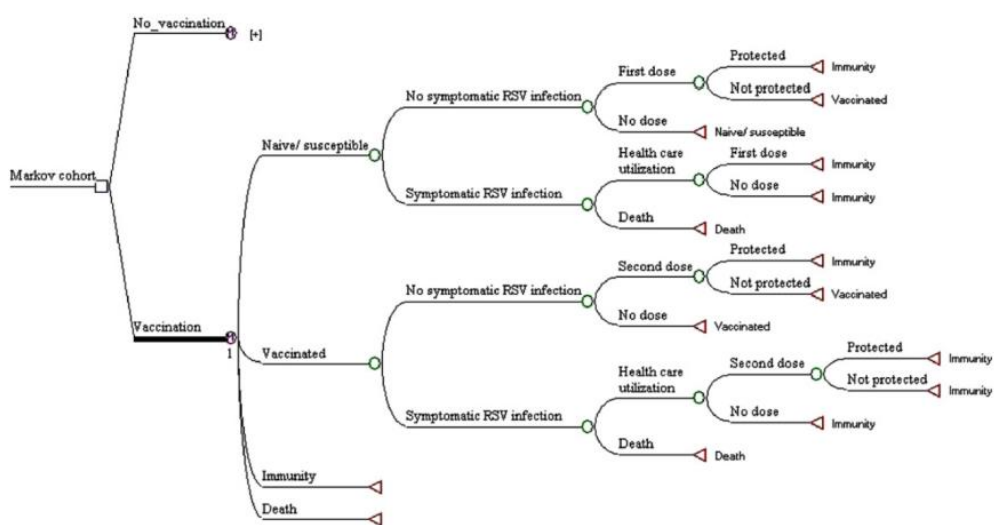
Αναπτύχθηκε ένα μοντέλο ανάλυσης αποφάσεων στο οποίο ακολουθήθηκε μια ολλανδική ομάδα γέννησης για 12 μήνες. Εξετάστηκαν ορισμένες πιθανές στρατηγικές εμβολιασμού, όπως ο εμβολιασμός σε συγκεκριμένες ηλικίες, ένα πρόγραμμα δύο ή τριών δοσιμετρήσεων και ο εποχιακός εμβολιασμός έναντι εμβολιασμού καθ' όλο το χρόνο. Ο αντίκτυπος των υποθέσεων που έγιναν διερευνήθηκε σε διάφορες αναλύσεις ευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανολογικής ανάλυσης. Τα μέτρα έκβασης περιλάμβαναν τον αριθμό των επισκέψεων σε γιατρούς, των νοσηλειών και των θανάτων, το κόστος, τα έτη ζωής προσαρμοσμένα στην ποιότητα και τους οριακούς λόγους κόστους-αποτελεσματικότητας (ICERs).

Δομή μοντέλου RSV

Αναπτύχθηκε ένα μοντέλο κοορτής Markov και το μοντέλο αναλύθηκε χρησιμοποιώντας μεθόδους προσομοίωσης Monte Carlo. Το μοντέλο είναι επί του

παρόντος ένα στατικό μοντέλο, υποθέτοντας μια σταθερή δύναμη μόλυνσης και χωρίς παρενέργειες αγέλης. Η κοορτή Markov είναι μια μηνιαία ολλανδική ομάδα γέννησης, η οποία ακολουθείται για 12 μήνες με διάρκεια κύκλου ενός μήνα.

Στις αναλύσεις, μια ομάδα 180.000 νεογνών (που προσεγγίζουν την ολλανδική ομάδα γέννησης) ακολουθείται δύο φορές: μία ως κυρίως εμβολιασμένη κοορτή και μία ως μη εμβολιασμένη κοορτή. Το περίγραμμα του μοντέλου εμφανίζεται παρακάτω στο σχήμα 4.2. Όλα τα νεογέννητα ξεκινούν στην κατάσταση "ευπαθή" σε ηλικία 0 μηνών. Κάθε μήνα η κοορτή αντιμετωπίζει κίνδυνο (πιθανότητα μετάβασης) συμπτωματικής λοίμωξης από RSV. Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από την περίοδο (ημερολογιακός μήνας) και την ηλικία της κοορτής (σε μήνες). Μια συμπτωματική λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε χρήση της υγειονομικής περίθαλψης, όπως μια επίσκεψη σε γιατρό ή νοσηλεία. Λόγω ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με τον πραγματικό αριθμό συμπτωματικών λοιμώξεων RSV, το μοντέλο βαθμονομήθηκε στον αριθμό των επισκέψεων σε γιατρό. Αφού έχει περάσει από συμπτωματική λοίμωξη RSV, το ποσοστό της κοορτής μετακινείται είτε σε μία από τις καταστάσεις "επίκτητη ανοσία" είτε σε "θάνατο". Ανάλογα με το σενάριο εμβολιασμού, η κοορτή αντιμετωπίζει μηνιαία πιθανότητα εμβολιασμού. Τα εμβολιασμένα μέλη της κοορτής μετακινούνται στην κατάσταση "εμβολιασμένη", η οποία αντιπροσωπεύει είτε πλήρη είτε μερική ανοσία από συμπτωματική λοίμωξη RSV, ανάλογα με τις συγκεκριμένες τιμές παραμέτρων για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου.



Σχήμα 4.2

Μοντέλο Markov για εμβολιασμό RSV σε βρέφη

Τα τετράγωνα υποδηλώνουν κλάδους απόφασης (εμβολιασμός έναντι μη εμβολιασμού). Οι κύκλοι αντιπροσωπεύουν κόμβους πιθανοτήτων. Τα τρίγωνα υποδηλώνουν κόμβους τέλους.

Βασικοί κίνδυνοι νόσου

Σύμφωνα με τους Jansen AG. et al. (2008), Assink MD et al. (2009), Fleming DM et al. (2007), στις Κάτω Χώρες τα βρέφη με κλινική λοίμωξη από RSV μεταφέρονται γενικά σε γενικό ιατρό (GP) από τους γονείς ή τους φροντιστές τους. Ο γιατρός αποφασίζει αν θα παραπέμψει τον ασθενή σε νοσοκομείο. Τα νοσηλευμένα παιδιά μπορούν είτε να πάρουν εξιτήριο είτε να πεθάνουν. Η εκτίμηση του μεγέθους του βάρους της RSV για την υγεία είναι δύσκολη επειδή ένα σημαντικό ποσοστό λοιμώξεων από RSV είναι ασυμπτωματικές, το μέγεθος των επιδημιών RSV ποικίλλει μεταξύ των εποχών και οι εστίες RSV συχνά συμπίπτουν ή επικαλύπτονται με εστίες γρίπης με συγκρίσιμη συμπτωματολογία. Παρά τα υψηλά ποσοστά επίπτωσης, η θνησιμότητα από RSV είναι πολύ χαμηλή στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης, γεγονός που εμποδίζει τη λήψη αξιόπιστων ποσοστών θνησιμότητας. Τα βρέφη που παρουσιάζονται στο νοσοκομείο με σχετικά συμπτώματα ελέγχονται πολύ συχνά για RSV και ως εκ τούτου θεωρείται ότι τα ποσοστά νοσηλείας και θνησιμότητας είναι μάλλον αξιόπιστα για αυτόν τον νοσηλευμένο πληθυσμό. Αυτό είναι πιθανώς αναληθές για τα δεδομένα GP, καθώς οι ασθενείς συνήθως δεν ελέγχονται κλινικά για RSV. Αρκετοί συγγραφείς έχουν αξιολογήσει την επιβάρυνση της υγείας από την RSV.

Αρκετοί ερευνητές, όπως για παράδειγμα ο Kimpen JL (2002), οι Kneyber M.C.J. et al. (2000), οι Bont L et al. (2000) και οι Bloemers BL. et al. (2010), έχουν αποδείξει μια συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από RSV στη βρεφική ηλικία και της χρόνιας αναπνευστικής νοσηρότητας στην παιδική ηλικία, όπως άσθμα και επεισόδια υποτροπιάζουσας συριγμού. Ωστόσο, όπως αναφέρουν διάφοροι ερευνητές μεταξύ των οποίων οι Kimpen JL, Bloemers BL. et al., Bont L et al. (2004) και Sigurs N et al. (2005), παραμένει αβέβαιο αν υπάρχει πράγματι αιτιώδης σχέση μεταξύ της νοσηλείας λόγω RSV και της χρόνιας αναπνευστικής νοσηρότητας. Επιπλέον, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα εκτιμήσεων τόσο για το ποσοστό των νοσηλειών λόγω RSV που σχετίζονται με τα επακόλουθα, όσο και για τη διάρκεια και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Λόγω της αβεβαιότητας στη συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από RSV και της χρόνιας

αναπνευστικής νοσηρότητας αργότερα στη ζωή αποφασίστηκε να μοντελοποιείται η εμφάνιση χρόνιας αναπνευστικής νοσηρότητας ως εναλλακτικό σενάριο.

Αποτελεσματικότητα του εμβολίου και στρατηγικές εμβολιασμού

Καθώς τα εμβόλια RSV βρίσκονται ακόμη υπό ανάπτυξη, έπρεπε να γίνουν υποθέσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τη δοσολογία του εμβολίου. Επειδή ο εμβολιασμός με RSV είναι πιθανό να εξεταστεί για να συμπεριληφθεί στην Εθνικό Πρόγραμμα Ανοσοποίησης (NIP) στις Κάτω Χώρες καθώς και σε άλλες χώρες, εξετάστηκε μια στρατηγική εμβολιασμού στην οποία όλα τα βρέφη μιας ορισμένης ηλικίας είναι επιλέξιμα για εμβολιασμό. Δεδομένης της επιβάρυνσης της νόσου κατά το πρώτο έτος, ο εμβολιασμός εξετάστηκε το συντομότερο δυνατό. Για ένα πρόγραμμα εμβολιασμού τριών δόσεων εξετάστηκε το ενδεχόμενο εμβολιασμού για βρέφη σε ηλικίες 0, 1 και 3 μηνών με αποτελεσματικότητα του εμβολίου 30%, 60% και 75%, αντίστοιχα. Για ένα σχήμα δύο δόσεων, ο εμβολιασμός θεωρήθηκε σε ηλικία 0 και 3 μηνών με αποτελεσματικότητα του εμβολίου 30% και 70%. Για ανοσολογικούς λόγους, θεωρείται ότι ένα σχήμα τριών δόσεων θα οδηγούσε σε κάπως υψηλότερη αποτελεσματικότητα του εμβολίου από ένα σχήμα δύο δόσεων και ότι ένα σχήμα μίας δόσης θα ήταν ανεπαρκές για την παροχή επαρκούς προστασίας. Σύμφωνα με το ποσοστό κάλυψης του ολλανδικού NIP, η κάλυψη για τη συνολική κοορτή θεωρήθηκε ίση με 96%. Στην ανάλυση της βασικής περίπτωσης, δεν ελήφθη υπόψη καμία φθίνουσα επίδραση που να σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Στις αναλύσεις σεναρίων, διερευνήθηκαν διάφορα εναλλακτικά σενάρια. Διερευνήθηκε μια «εποχιακή» στρατηγική κατά την οποία ο εμβολιασμός πραγματοποιείται μόνο κατά τους χειμερινούς μήνες, προκειμένου να προστατευθούν οι ηλικιακές ομάδες που διατρέχουν κίνδυνο από την αιχμή της εποχιακής επίπτωσης. Αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερο ποσοστό κάλυψης για τη συνολική ομάδα γεννήσεων. Ωστόσο, δεδομένου ότι η προσέγγιση στοχεύει σε κατάσταση υψηλού κινδύνου, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας αναμένεται να είναι καλύτερη. Η ηλικία κατά την οποία ολοκληρώθηκε το πρόγραμμα εμβολιασμού ήταν ποικίλη και η επίδραση της επίτευξης αποτελεσματικότητας του εμβολίου κατά 70% ήδη μετά τη δεύτερη δόση διερευνήθηκε. Επίσης, η προστατευτική επίδραση του εμβολιασμού μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και, ως εκ τούτου, στις αναλύσεις διερευνήθηκε μια γραμμική φθίνουσα αποτελεσματικότητα και μια η οποία έχει τέλος (πλατό) για την

επανεξέταση των πιθανών επιπτώσεων στο ICER. Η χρονική περίοδος για να εξετάσουμε το φθίνον αποτέλεσμα ήταν δέκα χρόνια. Οι κίνδυνοι της αρχικής νόσου σε σχέση με τον αριθμό των επισκέψεων σε γιατρό που σχετίζονται με την RSV ποικίλλουν (9400 ανά 100.000 παιδιά <12 m/o ετησίως), όπως και η εμφάνιση χρόνιας αναπνευστικής νοσηρότητας. Εκτός από το μέσο λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας της ανοσοποίησης όλων των μηνιαίων κοορτών γέννησης πριν από την ηλικία των 3 μηνών, διερευνήθηκε ο λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού κάθε μηνιαίας κοορτής γέννησης πριν από την ηλικία των 3 μηνών.

Βοηθητικά προγράμματα (QALYs)

Οι απώλειες ποιότητας ζωής συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο ως έτη ζωής προσαρμοσμένα στην ποιότητα (QALYs) που συνδέονταν με όλες τις καταστάσεις υγείας. Διακρίθηκαν πέντε καταστάσεις υγείας: (1) ασυμπτωματική ή κατ' οίκον φροντισμένη λοίμωξη από RSV (χωρίς μείωση του QALY), (2) βρόγχοι σχετιζόμενοι με RSV που υποβάλλονται σε θεραπεία από το γιατρό, (3) πνευμονία σχετιζόμενη με RSV ή σοβαρή βρογχολίτιδα που απαιτεί νοσηλεία, (4) χρόνια αναπνευστική νοσηρότητα μετά από RSV-νοσηλεία και (5) θάνατο. Και QALYs και DALYs που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία εξετάστηκαν (Tarride JE. et al., 2010). Το Ολλανδικό Εθνικό Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας και Περιβάλλοντος (RIVM) αναθέτει τη μείωση σε βρόγχους 0,01 DALY, σε πνευμονία 0,04 DALY και άσθμα 0,08 DALY. Αυτές οι εκτιμήσεις ελήφθησαν από το RIVM με την παρέκταση των ημερήσιων ποιοτικών επιβραδύνσεων για ένα αναπνευστικό επεισόδιο σε μια περίοδο 365 ημερών.

Δύο μελέτες, των Bont L et al. (2004) και των Greenough A et al. (2004), παρουσιάζουν μια αξιολόγηση της ποιότητας ζωής μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο που σχετίζεται με τον RSV. Η μια μελέτη, των Greenough A et al., παρουσιάζει τα πραγματικά αποτελέσματα QALY. Σε αυτή τη μελέτη, η ποιότητα ζωής στα παιδιά, ηλικίας 2-4 ετών, με ιστορικό πρόωρου τοκετού και RSV-νοσηλείας συγκρίθηκαν με μια ομάδα ελέγχου πρόωρων παιδιών χωρίς ιστορικό RSV-νοσηλείας. Η διάμεση λειτουργία χρησιμότητας πολλαπλών χαρακτηριστικών HUI 2 ήταν 0,88 σε παιδιά με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από RSV, σε σύγκριση με 0,95 στην ομάδα ελέγχου. Αυτό θα σήμαινε ότι η μείωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την RSV είναι 0,07. Η εκτίμηση της χρησιμότητας (0,07) είναι στην ίδια τάξη μεγέθους με τη DALY (0,08)

μείωση για το άσθμα και επομένως η πιο συντηρητική εκτίμηση 0.07 εφαρμόστηκε στο πρότυπο.

Χρήση πόρων υγειονομικής περίθαλψης, απώλειες παραγωγικότητας και αντίστοιχη κοστολόγηση

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε από κοινωνική άποψη, η οποία περιλάμβανε τόσο το άμεσο ιατρικό κόστος όσο και το έμμεσο κόστος των απωλειών παραγωγής, όλα επικαιροποιημένα έως το 2009 (πηγή: Κεντρική Στατιστική Υπηρεσία των Κάτω Χωρών). Το κόστος υγειονομικής περίθαλψης περιλαμβάνει το κόστος των επισκέψεων σε γενικό γιατρό και το κόστος νοσηλείας. Φάρμακα χωρίς ιατρική συνταγή, όπως τα ρινικά πλυσίματα, δεν έχουν ληφθεί υπόψη. Το μέσο κόστος μιας επίσκεψης σε γιατρό εκτιμήθηκε σε €22,17. Το κόστος της RSV νοσηλείας εκτιμήθηκε σε €3749, σύμφωνα με τον Rietveld E. et al. (2006). Το κοινωνικό κόστος περιλάμβανε απώλειες παραγωγικότητας από τους φροντιστές ως αποτέλεσμα της φροντίδας που παρέχει σε παιδιά που πάσχουν από λοιμώξεις από RSV. Ακολουθήθηκαν οι ολλανδικές κατευθυντήριες γραμμές μοντελοποίησης και για τον υπολογισμό των απωλειών παραγωγικότητας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του κόστους τριβής, όπως περιγράφεται από τον Koormanschap MA. et al. (1995). Σε σύγκριση με τη μέθοδο του ανθρώπινου κεφαλαίου, η μέθοδος του κόστους τριβής εκτιμά συντηρητικά τις απώλειες παραγωγικότητας, σύμφωνα με Miedema CJ. et al. (2001). Έχει υπολογιστεί ότι κατά μέσο όρο χάνονται δύο ημέρες γονικής εργασίας ως αποτέλεσμα νοσηλείας σχετιζόμενης με RSV. Μια επίσκεψη σε γιατρό που σχετίζεται με τον RSV οδηγεί σε απώλεια 0,25 εργάσιμων ημερών. Ένας μέσος ωριαίος μισθός €31,31 χρησιμοποιήθηκε για άτομα ηλικίας 25-34 ετών (νέοι γονείς) με μέσο αριθμό ωρών ανά εργάσιμη ημέρα 8. Ο προκύπτων αριθμός των €251 ανά εργάσιμη ημέρα διορθώθηκε για ελαστικότητα παραγωγικότητας 80%. Στην ανάλυση ευαισθησίας, διερευνήθηκε ο αντίκτυπος μιας χαμηλότερης ελαστικότητας παραγωγικότητας (30-45%) υποθέτοντας ότι τα επεισόδια RSV δεν θα διαρκέσουν περισσότερο από 14 ημέρες. Ειδικότερα, έρευνες έχουν δείξει ότι η απουσία από την εργασία μικρότερη των 14 ημερών είχε ως αποτέλεσμα απώλειες παραγωγικότητας μόνο του 30-45% των απουσιών από το χρόνο εργασίας.

Η τιμή του εμβολίου υποτίθεται ότι καθορίστηκε στα €37,50 ανά δόση συν τα έξοδα χορήγησης των €5,00. Θεωρήθηκε ότι ο εμβολιασμός κατά του RSV θα περιλαμβανόταν στα υπάρχοντα βρέφη NIP.

Επιπτώσεις και ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Το μοντέλο προσομοίωσης παρακολουθεί τις περιπτώσεις RSV, θανάτους, κόστους και QALYs. Αθροίζοντας όλα τα έξοδα, τα έτη ζωής και τα QALYs και, κατά συνέπεια, υπολογίζοντας τις διαφορές για τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τις αξιολογήσεις χωρίς και με εμβολιασμό το καθαρό κόστος και τα QALYs που αποκτήθηκαν. Η κατανομή του καθαρού κόστους με τις επιπτώσεις στην υγεία καθόρισε το λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας. Οι επιπτώσεις στην υγεία και το κόστος προεξοφλήθηκαν σύμφωνα με τις ολλανδικές κατευθυντήριες γραμμές για την έρευνα κόστους-αποτελεσματικότητας στο 1,5% και 4%, αντίστοιχα. Οι οριακοί λόγοι κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) υπολογίστηκαν για τον εμβολιασμό ρουτίνας χρησιμοποιώντας διαφορετικά προγράμματα εμβολιασμού σε σύγκριση με τον μη εμβολιασμό.

Αποτελέσματα

Επί του παρόντος, χωρίς εμβολιασμό, εκτιμάται ετήσιος αριθμός 28.738 επισκέψεων σε γιατρό που σχετίζονται με την RSV, 1623 νοσηλειών και 4,5 θανάτων σε παιδιά ηλικίας 0-1 έτους. Το συνολικό ετήσιο κόστος για την κοινωνία της RSV στο σενάριο μη εμβολιασμού είναι €7,7 εκατομμύρια (95%CI: 1,7-16,7) και η ετήσια επιβάρυνση από ασθένειες εκτιμάται σε 597 QALYs (95%CI: 133-1319). Σε περίπτωση που σε όλα τα βρέφη προσφερθεί ένα δυνητικά ασφαλές και αποτελεσματικό πρόγραμμα εμβολιασμού RSV 3 δόσεων σε ηλικία 0,1 και 3 μηνών, το συνολικό ετήσιο καθαρό κόστος εκτιμάται ότι θα αυξηθεί σε 21,2 εκατομμύρια ευρώ, αλλά θα αποτραπούν 544 νοσηλείες και 1,5 θάνατοι. Το ICER εκτιμήθηκε σε €34.142 (95%CI: € 21.652-€ 87.766) ανά QALY που αποκτήθηκε. Ένα μειωμένο δοσολογικό πρόγραμμα, ο εποχιακός εμβολιασμός και η εκτίμηση των εξόδων από την τσέπη του ασθενούς (άμεση πληρωμή χρημάτων) είχαν ως αποτέλεσμα ευνοϊκότερες τιμές ICER, ενώ η μειωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου ή η καθυστέρηση στο χρονοδιάγραμμα του εμβολιασμού είχαν ως αποτέλεσμα λιγότερο ευνοϊκά ICERs.

Σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού RSV

Στην παρούσα κατάσταση στην οποία δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο, εκτιμάται συνολικός ετήσιος αριθμός 28.738 επισκέψεων GP σε παιδιά ηλικίας 0-1 έτους. Ο αναμενόμενος αριθμός νοσηλειών σε αυτό το σενάριο είναι 1623 (95%CI: 356-3635) και ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με RSV είναι 4,5 (95%CI: 0,96-10,5). Το συνολικό ετήσιο κόστος για την κοινωνία της νόσου RSV είναι €7,7 εκατομμύρια εάν δεν πραγματοποιηθεί εμβολιασμός (95%CI: 1,7-16,7) και η ετήσια επιβάρυνση από τη νόσο εκτιμάται σε 597 QALYs (95%CI: 133-1319). Σε περίπτωση που σε όλα τα βρέφη προσφερθεί ένα πρόγραμμα εμβολιασμού τριών δόσεων στην ηλικία των 0,1 και 3 μηνών, αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερο κόστος 21,2 εκατομμυρίων ευρώ (95%CI: 19,1-25,1), αλλά σημαντικά χαμηλότερο αριθμό νοσηλειών (544-95% CI: 95,4-1386) και θανάτων (1,5-95%CI: 0,25-3,99). Συνεπώς, ο εμβολιασμός θα είχε ως αποτέλεσμα κόστος ανά QALY € 34.142 (95%CI: € 211.652-€ 87.766).

Πίνακας 4.2

Αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας

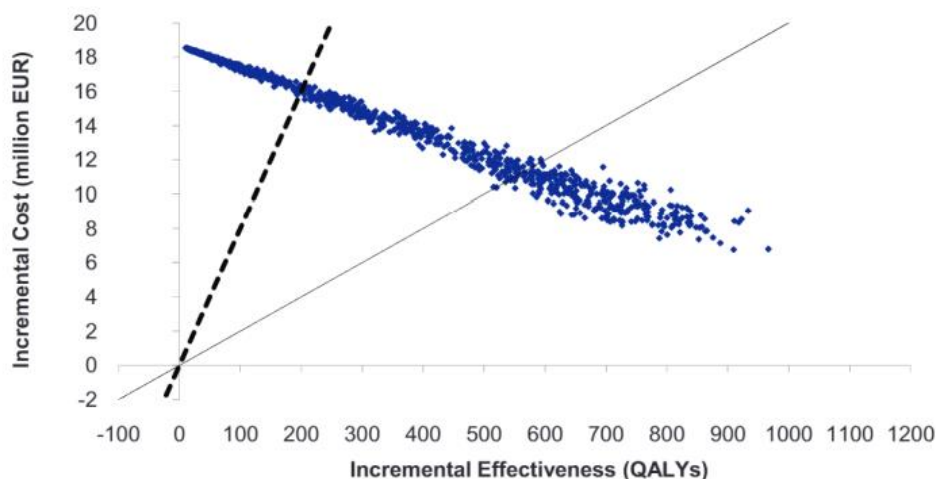
Table 2
Results of the cost-effectiveness analysis. In brackets the 2.5–97.5th percentiles.

| Scenario | Doses | Dosing schedule | Waning vaccine efficacy | Vaccine Efficacy | ICER (€/QALY) | Cost (miln €) | Effect (QALYs lost) | Hospitalizations | Deaths |
|-----------------------------------|-------|-----------------|-------------------------|------------------|---------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|
| No vaccination | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | 7.7 (1.7–16.7) | 597 (133–1319) | 1623 (356–3635) | 4.5 (0.95–10.5) |
| Year-round | 3 | 0, 1, 3 m/o | None | 30%, 60%, 75% | 34,143 | 21.3 (19.1–25.1) | 200 (35–504) | 544 (95–1386) | 1.5 (0.25–3.99) |
| Including waning vaccine efficacy | | | | | | | | | |
| Year-round | 3 | 0, 1, 3 m/o | Plateau | 30%, 60%, 75% | 38,758 | 21.7 (19.2–25.0) | 232 (77–645) | 630 (97–1379) | 1.75 (0.27–3.92) |
| Year-round | 3 | 0, 1, 3 m/o | Linear | 30%, 60%, 75% | 51,806 | 22.7 (19.7–27.3) | 309 (82–672) | 840 (220–1865) | 2.3 (0.60–5.3) |
| Alternative 3 dose schedule | | | | | | | | | |
| Year-round | 3 | 0, 2, 4 m/o | None | 30%, 60%, 75% | 40,900 | 21.9 (19.1–27.1) | 245 (36–663) | 1611 (357–3635) | 4.49 (0.96–10.4) |
| Year-round | 3 | 0, 2, 4 m/o | Plateau | 30%, 60%, 75% | 43,917 | 22.2 (19.5–27.2) | 269 (61–663) | 73 (163–1829) | 2.03 (0.45–5.21) |
| Year-round | 3 | 0, 2, 4 m/o | Linear | 30%, 60%, 75% | 58,601 | 23.0 (19.7–28.7) | 334 (36–254) | 909 (206–2192) | 2.5 (0.56–6.2) |

Ο πίνακας 4.2 δείχνει τα αποτελέσματα διαφόρων επιλογών που μπορούν να ληφθούν υπόψη, όπως η εισαγωγή του εμβολιασμού σε κάπως μεταγενέστερο στάδιο (για παράδειγμα όταν τα βρέφη είναι ηλικίας 0, 2 και 4 μηνών) και οι επιπτώσεις της φθίνουσας ανοσίας. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα περισσότερα οφέλη για την υγεία λαμβάνονται όταν το εμβόλιο χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα. Η καθυστέρηση της δεύτερης και της τρίτης δόσης από ένα μήνα η κάθε μια ήδη αυξάνει το ICER σε € 40.900 ανά QALY. Επιπλέον, όταν ελήφθη υπόψη η φθίνουσα επίδραση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου, αυτό προφανώς επηρέασε αρνητικά την αναλογία οριακού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER). Υποθέτουμε ότι η φθίνουσα επίδραση του εμβολίου στη βασική περίπτωση είχε ως αποτέλεσμα ένα κάπως

υψηλότερο ICER ύψους 38.544 ευρώ ανά QALY, ενώ η ένταξη της γραμμικής φθίνουσας επίδρασης είχε ως αποτέλεσμα ένα ICER ύψους 52.250 ευρώ ανά QALY.

Παρακάτω απεικονίζεται το γράφημα διασποράς του οριακού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας για τον εμβολιασμό RSV έναντι του μη εμβολιασμού. Οι ευθείες γραμμές αντιπροσωπεύουν καμπύλες προθυμίας πληρωμής ύψους €20.000/QALY (στερεές) και €80.000/QALY (διακεκομμένες).



Σχήμα 4.3

Γράφημα διασποράς του οριακού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας για τον εμβολιασμό RSV έναντι του μη εμβολιασμού

Συμπεράσματα

Αυτή η μελέτη αντιμετωπίζει τις προκλήσεις που θα πρέπει να αντιμετωπίσει μια πιθανή στρατηγική εμβολιασμού RSV για τα παιδιά όταν εξεταστεί για ένταξη σε εθνικά προγράμματα εμβολιασμού. Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει ενημερωμένες εκτιμήσεις σχετικά με το βάρος της νόσου RSV από τους Jansen et al., καθώς επίσης και δεδομένα ποιότητας ζωής. Επειδή τα εμβόλια κατά του RSV βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη, λίγες κλινικές μελέτες είναι διαθέσιμες και, στις Κάτω Χώρες καθώς και αλλού, δεν αναμένονται κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας πριν από το 2012. Με βάση i) τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα σε παιδιά και ii) ορισμένες παραδοχές που έπρεπε να γίνουν ελλείψει, για παράδειγμα, δεδομένων αποτελεσματικότητας του εμβολίου, εκτιμήθηκε η πιθανή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού των

παιδιών με RSV. Η ανάλυση της βασικής περίπτωσης έδειξε ότι η πιθανότητα ο εμβολιασμός με RSV να είναι οικονομικά αποδοτικός σύμφωνα με τα ισχύοντα πρότυπα. Η μελέτη των Meijboom MJ et al. δείχνει ότι το συνεχές ενδιαφέρον για την ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων RSV είναι σημαντικό από την άποψη των οικονομικών της υγείας, η οποία είναι σημαντική για τη διαδικασία λήψης αποφάσεων στις Κάτω Χώρες και αλλού. Μόλις καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, για παράδειγμα από δοκιμές εμβολίων, το μοντέλο θα αναλυθεί εκ νέου προκειμένου να επανεξεταστεί το αντίκτυπο των επικαιροποιημένων αποδεικτικών στοιχείων.

Λαμβάνοντας υπόψη το τρέχον μοντέλο, η μελέτη αυτή έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, το τρέχον μοντέλο Markov είναι ένα στατικό μοντέλο, υποθέτοντας μια σταθερή δύναμη μόλυνσης και χωρίς αποτελέσματα ανοσίας αγέλης. Όλο και περισσότερο, τα δυναμικά μοντέλα χρησιμοποιούνται και υποστηρίζονται σε αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων εμβολιασμού, όπως στην περίπτωση των Jit M., Brisson M. (2011). Αυτά τα μοντέλα επιτρέπουν την ανάλυση των επιδράσεων της ανοσίας της αγέλης, τις πιθανές μεταβολές της ηλικίας στην επιδημιολογία και τις μεταβαλλόμενες δυνάμεις της λοίμωξης, αλλά είναι γενικά εξαιρετικά περίπλοκες και απαιτούν εκτεταμένες πληροφορίες για την παραμετροποίηση τους. Ως εκ τούτου, στην παρούσα κατάσταση, με περιορισμένες μόνο διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά ενός δυνητικού εμβολίου RSV, δικαιολογείται η αρχική χρήση στατικής προσέγγισης. Μια δυναμική προσέγγιση δικαιολογείται όταν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού RSV καθίστανται διαθέσιμες από επιδημιολογικές μελέτες, επακόλουθες κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης σχετικά με τις συνέπειες του εμβολιασμού κατά RSV στη συνήθη καθημερινή πρακτική, όπως αναφέρουν οι Rozenbaum MH. et al. (2010).

Δεύτερον, στις βάσεις δεδομένων καταγράφονται συμπτωματικές λοιμώξεις RSV, ενώ είναι γνωστό ότι οι περισσότερες λοιμώξεις RSV είναι ασυμπτωματικές λοιμώξεις που οδηγούν επίσης σε (μερική) προστασία. Η επίδραση που έχουν αυτές οι λοιμώξεις στη συνολική επιβάρυνση από τη νόσο είναι άγνωστη, αλλά αναμένεται να είναι σημαντική λόγω της διάρκειας της ασθένειας, του κόστους που συνεπάγεται. τόσο το άμεσο ιατρικό κόστος όσο και οι απώλειες παραγωγικότητας για τους γονείς. Ο αποκλεισμός αυτών των λοιμώξεων από το μοντέλο αναμένεται να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του δυνητικού οφέλους του εμβολιασμού.

Τρίτον, επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι περίπου το 90% των βρεφών βιώνουν την πρώτη τους λοίμωξη RSV πριν από την ηλικία των δύο ετών και ότι η συχνότητα

εμφάνισης νοσηλειών που σχετίζονται με το RSV και η μείωση της LRTI με την ηλικία. Η υψηλότερη επιβάρυνση της νόσου παρατηρείται σε παιδιά ηλικίας 1-6 μηνών. Προτείνεται από τους Jansen et al. ότι υπάρχει μικρή προστατευτική δράση μετά την πρώτη λοίμωξη, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι η κύρια λοίμωξη είναι η πιο σοβαρή και ότι η πορεία των επακόλουθων λοιμώξεων είναι ηπιότερη. Τα επιδημιολογικά δεδομένα που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο περιλαμβάνουν μόνο την πρωτογενή λοίμωξη και ως εκ τούτου τα δεδομένα είναι όλες ανεξάρτητες παρατηρήσεις. Λαμβάνοντας υπόψη μόνο την πρωτογενή συμπτωματική λοίμωξη αναμένεται να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του συνολικού βάρους της νόσου, αλλά μια απλή παρέκταση με βάση μεγαλύτερο αριθμό λοιμώξεων ανά άτομο δεν είναι δυνατή λόγω της ηπιότερης πορείας της νόσου για επακόλουθες λοιμώξεις.

Τέταρτον, η επιδημιολογική μελέτη που υπήρξε η κύρια πηγή επιδημιολογικών δεδομένων στο μοντέλο εξέτασε την υπερβολική θνησιμότητα λόγω RSV και δεν ανέφερε σημαντική υπερβολική θνησιμότητα στο δείγμα της μελέτης. Άλλες μελέτες αναφέρουν ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ 0,5 και 8 ανά 100.000 βρέφη. Λόγω της ποικιλίας των δεδομένων θνησιμότητας που αναφέρθηκαν, η επίδραση αυτής της παραμέτρου μοντέλου επανεξετάζεται κριτικά στις αναλύσεις ευαισθησίας. Λόγω της σημαντικής επιρροής που έχει στον οριακό λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας, είναι σημαντικό να συγκεντρωθούν μακροπρόθεσμα, λεπτομερή εθνικά δεδομένα θνησιμότητας για την RSV.

Πέμπτον, δεν είναι γνωστό εάν τα νοσοκομεία εξετάζουν τακτικά για λοίμωξη από RSV όταν πολύ μικρά βρέφη εισάγονται στο νοσοκομείο με αναπνευστική νόσο. Ως εκ τούτου, οι περιπτώσεις που λείπουν αναμένονται σίγουρα από αυτά τα μητρώα και θα εξακολουθήσει επίσης να αποτελεί πρόκληση στο μέλλον η απόκτηση αξιόπιστων εθνικών νοσοκομειακών δεδομένων για βρέφη με λοίμωξη από RSV.

Τέλος, το μοντέλο δεν αξιολόγησε την πιθανή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού κατά RSV όταν στοχεύουν μόνο ομάδες ή ομάδες υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν επί του παρόντος προφυλακτική θεραπεία (palivizumab). Υποθέτοντας ότι 1800 βρέφη (1% της ομάδας γέννησης) λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία με κόστος €3645 ευρώ ανά άτομο (για πέντε ενέσεις), εκτιμούμε ότι το ετήσιο κόστος της palivizumab που σχετίζεται με την RSV ανέρχεται σε 6,6 εκατομμύρια ευρώ στις Κάτω Χώρες. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, λαμβάνοντας υπόψη ότι το συνολικό κόστος που σχετίζεται με την RSV ελλείψει εμβολιασμού εκτιμάται σε 7,7 εκατομμύρια ευρώ, εκ των οποίων το κόστος που σχετίζεται με τα νοσοκομεία είναι περίπου 3,7 εκατομμύρια

ευρώ (48%). Λαμβάνοντας υπόψη ότι μέρος των βρεφών που λαμβάνουν επί του παρόντος προφυλακτική θεραπεία μπορεί να μετατοπιστεί στον εμβολιασμό μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι υπάρχει ανάγκη προώθησης, βελτίωσης και επέκτασης του ευρωπαϊκού συστήματος επιτήρησης των RSV λοιμώξεων. Η μελλοντική έρευνα μπορεί να επικεντρωθεί στις πιθανές επιπτώσεις της ομαδοποίησης λόγω των δυνατοτήτων για επακόλουθες λοιμώξεις. Για να αποκτήσουμε μια καλύτερη επισκόπηση του συνολικού βάρους της νόσου RSV, θα ήταν πολύτιμο να έχουμε μια λεπτομερή εικόνα του ποσοστού των παιδιών που βιώνουν μία ή περισσότερες λοιμώξεις από RSV. Επίσης, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την εκτίμηση της προστατευτικής επίδρασης μιας πρωτογενούς λοίμωξης από RSV. Επιπλέον, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν υπάρχει κάποιο επίπεδο έμμεσης προστασίας των μικρών βρεφών όταν τα μεγαλύτερα βρέφη/αδέλφια ανοσοποιούνται. Επιπλέον, η χρήση ενός δυναμικού μοντέλου θα πρέπει να εξετάζεται όταν καθίστανται διαθέσιμες πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με αυτές τις πτυχές της λοίμωξης από RSV και του εμβολιασμού. Μια εναλλακτική στρατηγική εμβολιασμού που θα μπορούσε να εξεταστεί είναι η ανοσοποίηση των εγκύων γυναικών προκειμένου να παρασχεθεί ένας βαθμός παθητικής προστασίας στα μωρά μέσω της μετάδοσης ανοσίας. Τα αντισώματα είναι οι κύριοι μεσολαβητές της προστατευτικής ανοσίας (που συμβαίνει με τον RSV) και επομένως τα μητρικά αντισώματα θα προστατεύσουν επίσης το μωρό.

Τέλος, θα είναι ενδιαφέρον να επανεξεταστεί το βάρος της νόσου RSV και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού κατά RSV μεταξύ των ηλικιωμένων.

Οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων συνήθως εξετάζουν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα. Ωστόσο, λίγο μετά τη διάθεση ενός εμβολίου στην αγορά, μπορούν να εξεταστούν κυρίως δεδομένα αποτελεσματικότητας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η επίδραση του εμβολιασμού σε ένα ανεξέλεγκτο περιβάλλον πρέπει να αποδειχθεί στη συνέχεια, συμπεριλαμβανομένων πιθανών επιδράσεων ανοσίας της αγέλης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι ανάλογα με την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού, ο εμβολιασμός με RSV μπορεί να είναι πιο οικονομικά αποδοτικός από το προηγούμενος ολλανδικό πνευμονιοκοκκικό πρόγραμμα εμβολιασμού με το επταδύναμο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (Rozenbaum MH. et al., 2010). Οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας για το πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο επικαιροποιήθηκαν πρόσφατα και κατέληξαν σε λιγότερο ευνοϊκά ICERs από τα ICERs που εξετάστηκαν όταν αποφασίστηκε να συμπεριληφθεί το εμβόλιο στο NIP.

4.5 Η περίπτωση της Ελλάδας

Όσον αφορά τον Ελλαδικό χώρο, από την έρευνα βρέθηκαν κάποιες μελέτες που εξετάζουν κυρίως την επιδημιολογία του RSV. Η πιο πρόσφατη εξ αυτών, των Tsergouli K et al. (2018), είχε ως σκοπό να παρέχει μια πρώτη εικόνα της μοριακής επιδημιολογίας του RSV στην Ελλάδα. Παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, που νοσηλεύτηκαν για βρογχολίτιδα στην παιδιατρική κλινική τριτοβάθμιου νοσοκομείου στη βόρεια Ελλάδα, ελέγχθηκαν για λοίμωξη από RSV κατά τη διάρκεια δύο εποχών RSV (2016-2017 και 2017-2018). RSV ανιχνεύθηκε σε 37 από 71 (52,1%) ασθενείς, οι περισσότεροι από τους οποίους ήταν κάτω των 6 μηνών. Εντοπίστηκαν και οι δύο υποτύποι RSV - RSV-A (54,1%) και RSV-B (45,9%) - με κυριαρχία RSV-A κατά την περίοδο 2016-2017 και RSV-B κατά τη διάρκεια της σεζόν 2017-2018. Η μελέτη αυτή παρείχε μια πρώτη εικόνα της μοριακής επιδημιολογίας του RSV στην Ελλάδα.

Η δεύτερη μελέτη διενεργήθηκε από τους Almasri M et al. (2013) και είχε ως στόχους την αξιολόγηση του ρόλου του RSV σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερα των 2 ετών που νοσηλεύονται με πνευμονία που αποκτήθηκε από την κοινότητα (community-acquired pneumonia - CAP) και να ομαδοποιήσει τα κυκλοφορούντα στελέχη RSV. Συνολικά 101 παιδιά με άτυπη CAP συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ηλικίας 2, 5-14 ετών. Αντισώματα RSV IgM ανιχνεύθηκαν σε 21 περιπτώσεις (20,7%), είτε στο πρώτο είτε και στο δεύτερο δείγμα ορού, ενώ το γονιδίωμα RSV ανιχνεύθηκε σε 11 από τα 15 (73%) IgM-θετικοί ασθενείς, οι οποίοι ελέγχθηκαν περαιτέρω. Μεταξύ των 11 περιπτώσεων, η μία ήταν τύπου B, και όλες οι υπόλοιπες ήταν τύπου A. Η διάμεση ηλικία των θετικών στην RSV παιδιών ήταν 4 έτη (εύρος 3- 13 ετών). Αν και ο RSV εντοπίστηκε σε όλες τις εποχές, η πλειονότητα των περιπτώσεων (31%) ανιχνεύθηκαν το χειμώνα. Συλλοίμωξη ανιχνεύθηκε σε 3 περιπτώσεις. Έτσι, λοιπόν, η συγκεκριμένη μελέτη εκτός από τον γνωστό ρόλο του RSV ως του σημαντικότερου παθογόνου παράγοντα που προκαλεί οξεία αναπνευστική νόσο σε βρέφη και μικρά παιδιά, ανέδειξε επίσης το ρόλο του RSV ως ένα σημαντικό παθογόνο ιό σε μεγαλύτερα παιδιά που νοσηλεύονται λόγω CAP.

Η τρίτη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε από τους Tsoia MN et al. (2002), είχε σαν στόχο τον προσδιορισμό των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών των βρεφών που νοσηλεύονται με βρογχολίτιδα στην περιοχή της Αθήνας. Όλοι οι ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους που εισήχθησαν με οξεία βρογχολίτιδα κατά τη διάρκεια τεσσάρων διαδοχικών εποχών RSV από την 1η Φεβρουαρίου 1997 έως τις 30 Ιουνίου

2000 εντάχθηκαν στη μελέτη. Συνολικά έγιναν δεκτά 636 βρέφη με βρογχιολίτιδα και η λοίμωξη από RSV τεκμηριώθηκε στο 61% των ατόμων που εξετάστηκαν. Η είσοδος στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν απαραίτητη για το 6,2% αυτών και ήταν πιο συχνή σε πρόωρα βρέφη (26%). Το ποσοστό θνησιμότητας σε αυτή την περίπτωση ήταν 0,7% (συνολικά 0,3%). Η βρογχιολίτιδα από RSV αντιπροσώπευε περίπου το 12% όλων των εισαγωγών βρεφών κατά τη διάρκεια των 5 μηνών της ετήσιας επιδημίας. Οι ασθενείς με τεκμηριωμένη λοίμωξη από RSV είχαν πιο σοβαρή ασθένεια με υψηλότερο ποσοστό εισαγωγής στη ΜΕΘ (6 έναντι 1%, $p = 0,008$) και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (μέσος όρος 6,3 έναντι 5,3 ημερών, $P 0.001$) σε σύγκριση με εκείνους που βρέθηκαν αρνητικοί. Αν και κανένας από τους ασθενείς δεν είχε θετική καλλιέργεια αίματος κατά την εισαγωγή, σημαντικός αριθμός από αυτούς (210/636, 33%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντιβιοτικά. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η λοίμωξη από RSV έχει σημαντικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα των βρεφών, η οποία είναι πιο σοβαρή μεταξύ εκείνων που γεννήθηκαν πρόωρα. Η τεκμηρίωση της λοίμωξης από RSV μπορεί να είναι ένας δείκτης πιο σοβαρής ασθένειας σε βρέφη που νοσηλεύονται με βρογχιολίτιδα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της τρίτης μελέτης βρέθηκαν και από μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε την ίδια χρονιά (2002) από τους Constantopoulos AG et al.

Επομένως, όπως προκύπτει από τα παραπάνω, δεν έχει ακόμα υπάρξει κάποια μελέτη σχετικά με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητα ενός ενδεχόμενου εμβολιασμού κατά της λοίμωξης του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού.

4.6 Ανακεφαλαίωση

Συνοψίζοντας, στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάστηκαν αποτελέσματα από μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας που έχουν δημοσιευτεί για διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. Οι μελέτες αυτές είχαν αρκετές ομοιότητες κυρίως ως προς τις ερευνητικές μεθόδους, αλλά ταυτόχρονα είχαν και αρκετές διαφορές ως προς τα διάφορα σενάρια που εξέτασαν και τις παραδοχές που χρησιμοποίησαν. Τα βασικότερα συμπεράσματα των μελετών που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4.3

Τα σημαντικότερα συμπεράσματα των ερευνών που αναλύθηκαν

| | Αγγλία | Τουρκία | Ολλανδία |
|---|---|---|---|
| Βασική Υπόθεση | Εποχιακή χορήγηση Palivizumab | Μη εμβολιασμός | Μη εμβολιασμός |
| Εναλλακτική στρατηγική παρέμβασης #1 | Μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης | Εμβολιασμός βρεφών ηλικίας 2 και 4 μηνών | Εμβολιασμός βρεφών ηλικίας 0, 1 και 3 μηνών (3 δόσεων) |
| Συμπέρασμα #1 | Η αντικατάσταση του υπάρχοντος προγράμματος Palivizumab με μονοκλ. αντισώματα μακράς δράσης θα ήταν οικονομικά αποδοτική και προσιτή. | Η προστασία των βρεφών και των μικρών παιδιών από την RSV με τη χρήση ενός αποτελεσματικού εμβολίου έχει τη δυνατότητα να είναι οικονομικά αποδοτική. | Ο εμβολιασμός τριών δόσεων των βρεφών ηλικίας 0, 1 και 3 μηνών είναι πιθανό να είναι οικονομικά αποδοτικός. |
| Εναλλακτική στρατηγική παρέμβασης #2 | Εμβολιασμός παιδικής ηλικίας/ηλικιωμένων | Εμβολιασμός εγκύων γυναικών | Εμβολιασμός βρεφών ηλικίας 0, και 3 μηνών (2 δόσεων) |
| Συμπέρασμα #2 | Ο εμβολιασμός των παιδιών προσχολικής και σχολικής ηλικίας είναι πιθανό να μην είναι οικονομικά αποδοτικός σε σχέση με τα προγράμματα εμβολιασμού των ηλικιωμένων, ενώ ο εμβολιασμός των ηλικιωμένων δεν είναι πιθανό να είναι οικονομικά προσιτός. | Ένα εποχιακό πρόγραμμα μητρικού εμβολιασμού κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου θα ήταν οικονομικά αποδοτικό και προσιτό. Ωστόσο, είναι το λιγότερο αποδοτικό σε σχέση με τα άλλα δύο σενάρια. | Για ανοσολογικούς λόγους, θεωρείται ότι ένα σχήμα τριών δόσεων θα οδηγούσε σε υψηλότερη αποτελεσματικότητα του εμβολίου από ένα σχήμα δύο δόσεων και ότι ένα σχήμα μίας δόσης θα ήταν ανεπαρκές για την παροχή επαρκούς προστασίας. |
| Εναλλακτική στρατηγική παρέμβασης #3 | Μητρικός εμβολιασμός | Εμβολιασμός εγκύων γυναικών και βρεφών ηλικίας 2 και 4 μηνών | Εμβολιασμός βρεφών ηλικίας 0, 2 και 4 μηνών (3 δόσεων) |
| Συμπέρασμα #3 | Ένα εποχιακό πρόγραμμα μητρικού εμβολιασμού θα ήταν οικονομικά αποδοτικό και προσιτό. | Ένα πρόγραμμα εμβολιασμού δύο δόσεων για βρέφη μόνο του ή σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών φαίνεται να έχει τις περισσότερες δυνατότητες. | Τα περισσότερα οφέλη για την υγεία λαμβάνονται όταν το εμβόλιο χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα. |

Για να έχουμε μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για τις μελέτες, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθούν κάποια ακόμα συμπεράσματα που εξήχθησαν.

Από τη μελέτη που έγινε για την Αγγλία, προέκυψε ότι ανεξάρτητα από τη στρατηγική παρέμβασης, η εποχιακή διαχείριση ενός προγράμματος είναι πάντα βέλτιστη. Οι στρατηγικές που απευθύνονται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και εκείνες που απευθύνονται στους ηλικιωμένους δεν είναι πιθανό να είναι οικονομικά αποδοτικές ή προσιτές, αντίστοιχα. Αντίθετα, τα μονοκλωνικά αντισώματα μακράς δράσης και τα μητρικά εμβόλια μπορεί να είναι μια οικονομικά αποδοτική αντικατάσταση ή προσθήκη στο υπάρχον πρόγραμμα Palivizumab, αντίστοιχα.

Η μελέτη που έγινε για την Τουρκία ήταν η πρώτη που αξιολόγησε τη δυνητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού RSV σε μια χώρα μεσαίου εισοδήματος. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι παρόμοια με μελέτες από χώρες υψηλού εισοδήματος που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο εμβολιασμός των βρεφών κατά της RSV έχει τη δυνατότητα να είναι οικονομικά αποδοτικός όπως στις Κάτω Χώρες και τις ΗΠΑ.

Τέλος, από τη μελέτη που έγινε για την Ολλανδία, προέκυψε ότι ένα μειωμένο δοσολογικό πρόγραμμα, ο εποχιακός εμβολιασμός και η εκτίμηση των εξόδων από την τσέπη του ασθενούς (άμεση πληρωμή χρημάτων) είχαν ως αποτέλεσμα ευνοϊκότερες τιμές ICER, ενώ η μειωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου ή η καθυστέρηση στο χρονοδιάγραμμα του εμβολιασμού είχαν ως αποτέλεσμα λιγότερο ευνοϊκά ICERs.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έρευνα αυτή είχε ως αρχικό στόχο να καταδείξει τη μεγάλη ανάγκη που υπάρχει για τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού εμβολίου κατά του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού. Καθώς η επιστήμη προχωράει, η ανάπτυξη και η κυκλοφορία ενός αποτελεσματικού εμβολίου φαίνεται προδιαγεγραμμένη. Ωστόσο, όταν φτάσει αυτή η στιγμή, η επιλογή του βέλτιστου προγράμματος παρέμβασης θα απαιτήσει την εξισορρόπηση του κόστους των προγραμμάτων με τα οφέλη για την υγεία που προκύπτουν.

Το πρώτο συμπέρασμα αυτής της έρευνας προκύπτει μέσω των δεδομένων που έχουν συλλεχθεί από διάφορες χώρες του εξωτερικού. Είναι αδιαμφισβήτητο ότι ο ιός αυτός προσβάλλει μεγάλη μερίδα των νεογνών και στη συνέχεια παρουσιάζει ένα σημαντικό ποσοστό θνησιμότητας. Στα βρέφη, η λοίμωξη από RSV είναι μία από τις κύριες αιτίες αναπνευστικής νόσου, μολύνοντας σχεδόν κάθε παιδί πριν από την ηλικία των 2 ετών. Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, ο RSV είναι η πιο κοινή αιτία οξείας λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού παγκοσμίως, προκαλώντας 48.000-74.500 θανάτους ετησίως. Η επιδημιολογία του RSV δείχνει ένα επαναλαμβανόμενο εποχιακό μοτίβο επίπτωσης, παρόμοιο με αυτό της γρίπης, με μέγιστη επίπτωση τους χειμερινούς μήνες. Η μοναδική φαρμακευτική στρατηγική πρόληψης, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (Palivizumab), είναι δαπανηρή και διαθέσιμη μόνο σε βρέφη σε χώρες υψηλού εισοδήματος και μόνο σε εκείνους που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με την RSV. Αυτό το χάσμα στις στρατηγικές πρόληψης αφήνει την πλειονότητα των βρεφών ευάλωτων στη μόλυνση.

Σαν δεύτερο συμπέρασμα αυτής της έρευνας προκύπτει πως οι μελέτες που έχουν γίνει έως τώρα στον ελλαδικό χώρο είχαν εστιάσει αποκλειστικά στην κατανόηση και ανάδειξη της επιδημιολογίας και της εποχικότητας των λοιμώξεων από τον RSV. Δεν υπάρχει καταγραφή του ποσοστού των λοιμώξεων από RSV που έχουν οδηγήσει είτε σε επισκέψεις σε γιατρό, είτε σε νοσηλεία. Επομένως, δεν έχει υπάρξει έως τώρα κάποια μελέτη που να παρέχει συλλογή δεδομένων ικανών να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό του κόστους κατά τη διεξαγωγή μιας μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει το θέμα μιας άλλης ερευνητικής εργασίας στο μέλλον.

Το τρίτο συμπέρασμα που προκύπτει από την έρευνα αυτή είναι τα όρια, σε συσχετισμό με τα οποία ο δείκτης ICER μας επιτρέπει να συμπεράνουμε αν θα πρέπει να υιοθετήσουμε ή να απορρίψουμε μια θεραπευτική προσέγγιση ως οικονομικά αποδοτική, δεν είναι ακόμα γνωστά για τη χώρα μας. Τα όρια αυτά είναι διαφορετικά σε κάθε χώρα με μεγάλες αποκλίσεις, όμως για τη χώρα μας δεν είναι ακόμα καθορισμένα. Συνήθως καθορίζονται από πολλούς εμπλεκόμενους με τρεις κυρίως μεθοδολογικές προσεγγίσεις: 1) προθυμία για πληρωμή 2) προ-υπάρχουσα τιμή 3) υπολογισμό κόστους ευκαιρίας. Τα όρια αυτά θεωρούνται αυθαίρετα, χωρίς επιστημονική τεκμηρίωση και χωρίς εμπειρική τεκμηρίωση, τι συμβαίνει δηλαδή στον πραγματικό κόσμο, ενώ υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση αν οι εκτιμήσεις αυτές γίνονται από την πλευρά της προσφοράς ή της ζήτησης. Ταυτόχρονα, είναι σημαντικό να έχουμε κατά νου ότι, μεταξύ άλλων, η ποιότητα των επιδημιολογικών δεδομένων, η επιβάρυνση από τη νόσο, η διαθεσιμότητα εναλλακτικών θεραπειών για μια ασθένεια, η σχέση με τη συμμόρφωση με τα άλλα εμβόλια που περιλαμβάνονται στο εθνικό σύστημα είναι όλες σημαντικές παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Συνεπώς, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας είναι μόνο μία από τις πολλές πτυχές που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τους φορείς λήψης αποφάσεων όταν εξετάζουν ένα συγκεκριμένο εμβολιασμό για να συμπεριληφθούν στο εθνικό σύστημα ανοσοποίησης.

Παρά τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω για τη χώρα μας, τα αποτελέσματα από αντίστοιχες μελέτες σε άλλες χώρες είναι ενθαρρυντικά υπέρ του εμβολιασμού του πληθυσμού και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διενέργεια αντίστοιχων μελετών και στη χώρα μας. Έτσι, θα μπορέσει να αποφασιστεί έγκαιρα και η κατάλληλη στρατηγική εμβολιασμού που θα εφαρμοστεί όταν ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο κυκλοφορήσει στην αγορά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση

Acedo L, Diez-Domingo J, Morano JA, Villanueva RJ. Mathematical modelling of respiratory syncytial virus (RSV): vaccination strategies and budget applications. *Epidemiology and Infection*. 2010; 138: 853–860. doi: 10.1017/S0950268809991373.

Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2015; 23: 189–195. doi: 10.1128/CVI.00609-15.

Almasri M, Papa A, Souliou E, Haidopoulou K, Eboriadou M, Respiratory syncytial virus infection in hospitalized children older than 2 years with community-acquired pneumonia. *Hippokratia* 2013, 17, 2:146-149.

Anderson EJ, Carosone-Link P, Yogev R, Yi J, Simões EAF. Effectiveness of Palivizumab in High-risk Infants and Children. 2017. doi: 10.1097/INF.0000000000001533.

Assink MD, Kiewiet JP, Rozenbaum MH, Van den Berg PB, Hak E, Buskens EJ, et al. Excess drug prescriptions during influenza and RSV seasons in the Netherlands: potential implications for extended influenza vaccination. *Vaccine*. 2009; 27: 1119–1126. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.11.070.

Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend JP. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination During Pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 1159–70. doi: 10.1093/aje/kwv347.

Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *PLOS Med*. 2013; 10: e1001527. doi: 10.1371/journal.pmed.1001527.

Baguelin M, Hoschler K, Stanford E, Waight P, Hardelid P. Age-Specific Incidence of A/H1N1 2009 Influenza Infection in England from Sequential Antibody Prevalence Data Using Likelihood-Based Estimation. *PLoS One* 2011; 6: 17074. doi: 10.1371/journal.pone.0017074.

Bakir M, Standaert B, Turel O, Bilge ZE, Postma MJ. Estimating and comparing the clinical and economic impact of paediatric rotavirus vaccination in Turkey using a simple versus and advanced model. *Vaccine*. 2013; 31: 979–986. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.071.

Bakir M, Turel O, Topachevskiy O. Cost-effectiveness of new pneumococcal conjugate vaccines in Turkey: a decision analytical model. *BMC Health Serv Res*. 2012; 12: 386. doi: 10.1186/1472-6963-12-386.

Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Bu"sch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev* 2013; 3: 18. doi: 10.1186/2191-1991-3-18.

Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1791–1799. doi: 10.1056/NEJMoa1211917.

Bloemers B, van Furth A, Weijerman M, Gemke R, Broers C, Kimpen J, Bont L. High incidence of recurrent wheeze in children with down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1):39- 42. 114). doi: 10.1097/INF.0b013e3181b34e52.

Bont L, Steijn M, van Aalderen W, Kimpen J. Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(5):414- 7. doi: 10.1097/01.inf.0000122604.32137.29

Bont L, Aalderen WM, Kimpen JL. Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000;1(3):221- 7. doi: 10.1053/prrv.2000.0052.

Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002; 21:271–292. doi: 10.1016/s0167-6296(01)00130-8.

Briggs A., Claxton K., Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press: 2006.

Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37:53–72. doi: 10.1016/0168-8510(96)00822-6.

Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics*. 2015; 135: 24–31. doi: 10.1542/peds.2014-2151.

Chanock R, Roizman B, R MYERS. (1957). "Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization". *American Journal of Hygiene*. 66 (3): 281–90. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119901.

Constantopoulos AG, Kafetzis DA, Syrogiannopoulos GA, Roilides EJ, Malaka-Zafiriou EE, Sbyrakis SS, Marcopoulos ML. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Feb;21(2):102-7. doi: 10.1007/s10096-001-0668-y.

Cromer D, van Hoek AJ, Newall AT, Pollard AJ, Jit M. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunization strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England. *Lancet Public Heal* 2017; 2: e367-74. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30103-2.

Crowcroft NS, Cutts F, Zambon MC. Respiratory syncytial virus: an underestimated cause of respiratory infection, with prospects for a vaccine. *Commun Dis Public Health* 1999;2(4):234-241.

Curtis LA, Burns A. Unit Costs of Health and Social Care 2018. 2018. doi:10.22024/UniKent/01.02.70995.

De Vincenzo JP, El Saleeby CM, Bush AJ. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis*. 2005; 191:1861–1868. doi: 10.1086/430008.

De Vincenzo JP. Factors predicting childhood respiratory syncytial virus severity. What they indicate about pathogenesis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(11): S177-S183. 260. doi: 10.1097/01.inf.0000187274.48387.42

Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, Dubovsky F, Griffin MP. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-Life Single-Dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 886–892. doi: 10.1097/INF.0000000000001916.

Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programs*. 3rd edition. New York: Oxford University Press; 2005.

Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review. *Crit Care* 2006;10(4): R107. doi: 10.1186/cc4984.

Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Reviews* 2000;13(3):371-384. doi: 10.1136/bmj.15021.

Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, et al. Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 443. doi: 10.1186/s12879-015-1218-z.

Fleming DM, Elliot AJ, Cross KW. Morbidity profiles of patients consulting during influenza and respiratory syncytial virus active periods. *Epidemiology and Infection* 2007;135(7):1099- 108. doi: 10.1017/S0950268807007881.

George B, Harris A, Mitchell A. Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision making: evidence from pharmaceutical reimbursement in Australia (1991 to 1996). *Pharmacoeconomics* 2001;19(11):1103–9. doi: 10.2165/00019053-200119110-00004.

Gessner BD. The cost-effectiveness of a hypothetical respiratory syncytial virus vaccine in the elderly. *Vaccine*. 2000; 18: 1485–1494. doi: 10.1016/S0264-410X (99)00425-9.

Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PA, Hagan J, et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89: 673–678. doi: 10.1136/adc.2003.036129.

Hacimustafaoglu M, Celebi S, Bozdemir SE, Ozgür T, Ozcan I, Güray A, Cakır D. RSV Frequency in Children below 2 Years Hospitalized for Lower Respiratory Tract Infections. *Turk J Pediatr*. 2013; 55: 130–139.

Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917–1928. doi: 10.1056/NEJM200106213442507.

Hardelid P, Verfuenden M, McMenemy J, Smyth R, Gilbert R. The contribution of child, family and health service factors to respiratory syncytial virus (RSV) hospital admissions in the first 3 years of life: birth cohort study in Scotland, 2009 to 2015. *Euro surveillance* 2019. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1.1800046.

Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1979; 300:530–534. doi: 10.1056/NEJM197903083001004.

Higgins AM, Harrys AH. Health Economic Methods: Cost-Minimization, Cost-Effectiveness, Cost-Utility, and Cost-Benefit Evaluations. *Crit Care Clin*. 2012 Jan;28(1):11-24, v. doi: 10.1016/j.ccc.2011.10.002.

Hobbs FDR, Bankhead C, Mukhtar T, Stevens S, Perera-Salazar R, Holt T, Salisbury C. Clinical workload in UK primary care: a retrospective analysis of 100 million consultations in England, 2007-14. *Lancet (London, England)* 2016; 387: 2323–30. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00620-6.

Hodgson D, Pebody R, Panovska-Griffiths J, Baguelin M, Atkins K. Cost-effectiveness of the next generation of RSV intervention strategies. *Medrxiv* 2020 Jan 20. doi: 10.1101/19009977.

Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1:54. doi: 10.1186/1477-7525-1-54.

Jir M., Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *Pharmacoeconomics* 2011;29(5):371- 86. doi: 10.2165/11539960-000000000-00000.

Jansen AG, Sanders E, Wallinga J, Groen E, van Loon AM, Hoes AW, Hak E. Rate difference method proved satisfactory in estimating the influenza burden in primary care visits. *J Clin Epidemiol* 2008;61 (8):803-12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.017.

Jansen AG, Sanders E, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Influenza and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalizations. *Eur Respir J* 2007;30(6):1158-66. doi: 10.1183/09031936.00034407.

Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw P, Hui D, Rossi G, Johnston S, et al. Respiratory Syncytial Virus. *Eur. Respir. Soc. Monogr.* 72, 84–109 (2016); doi: 10.1183/2312508X.10010315.

Jit M, Cromer D, Baguelin M, Stowe J, Andrews N, Miller E. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine*. 2010; 29: 115–122. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.078.

Karron R, Ambrosino D. Respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(10):919-920. doi: 10.1097/00006454-199810000-00014.

Kimpen JL. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and postbronchiolitic wheezing. *Respiratory Research* 2002;3(Supp 1 1), p.S40- 5. doi: 10.1186/rr183.

Kinyanjui TM, House TA, Kiti MC, Cane PA, Nokes DJ, Medley GF. Vaccine induced herd immunity for control of respiratory syncytial virus disease in a low-income country setting. *PLOS ONE*. 2015; 10: e0138018. doi: 10.1371/journal.pone.0138018.

Kneyber MC, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long - term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatrica* 2000;89(6):654- 60. doi: 10.1080/080352500750043945.

Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ* 1995;14(2):171- 89. doi: 10.1016/0167-6296(94)00044-5.

Lagos R, De Vincenzo JP, Muñoz A, Hultquist M, Suzich JA, Connor EM, Losonsky GA. Safety and antiviral activity of motavizumab, a respiratory syncytial virus (RSV)-specific humanized monoclonal antibody, when administered to RSV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(9):835-837.

Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: e295-311. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30292-5.

Meijboom MJ, Rozenbaum MH, Benedictus A, Luytjes W, Kneyber MCJ, Wilschut JC, Hak E, Postma MJ. Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands. *Vaccine*. 2012; 30:4691–4700. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.072.

Meijboom MJ, Pouwels KB, Luytjes W, Postma MJ, Hak E. RSV vaccine in development: assessing the potential cost-effectiveness in the Dutch elderly population. *Vaccine*. 2013; 31: 6254–6260. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.023.

Miedema CJ, Kors AW, Tjon A Ten WE, Kimpen JL. Medical consumption and socioeconomic effects of infection with respiratory syncytial virus in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):160- 3. doi: 10.1097/00006454-200102000-00008.

Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 92:544-549. doi: 10.3181/00379727-92-22538.

Moscona A. Management of respiratory syncytial virus infections in the immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):253-254. doi: 10.1097/00006454-200003000-00017.

Mossong J, Hens N, Jit M, et al. social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* 2008; 5: e74. doi: 10.1371/journal.pmed.0050074.

Muenning P, (2017), *Cost-Effectiveness Analysis in Health: A Practical Approach* (2nd edition).

Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN, Bett A, Cane PA, Medley GF, Nokes DJ. Frequent Asymptomatic Respiratory Syncytial Virus Infections during an Epidemic in a Rural Kenyan Household Cohort. *J Infect Dis* 2015; 212: 1711–8. doi: 10.1093/infdis/jiv263.

Murata Y. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14(3):235-240. doi: 10.1097/MCP.0b013e3282f79651.

Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, Saxena S. Risk Factors for Hospital Admission with RSV Bronchiolitis in England: A Population-Based Birth Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9: e89186. doi: 10.1371/journal.pone.0089186.

Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25: 55–71. doi: 10.2165/00019053-200725010-00006.

Ochola R, Sande C, Fegan G, Scott PD, Medley GF, Cane PA, Nokes DJ. The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya. *PLoS One* 2009; 4: 4–9. doi: 10.1371/journal.pone.0008088.

Okiro EA, White LJ, Ngama M, Cane PA, Medley GF, Nokes DJ. Duration of shedding of respiratory syncytial virus in a community study of Kenyan children. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 15. doi: 10.1186/1471-2334-10-15.

Petitti D, (2000), *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis* (2nd edition).

Piedimonte G, Perez MK. Alternative mechanisms for respiratory syncytial virus (RSV) infection and persistence: could RSV be transmitted through the placenta and persist into developing fetal lungs? *Curr Opin Pharmacol*. 2014; 16: 82–88. doi: 10.1016/j.coph.2014.03.008.

Poletti P, Merler S, Ajelli M, Manfredi P, Munywoki PK, Nokes D, et al. Evaluating vaccination strategies for reducing infant respiratory syncytial virus infection in low-income settings. *BMC Med*. 2015; 13: 49. doi: 10.1186/s12916-015-0283-x.

Pouwels KB, Bozdemir SE, Yegenoglu S, Celebi S, McIntosh ED, Unal S, Postma MJ, Hacimustafaoglu M. Potential Cost-Effectiveness of RSV Vaccination of Infants and Pregnant Women in Turkey: An Illustration Based on Bursa Data. *Plos One*. 2016 Sep 30. doi.org/10.1371/journal.pone.0163567.

Reeves R, Hardelid P, Gilbert R, Panagiotopoulos N, Minaji M, Pebody R. Using probabilistically linked data to investigate the burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in children 5 years of age on secondary care in England. *Int J Popul Data Sci* 2017; 1. doi: 10.23889/ijpds.v1i1.93.

Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Ellis J, Zhao H, Donati M, Pebody R. Epidemiology of laboratory-confirmed respiratory syncytial virus infection in young children in England, 2010-2014: the importance of birth month. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 2049–56. doi: 10.1017/S0950268816000352.

Reeves RM, Hardelid P, Panagiotopoulos N, Minaji M, Warburton F, Pebody R. Burden of hospital admissions caused by respiratory syncytial virus (RSV) in infants in England: a data linkage modelling study. *J Infect* 2019; published online Feb. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.012.

Regnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 820–826. doi: 10.1097/INF.0b013e31829061e8.

Regnier SA. Respiratory syncytial virus immunization program for the United States: impact of performance determinants of a theoretical vaccine. *Vaccine*. 2013; 31: 4347–4354. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.024.

Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MW, de Groot R, Moll HA. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 201–207. doi: 10.1097/01.inf.0000202135.24485.f 8.

Roy LMC, Bransback N, Marra C, Carr R, Chilvers M, Lynd LD. Evaluating preferences for long term wheeze following RSV infection using TTO and best-worst scaling. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10 Suppl 1: A64. doi: 10.1186/1710-1492-10-S1-A64.

Rozenbaum MH, Sanders EAM, van Hoek AJ, Jansen AG, van der Ende A, van den Dobbelen G, Rodenburg GD, Hak E, Postma MJ. 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. doi: 10.1136/bmj.c2509.

Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;171(2):137-41. doi: 10.1164/rccm.200406-730OC.

Talmor D, Shapiro N, Greenberg D, Stone PW, Neumann PJ. When is critical care medicine cost-effective? A systematic review of the cost-effectiveness literature. *Crit Care Med* 2006;34(11): 2738–47. doi: 10.1097/01.CCM.0000241159.

Tarride JE, Burke N, Bischof M, Hopkins RB, Goeree L, Campbell K, Xie F, O'Reilly D, Goeree R. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:12. doi: 10.1186/1477-7525-8-12.

Taylor S, Taylor RT, Lustig RL, Schuck-Paim C, Haguinet F, Webb DJ, Logie J, Matias G, Fleming DM. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in children in the UK. *BMJ Open* 2016; 6: e009337. doi: 10.1186/s12879-015-1218-z.

Thomson C, Zambon M. Influenza, respiratory syncytial virus and SARS. *Medicine* 2005;33(5):130-134. doi: 10.1016/j.mpmed.2009.10.003.

Tsergouli K, Pappa S, Haidopoulou K, Gogou M, Giannopoulos A, Papa A. Respiratory Syncytial Virus in Greece, 2016-2018. *Epub* 2020 Apr 29. 2019;62(5-6):210-215. doi: 10.1159/000506049.

Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, Astra H, Kallergi K, Spyridis P, Karpathios TE. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol*, 003;18(1):55-61. doi: 10.1023/a:1022556215190.

Turkish Neonatal Society. The seasonal variations of respiratory syncytial virus infections in Turkey: a 2-year epidemiological study. *Turk J Pediatr*. 2012; 54: 216–222.

van Hoek AJ, Andrews N, Campbell H, Amirthalingam G, Edmunds WJ, Miller E. The Social Life of Infants in the Context of Infectious Disease Transmission; *Social Contacts*

and Mixing Patterns of the Very Young. *PLoS One* 2013; 8: 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0076180.

Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20:574–581. doi: 10.1097/00006454-200106000-00006.

Welliver RC Sr, Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 2175–2181. doi: 10.1185/03007995.2010.505126.

Wennergren G, Kristjánsson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J* 2001; 18:1044-1058. doi: 10.1183/09031936.01.00254101.

Wheeler SM, Dotters-Katz S, Heine RP, Grotegut CA, Swamy GK. Maternal effects of respiratory syncytial virus infection during pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21: 1951–1955. doi: 10.3201/eid2111.150497.

Widmer K, Zhu Y, Williams J V, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *J Infect Dis* 2012; 206: 56–62. doi: 10.1093/infdis/jis309.

Wren C, O’Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart*. 2001; 85: 438–443. doi: 10.1136/heart.85.4.438.

Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present and future. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:324-347. doi: 10.1002/ppul.21377.

Διαδικτυακές πηγές

ABHI. NICE, Affordability, and the NHS. 2017.
<https://www.abhi.org.uk/media/1330/nice-affordability-and-the-nhs.pdf>.

Bozman MK et al. (2014). Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Prevention, and Management of Complications. <https://www.uspharmacist.com/article/respiratory-syncytial-virus-diagnosis-prevention-and-management-of-complications-1>.

World Health Organization (2003), Guide to cost-effectiveness analysis. https://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf.

Chapter GB. Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a. 2015.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/458469/Green_Book_Chapter_27a_v2_0W.PDF.

Novavax. Prepare™ Trial Topline Results. 2019
<https://www.globenewswire.com/news-release/2019/02/28/1744163/0/en/Novavax-Announces-Topline-Results-from-Phase-3-Prepare™-Trial-of-ResVax-for-Prevention-of-RSV-Disease-in-Infants-via-Maternal-Immunization.html>.

NICE. Guide to the methods of technology appraisal. 2013
<https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.

O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance 2014. Available: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM)-Levels of Evidence. 2009.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o51025>.

PATH. RSV vaccine and mAB snapshot. 2021.
https://path.azureedge.net/media/documents/RSV-snapshot-07APR2021_HighResolution_NonEditable_PDF_3KgK9PB.pdf.

PHE. Quarterly vaccination coverage statistics for children aged up to five years in the UK (COVER programme): October to December 2018.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/790474/hpr1119_COVER.pdf.

PHE. Seasonal flu vaccine uptake in GP patients: monthly data, 2018 to 2019 -
GOV.UK. 2019. <https://www.gov.uk/government/statistics/seasonal-flu-vaccine-uptake-in-gp-patients-monthly-data-2018-to-2019>.

Roy LM. Deriving health utility weights for infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV) (T). University of British Columbia. 2013. Available:
<https://open.library.ubc.ca/cIRcle/collections/24/items/1.0074259>.