Vaccinepris og sygefravær afgørende for omkostningseffektivitet af rotavirusvaccination

Dorte Gyrd-Hansen[1] & Kim Rose Olsen[2]

STATUSARTIKEL

1) Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet
2) GlaxoSmithKline Pharma A/S

Rotavirus (RV)-infektion er den hyppigste årsag til akut diare hos spædbørn. I to nye danske studier har man undersøgt incidens og byrde ved RV i Danmark. *Fischer et al* anslog, at der årligt finder ca. 3,8 hospitalsindlæggelser sted pr. 1.000 børn under fem år, og at medianalderen for indlæggelse er 13,1 måned, hvilket er sammenfaldende med barnets første år i institution (vuggestue) [1]. *Hoffmann et al* viste i et prospektivt observationsstudie fra 76 almen praksisklinikker og et sygehus, at 63,3% af henvendelserne med akut gastroenteritis hos børn under fem år skyldtes RV-infektion. Sygefraværet, der er forbundet med RV-infektion, er opgjort til fem dage (median), og der blev påvist en betydelig reduktion i barnets og forældrenes livskvalitet [2].

WHO og senere Dansk Pædiatrisk Selskab har anbefalet, at der indføres vaccination mod RV i børnevaccinationsprogrammet.

Først gives et overblik over litteraturen om omkostningseffektiviteten (OE) af at inkludere RV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet i europæiske højindkomstlande. Dernæst kortlægges de faktorer, som har størst betydning for udfaldet af de sundhedsøkonomiske analyser.

LITTERATUROVERBLIK

Der er gennemført en del studier af OE af RV-vaccination, og der findes allerede en række litteraturstudier på området – det seneste fra 2009 [3]. Seks nye studier er ikke inkluderet i de eksisterende litteraturstudier, men er medtaget her [4-9].

Et barn, der får *Rotavirus*-vaccine.

En søgning i PubMed i december 2010 blev foretaget med nøgleordene *rotavirus, vaccine* og *costs*. Forfatterne identificerede uafhængigt af hinanden de studier, der viste sig at være reelle OE-analyser af RV-vaccination i et europæisk højindkomstland. Studierne blev inkluderet ved konsensus. I **Tabel 1** gives et overblik over studierne. Nedenfor nævnes de væsentligste forskelle i resultaterne.

VALG AF ANALYSEPERSPEKTIV

Analyseperspektiv, forstået ved hvor meget sygdomsaktivitet og hvor mange omkostninger der inddrages, er en meget betydningsfuld faktor. Sygdomsaktivitet inden for RV-infektion deles op på forskellige måder. Nogle ser kun på tilfælde, der kræver hospitalsindlæggelse eller besøg hos en praktiserende læge, mens andre også inddrager tilfælde, hvor der forekommer nosokomielle infektioner, eller tilfælde, hvor der ikke søges lægehjælp.

Om der kun inddrages direkte omkostninger til sundhedsvæsenet, eller der også inddrages omkostninger ved reduceret produktion ved sygefravær (samfundsperspektiv), er en anden vigtig parameter. Det fremgår af Tabel 1, at man i ni ud af de i alt 15 studier har gennemført analyse i både sundhedsvæsens- og samfundsperspektiv, mens man i fire studier kun har udført analysen ud fra et sundhedsvæsensperspektiv og i to alene ud fra et samfundsperspektiv. Prisen for et kvalitetsjusteret leveår falder ofte betydeligt, når analysen foretages ud fra et samfundsperspektiv [6, 8, 10-12], og ofte ændres konklusionen til fordel for introduktion af vaccination, hvis samfundsperspektivet benyttes [8, 11, 12]. I studier, hvor man analyserer ud fra begge perspektiver, konkluderes der ofte kun på baggrund af sundhedsvæsenets perspektiv.

VACCINEPRIS

Konklusionerne i en række af studierne er, at vaccination ikke anses for at være OE, medmindre vaccinepriserne udsættes for priskonkurrence [4, 10, 12-15]. *Jit et al* påviste, at et vaccinationsprogram er omkostningsneutralt ved en vaccinepris på 28-51 euro [10]. I fire studier har man benyttet gennemsnitsbetragtninger for de to tilgængelige vacciner [4, 8, 14, 15],

mens man i fire andre studier kun har set på en af vaccinerne [5, 6, 9, 16]. I resten af studierne analyserede man begge vacciner og fandt, at der var afgørende forskel i OE af de to tilgængelige vacciner – bl.a. varierede administrationsomkostningerne, da den ene indbefattede to orale doser, og den anden tre orale doser [7, 10-13, 17].

VARIATION I MODELANTAGELSER

Blandt forholdsvis homogene europæiske lande kan væsentlige parametre afvige meget. Dette fremgår tydeligt i [10], hvor samme analysemodel benyttes til at analysere OE i fem forskellige lande, og hvor prisen for et kvalitetsjusteret leveår (1 QALY) varierer betydeligt. Variation i incidensrater og enhedsomkostninger ved indlæggelse er den væsentligste årsag.

Også inden for et land kan der være forskelle i modelantagelser. Der er gennemført to studier i Frankrig, hvor konklusionerne er meget forskellige, selvom de er baseret på samme land og med sammenlignelige metoder. I det ene studie konkluderede man på baggrund af en pris pr. QALY på 138.000 euro, at vaccination ikke var OE [14], mens man i det andet studie kalkulerede en QALY-pris på en tredjedel og konkluderede, at vaccination var OE [9]. Forfatterne af sidstnævnte studie undersøgte betydningen af forskellige antagelser i de to studier. De væsentligste forskelle mellem de to studier er at *Standaert et al* [9]:

- inkluderede nosokomiale infektioner
- benyttede en 20% højere omkostning for indlæggelse

TABEL 1

Overblik over litteraturen.

Reference	Land	Pris pr. QALY (× 1.000 euro) sundhedsvæsensperspektiv	Pris pr. QALY (× 1.000 euro) samfundsperspektiv	Konklusion[a]
[6]	Storbritannien[b]	26	14	Inklusion af of Rotarix i vaccinationsprogrammet vil være OE givet NICE's betalingsvillighed
[8]	Italien	9	Nettobesparelse	OE i begge perspektiver
[10]	Belgien, England og Wales, Finland, Frankrig, Holland	105	75	OE i Finland ved givne priser. OE ved følgende vaccinationspriser pr. dosis i de øvrige lande: Belgien 41 euro, England og Wales 28 euro, Frankrig 46 euro, Holland 46 euro
[11]	Norge[c]	87-97	4-13	Ikke sandsynligt at vaccination vil være OE fra sundhedsvæsensperspektiv, men stor sandsynlighed for OE, hvis der analyseres i et samfundsperspektiv
[12]	Irland	20-111	Omkostnings-besparende-71	OE hvis: a) tilfælde hvor der ikke søges læge inkluderes, b) tilfælde uden lægehjælp ekskluderes, men hvis livskvalitet for begge forældre inkluderes, og der analyseres i samfundsperspektiv, c) vaccinationsomkostninger falder
[4]	Italien	Omkostnings-neutralt ved pris under 46,25 euro	Nettobesparelse	Nettobesparelse hvis der analyseres i samfundsperspektiv og omkostnings-neutralt ved pris på 46,25 euro
[13]	England og Wales[b]	69-90		Immunisering reducerer morbiditet som følge af rotavirus, men uden priskonkurrence er det usandsynligt, at det er OE
[14]	Frankrig	138		Vil ikke være OE medmindre vaccinepris falder betragteligt (antaget pris: 150 euro pr. vaccineret barn)
[15]	Holland	124	119	Kan ikke forventes at være OE ved gældende vaccinepriser
[5]	Holland		22-35	Massevaccination kan være attraktivt fra et økonomisk perspektiv og et sundhedssektorperspektiv
[9]	Frankrig		44	OE i et begrænset samfundsperspektiv
[16]	Storbritannien[b]	199		Vaccination vil kun være OE, hvis den bidrager med tilstrækkelig forbedring af livskvalitet for børn og forældre. Der mangler evidens for livskvalitet i forbindelse med rotavirus
[7]	Finland	25-45		OE hvis nosokomielle infektioner og tilfælde uden lægehjælp inkluderes
[17]	Holland	58	54	Ikke OE
[18]	Belgien	51-65	8-30	OE usandsynligt med nuværende vaccinepriser

NICE = National Institute of Clinical Excellence; OE = omkostningseffektivitet; QALY = et kvalitetsjusteret leveår.
a) Frit oversat fra konklusionerne som de er afrapporteret i de refererede artiklers abstrakter; b) Resultaterner er afrapporteret i GBP. Her er benyttet en omregningskurs på 1 GBP = 1,123 euro; c) Resultaterne er afrapporteret i NOK. Her er benyttet en omregningskurs på 1 NOK = 0,127 euro.

– benyttede en mere detaljeret QALY-inddeling, hvor især indlagte børn har en væsentlig lavere livskvalitet
– benyttede data for én vaccine (to orale doser) i stedet for en gennemsnitsbetragtning af de to tilgængelige vacciner (to og tre orale doser), hvilket giver højere *vaccine efficacy* og lavere pris
– foretog lavere diskontering af leveår.

VARIATION I KRITERIUM FOR HVORNÅR EN INTERVENTION ER OMKOSTNINGSEFFEKTIV

Der er stor variation i definitionen af OE. I et belgisk studie konkluderede man, at vaccination ikke var OE, selvom prisen for 1 QALY var under 30.000 euro [18], mens man i et studie fra Frankrig med samme perspektiv konkluderede, at vaccination var OE ved en pris pr. QALY på 44.000 euro [9]. På samme måde tenderede man i en norsk MTV-rapport til at konkludere, at vaccination ikke var OE, selvom prisen for 1 QALY var under 15.000 euro.

DANSK PERSPEKTIVERING

Det må umiddelbart antages, at danske data er mest sammenlignelige med data, der er benyttet i en norsk analyse [10, 11], og at konklusioner om OE i norsk regi kan overføres til danske forhold. Dog har vi konstateret, at incidensrater og indlæggelsesomkostninger er væsentlige parametre. Det må konstateres, at der også mellem Danmark og Norge er væsentlige afvigelser på disse to kerneparametre. I det norske studie antog man, at den gennemsnitlige indlæggelsesomkostning var 21.198 NOK, mens den i Danmark ligger på omkring 10.000 DKK (2011 DRG-takster). I det norske studie antog man en indlæggelsesincidens på 3/1.000, mens den i Danmark antages at være 3,8/1.000 [1]. I den norske analyse benyttede man QALY-vægte, der er lidt højere end de nyligt publicerede danske vægte, når det gælder RV-tilfælde med kontakt til almen læge, og lidt lavere end danske vægte ved sygehusindlæggelse [2]. Resultatet af en justering af den norske analyse til danske forhold er derfor uvis. En vigtig pointe fra følsomhedsanalysen i det norske studie er, at vaccineprisen er altafgørende for konklusionen, hvis sundhedsvæsenets perspektiv anvendes, mens værdien af tabt arbejdsfortjeneste er central for konklusionen, hvis samfundsperspektivet anvendes.

DISKUSSION

Indførelse af en ny vaccine i børnevaccinationsprogrammet er en politisk beslutning, og det er også en politisk beslutning, i hvilket perspektiv man ønsker at betragte OE. Ud over at undgå indlæggelser af lidt over 1.000 børn om året er den væsentligste bevæggrund for at forebygge RV-infektion at aflaste udearbejdende forældre og undgå, at samfundet og familien selv lider overlast på grund af reducerede arbejdsmuligheder. Dette synes især at være væsentligt i en dansk kontekst, hvor det er almindeligt, at begge forældre er på arbejdsmarkedet. Sundhedsøkonomer vil generelt anbefale, at der benyttes et bredt samfundsperspektiv, hvor det er muligt [19], og et review af kliniske retningslinjer [20] viser, at man i lande, som vi normalt sammenligner os med (Norge, Sverige og Finland), anbefaler anvendelse af samfundsperspektivet i deres sundhedsøkonomiske analyser. Specielt i relation til evaluering af vacciner anbefales det, at der bruges et samfundsperspektiv. Der findes ikke nogen fasttømret dansk praksis på området. F.eks. er vaccination mod pneumokokker indført baseret på en klinisk anbefaling og en vurdering af en norsk sundhedsøkonomisk analyse, der viste, at vaccination ikke var OE i et sundhedsperspektiv (pris for 1 QALY > 90.000 euro), men omkostningsbesparende i et samfundsperspektiv. Humant papillomvirus-vaccination blev indført på basis af en MTV, hvor den sundhedsøkonomiske analyse viste, at det var OE i et sundhedsperspektiv. I begge tilfælde ses det, at inklusion af flokimunitet gør vaccination mere OE.

En anden observation er, at analyserne i stor udstrækning foretages i et statisk perspektiv ofte uden overvejelser om en mulig ændring i pris, hvis vaccinen indføres på national plan. Der er ikke er tale om en produktionstype, hvor man vil forvente stigende marginalomkostninger ved øget produktion. I det omfang, at der sikres priskonkurrence i en udbudsrunde – f.eks. gennem transparente udbudsregler, vil der derimod kunne sikres lavere priser end den nu-

! FAKTABOKS

WHO og Pædiatrisk Selskab anbefaler, at *Rotavirus*-vaccination indføres i børnevaccinationsprogrammet.

Der er stor variation i litteraturen om vurdering af omkostningseffektiviteten.

Inklusion af indirekte omkostninger i form af tabt arbejdsfortjeneste har størst betydning for omkostningseffektiviteten (OE) i europæiske højindkomstlande.

Det anbefales, at OE vurderes i et bredt samfundsmæssigt perspektiv.

Der er væsentlige forskelle i vigtige parametre (indlæggelsesincidens og indlæggelsesomkostninger) i ellers sammenlignelige lande.

Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv anbefales det at:
– indirekte omkostninger inkluderes
– flokimmunitet belyses
– analyserne benyttes til at vurdere, hvad vaccineprisen skal være for at opnå omkostningseffektivitet.

Der er behov for en principiel politisk diskussion om sundhedsøkonomisk vurdering af vacciner generelt og specifikt af ovennævnte anbefalinger.

værende markedspris. Økonomiske modeller bør i øvrigt benyttes til at beregne, hvad prisen skal være, for at interventionen bliver OE.

Den norske MTV-rapport opfylder de krav, der kan stilles til en analyse af RV-vaccination. Konservativt vurderet er de danske og norske data sammenlignelige (dog med et højere generelt prisiniveau i Norge). Den norske analyse viste en maksimumpris pr. QALY på 3.500-15.000 euro, når analysen blev foretaget i samfundsperspektiv, mens prisen var 90.000 euro set i et sundhedssektorperspektiv. Givet, at man støtter det bredere evalueringsperspektiv, vælger den billigere vaccinationsstrategi og i øvrigt justerer modellen for danske forhold, er det sandsynligt, at vaccinationsprogrammet vil være OE også i dansk regi.

KONKLUSION

Der er tydeligvis ikke klar evidens for, om introduktion af RV-vaccination er OE. Centralt for konklusionerne er især den politiske overbygning på de økonomiske studier. Her rejser sig et vigtigt spørgsmål: Handler investering i sundhed alene om at mindske sygdom, der registreres, og som påvirker resurseforbruget i sundhedsvæsenet? Eller handler investeringer i sundhed om at forbedre velfærden i samfundet mere generelt? Som sundhedsøkonomer anbefaler vi et bredt samfundsperspektiv, men prioritering er i sidste ende en politisk disciplin og herværende casestudie viser, hvor vigtigt valg af perspektiv er for konklusionen på en sundhedsøkonomisk evaluering, hvilket understreger vigtigheden af en principiel diskussion.

KORRESPONDANCE: *Kim Rose Olsen*, GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, 2605 Brøndby. E-mail: krolsen@health.sdu.dk

ANTAGET: 8. september 2011

FØRST PÅ NETTET: 31. oktober 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Fischer TK, Rungoe C, Jensen CS et al. The Burden of rotavirus disease in Denmark 2009-2010. Pediatr Infect Dis J 2011;30:126-9.
2. Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J et al. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families. Eur J Pediatr 16. apr 2011 (Epub ahead of print).
3. Bilcke J, Beutels P. Reviewing the cost effectiveness of rotavirus vaccination: the importance of uncertainty in the choice of data sources. Pharmacoeconomics 2009;27:281-97.
4. Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S et al. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. Vaccine 2009;27:3904-11.
5. Goossens LM, Standaert B, Hartwig N et al. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. Vaccine 2008;26:1118-27.
6. Martin A, Batty A, Roberts JA et al. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. Vaccine 2009;27:4520-8.
7. Nohynek H, Salo H, Renko M et al. Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in September 2009. Euro Surveill 2009;14:1-3.
8. Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). Vaccine 2009;27:3450-3.
9. Standaert B, Parez N, Tehard B et al. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. Appl Health Econ Health Policy 2008;6:199-216.
10. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. Vaccine 2009;27:6121-8.
11. Kunnskappssenteret. Kostnadseffektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Rapport 31. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.
12. National Centre for Pharmacoeconomics. Economic evaluation of universal rotavirus vaccination of infants in Ireland. 2010. http://www.ncpe.ie/u_docs/news_doc_81.pdf (29. sept 2011).
13. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. Vaccine 2007;25:3971-9.
14. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY et al. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. Vaccine 2008;26:706-15.
15. Zomer TP, van Duynhoven YT, Mangen MJ et al. Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands. Vaccine 2008;26:3757-64.
16. Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza GM et al. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. Epidemiol Infect 2008;136:44-55.
17. Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H et al. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? Vaccine 2010;28:2624-35.
18. Bilcke J, Van DP, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: exploring caregiver(s) and "no medical care" disease impact in Belgium. Med Decis Making 2009;29:33-50.
19. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ 1996;313:275-83.
20. Claxton K, Walker S, Palmer S et al. Appropriate perspectives for health care decisions. York: University of York; 2010.

! RETTELSE

Miltabsces hos en 28-årig, tidligere rask mand

(Ugeskr for Læger 2011;173:3113-4)

I artiklen »Miltabsces hos en 28-årig, tidligere rask mand«, der er publiceret i Ugeskrift for Læger (2011;173:3113-4), var andenforfatterens navn ikke angivet korrekt. Det korrekte navn er *Charlotte Duch Lynggaard.*

Redaktionen beklager fejlen.