VPP
Valsts pētījumu programma

Projekta 3.darba pakas "Vakcīnu izmaksu efektivitātes novērtēšanas modeļa izstrāde un pilotēšana Latvijā" GALA ZIŅOJUMS

Projekts VPP-VM-Sabiedrības_Veselība-2023/5-0001
"Jaunas zināšanas un pieejas antimikrobiālās rezistences mazināšanai, HIV ierobežošanai un sabiedrības vakcinācijas aptveres paplašināšanai"

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

Saturs

Kopsavilkums 3
Summary 5
Ievads 7
1.Projekta metodoloģiskā pieeja 8
1.1.Ekonomiskā novērtējuma metodoloģiskās pieejas pamatojums 8
1.2.Projekta īstenotās VTN metodoloģijas pamatprincipi un modeļa izveide 9
1.2.1.Ekonomiskā modeļa izveides soļi un struktūra 9
1.2.2.Ekonomiskās analīzes metodes un tajā izmantoto parametru apraksts 10
2.Projekta rezultāti 12
2.1.Ērču encefalīta vakcīnas ekonomiskais novērtējums 12
2.2. Respiratori sincitiālā vīrusa (RSV) profilakses ekonomiskais novērtējums 17
2.3.Vakcinācijas pret pneimokoka infekciju ekonomiskais novērtējums 22
3.Projekta rezultātu kopsavilkums 28
4.Rekomendācijas VTN ilgtspējīga procesa īstenošanai 29
Pielikumi 30

Kopsavilkums

Ziņojumā aprakstīts pirmais Latvijā izstrādātais veselības tehnoloģiju novērtēšanas (VTN) ekonomiskais modelis un tā aprobācijas ērču encefalīta (ĒE) vakcīnas pieaugušajiem, respiratori sincitiālā vīrusa (RSV) profilakses priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem un vakcinācijas pret pneimokoka infekciju personām virs 65 gadiem ekonomiskā novērtējuma rezultāti. Izstrādātais modelis atbilst jaukta modeļa struktūrai, apvienojot Lēmumu koka un Markova modeļa struktūras, novērtējot slimības akūtās jeb simptomātiskās fāzes iznākumus un ilgtermiņa veselības ieguvumus un tiešās ārstēšanas izmaksas. Integrējot klīniskos, epidemioloģiskos un izmaksu datus un izmantojot izmaksu efektivitātes analīzi modelis aprēķina papildus iegūtus kvalitatīvus dzīves gadus (*Quality-adjusted life years*, QALY) un gala rezultāti tiek ziņoti ar papildus izmaksu efektivitātes koeficientu (*Incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) par papildus iegūtu QALY no pacientu dzīves laika horizontā.

ĒE vakcīnas novērtējumā izmantoti Latvijas novērojumu dati par vakcīnas efektivitāti un NVD un slimnīcu izmaksu dati, kas rāda, ka vakcinācija būtiski samazina inficēšanās risku un gadījumus skaitu ar centrālās nervu sistēmas bojājumiem, kā arī hospitalizācijas, ārstēšanās intensīvajā terapijas nodaļā gadījumus un ilgtermiņa neiroloģisko seku un nāves gadījumu skaitu vakcinēto pacientu kohortā salīdzinājumā ar nevakcinētiem pacientiem. Bāzes rezultāti rāda, ka vakcinācija ir dominējoša no pakalpojumu sniedzēja perspektīvas pacientiem vecumā virs 18 gadiem, iegūstot papildus QALY ar zemākām izmaksām.

RSV profilakses ekonomiskais novērtējums priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (≤35. gestācijas nedēļa) salīdzina profilaktisko imunizāciju ar *palivizumab* un pieeju bez profilakses pacientu dzīvildzes laikā no NVD un pakalpojumu sniedzēja perspektīvas. Rezultāti uzrāda zemāku hospitalizācijas, ārstēšanās intensīvajā terapijas nodaļā gadījumu un ilgtermiņa respiratoro seku un nāves gadījumu skaitu zīdaiņiem ar veiktu profilaksi salīdzinājumu pret neveiktu profilaksi, taču tiešās ārstēšanas izmaksas augstākas ir augstākas. Bāzes rezultāti rāda, ka profilakse ir izmaksu efektīva pie Latvijā maksimāli pieļaujamā izmaksu efektivitātes sliekšņa no pakalpojumu sniedzēja perspektīvas priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem un aprēķinātais ICER ir 13 822,55 EUR/QALY.

Pneimokoka vakcinācijas ekonomiskajā novērtējumā pacientiem irs 65 gadiem kā pētāmā vakcīna tika izmantota PCV20 salīdzinājumā pret nevakcinētiem pacientiem, izmantojot NVD apmaksātos ambulatoros un slimnīcu pakalpojumus. Rezultāti uzrāda zemāku hospitalizācijas, ārstēšanās intensīvajā terapijas nodaļā gadījumu un ilgtermiņa respiratoro seku un nāves gadījumu skaitu vakcinētiem pacientiem. Bāzes rezultāti rāda, ka vakcinācija ir dominējoša no pakalpojumu maksātāja perspektīvas pacientiem vecumā virs 65 gadiem, iegūstot papildus QALY ar zemākām izmaksām.

Projekts pierāda, ka Latvijā ir iespējams izveidot starptautiskām prasībām atbilstošu VTN ekonomisko modeli un veiksmīgi to pielietot ne tikai vakcīnu bet arī citu veselības tehnoloģiju ekonomiskajam novērtējumam, nodrošinot caurskatāmus un pierādījumos balstītus rezultātus. Vienlaikus atklātas būtiskas problēmas datu pieejamībā un to struktūrā, kas ierobežo precīzu modelēšanu un prasa mērķtiecīgus uzlabojumus klīnisko, epidemioloģisko un izmaksu datu iegūšanā un integrācijā Latvijā. Ziņojumā rekomendēts veidot institucionāli nostiprinātu, multidisciplināru VTN zināšanu un pieredzes kapacitāti, nodrošināt regulāru datu plūsmas kvalitāti un turpināt ekonomisko modeļa izstrādi vai to pielāgošanu citu veselības tehnoloģiju ekonomiskajai novērtēšanai.

Summary

The report describes the first health technology assessment (HTA) economic model developed in Latvia and the results of its approbation of tick-borne encephalitis (TE) vaccines for adults, respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis for premature infants, and vaccination against pneumococcal infection in persons over 65 years of age. The developed model corresponds to a mixed model structure, combining Decision Tree and Markov model structures, assessing the outcomes of the acute or symptomatic phase of the disease and long-term health benefits and direct treatment costs. By integrating clinical, epidemiological and cost data and using cost-effectiveness analysis, the model calculates additional quality-adjusted life years (QALYs) and the final results are reported with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for additional QALYs gained from patients' lives over the time horizon.

The evaluation of the EE vaccine used observational data on vaccine efficacy and data from NCDs and hospitals, which show that vaccination significantly reduces the risk of infection and the number of cases with central nervous system lesions, as well as hospitalizations, intensive care unit treatment, long-term neurological sequelae and deaths in the vaccinated patient cohort compared with unvaccinated patients. The baseline results show that vaccination is dominant from the provider perspective in patients over 18 years of age, gaining additional QALYs at lower costs.

An economic evaluation of RSV prophylaxis in premature infants (≤35 weeks of gestation) compares preventive immunization with palivizumab and an approach without prophylaxis in terms of patient survival from the NCDs and provider perspective. The results show lower hospitalizations, intensive care unit treatment, long-term respiratory sequelae and deaths in infants with prophylaxis compared with those without prophylaxis, but the direct costs of treatment are higher. The baseline results show that prophylaxis is cost-effective at the maximum allowable cost-effectiveness threshold in Latvia from the provider perspective for preterm infants and the calculated ICER is 13,822.55 EUR/QALY.

In the economic evaluation of pneumococcal vaccination in patients aged 65 years and older, PCV20 was used as the study vaccine compared to unvaccinated patients, using outpatient and hospital services paid for by the National Health Insurance Fund. The results show a lower number of hospitalizations, intensive care unit treatment and long-term respiratory sequelae and deaths in vaccinated patients. The baseline results show that vaccination is dominant from the provider perspective in patients aged over 65 years, gaining additional QALYs at lower costs.

The project demonstrates that it is possible to create a GTN economic model in Latvia that meets international requirements and successfully apply it not only for the economic evaluation of vaccines but also for other health technologies, ensuring transparent and evidence-based results. At the same time, significant problems in data availability and structure have been identified, which limit accurate modeling and require targeted improvements in the acquisition and integration of clinical, epidemiological, and cost data in Latvia. The report recommends creating

an institutionally strengthened, multidisciplinary VTN knowledge and experience capacity, ensuring regular data flow quality, and continuing the development of economic models or their adaptation to the economic evaluation of other health technologies.

Ievads

Veselības tehnoloģiju novērtējums (VTN) (angliski – *Health Technology Assessment, HTA*) ir sistemātisks multidisciplinārs veselības tehnoloģiju, piemēram, zāļu, medicīnas ierīču, diagnostikas, vakcīnu, procedūru un veselības aprūpes sistēmas intervenču, ieguvumu un izmaksu novērtējums. Tā mērķis ir noteikt veselības tehnoloģijas vērtību un sniegt informāciju pierādījumos balstītai lēmumu pieņemšanai veselības aprūpes sistēmā. VTN ir kritiski svarīgs instruments, lai nodrošinātu, ka veselības tehnoloģijas sniedz reālu vērtību gan indivīdam, gan sabiedrībai kopumā. VTN plaši piemēro dažādās valstīs un reģionos, vadoties pēc starptautiskiem regulējumiem, metodikām un vadlīnijām. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) rekomendācijām VTN nacionālā līmenī būtu jāīsteno kā pārredzams un atbildīgs process, kas savieno pētniecību un veselības politikas veidošanu, lai sistemātiskā, pārredzamā un objektīvā veidā apkopotu veselības sistēmas intervenču medicīniskos, sociālos, ekonomiskos un ētiskos aspektus[1]. Kopējā VTN procesa pilnveidošanai globālā līmenī Eiropas Komisija ir pieņēmusi *Regulu par veselības aprūpes tehnoloģiju novērtēšanu* (ES) 2021/2282, atzīstot, ka VTN ir svarīgs valstu ekonomiskās izaugsmes un inovācijas dzinulis, lai sasniegtu augstu veselības aizsardzības līmeni. Regula paredz EEZ valstu sadarbību VTN procesā veicot kopīgus jauno tehnoloģiju novērtējumus, informācijas un zināšanu apmaiņu[2].

Latvijā līdz šim VTN piemēro tikai kompensējamo zāļu saraksta veidošanā vērtējot ambulatori lietojamo zāļu izmaksu efektivitāti. Lēmumus par zāļu izmaksu efektivitāti valsts institūcijas pieņem veicot zāļu ražotāju iesniegto ekonomisko aprēķinu kritisku novērtējumu[3]. Latvijā nav institūcijas, kas veiktu šādus tehnoloģiju novērtējumus pēc veselības aprūpes sistēmas nepieciešamības, kā arī nav pieredzes VTN ekonomisko modeļu izveidē un sistēmiskā pielietošanā. Bez tam, Latvijā līdz šim lēmumos par citu veselības tehnoloģiju, tajā skaitā vakcīnu, apmaksu no valsts budžeta līdzekļiem ekonomiskā novērtēšana netiek sistēmiski pielietota. Lai arī dažādos veselības politikas dokumentos iekļauts virziens veikt plašāku VTN, līdzšinējo situāciju var skaidrot ar ierobežotajām zināšanām, prasmēm un cilvēkresursu trūkumu šajā jomā. Globālā mērogā valstis ierobežotos resursus VTN jomā risina vai nu izveidojot zinātniskas kompetences institūcijas, vai arī slēdzot ilgtermiņa sadarbības līgumus ar universitātēm.

Projekta mērķis ir izstrādāt ekonomiskās novērtēšanas modeli vakcīnām, kas būs pirmais izveidotais VTN ekonomiskais modelis Latvijā. Pētījuma rezultāti vērsti uz sistēmiska VTN procesa īstenošanas izveidi Latvijā radot atbilstošu metodisku pieeju, aprobējot izveidoto modeli trīs vakcīnu ekonomiskajā novērtējumā un apkopojot pētījumā laikā gūto pieredzi par VTN

[1] https://www.who.int/health-topics/health-technology-assessment#tab=tab_1

[2] Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (ES) 2021/2282 (2021. gada 15. decembris) par veselības aprūpes tehnoloģiju novērtēšanu un ar ko groza Direktīvu 2011/24/ES (Dokuments attiecas uz EEZ), https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LV/TXT/?uri=CELEX:32021R2282

3 Ministru kabineta 2006. gada 31. oktobra noteikumi Nr. 899 "Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība". https://likumi.lv/ta/id/147522

ilgtspējīga procesa īstenošanas nosacījumiem un nepieciešamajiem uzlabojumiem veselības aprūpes sistēmā.

1.Projekta metodoloģiskā pieeja

1.1.Ekonomiskā novērtējuma metodoloģiskās pieejas pamatojums

Pētījuma pirmajā posmā tika veikta zinātniskās literatūras un pasaules valstu prakses analīze veselības tehnoloģiju novērtēšanas jomā, lai izveidotu pierādījumos balstītu pētījuma metodoloģisko pieeju.

VTN metodoloģiju izveidē iesaistītās institūcijas var iedalīt 3 grupās:

1) Valdības aģentūras (piem., NICE Apvienotajā Karalistē, CADTH Kanādā, G-BA Vācijā, AIFA Itālijā),
2) Reģionālie un starptautiskie tīkli (piem., EUnetHTA, ES HTA regula),
3) Neatkarīgas un slimnīcās bāzētas VTN vienības (piem., Spānijā, Polijā, Itālijā).

VTN satura analīze liecina, ka pamatā tas ir visaptverošs ārstniecības intervenču novērtējums, kas ietver zāles, medicīnas ierīces, ārstniecības procedūras un programmas.

VTN pēc savas būtības ir starpdisciplinārs un sistemātisks veselības tehnoloģijas novērtējums, kas integrē:

1) Klīnisko efektivitāti un drošību
2) Ekonomisko novērtējumu (izmaksu efektivitāti, ietekmi uz budžetu)
3) Organizatoriskos, sociālos, ētiskos un juridiskos aspektus

VTN veikšanas uzsākšana var būt proaktīva un reaktīva:

1. Proaktīva uzsākšana: Iestādes identificē un novērtē jaunās tehnoloģijas, atbalstot savlaicīgus un atbilstošus novērtējumus atbilstoši valsts veselības sistēmas vajadzībām.
2. Reaktīva uzsākšana: Iestādes reaģē uz ārējiem pieprasījumiem (t.sk. industrijas), kas var aizkavēt novērtējumus, bet ļauj mērķtiecīgi koncentrēties un konkrētas tehnoloģijas novērtējumu.

Katrs VTN process sākas ar pamata pieejas izvēli, ar kuras palīdzību aprēķina veselības tehnoloģijas izmaksu efektivitāti[4]. Pieejas var būt divas:

1) Veselības tehnoloģiju novērtējums (VTN), kura pamatā ir klīniskie pētījumi,
2) Veselības tehnoloģiju novērtējums (VTN), kura pamatā ir ekonomiskā modelēšana.

[4] Briggs et.al. (2006). Decision Modelling for Health Economic Evaluation, Oxford University Press, ISBN 0-19-852662-8

Veselības tehnoloģiju novērtējums, kura pamatā ir klīniskie pētījumi:

1) **Pieeja:** ietver klīniskā (-o) pētījuma (-u) datu izmantošanu, lai novērtētu veselības tehnoloģijas efektivitāti un drošību pamatojoties uz augstas kvalitātes pierādījumiem,
2) **Datu vākšana**: novērtēšanā izmanto klīniskajos pētījumos apkopotos un publicētos datus par klīniskajiem rezultātiem, blakusparādībām un pacientu ziņotajiem rezultātiem. Aprēķinā izmanto vietējās sistēmas izmaksu datus, kas ietver klīniskajā pētījuma dizainā ietveros veselības aprūpes resursus.
3) **Problēmas:** datu kvalitātes un objektivitātes nodrošināšana, kā arī klīniskie pētījumi var neaptvert visus lēmumu pieņēmējus interesējošos galarezultātus

Veselības tehnoloģiju novērtējums, kura pamatā ir ekonomiskā modelēšana:

1) **Pieeja**: izmanto matemātiskos modeļus, lai simulētu veselības tehnoloģiju izmaksas un efektivitāti noteiktā laika periodā. Šie modeļi integrē klīniskos, epidemioloģiskos un ekonomiskos datus[5].
2) **Datu integrācija:** Ekonomiskie modeļi izmanto datus no dažādiem avotiem - klīniskajiem pētījumiem, novērojumiem un reālās pasaules pierādījumiem. Modeļi ietver pieņēmumus un ir pakļauti dažāda veida nenoteiktībai, piemēram, stohastiskai vai parametru nenoteiktībai[6], kuras ietekme tiek analizēta ar statistiskām metodēm.
3) **Programmatūra un rīki:** Šo modeļu izstrādei tiek izmantotas dažādas programmatūras – Excel, R, Python u.c., padarot tos pārredzamus, reproducējamus un pielāgojamus.

1.2.Projekta īstenotās VTN metodoloģijas pamatprincipi un modeļa izveide

Šī projekta ietvaros VTN veikšanai tika izmantota **lēmumu analītiskās modelēšanas pieeja**, kas sniedza iespēju apvienot klīniskās efektivitātes, epidemioloģiskos un izmaksu datus no dažādiem datu ieguves avotiem. Tāpat šāda pieeja ir saskaņā ar projekta uzdevumu – izstrādāt ekonomiskās novērtēšanas modeli.

1.2.1.Ekonomiskā modeļa izveides soļi un struktūra

Ekonomiskais modelis tika izstrādāts ietverot šādus soļus:

1. Ekonomiskā modeļa konceptualizēšana:
    a. slimības dabiskās gaitas izpēte;
    b. citās valstīs izstrādātu ekonomisko modeļu, rezultātu analīze un apkopošana;
    c. pacienta ceļa izveide;

[5] Tappenden, P. (2012) Conceptual modelling for health economic model development. HEDS Discussion Paper 12/05.
[6] Haudhary et.al. (2025). Evaluating Uncertainties in Health Economic Models: A Review and Guide, https://doi.org/10.1002/asmb.70044

   d. ekonomiskā modeļa struktūras izveide atbilstoši pacienta ceļam.
2. Klīnisko, novērojumu un izmaksu datu ieguve un analīze.
3. Ekonomiskā modeļa (rīka) izstrāde.
4. Aprēķinu veikšana, izvērtēšana un modeļa koriģēšana.
5. Datu nenoteiktības radītās ietekmes novērtēšana.
6. Rezultātu analizēšana un rekomendāciju sagatavošana.

Modelis tika veidots ar Excel programmatūras palīdzību, nodrošinot to vieglu pārvaldīšanu, pārnesamību, kā arī pielāgošanu, kas tika veikts šī projekta ietvaros.

VTN modelī tika izmantota kombinētā divpakāpju ekonomiskā modeļa struktūra, kas apvieno Lēmumu koka un Markova modeļa struktūras, un ko pamato ar vakcīnu lietošanu saistītā pētāmā klīniskā situācija un pacientu klīniskais ceļš slimības gaitas kontekstā. Divpakāpju pieeja atbilst starptautiski atzītai praksei un ir īpaši piemērota, lai vienlaikus atspoguļotu simptomātiskās ārstēšanas rezultātu un intervences iespējamos ilgtermiņa veselības ieguvumus un izmaksas.

Ar **Lēmumu koka modelēšanu tika** aprēķināti:

1) īstermiņa notikumi, tostarp infekcijas esamība vai neesamību, hospitalizācijas gadījumu skaits, ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā gadījumu skaits, pacientu skaits ar prognozējamām ilgtermiņa sekām, īstermiņa nāves gadījumu skaits,
2) īstermiņa ārstēšanas resursu izmaksas.

Otrajā posmā aprēķini tika veikti izmantojot **Markova modeļa pieeju**, kas ļauj modelēt pacienta pāreju starp dažādiem veselības stāvokļiem ilgtermiņā. Markova modeļa struktūra ir piemērota hronisku vai atkārtotu notikumu iestāšanās novērtēšanai, kā rezultātā tiek aprēķināti:

1) ilgtermiņa veselības ieguvumi - ***iegūti kvalitatīvie dzīves gadi*** (Quality Adjusted Life Years; turpmāk – **QALY**) un nāves gadījumu skaits,
2) **ilgtermiņa ārstēšanas izmaksas**.

1.2.2.Ekonomiskās analīzes metodes un tajā izmantoto parametru apraksts

Ekonomiskais novērtējums vienmēr ir vairāku alternatīvu salīdzinājums un tā veikšanai var tikt izmatotas vairākas ekonomiskās analīzes metodes atkarībā no pētāmā jautājuma un konteksta:

1) Izmaksu minimizācijas analīze (IMA): pielieto gadījumos, kad salīdzināmo alternatīvu klīniskā efektivitāte ir līdzvērtīga. Šajā gadījumā svarīgs ir tikai izmaksu salīdzinājums;
2) Izmaksu efektivitātes analīze (IEA): pielieto gadījumos, kad ir atšķirīga gan salīdzināmo alternatīvu klīniskā efektivitāte, gan arī izmaksas. Šajā gadījumā aprēķina izmaksu pieauguma rādītāju (*Incremental Cost Effectiveness ratio – ICER*), ar kura palīdzību novērtē, cik potenciāli maksātu efektivākās alternatīvas 1 papildus klīniskais rezultāts;
3) Izmaksu lietderības analīze (ILA): Līdzīga IEA, bet kā rezultāta mēru īpaši izmanto Kvalitatīvus dzīves gadus (Quality Adjusted Life Years – QALY);
4) Budžeta ietekmes analīze (BIA): Novērtē jaunas veselības aprūpes tehnoloģijas ieviešanas finansiālo ietekmi konkrētā budžeta kontekstā.

Projekta ietvaros VTN novērtēšanai tika izmantota **izmaksu lietderības analīzes metode** (ILA), kas ir izmaksu efektivitātes analīzes metodes apakšveids. Atbilstoši izvēlētajai **ILA metodei tika definēti modelēšanai nepieciešamie parametri:**

1. Pacientu mērķa populācija:
   a. ĒE vakcīnas novērtējums – pieaugušo populācija vecumā virs 18 gadiem;
   b. RSV profilakses novērtējums – priekšlaikus dzimuši zīdaiņi ar gestācijas vecumu ≤35 nedēļām, bez papildu riska faktoriem;
   c. Vakcinācijas pret pneimokoka infekciju novērtējums – pacienti virs 65 gadiem.
2. Pētāmā vakcīna:
   a. ĒE vakcīnas novērtējums – Latvijā pieejamās vakcīnas (FSME-Immun 0,5 ml un Encepur 0,5ml)[7];
   b. RSV profilakses novērtējums – *palivizumabum* (rekombinanta, humanizēta monoklonāla antiviela)[8]
   c. Vakcinācijas pret pneimokoka infekciju novērtējums – PCV20[9].
3. Salīdzinošā terapija: bez vakcinācijas vai profilakses.
4. Analītiskais periods: pacientu mūža garums atbilstoši Latvijas CSP publicētajiem vispārīgās mirstības rādītājiem par 2024.g.
5. Aprēķinu veikšanas perspektīva: pakalpojumu sniedzēja perspektīva, t.i., Nacionālā veselības dienesta perspektīva.
6. Aprēķinātie veselības ieguvumi, izmaksas un bāzes rezultāti:
   a. Kvalitatīvi iegūtie dzīves gadi (QALY);
   b. Tiešās ārstēšanas izmaksas, ietverot ambulatoro, stacionāro un ilgtermiņa medicīniskās aprūpes izmaksas;
   c. Galvenais pētījuma rezultāts – papildus izmaksu efektivitātes koeficients (ICER) par papildus iegūtu QALY.
7. Modelī izmantotās diskonta likmes: 5% gada likme klīniskajiem rezultātiem un izmaksām.
8. Modelis veidots tādējādi, lai varēu veikt jutīguma analīzi - dažādu scenāriju rezultāti (piem., pilnīga vai daļēja apmaksa no valsts veselības aprūpes budžeta līdzekļiem, atsevišķu pacientu grupu prioritizēšana)
9. Paredzēta modeļa parametru nenoteiktības novērtēšana:
   a. Deterministiskā jutīguma analīze (DSA);
   b. Varbūtības jutīguma analīze (PSA).
10. VTN izmaksu efektivitātes rezultātu aprēķinu secinājumi un saistītās rekomendācijas.

VTN izmantoto datu parametri, to vērtības un to avoti atspoguļoti 1.pielikumā.

[7] https://dati.zva.gov.lv/zalu-registrs/info/01-0316?r=aHR0cHM6Ly9kYXRpLnp2YS5nb3YubHYvemFsdS1yZWdpc3Rycy8%2FaXNzPTEmYW1wO2xhbmc9bHYmYW1wO3E9RW5jZXB1citDaGlsZHJlbiswJTJDMjUrbWwrc3VzcGVuc2lqYStpbmpla2NpaiVDNCU4MW0rcGlsbiVDNSVBMSVDNCVCQ2lyYyVDNCU5MyZhbXA7cz1JSw%3D%3D

[8] https://www.ema.europa.eu/lv/documents/product-information/synagis-epar-product-information_lv.pdf

[9] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250324165418/anx_165418_lv.pdf

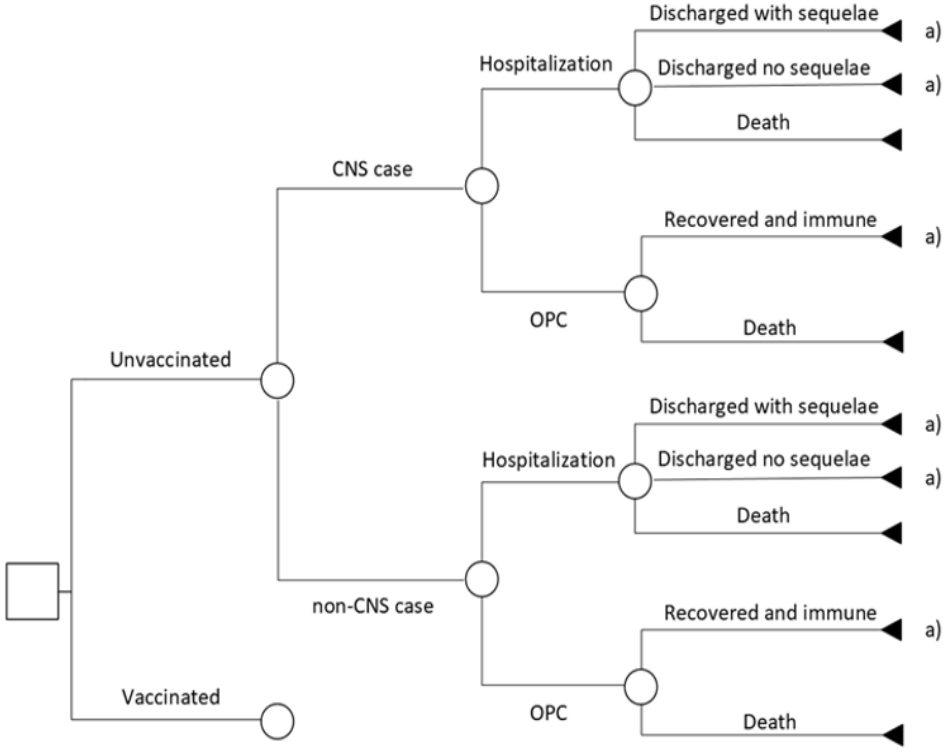
2.Projekta rezultāti

2.1.Ērču encefalīta vakcīnas ekonomiskais novērtējums

Ērču encefalīta (ĒE) vakcīnas modeļa kombinētā struktūra veidota divām profilakses stratēģijām un pacientu populācijām

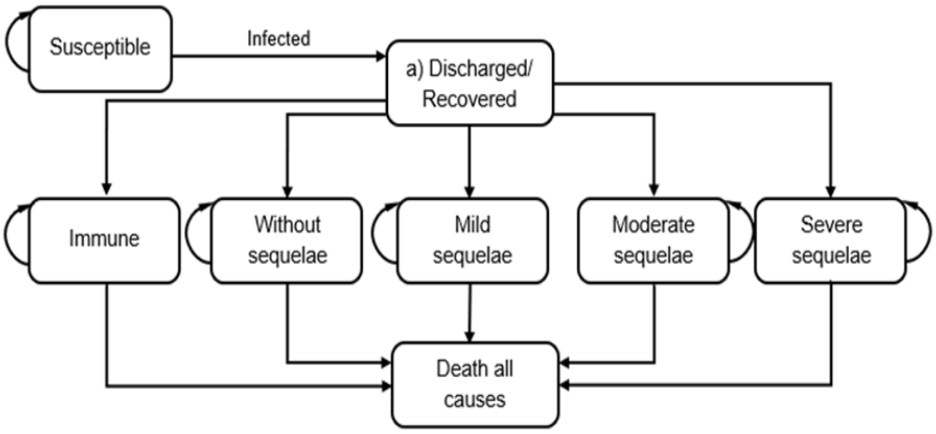
1) Pacientu populācija ar vakcināciju (pētāmā stratēģija)
2) Pacientu populācija bez vakcinācijas (salīdzināmā stratēģija).

Atbilstoši ĒE manifestācijai un slimības gaitai pamatojoties uz zinātniskajām publikācijām un ekspertu viedoklim Lēmumu koka struktūra tika izveidota atbilstoši pacientu klīniskajam ceļam un tajā ietverti šādi simptomātiskie posmi: CNS gadījums, hospitalizācija, un tā rezultātā: 1) pacients ar sekām, 2) pacients bez sekām un 3) iestājusies nāve.



1.attēls. Lēmumu koka struktūra

Savukārt, Markova modeļa tālāk atspoguļo inficēto pacientu potenciālos veselības stāvokļus: 1) imūni, 2) bez sekām, 3) ar vieglām sekām, 4) ar vidēji smagām sekām, 5) ar smagām sekām un 6) nāve (skat. 2.attēlu).



2. attēls. Markova modeļa struktūra

ĒE vakcīnu ekonomiskajā novērtējuma epidemioloģijas un klīnisko parametru definēšanai tika izmantoti Latvijas novērojumu dati (Zavadska et al., 2023)[10], kas balstīti uz valsts mēroga pētījumu pat ĒE vakcīnu efektivitāti, ņemot vērā dažādus ĒE infekcijas iznākumus pieaugušo populācijā vecumā virs 18 gadiem. Pētījuma ietvaros kā pilnībā vakcinēta bija persona, kas bija saņēmusi 3 devu primāro sēriju un atbilstoši savlaicīgu revakcinācijas devu ievadīšanu. gadījumus. Laboratoriski apstiprināto pilnībā vakcinēto (PCV) ērču encefalīta gadījumu īpatsvars tika noteikts, pamatojoties uz intervijām un medicīniskajiem ierakstiem. Pilnībā vakcinēto (PPV) iedzīvotāju īpatsvars tika noteikts, pamatojoties uz 2019. un 2020. gadā veiktajām valsts mēroga aptaujām. Vakcīnas efektivitāte (VE) tika aprēķināta, izmantojot skrīninga metodi: VE = 1 - [PCV/(1 - PCV)/PPV/(1 - PPV)].

Savukārt, klīniskie un epidemioloģijas dati par ilgtermiņa ĒE esekām tikai iegūti no zinātniskajām publikācijām (Slunge et al., 2022[11]; Shedrawy et al., 2018[12]; Karelis et al., 2012[13]).

Modeļa izmaksu daļā tika apkopotas un novērtētas pacientu ar ĒE ambulatorās un stacionārās ārstēšanas izmaksas. Tika izmantoti Nacionālā veselības dienesta administratīvie dati par 1586 pacientiem, kuri hospitalizēti ar ĒE diagnozi (slimnīcas pamata diagnoze), un dati par 4849 pacientiem, kuri ārstēti ambulatori no 2018. līdz 2022. gadam, stratificējot datus atbilstoši pacienta individuālajām demogrāfiskajām īpašībām (vecums, dzimums) un valsts apmaksātajām ārstēšanas izmaksām. Papildus tika analizēti dati par 81 pacienta faktiskajām RAKUS ārstēšanas izmaksām 2022. gadā (ĒE pārnēsāta diagnoze kā slimnīcas pamata diagnoze). Slimnīcu izmaksas

[10] [1] Zavadska D, Freimane Z, Karelis G, Ermina I, Harper LR, Bender C, et al. Effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Latvia, 2018-2020: an observational study. Clin Microbiol Infect. 2023 Nov;29(11):1443-1448. doi: 10.1016/j.cmi.2023.06.028.

[11] Tick-bone encephalitis: Annual Epidemiological Report (2022), https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tick-borne-encephalistis-annual-epidemiological-report-2022_0.pdf

[12] Shedrawy J, et al. (2018).Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-born encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis. Vaccine : 30 Oct 2018., https://link.springer.com/article/10.1007/s40274-018-5451-8

[13] Karelis G, Bormane A, Logina I, Lucenko I, Suna N, Krumina A, Donaghy M. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973-2009: epidemiology, clinical features and sequelae. Eur J Neurol. 2012 Jan;19(1):62-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03434.x. Epub 2011 May 25. PMID: 21615626.

ietvēra intensīvās terapijas izmaksas, vidējās ārstēšanas izmaksas saistībā ar hospitalizācijas laiku, kā arī slimības seku ārstēšanas izmaksas. Datu izpētes un iegūšanas laikā tika secināts, ka ir problemātiski strukturēt NVD datus atbilstoši pacienta ar ĒE gadījumam, jo NVD dati šādu agregācijas līmeni neparedz. Tā kā parādījās ievērojamas atšķirības starp NVD manipulāciju izmaksu apkopojumu un RAKUS viena pacienta ar ĒE gadījuma izmaksām, tad modelī slimnīcu izmaksu ietveršanai tika izmantoti RAKUS dati: 2544.00 EUR par vienu intensīvās terapijas gadījumu, 2808.51 EUR par vienu hospitalizācijas gadījumu.

Savukārt, ilgtermiņa seku aprēķinam tika izmantoti publicēti dati par veselības aprūpes pakalpojumu patēriņa apmēru[14] [15] [16] un aprēķinātās izmaksas par vienu gultas dienu un vizīti pie ģimenes ārsta vai speciālista atbilstoši RAKUS uzskaitītajiem datiem. Tādejādi ilgtermiņa neiroloģisko seku ārstēšanas izmaksas noteiktas šādā apmērā: viena gada ārstēšanas izmaksas pacientam ar vieglā sekām - 936,08 EUR, viena gada ārstēšanas izmaksas pacientam ar vidējām sekām – 1350, 72 EUR, viena gada ārstēšanas izmaksas pacientam ar smagām sekām - 14584,60 EUR.

Izmaksu novērtējums atbilstoši dažādiem ĒE ārstēšanas posmiem liecina, ka lielākā izmaksu daļa saistīta ar pacientu hospitalizāciju un slimības radītajām smagajām sekām.

1.tabula. ĒE vakcīnas ekonomiskajā novērtējumā ietverto gadījumu skaits

Gadījumu skaits *	**Vakcinēti**	**Nevakcinēti**	**Novērsto gad. skaits**
Pacientu skaits	100 000	100 000	
Inficēto pacientu skaits	237	22 583	22 346
Ar CNS komplikācijām	146	18 600	18 454
Bez CNS komplikācijām	91	3 983	3 892
Hospitalizēto pac. skaits	237	21 908	21 671
Ārstēšanās ITN gadījumu sk.	0	546	546
Pacientu skaits ar ilgtermiņa neiroloģiskajām sekām	0	31	31
Nāves gadījumu skaits (TBE)	0	6	6

* kumulatīvais gadījumu skaits modelēšanas laika periodā.

[14] Shedrawy J, Henriksson M, Hergens MP, Askling HH. Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-born encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis, Vaccine, Volume 36, Issue 50, 2018, https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.086.
[15] Karelis G, Bormane A, Logina I, Lucenko I, Suna N, Krumina A, et al. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973–2009: epidemiology, clinical features and sequelae. European Journal of Neurology. 2012; 19: 62-68. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03434.x.
[16] Slunge D, Boman A, Studahl M. Burden of Tick-Borne Encephalitis, Sweden. Emerg Infect Dis. 2022 Feb; 28(2):314-322. doi: 10.3201/eid2802.204324.

Vakcinācijas rezultātā tiek būtiski samazināts hospitalizācijas, ārstēšanās ITN un nāves gadījumu skaits.

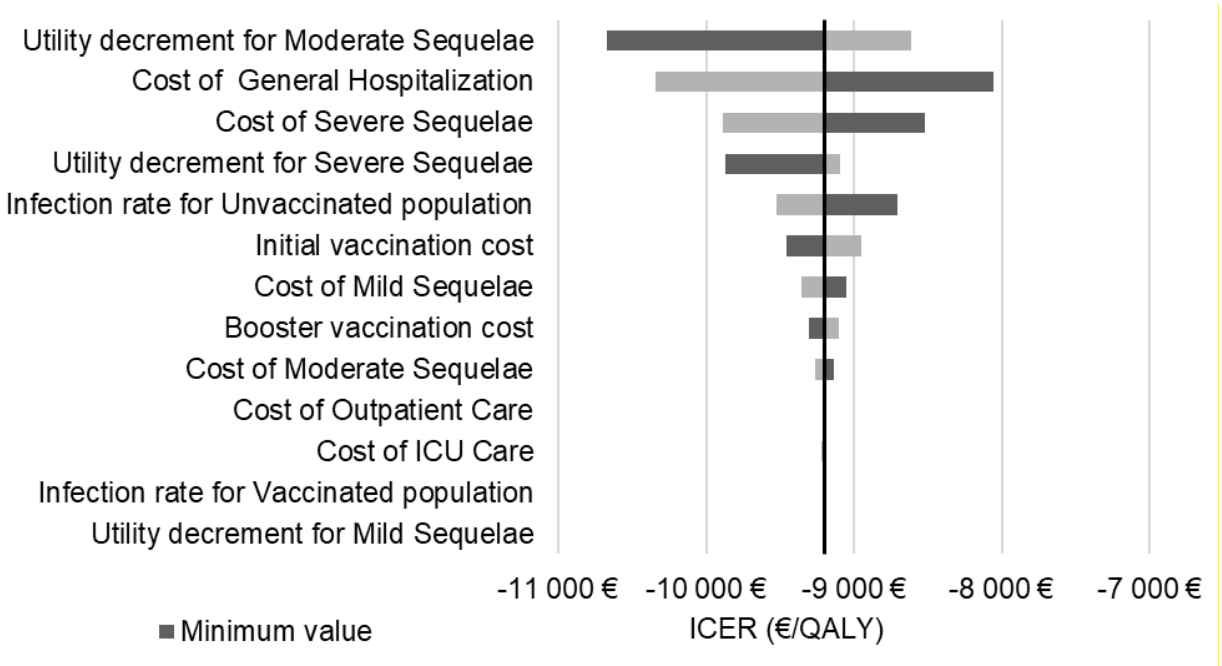
Klīniskais modelētais rezultāts pacientu grupā ar vakcināciju ir 17,03 QALYs, bet nevakcinēto pacientu grupā – 16,97 uz vienu pacientu. Kopējās izmaksas viema pacientam sastāda 132.95 EUR vakcinēto pacientu grupā un 683.46 EUR nevakcinēto pacientu grupā.

Vakcinācijas tiešās izmaksas pilnībā tiek kompensētas ar ietaupījumu citās ārstēšanas izmaksās.

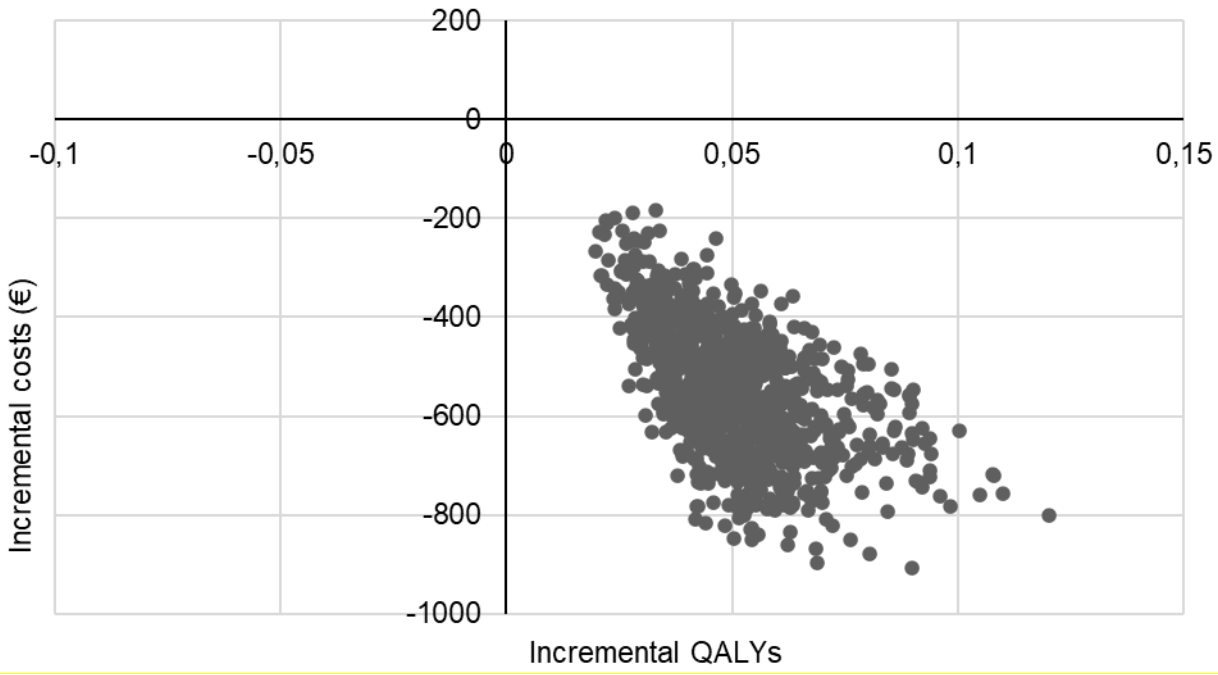
2.tabula. ĒE vakcīnas ekonomiskā novērtējuma bāzes rezultāti

Diskontētie rezultāti (vidēji uz 1 pacientu)			
	Vakcinēti	**Nevakcinēti**	**Starpība**
Kopējās izmaksas	€ 132,95	€ 683,46	€ - 550,51
QALYs	17,03	16,97	0,06
ICER (€/QALY)	**Vakcinācija ir Dominējoša**		

Kā redzams no aprēķina, vakcinācijas stratēģija ir gan klīniski efektīvāka, gan arī izmaksās lētāka. Līdz ar to, vakcinācijas stratēģija ir uzskatāma par dominanti - viennozīgi gan klīniski, gan ekonomiski rekomendējamā stratēģija.



3.attēls. ĒE vakcīnas ekonomiskā novērtējuma DSA rezultāti



4.attēls. ĒE vakcīnas ekonomiskā novērtējuma PSA rezultāti

DSA analīzes rezultāti, kuri iegūti, mainot atsevišķi vienu no modeļa parametriem ±20% robežās, liecina, ka izmaiņu ietekmes vislielākais apmērs vidēju seku negatīvajai vērtībai un hospitalizācijas un smagu ilgtermiņa seku ārstēšanas izmaksām. Citu parametru izmaiņas rada mērenu vai maznozīmīgu ietekmi. DSA rezultāts norāda, ka šādu izmaiņu rezultātā iegūtais ICER koeficients būs negatīvs, t.i., vakcinācija saglabā dominējošu stāvokli.

PSA analīzes rezultāti, kuri iegūti, vienlaicīgi mainot modeļa parametrus pēc nejaušības principa atbilstoši noteiktam statistiskajam sadalījumam, liecina, ka iegūtie ICER koeficienti būs arī negatīvi, t.i., papildus iegūtie QALY tiek sasniegti pie zemākām papildus izmaksām. Jānorāda, ka atbilstoši starptautiskām prasībām, PSA aprēķinā tika veiktas 1000 šādas simulācijas.

Secinājumi par tālākiem pētījumiem:

1. vakcīnas efektivitātes dilstošā efekta vai nepilnīga saņemto devu skaita ietekme;
2. ekonomiskā novērtējuma veikšana bērnu populācijā.

2.2. Respiratori sincitiālā vīrusa (RSV) profilakses ekonomiskais novērtējums

Ņemot vērā RSV infekcijas potenciāli smago norisi bērnu populācijā, kā arī ierobežotos veselības aprūpes resursus, ir būtiski izvērtēt, vai profilaktiskās imunizācijas stratēģija nodrošina izmaksu ziņā pamatotu veselības ieguvumu. Latvijā šobrīd nav pieejami pilnvērtīgi novērojumu vai randomizēti kontrolēti pētījumi, kas ļautu tieši noteikt *palivizumaba* efektivitāti, RSV izplatību vai ar to saistīto ilgtermiņa komplikāciju biežumu Latvijā.

VTN mērķis ir novērtēt *palivizumaba* izmaksu efektivitāti priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, izmantojot pētījumā Latvijas kontekstam izstrādāto ekonomisko modeli.

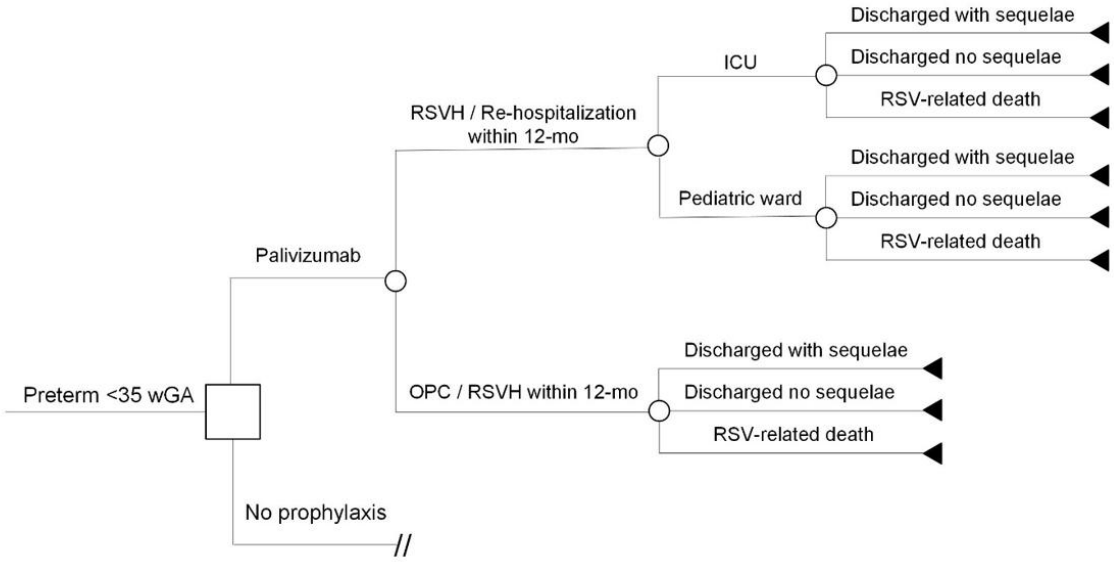
Modelī tiek salīdzinātas divas klīniskās pieejas:

1) profilaktiskā imunizācija ar *palivizumabu* (pētāmā terapija)
2) pieeja bez profilaktiskās imunizācijas sniegšanas priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (salīdzināmā terapija).

Ekonomiskā modeļa izstrādē tika definēta pacienta klīniskā ārstēšanas ceļa shēma atbilstoši RSV infekcijas dabiskajai norisei, konsultējoties ar Latvijas klīniskajiem ekspertiem pediatrijā un neonatoloģijā, un pamatojoties uz pieejamiem datiem par RSV infekcijas norisi Latvijas veselības aprūpes kontekstā. Šī shēma identificē galvenos veselības aprūpes posmus (primāra diagnostika, ambulatorā un stacionārā ārstēšana, intensīvā terapija, atkārtota hospitalizācija) un ar tiem saistītos klīniskos iznākumus (atveseļošanās, mirstība un ilgtermiņa respiratorās sekas).

Klīniskā slimības gaita var būt dažāda. Daļa priekšlaikus dzimušo zīdaiņu RSV infekciju pārslimo vieglā formā, kas neprasa hospitalizāciju. Šādos gadījumos infekcija tiek ārstēta ambulatori, un bērns atveseļojas mājas apstākļos. Tomēr arī pie šādas infekcijas norises pastāv ilgtermiņa respiratoro seku rašanās risks. Savukārt smagākos gadījumos nepieciešama hospitalizācija, kur turpmākā gaita atkarīga no infekcijas radīto komplikāciju smaguma pakāpes. Ja bērns tiek hospitalizēts bez nepieciešamības saņemt aprūpi intensīvās terapijas nodaļā (ICU), slimības iznākuma prognoze ir labāka, lai gan joprojām pastāv ievērojams respiratoru seku risks. Pacientiem, kuriem nepieciešama ICU ārstēšana, RSV infekcijas gaita ir smagāka - novērojama ilgstoša atveseļošanās, augstāks respiratoru seku risks, kā arī, retos gadījumos, nāve.

Balstoties uz izveidoto pacientu klīnisko ceļu šajā ekonomiskajā novērtējumā **izmantots divpakāpju analītiskais modelis, kas apvieno Lēmumu koka un Markova modeļa struktūras.** Šāda pieeja ļauj strukturēti atspoguļot RSV infekcijas akūto fāzi un tās iespējamos klīniskos iznākumus īstermiņā, kā arī novērtēt profilaktiskās imunizācijas ietekmi ilgtermiņā, modelējot potenciālās veselības sekas un ar tām saistītās izmaksas pacienta dzīves laikā.



5.attēls. Lēmumu koka struktūra

Lēmuma koka modelī iekļauta iespēja, ka pacienti 12 mēnešu laikā pēc pirmreizējas hospitalizācijas var piedzīvot atkārtotu hospitalizāciju, kas atspoguļo atkārtotas inficēšanās risku un tā ietekmi uz veselības aprūpes resursu patēriņu ilgākā laika periodā. Tāpat modelī tiek pieņemts, ka ambulatori ārstētiem pacientiem nav izslēgta iespējamā hospitalizācija gadījumā, ja slimības simptomi kļūst smagāki. Abās stratēģijās hospitalizācija modelēta kā klīniski nozīmīgs notikums ar diviem turpmākiem iespējamajiem stacionārās aprūpes līmeņiem: ārstēšana pediatrijas nodaļā vai smagākos gadījumos - intensīvās terapijas nodaļā.

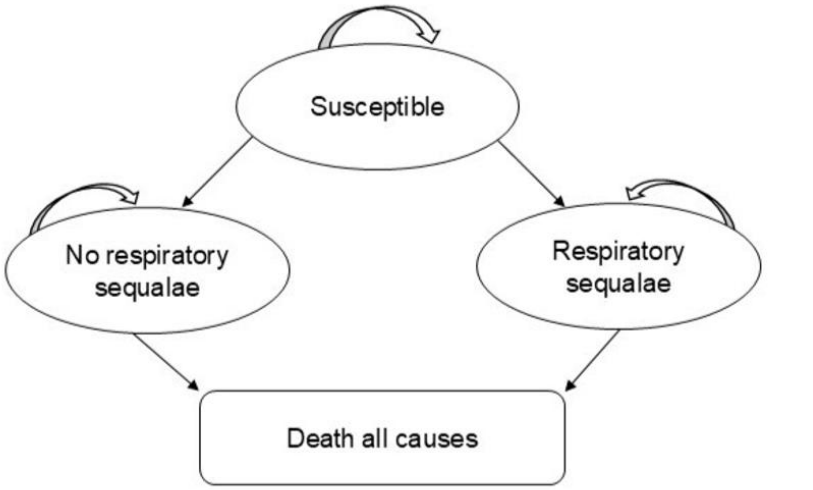
Hospitalizēto pacientu ārstēšanas ceļa iznākumi modelī ietver divas iespējas - izrakstīšanu (klīnisko atveseļošanos) vai nāvi, kur katrs no šiem iznākumiem vēlāk tiek sasaistīts ar potenciālu ilgtermiņa ietekmi uz veselību.

Ilgtermiņa respiratoro seku ietekme - priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, kuri inficējušies ar RSV, var attīstīties respiratoras sekas, kuru ietekme saglabājas ilgtermiņā. Šajā ekonomiskajā modelī kā respiratorās sekas tika ietverta astma, kuras ārstēšana atbilstoši pieejamai zinātniskai literatūrai tikai pieņemta līdz 18 gadu vecumam. Lai atspoguļotu šādu veselības stāvokļa noturību laika gaitā, tiek izmantots Markova modelis, kas nodrošina iespēju aprakstīt ciklisku pāreju starp dažādiem veselības stāvokļiem.

Modelī definēti četri Markova stāvokļi, kas atspoguļo iespējamos ilgtermiņa iznākumus pēc RSV infekcijas:

1. **Inficēšanās riskam pakļauti zīdaiņi**;
2. **Bez respiratorām sekām** - pacients ir pilnībā atveseļojies pēc RSV infekcijas, un nav novērotas ilgtermiņa respiratoras sekas;
3. **Respiratoras sekas** - pēc infekcijas saglabājas vai attīstās ilgtermiņa respiratoras sekas, piemēram, sēkšana vai astma;

4. **Nāve** - neatgriezenisks, absorbējošs stāvoklis, kurā pacients modelī vairs nepāriet uz citiem veselības stāvokļiem. Iekļauta ar RSV saistīta nāve, priekšlaicīgas dzimstības un vispārējais mirstības risks.



6. attēls. Markova modeļa struktūra

Nepieciešamība novērtēt pacientu individuālo raksturlielumu nozīmi - šajā pētījumā tiek analizēta relatīvi viendabīga pacientu grupa - priekšlaikus dzimušie zīdaiņi (≤35. gestācijas nedēļā), līdz ar to nav nepieciešama detalizēta individuālo raksturlielumu stratifikācija. Ņemot vērā šo populācijas specifiku, par pietiekamu tiek uzskatīts kohortas līmeņa Markova modelis.

Tiešo ārstēšanas izmaksu aprēķinam tika izmantotas NVD ziņotie Bērnu Klīniskās Universitātes slimnīcas ziņotie dati par DRG grupām 2024. gadā un vakcīnas devas izmaksas saskaņā ar NVD publicēto "Kompensējamo zāļu M sarakstu" un "Kompensējamo zāļu A un B sarakstu".

Palivizumab izmaksas divu sezonu laikā tika precīzi aprēķinātas katrai devai individuāli, izmantotos datus par priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņu ķermeņa svaru katrā no dzīves mēnešiem[17]. Šajos aprēķinos tika izmantots 50% kompensācijas apmērs saskaņā ar spēkā esošo zāļu iegādes kompensācijas kārtību. Izmaksu apmērā tika ieļautas pneimonologa un pediatra vizīšu izmaksas sezonas laikā atbilstoši publicētai literatūrai, t.i. 4 konsultācijas pie pediatra un 3 vizītes pie pneimonologa[18]. Tādejādi kopējās tiešās vakcinācijas izmaksas pirmajā sezonā tika aprēķinātas 1758,01 EUR apmērā un otrajā sezonā 4572,20 EUR apmērā.

[17] Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. BMC Pediatr. 2008 Feb 29;8:8. doi: 10.1186/1471-2431-8-8. PMID: 18307822; PMCID: PMC2294116.
[18] Resch B, Sommer C, Nuijten MJ, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, Mueller WD. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. Pediatr Infect Dis J. 2012 Jan;31(1):e1-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318235455b. PMID: 21960187.

3.tabula. RSV profilakses ekonomiskā novērtējuma gadījumu skaits

Gadījumu skaits *	Ar profilaksi	Bez profilakses	Novērsto gad. skaits
Pacientu skaits	1 000	1 000	
Inficēto pacientu skaits	981	1 095	114
Hospitalizēti pediatrijas nod.	62	162	100
Ārstēšanās ITN gadījumu sk.	4	22	18
Ambulatoro ārstēšanas gadījumu sk.	915	910	5
Pacientu skaits ar ilgtermiņa sekām	110	228	118
Nāves gadījumu skaits (RSV)	0	6	6

* kumulatīvais gadījumu skaits modelēšanas laika periodā.

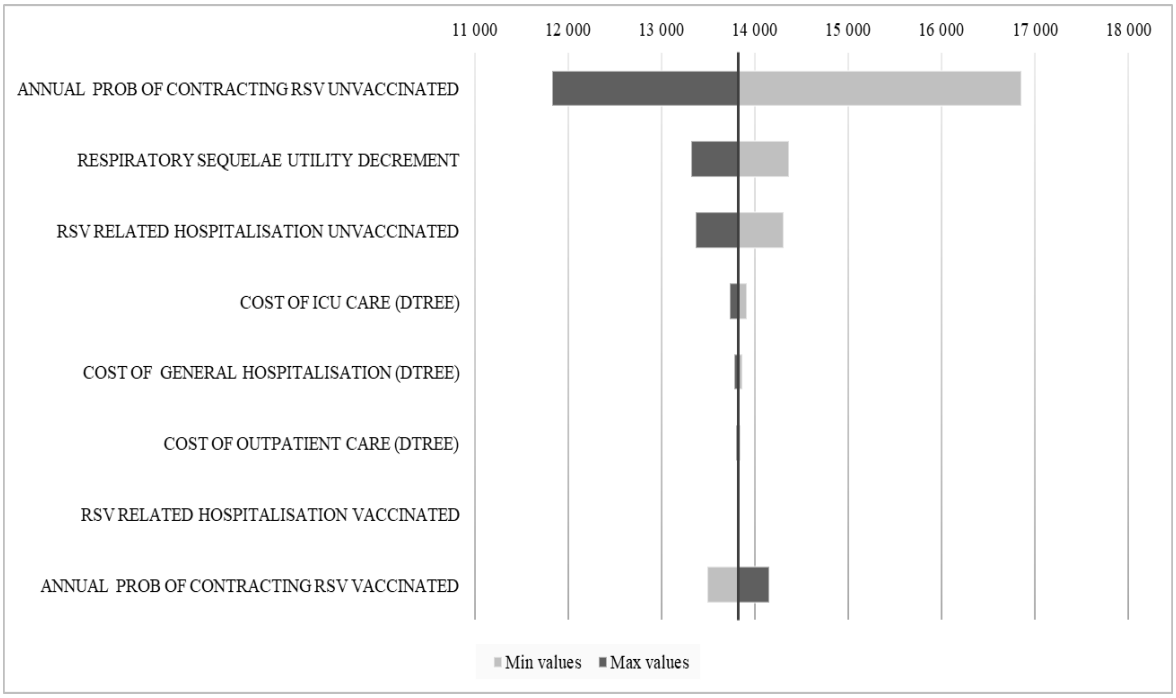
Imūnprofilakse pret RSV ar *palivizumab* priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ir izmaksu efektīva Latvijā salīdzinājumā bez profilakses no maksātāja perspektīvas. Profilakses rezultātā tiek būtiski samazināts hospitalizācijas, ārstēšanās ITN un nāves gadījumu skaits.

4.tabula. RSV profilakses ekonomiskā novērtējuma bāzes rezultāti

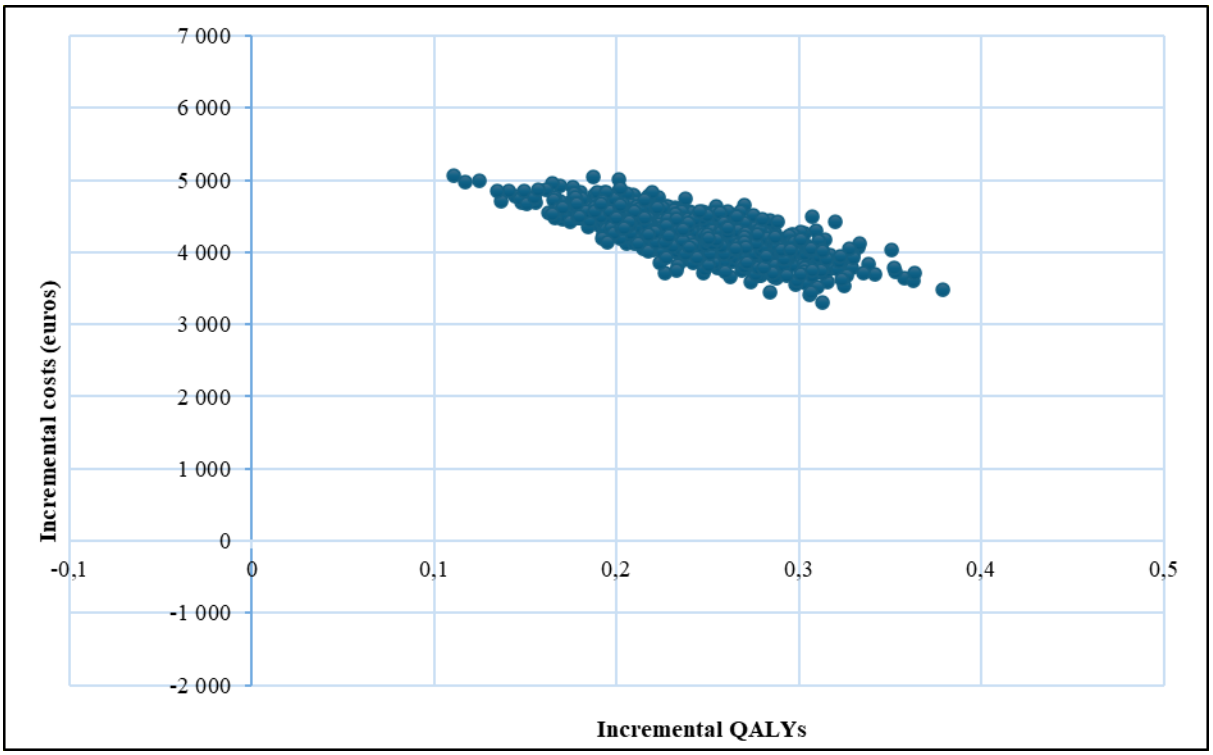
Diskontētie rezultāti (vidēji uz 1 pacientu)			
	Ar profilaksi	**Bez profilakses**	**Starpība**
Kopējās izmaksas	€ 6 393,88	€ 1 968,83	€ 4 425,05
QALYs	18,58	18,26	0,32
ICER (€/QALY)	**€ 13 822,55**		

Pētījuma rezultāti liecina, ka profilaktiskā imunizācija ar palivizumabu priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem ir izmaksu efektīva stratēģija - bāzes scenārijā aprēķinātais izmaksu efektivitātes pieauguma rādītājs ICER ir 13 822,55 EUR/QALY, kas ir ievērojami zemāk par Latvijā piemēroto maksimāli pieļaujamo izmaksu efektivitātes slieksni 2025.gadā (64 818 EUR/QALY).

Profilakses tiešās izmaksas lielā mērā tiek kompensētas ar ietaupījumu citās ārstēšanas izmaksās.



7.attēls. RSV profilakses ekonomiskā novērtējuma DSA rezultāti



8.attēls. RSV profilakses ekonomiskā novērtējuma PSA rezultāti

Vienvirziena DSA jutīguma analīze norāda, ka lielākā ietekme uz rezultātiem ir RSV infekcijas biežuma zīdaiņiem bez profilakses, savukārt PSA jutīguma analīzē 1000 Montekarlo simulāciju scenārijos tika saglabāta izmaksu efektivitāte, kas apstiprina modeļa rezultātu stabilitāti un ticamību:

a) 79% gadījumos profilakse ir izmaksu efektīva pie 1 IKP/iedz.;
b) 100% gadījumos profilakse ir izmaksu efektīva pie 3 IKP/iedz.

Secinājumi par tālākiem pētījumiem:

Varētu tikt veikts:

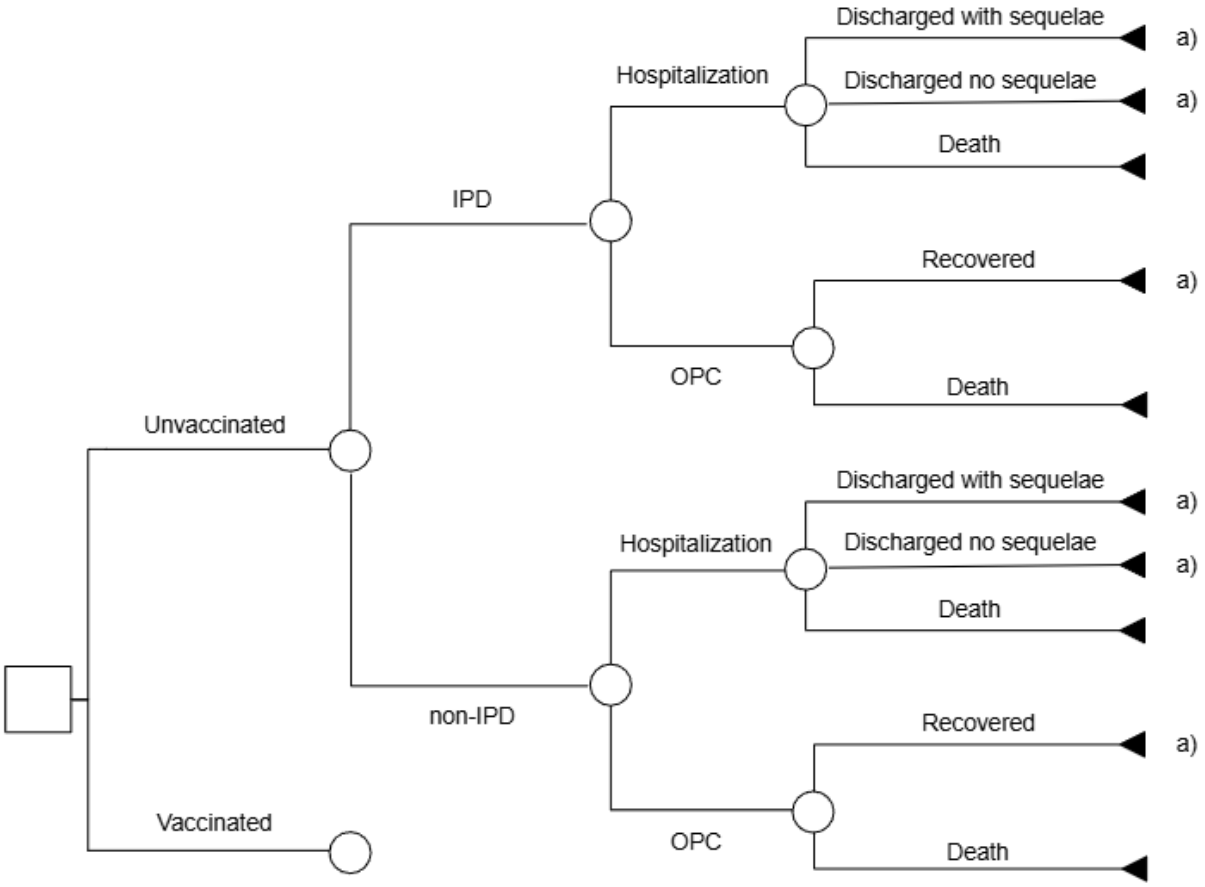
1. ilgstošas darbības monoklonālās antivielas ekonomiskais novērtējums;
2. tiešais salīdzinājumu ar īsas darbības antivielu;
3. novērtējums atsevišķās pacientu riska grupās (piem., bērniem ar iedzimtu sirds slimību vai bronhopulmonālo displāziju);
4. garas darbības antivielas ekonomiskais novērtējums jaundzimušajiem un zīdaiņiem salīdzinājumā ar vakcināciju grūtniecēm.

2.3. Vakcinācijas pret pneimokoka infekciju ekonomiskais novērtējums

Pneimokoka infekcijas izraisītās komplikācijas un ietekme uz pacienta veselību ilgtermiņā jo īpaši skar gados vecākus pacientus ar vai bez blakusslimībām. Tāpēc ir svarīgi izvērtēt potenciālos veselības ieguvumus, kā arī saistītās ārstēšanas izmaksas ilgtermiņā pacientiem virs 65 gadiem Latvijā.

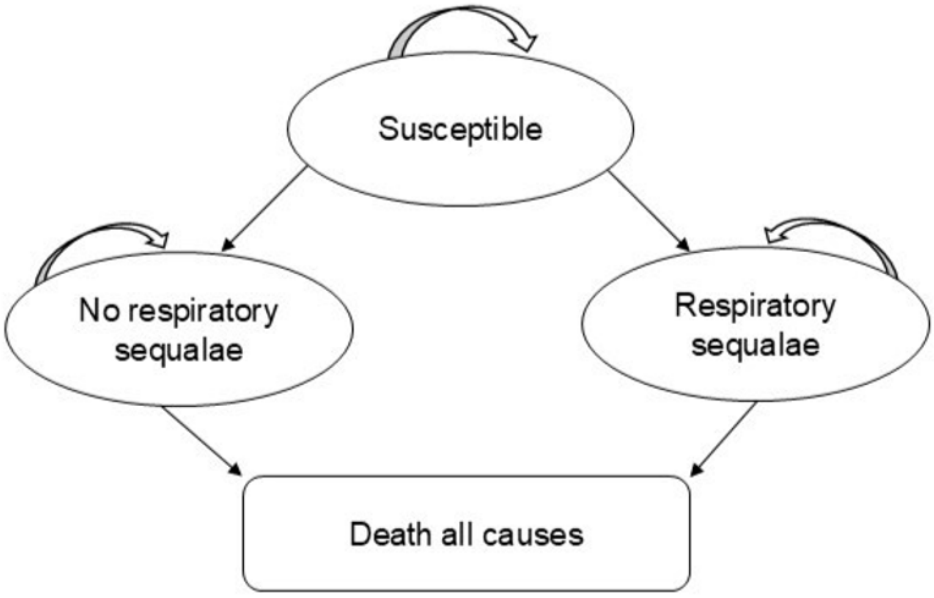
Infekcija sākas ar kolonizācijas fāzi, kurā uzņēmīga persona kļūst par baktēriju nesēju. Pēc klīniska ierosinātāja, piemēram, elpceļu vīrusu infekcijas, slimība progresē pa vienu no diviem galvenajiem ceļiem: smagu simptomātisku gaitu, kas noved pie invazīvas pneimokoku slimības (IPD), vai vieglāku asimptomātisku nēsāšanas gaitu (non-IPD), kas var novest pie neinvazīvas slimības vai imunitātes. Tieši IPD tiek saistīta ar smagām komplikācijām, kuras prasa būtiskus veselības aprūpes resursus, kā arī tā izraisa smagas ilgtermiņa respiratorās sekas vai nāvi.

Balstoties uz izveidoto pacientu klīnisko ceļu arī šajā ekonomiskajā novērtējumā tika izmantots divpakāpju analītiskais modelis, kas apvieno Lēmumu koka un Markova modeļa struktūras. Šāda pieeja ļauj izvērtēt rezultātus slimības simptomātiskajā fāzē un, kā arī novērtēt vakcinācijas ietekmi ilgtermiņā, modelējot veselības ieguvumus un saistītās izmaksas pacienta dzīves laikā.



9.attēls. Lēmumu koka struktūra

Lēmumu koka struktūra ietver varbūtību pacientam inficēties un saslimt ar IPD vai neinvazīvu slimību. Atbilstoši slimības gaitai pacienti tiek hospitalizēti vai tiek ārstēti ambulatoru. Hospitalizētie pacienti tiek ārstēti vai nu vispārējā slimības nodaļā vai tiem tiek sniegta intensīvā terapija. Līdzīgi kā ĒE un RSV modeļos aprēķinātie ieguvumi ir pacienti ar vai bez ilgtermiņa sekām un nāves gadījumu skaits. Pacienti ar vai bez sekām pāriet uz Markova modeļa struktūru, kur tiek modelēti un aprēķinātie veselības ieguvumi (QALYs) un izmaksas ilgtermiņā jeb pacienta dzīves laikā.



10. attēls. Markova modeļa struktūra

Markova modeļa struktūra ietver četrus veselības stāvokļus:

a) pacienti, kuri ir pakļauti infekcijai;
b) pacienti, kuri ir pārslimojuši slimību bez ilgtermiņa sekām;
c) pacienti, kuri pēc pārslimotas slimības ir ar ilgtermiņa sekām;
d) nāve no jebkura iemesla.

Ekonomiskais modelis izstrādāts tā, lai pacienti, kuri nesaslimst ar slimību, var saslimt nākamajā modeļa ciklā. Kā arī aprēķinos tika iekļauts atkārtotas inficēšanās risks. Gadījumu varbūtības abās pacientu kohortās modeļa aprēķinos ir pieņemtas vienādas precīzu vietējo novērojumu datu trūkuma dēļ. Taču atbilstoši zinātniskai publikācijai modelis ietver PCV20 vakcīnas efektivitātes pozitīvo ietekmi, samazinot IPD gadījumu skaitu. Saskaņā ar datiem ekonomiskais modelis ietver sevī vakcīnas efektivitātes dilstošo efektu, kas paaugstina vakcinēto pacientu atkārtotas inficēšanās risku. Jāpiemin, ka vakcinācijas ietekme uz kolektīvo imunitāti šajos aprēķinos netika iekļauta.

Izmaksu aprēķinā tika veikts SPKC ziņoto izmaksu pārskati par sniegtajiem ambulatorajiem un slimnīcu pakalpojumiem laika periodā no 2014/2015 gripas sezonas līdz 2019/2020 sezonai ieskaitot. Kopējās izmaksas tika izteiktas par vienu pneimonijas ambulatoro un stacionāro gadījumu, koriģētas atbilstoši gada inflācijai un iegūtās izmaksas izmantotas kā vienas epizodes vidējās ārstēšanas izmaksas. Pneimonijas vienas ambulatorās epizodes ārstēšanas izmaksas tika aprēķinātas 78,15 EUR apmērā, savukārt vienas hospitalizācijas izmaksas 8247,42 EUR apmērā. Modeļa aprēķinos tika pieņemts, ka hospitalizācijas izmaksas ir vienādas ar ārstēšanas intensīvajā terapijas nodaļā izmaksām.

5.tabula. Vakcinācijas pret pneimokoka infekciju ekonomiskā novērtējuma gadījumu skaits

Gadījumu skaits *	Vakcinēti	Nevakcinēti	Novērsto gad. skaits
Pacientu skaits	1 000	1 000	
Hospitalizāciju skaits	88	176	88
Ārstēšanās ITN gadījumu sk.	0	2	2
Ambulatoro ārstēšanas gadījumu sk.	1 349	1 258	91
Pacientu skaits ar ilgtermiņa sekām	0	1	1
Nāves gadījumu skaits (PD)	11	22	11

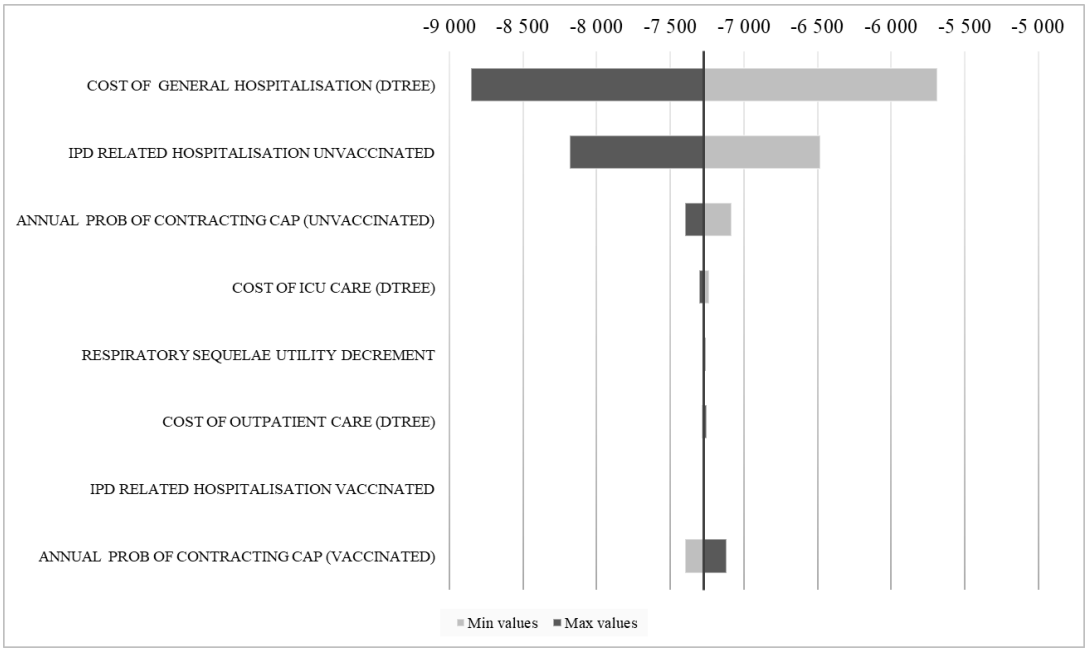
* kumulatīvais gadījumu skaits modelēšanas laika periodā.

6.tabula. Vakcinācijas pret pneimokoka infekciju ekonomiskā novērtējuma bāzes rezultāti

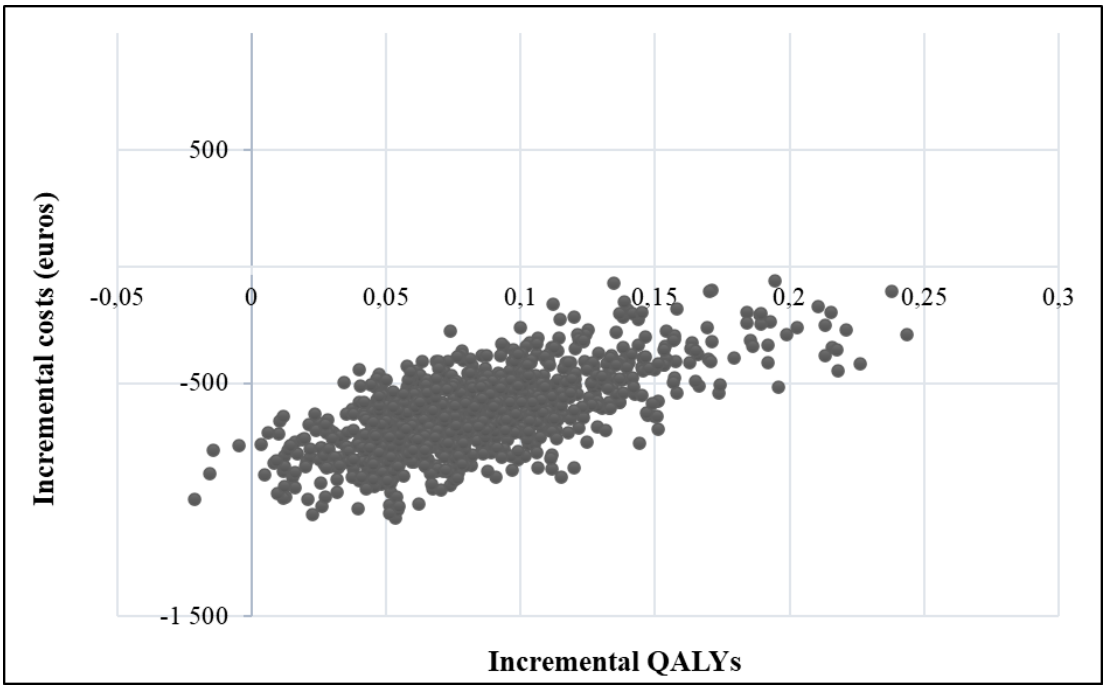
Diskontētie rezultāti (vidēji uz 1 pacientu)			
	Vakcinēti	**Nevakcinēti**	**Starpība**
Kopējās izmaksas	€ 847,30	€ 1 465,02	€ - 617,70
QALYs	8,22	8,13	0,085
ICER (€/QALY)	**Vakcinācija ir Dominējoša**		

Vakcinācija pret pneimokoka slimību ar PCV20 vakcīnu ir Dominējoša pacientiem vecumā virs 65 gadiem no pakalpojumu maksātāja perspektīvas salīdzinājumu ar nevakcinēšanu.

Ar vakcināciju saistītās tiešās izmaksas pilnībā tiek kompensētas ar ietaupījumu citās ārstēšanas izmaksās.



11.attēls. Vakcinācijas pret pneimokoka infekciju ekonomiskā novērtējuma DSA rezultāti



12.attēls. Vakcinācijas pret pneimokoka infekciju ekonomiskā novērtējuma PSA rezultāti

DSA analīzes rezultāti, mainot atsevišķus modeļa parametrus ±20% robežās, liecina, ka vispārējās hospitalizācijas izmaksas un IPD gadījumu risks nevakcinēto pacientu kohortā rada vislielāko ietekmi uz ICER koeficientu. Taču vakcinācija saglabā dominējošo stāvokli salīdzinājumā ar nevakcinēto pacientu kohortu. Savukārt PSA rezultāti norāda, ka vakcinācija ir izmaksu efektīva 99,6% gadījumu, ja izmaksu efektivitātes slieksnis ir 1 IKP/iedz., un 99,9% gadījumu, ja slieksnis ir maksimāli pieļaujamais 3 IKP/iedz. PSA analīzē tika veiktas 1000 Montekarlo simulācijas atbilstoši VTN prasībām.

Secinājumi par tālākiem pētījumiem :

1. bērnu vakcinācijas pārnestā efekta ietekme;
2. pūļa vakcinācijas ietekme;
3. dažādu blakusslimību ietekme.

3.Projekta rezultātu kopsavilkums

1. Projekta ietvaros ir izveidots Latvijā pirmais veselības tehnoloģiju novērtēšanas modelis, un tas aprobēts divu vakcīnu un vienas imūnprofilakses izmaksu efektivitātes novērtēšanai. Divām vakcīnām tika pierādīta to dominante salīdzinājumā ar vakcinācijas neesamību. Imūnprofilakses ekonomiskajā novērtējumā pierādīta augsta izmaksu efektivitāte.
2. Modeļa izstrādē izmantota zinātniskajos pētījumos rekomendētā pieeja – modeli veidojusi multi-disciplināra ekspertu grupa, izmantoti gan Latvijas, gan starptautiskie datu avoti un izmantota zinātniski rekomendēta modeļa izveides pieeja.
3. Metodiski pamatots ekonomiskais modelis un pierādījumos balstīta parametru struktūra un avoti dod pamatu iegūtos rezultātus vērtēt kā caurspīdīgus, objektīvus un izmantojamus lēmumu pieņemšanā Latvijā.
4. Modeļa izstrādes laikā ir iegūta pieredze attiecībā uz nepieciešamajiem cilvēku un laika resursiem šādu veselības tehnoloģiju novērtējumu veikšanai.
5. Izstrādāto bāzes modeli iespējams pielāgot citu veselības tehnoloģiju novērtēšanai nākotnē, taču katrā konkrētā gadījumā nepieciešama modeļa struktūras un izmantoto parametru modifikācija attiecīgās tehnoloģijas un klīniskās situācijas kontekstā.
6. Projekta efektīvai īstenošanai veiksmīgi tika piesaistīts ārvalstu eksperts zināšanu un pieredzes apmaiņai.
7. Projekts izgaismoja kvalitatīvu un pilnīgu klīnisko, epidemioloģisko un izmaksu datu pieejamības nepieciešamību, kas uz šo brīdi Latvijā ir ievērojams izaicinājums.
8. Publiskajās datu bāzēs uzkrātie dati nav strukturēti VTN ekonomiskajai modelēšanai nepieciešamajā agregācijas līmenī, tie ir fragmentēti un netiek uzkrāti atbilstošā strukturētā veidā. Pētījuma veikšanai slimnīcu dati izrādījās atbilstošāki nekā NVD pieejamie administratīvie dati.

4.Rekomendācijas VTN ilgtspējīga procesa īstenošanai

1. VTN pieeja pasaulē ir strauji attīstījusies un tā tiek uzskatīta par pamatu lēmumu pieņemšanai par veselības budžeta racionālu un izmaksu efektīvu izmantošanu, kas būtu vērā ņemams arī veselības budžeta plānošanā Latvijā.
2. VTN procesa īstenošanai jādomā par atbilstošu augsta līmeņa multi-disciplināru zināšanu radīšanu un koncentrēšanu, atbildīgo institūciju noteikšanu.
3. Ekonomiskās modelēšanas sekmīgai īstenošanai nepieciešams lemt par sistemātisku un attiecīgi strukturētu datu avotiem, tajā skaitā ārstēšanas rezultātu raksturojošu datu pieejamību.

Pielikumi

1.pielikums

Vakcinācijas pret Ērču encefalitātu VTN dati un avoti

Variable	Vaccinated	Not vaccinated	Distribution in PSA	Source
Annual TBE incidence rate	0.000041	0.004450	Beta	[2]
Event probabilities for CNS cases				
Probability of CNS complications	0.615	0.824	Beta	[1]
Probability of hospitalization	1.000	0.984	Beta	
Probability of OPC	residual	residual	Beta	
Probability of treatment in ICU	0.000	0.030	Beta	
Probability of treatment in GW	residual	residual	Beta	
Probability of sequelae after treatment in ICU	0.000	0.982	Beta	
Probability of TBE-related death in ICU	0.000	0.018	Beta	
Probability recovered and immune after treatment in ICU	residual	residual	Beta	
Probability of sequelae after discharge from GW	0.000	0.058	Beta	
Probability of TBE-related death in GW	0.000	0.018	Beta	
Probability recovered and immune after treatment in GW	residual	residual	Beta	
Probability of TBE-related death receiving OPC	0.000	0.000	Beta	
Probability discharged with mild neurological sequelae	residual	residual	Beta	
Probability discharged with moderate neurological sequelae	0.000	0.184	Beta	
Probability discharged with severe neurological sequelae	0.000	0.184	Beta	
Event probabilities for non-CNS cases				
Probability of non-CNS cases	residual	residual	Beta	[1]
Probability of hospitalization	1.000	0.903	Beta	
Probability of OPC	residual	residual	Beta	

Probability of treatment in GW	1.000	1.000	Beta	
Probability of TBE-related death	0.000	0.000	Beta	
Transition probabilites in Markov model				
TBE-related mortality risk	0.018	0.018	Beta	[1]
Age-specific general mortality risk	time-dependent	time-dependent		[3]
Quality weight decrements in subsequent years, by permanent state				
Hospitalization in incidence year		0.025	Beta	[4]
Mild neurological sequelae		0.18	Beta	
Moderate neurological sequelae		0.30	Beta	
Severe neurological sequelae		0.54	Beta	

PSA: probabilistic sensitivity analysis; CNS: central nervous system; OPC: outpatient care; ICU: intensive care unit; GW: general ward.

1. Zavadska D, Freimane Z, Karelis G, Ermina I, Harper LR, Bender C, et al. Effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Latvia, 2018-2020: an observational study. Clin Microbiol Infect. 2023 Nov;29(11):1443-1448. doi: 10.1016/j.cmi.2023.06.028.
2. Erber W, Khan F, Zavadska D, Freimane Z, Dobler G, Böhmer MM, et al. Effectiveness of TBE vaccination in southern Germany and Latvia. Vaccine. 2022 Jan 31;40(5):819-825. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.12.028.
3. Central Statistic Bureau of Latvia. Official statistics portal. Key population indicators: population at the beginning of year and mortality, https://stat.gov.lv/en/statistics-themes/population; 2024 [accessed August 19 2025].
4. Ali M, MacIsaac R, Quinn TJ, Bath PM, Veenstra DL, Xu Y, et al. Dependency and health utilities in stroke: data to inform cost-effectiveness analyses. Eur Stroke J 2017; 2:70–6. https://doi.org/10.1177/2396987316683780.

Profilaktiskās imunizācijas pret respiratori sincitiālā vīrusa infekciju VTN dati un avoti

Parametrs / veselības stāvoklis	Bez profilaktiskās imunizācijas grupa	Palivizumab grupa	Avots
Veselības stāvokļu lietderības (*utilities*) vērtības			
RSV bez ilgtermiņa respiratorām sekām	1,00	1,00	Pieņēmums (stāvoklis - vesels)
Gada lietderības samazinājums	0,0034	0,0034	Hernández et al., 2022
Samazinājums ar RSV respiratorām sekām	0,048	0,048	Neovius et al., 2011
Primārās hospitalizācijas biežums			
Kopējais hospitalizācijas risks	14,0%	4,7%	Blanken et al., 2013
Hospitalizācija ICU (intensīvā terapija) - primāras hospitalizācijas laikā	3,0%	1,3%	IMpact-RSV Study Group, 1998
Hospitalizācija PW (stacionāra nodaļa) - primāras hospitalizācijas laikā	residual	residual	IMpact-RSV Study Group, 1998
Izveseļošanās un mirstība pēc primārās hospitalizācijas			
Atveseļošanās ICU nodaļā	residual	residual	Resch et al., 2011; Checchia et al., 2011
Nāve ICU nodaļā	4,40%	0,20%	Resch et al., 2011; Checchia et al., 2011
Atveseļošanās PW nodaļā	residual	residual	Resch et al., 2011; Checchia et al., 2011
Nāve PW nodaļā	1,7%	0,20%	Resch et al., 2011; Checchia et al., 2011
Atkārtotas hospitalizācijas risks (12 mēn. laikā)			
Atkārtotas hospitalizācijas ICU	15,40%	8,40%	Sampalis et al., 2003; Mitchell et al., 2022; Resch et al., 2016
Atkārtotas hospitalizācijas PW	5,20%	2,60 %	Liese et al., 2003; Anderson et al., 2017
Ilgtermiņa respiratoru seku risks pēc atkārtotas hospitalizācijas			
ICU pacientiem pēc atkārtotas hospitalizācijas	20,9%	11,2%	Blanken et al., 2013
Nāves risks pēc ICU atkārtotas hospitalizācijas	4,40%	0,20%	Resch et al., 2011; Checchia et al., 2011
PW pacientiem pēc atkārtotas hospitalizācijas	20,9%	11,2%	Blanken et al., 2013
Nāves risks pēc PW atkārtotas hospitalizācijas	1,7%	0,20%	Resch et al., 2011; Checchia et al., 2011
Ilgtermiņa respiratoru seku risks bez atkārtotas hospitalizācijas (12 mēn. laikā)			
ICU pacientiem (bez atkārtotas hospitalizācijas)	20,9%	11,2%	Blanken et al., 2013
Nāves risks ICU (bez atkārtotas hospitalizācijas)	4,40%	0,20%	Resch et al., 2011; Checchia et al., 2011
PW pacientiem (bez atkārtotas hospitalizācijas)	20,9%	11,2%	Blanken et al., 2013

1. Hernández Alava M., Pudney S., Wailoo A. Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK. NICE DSU Report. 2022.
2. Neovius, K., Buesch, K., Sandström, K., & Neovius, M. (2011). Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992), 100(10), 1306-1314.
3. Blanken, M. O., Rovers, M. M., Molenaar, J. M., Winkler-Seinstra, P. L., Meijer, A., Kimpen, J. L., Bont, L., & Dutch RSV Neonatal Network (2013). Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. The New England journal of medicine, 368(19), 1791-1799.
4. IMpact-RSV Study Group (1998) 'Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from RSV Infection in High-Risk Infants', Pediatrics, 102(3), pp. 531-537.
5. Resch, B., Eibisberger, M., Morris, N., & Müller, W. (2011). Respiratory syncytial virus- and influenza virus-associated hospitalizations in infants less than 12 months of age. The Pediatric infectious disease journal, 30(9), 797-799.
6. Resch, B., Kurath-Koller, S., Eibisberger, M., & Zenz, W. (2016). Prematurity and the burden of influenza and respiratory syncytial virus disease. World journal of pediatrics : WJP, 12(1), 8–18.
7. Checchia, P. A., Nalysnyk, L., Fernandes, A. W., Mahadevia, P. J., Xu, Y., Fahrbach, K., & Welliver, R. C., Sr (2011). Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 12(5), 580-588.
8. Liese, J. G., Grill, E., Fischer, B., Roeckl-Wiedmann, I., Carr, D., Belohradsky, B. H., & Munich RSV Study Group (2003). Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. European journal of pediatrics, 162(4), 230-236.
9. Anderson, E. J., Krilov, L. R., DeVincenzo, J. P., Checchia, P. A., Halasa, N., Simões, E. A., Domachowske, J. B., Forbes, M. L., Pannaraj, P. S., McBride, S. J., McLaurin, K. K., Kumar, V. R., & Ambrose, C. S. (2017). SENTINEL1: An Observational Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. American journal of perinatology, 34(1), 51–61.

Pneimokoka vakcīnas novērtējuma VTN dati un avoti

Variable	Vaccinated	Not vaccinated	Distribution in PSA	Source
Annual CAP incidence rate	0.487	0.487	Beta	O'Reilly, 2022
Probability of IPD hospitalization	0.0031	0.0124	Beta	O'Reilly, 2022; Kühne et al., 2023
Probability of non-IPD hospitalization	residual	residual	Beta	
Probability of treatment in ICU	0.100	0.100	Beta	O'Reilly, 2022
Probability of hospitalization in GW	residual	residual		
Probability of death in GW	0.122	0.122	Beta	O'Reilly, 2022
				O'Reilly, 2022
				Kühne et al., 2023
Probability of sequelae after discharge from ICU	0.317	0.3107	Beta	O'Reilly, 2022
Probability of death in ICU	0.190	0.190	Beta	
Probability recovered	residual	residual	Beta	
				O'Reilly, 2022
Transition probabilites in Markov model				
PD-related mortality risk	0.122	0.122	Beta	Kühne et al., 2023
Age-specific general mortality risk	time-dependent	time-dependent		CSP, 20024
Quality weight decrements in subsequent years and VE waning effect				
Hospitalization in incidence year	0.234		Beta	Oostenbrink et al., 2002
Vaccine effectiveness waning effect	Obtained from Kühne et al., 2023			

1. Ryan O'Reilly. The economic evaluation of adult immunization programs: the importance of local context and the example of pneumococcal vaccination, 2022. Doctora thesis. Institute of Health Policy, Management and Evaluation Dalla Lana School of Public Health University of Toronto.
2. Kühne F, Achtert K, Püschner F, Urbanski-Rini D, Schiller J, Mahar E, Friedrich J, Atwood M, Sprenger R, Vietri J, von Eiff C, Theilacker C. Cost-effectiveness of use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults in Germany. Expert Rev Vaccines. 2023 Jan-Dec;22(1):921-932. doi: 10.1080/14760584.2023.2262575. Epub 2023 Oct 27. PMID: 37881844.
3. Central Statistic Bureau of Latvia. Official statistics portal. Key population indicators: population at the beginning of year and mortality, https://stat.gov.lv/en/statistics-themes/population; 2024 [accessed August 19 2025].
4. Oostenbrink R, A Moll HA, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. J Clin Epidemiol. 2002 Aug;55(8):791-9. dobi: 10.1016/s0895-4356(02)00448-1. PMID: 12384194.