

計畫編號：DOH101-DC-1007

行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：肺炎鏈球菌感染症之疾病負擔及相關疫苗效益評估

研究報告

執行機構：長庚大學臨床醫學研究所

計畫主持人：張啟仁

研究人員：蔡熒煌、黃玉成、李振宇、陳麗全

執行期間：101 年 01 月 01 日至 101 年 12 月 31 日

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵

求本署同意*

2. 目錄

3. 摘要.....	2
3.1 中文摘要.....	2
3.2 英文摘要.....	4
4. 本文.....	6
4.1. 前言.....	6
4.1.1. 疾病簡介.....	6
4.1.2. 流行病學.....	6
4.1.3. 防疫措施之疫苗種類.....	7
4.2. 材料與方法.....	9
4.2.1 健保資料庫.....	10
4.2.2 經濟評估模型.....	10
4.2.2.1 研究觀點.....	11
4.2.2.2 時間水平.....	11
4.2.2.3 評估指標.....	11
4.2.2.4 評估模型.....	11
4.2.3 參數資料來源及計算方法.....	14
4.2.3.1 人口學資料.....	15
4.2.3.2 疾病參數.....	15
4.2.3.3.1. 疾病發生率.....	15
4.2.3.3.2. 疾病致死率.....	17
4.2.3.3 成本參數.....	17
4.2.3.3.1. 直接成本.....	17
4.2.3.3.2. 間接成本.....	18
4.2.3.3.3. 疫苗成本 (Vaccine Costs)	20
4.2.3.4 疫苗效果 (Vaccine Effectiveness).....	20
4.2.3.5 集群免疫效應 (Herd effect).....	21
4.2.3.6 折現率 (Discount)	21
4.2.3.7 效用 (Utility)	22
4.2.4 基準值分析.....	22
4.2.4.1 評估指標.....	22
成本效果分析 (CEA).....	22
成本效用分析 (CUA).....	23
成本效益分析 (CBA).....	23
4.2.4.2 結果建議.....	23
4.2.5 敏感度分析.....	24

4.2.5.1 單維敏感度分析 (One Way Sensitivity Analysis)	24
4.2.5.2 機率性敏感度分析 (Probabilistic Sensitivity Analyses)	24
4.3. 結果.....	25
4.3.1. 基準值分析 (baseline analysis).....	27
4.3.2.1. PCV13 vs. No Vaccination	28
4.3.2.2. PCV13 vs. PCV10	29
4.3.2.3. PCV13 vs. PCV7	29
4.3.2.4. PCV13 vs PPV23.....	30
4.3.2. 情境分析 (Scenario analysis).....	31
4.3.2.1. PCV13 vs. No Vaccination	31
4.3.2.2. PCV13 vs. PCV10	31
4.3.2.3. PCV13 vs. PCV7	32
4.3.2.4. PCV13 vs. PPV23.....	32
4.3.3. 敏感度分析.....	32
4.4. 討論.....	33
4.5. 結論與建議.....	33
4.6. 計畫重要研究成果及具體建議.....	34
4.7. 圖、表.....	34
4.8. 參考文獻.....	68

3. 摘要

3.1 中文摘要

研究目的：疫苗接種是防疫的最前線，其對疾病之控制有關鍵性的影響。大規模疫苗接種不僅可以對施打族群產生直接效應，並且也可以對未施打族群產生間接效應，亦即集群免疫效應。疫苗接種的效益固然為主要之考量，但是在政府有限之預算與醫療資源分配之下，所投入的成本也必須被考慮。

主要發現：分析 2002-2009 年健保資料庫有關肺炎鏈球菌侵襲性疾病(腦膜炎、菌血症、敗血症與肺炎)與非侵襲性疾病(中耳炎)而言，疾病發生率以 5 歲以下的孩童與 65 歲以上成年為最高。例如 5 歲以下患得敗血症者平均約有 12 人(每十萬人)，而 65 歲以上成年人平均也有 8.75 人。死亡率則隨著患病年齡增加而遞增，特別是肺炎：1 歲以下為 322 人(每 10 萬人)隨著年齡上升到 65 歲以上則死亡率為 4,922 人(每 10 萬人)。醫療成本、住院率與住院天數也有類似的趨勢。對於疫苗的防疫效果比較，以社會觀點的成本效益分析：一、PCV13 vs. No Vaccination，其 CEA 為 NT\$ 261 萬元、CUA 為 207 萬元、10 年之內施打 PCV13 價會比不施打疫苗提升 CBA 為 NT\$113 億元。二、PCV13 vs. PCV7，因 PCV13 其總成本較低，故 CEA 與 CUA 皆為成本節省(cost-saving)、 $CBA_{PCV13} - CBA_{PCV7}$ 為 NT\$261 億元。三、PCV13

vs. PCV10 其 CEA 為成本節省、CUA 為成本節省、 $CBA_{PCV13} - CBA_{PCV10}$ 為 NT\$198 億元。四、PCV13 vs. PPV23 的比較，CEA 與 CUA 均為顯示 PCV13 為被掌控(dominated)、 $CBA_{PCV13} - CBA_{PPV23}$ 為 NT\$ 370 億元。

結論：在社會觀點且考慮群體免疫力的情況下，PCV13 vs. PCV10 與 PCV13 vs. PCV7，兩者成本效益分析顯示 ICER 為 cost-saving。然而 PCV13 vs. PPV23 其成本效益分析則為 dominated。

建議事項：本研究以世界衛生組織(WHO)提出之 3 倍 GDP 作為成本效益閾值(willingness to pay threshold)進行比較，結論為於台灣地區新生兒全面施打 PCV13 與老年人施打 PPV23 具有較高經濟效益 (Cost-effective)。

關鍵字：肺炎鏈球菌疫苗、侵襲性肺炎鏈球菌疾病、成本效益分析。

3.2 英文摘要

Vaccination is the front-line of epidemic prevention, posing a crucial influence on disease control. Mass vaccination not only provides direct effects that reduces disease incidence in those immunized but also protects the unvaccinated against infection, which is known as indirect effects or herd-immunity effects. Although vaccine effectiveness is a major concern, the limited government budget and medical resources remain important for the policy makers.

To realize the spread of the invasive pneumonia diseases: Meningitis, Septicaemia, Bacteremia and Pneumonia and non-invasive pneumonia disease (eg. Otitis Media) in Taiwan, we dealt with the National Health Insurance Research database (NHIRD) from 2002 to 2009 and found the high outcomes among diseases incidence, medical costs, hospitalization rate and case-fatality rate in specifically under aged 5 and above aged 65. For example, there were 12 and 8.75 inpatients (per 100 thousand people) for Septicaemia under aged 5 and above aged 65, respectively. In the cost-effectiveness analysis, the CEA will be NT\$2.61 million and the CUA will be NT\$2.07 million in the baseline of PCV13 vs. no vaccination, as well the newborn vaccinated PCV13 could gain more NT\$11.3 billion of CBA than the vaccine-free newborn in the next decade. Second, the both CEA and CUA will be cost-saving in the baseline of PCV13 vs. PCV7, and $CBA_{PCV13} - CBA_{PCV7}$ will save NT\$26.1 billion for the vaccinated PCV13 instead of PCV7 in the further ten years. Third, the both CEA and CUA will be cost-saving in the baseline of PCV13 vs. PCV10, and $CBA_{PCV13} - CBA_{PCV10}$ will save NT\$19.8 billion for the

vaccinated PCV13 instead of PCV10 in the further ten years. Fourth, the both CEA and CUA will be dominated in the baseline of PCV13 vs. PPV23, and $CBA_{PCV13} - CBA_{PPV23}$ will NT\$ 37 billion for the vaccinated PCV13 in the further ten years.

Under the vaccine coverage and herd immunity situations, PCV13 vaccination was cost-saving both the scenario of PCV13 vs. PCV10 and PCV13 vs. PCV7 in societal perspective. However, PCV13 vaccination was dominated under the scenario of PCV13 vs. PPV23 for elder in societal perspective.

With reference to the World Health Organization's threshold for cost-effectiveness, results from this study indicate both infant vaccination with PCV13 and elder vaccination with PPV23 could be a cost-effective intervention in Taiwan.

Keyword: Pneumococcal Conjugate vaccine, Invasive Pneumococcal Diseases, cost-effectiveness analysis.

4. 本文

4.1. 前言

4.1.1. 疾病簡介

肺炎鏈球菌是一種柳葉刀狀(lancet-shaped)的革蘭氏陽性菌。直到 1974 年才經由 rRNA 定序正名為肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)。肺炎鏈球菌外層的莢膜多醣體具有抗原性，造成肺炎鏈球菌有致病力的主要因子。依莢膜抗原的不同目前約有 90 種血清型的肺炎鏈球菌。肺炎鏈球菌肺炎(*Streptococcus pneumoniae*)為肺炎鏈球菌所引起的嚴重感染性疾病^[1]。世界上約有一百萬名小於五歲的兒童死於肺炎鏈球菌感染，主要死因多是肺炎。於台灣地區兩歲以下的嬰幼兒以及 65 歲以上的老年人是感染肺炎鏈球菌的高危險群^[2, 3]，尤其是天生免疫力差、近期有器官移植手術或有潛在性疾病的兒童與老年人。一旦感染，即時給予適量有效抗生素，仍不能完全避免造成聽障、腦部受損、甚至死亡等後遺症。

4.1.2. 流行病學

由於肺炎鏈球菌是經由飛沫傳染，兒童或人多聚集的處所也會增加感染的危險性，如托兒所或護理之家。肺炎鏈球菌所引起的疾病好發於冬季至隔年春季，但每月仍有少許病例發生。

肺炎鏈球菌感染所引發之疾病有侵襲性疾病 (Invasive Pneumococcal Disease, IPD)：腦膜炎(Meningitis)、敗血症(Septicaemia)、菌血症(Bacteremia)和肺炎(Pneumonia)，另亦可能產生非侵襲性疾病 (non-IPD)如中耳炎(Otitis Media)與鼻竇炎(Sinusitis)。關於侵襲性疾病之死亡率，腦膜炎可達 30%、敗血症達 20%與肺炎可達 5-7%。而腦膜炎產生的終身後遺症有經攣、癲癇、智障、聽力障礙等問題。在此情況下，接種肺炎鏈球菌疫苗(Pneumococcal Conjugate Vaccine, PCV)成為了從源頭阻斷感染的重要預防措施，不僅可增加免疫力、降低發病、減輕症狀及併發症發生，更有助於控制細菌抗藥性的產生。在國際間，7 價肺炎鏈球菌疫苗(PCV7)已被許多國家之預防接種委員 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)會廣泛採用納入為，如美國、加拿大、法國、瑞士、德國與澳洲等，已證實可以顯著降低侵襲性及非侵襲性疾病的發生率^[4, 5]。

4.1.3. 防疫措施之疫苗種類

目前國內核准上市的肺炎鏈球菌疫苗共有 4 種，分別是 7 價結合型疫苗、10 價結合型疫苗、13 價結合型疫苗與 23 價多醣體疫苗。

7 價結合型疫苗(PCV7)含有 7 種肺炎鏈球菌血清型(4、6B、9V、14、18C、19F、23F)，對於 2 歲以下幼童侵入性肺炎的保護力有 97%

的有效性^[6]。

10 價結合型肺炎鏈球菌疫苗(PCV10)為由葛蘭素史克公司(GlaxoSmithKline, GSK)研發之預防肺炎鏈球菌的另一支可涵蓋(1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)之血清型的肺炎鏈球菌疫苗。

PCV13 可廣範圍預防嬰幼兒及成人的肺炎，目前上市的肺炎球菌 PCV7 可預防七種不同常見的肺炎球菌株，研發成功之新疫苗 PCV13 可增加 6 種不同肺炎鏈球菌株(1, 3, 5, 6A, 7F and 19A)，保護範圍更廣。PCV13 已於第三階段(Phase III)之臨床試驗證實其療效與安全性，並獲得歐洲醫藥品管理局(EMEA, EU pharmaceutical regulatory document)正面評價，並於 2009 三月於美國取得上市許可^[7]。

23 價多醣體疫苗(PPV23)含有 23 種肺炎鏈球菌血清型(1、2、3、4、5、6B、7F、8、9B、9N、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F)，適用於 65 歲以上之老年人。PPV23 能有效保護老人及年輕人遭受肺炎鏈球菌的侵入感染^[8]。對 65 歲以上老人的保護力約 44%-75%，隨著年齡增加而保護力降低^[8]。對於菌血症的預防則可以達到 47%-87%之間^[9]，於 1998 年間美國境內已許可上市施打。

4.2. 材料與方法

由於肺炎鏈球菌是經由飛沫傳染，兒童或人多聚集的處所也會增加感染的危險性。有鑑於此，本計畫之第一部分將著手進行肺炎鏈球菌感染症之醫療、社會成本分析：

- (1.1) 評估肺炎鏈球菌引起的侵襲性感染症如腦膜炎與敗血症與非侵襲期性疾病如肺炎與中耳炎等各種病例之門診與住院人數、平均住院率、平均住院天數、住院費用以及平均醫療費用。
- (1.2) 由於肺炎鏈球菌疾病於小於兩歲與大於 65 歲之族群之發生率與死亡率為最高，故家庭其他成員必須請假照料病人之比率不然小覷。除直接成本之外，亦須綜合評估肺炎鏈球菌感染症所造成之直接醫療成本，以及疾病或醫療服務導致之生產力損失 (Production Loss) 等間接社會成本。

由於進行一項國家疫苗接種政策需要龐大之經費支持，其效益大小固然必須被評估，更重要的是疫苗接種政策經常是由政府撥款來補助，因此除了接種的效益之外，尚必須考慮其成本面之因素，本計畫之第二部分則計畫進行各種肺炎鏈球菌相關疫苗之經濟評估：

- (2.1) 評估各種肺炎鏈球菌相關疫苗(PCV7、PCV10、PCV13、PPV23)之採購成本、接種行政成本、醫師診療費、發生副作用所產生

之醫療費用等直接或誘發成本。

(2.2) 疫苗接種除了預防被施打族群之傳染病的發生，另外還可透
集群免疫效應 (Herd-immunity effect) 以防止傳染病傳佈，如何
在成本效益評估中加入此項相當重要。故綜合前述各項成本，以
及所達成之群體免疫效力等相關因素，將評估我國常規接種上開
各種肺炎鏈球菌相關疫苗後之經濟評估，其中包括「成本效果分
析(cost-effectiveness analysis, CEA)」、「成本效用分析(cost-utility
analysis, CUA)」以及「成本效益分析 (cost-benefit analysis,
CBA)」。

4.2.1 健保資料庫

本計畫向國家衛生研究院申請 2002 年 01 月至 2009 年 12 月之
全民健保資料庫，以肺炎鏈球菌所感染之疾病為標的申請門診與住
院治療之資料。

4.2.2 經濟評估模型

本研究採用藥物經濟學中之成本效益分析、成本效用分析與成本
效果分析，並由美國傳染病防治諮詢委員會預防接種組(The Advisory
Committee on Immunization Practices, ACIP) 所認證並已於 Vaccine 期
刊發表之決策分析馬可夫鏈模型如圖 1 與 2 所示^[10]。

4.2.2.1 研究觀點

本研究採用社會觀點(Societal perspective)與給付者觀點(Payer perspective)進行分析。

4.2.2.2 時間水平

為完全考慮全面施打疫苗所帶來的效益，本研究之時間水平為10年。

4.2.2.3 評估指標

本研究利用成本效果與健康效果作為評估指標。施打疫苗後所帶來之效果分為成本效果與健康效果兩種：

- (成本效果) 成本效果又分為直接成本效果(包含了疫苗政策之花費、治療肺炎鏈球菌疾病之花費與疾病長期併發症所導致的花費)與間接成本效果(包含了照護者因照顧患病者所損失的機會成本)。
- (健康效果) 健康效果則包含了可避免之肺炎鏈球菌疾病數、可避免之肺炎鏈球菌死亡數、可避免之疾病人年數、可避免之品質調整疾病人年數。

4.2.2.4 評估模型

由於疫苗的種類與性質不同，本研究將採用小兒與老人肺炎鏈球

菌疫苗決策分析之馬可夫鏈模型如圖 1 與 2 所示。圖 1 中，臨床決策樹之起點為可選擇施打不同肺炎鏈球菌疫苗，而圖二為施打 PPV23 與 PCV13 價疫苗之比較。模型假設於 2009 年 1 月起針對全臺灣之新生兒進行 PCV13 或是 PCV10 之施打，同時考慮疫苗施打對成年人帶來的間接效益。大於等於 5 歲之兒童與成年人分為(5-9 歲, 10-17 歲, 18-49 歲, 50-64 歲, 65 歲以上)共 5 組。施打或未施打兩組均可能罹患肺炎鏈球菌疾病如腦膜炎、敗血症、肺炎與中耳炎，但是兩組各年齡層得病的機率均不同。得腦膜炎後嚴重可得終身之併發症如耳聾或是殘障；得肺炎後可能會有僅看門診或是較嚴重者住院兩種；得中耳炎後可能會有輕微病例與須動耳內手術兩種。本模式假設 10 年間每年之所有施打新生兒均為 2 歲以下，且每年的疫苗接種率假設為 90%。

圖 1: 肺炎鏈球菌疫苗(PCV7, PCV10, PCV13)馬可夫決策分析模型之決

策樹

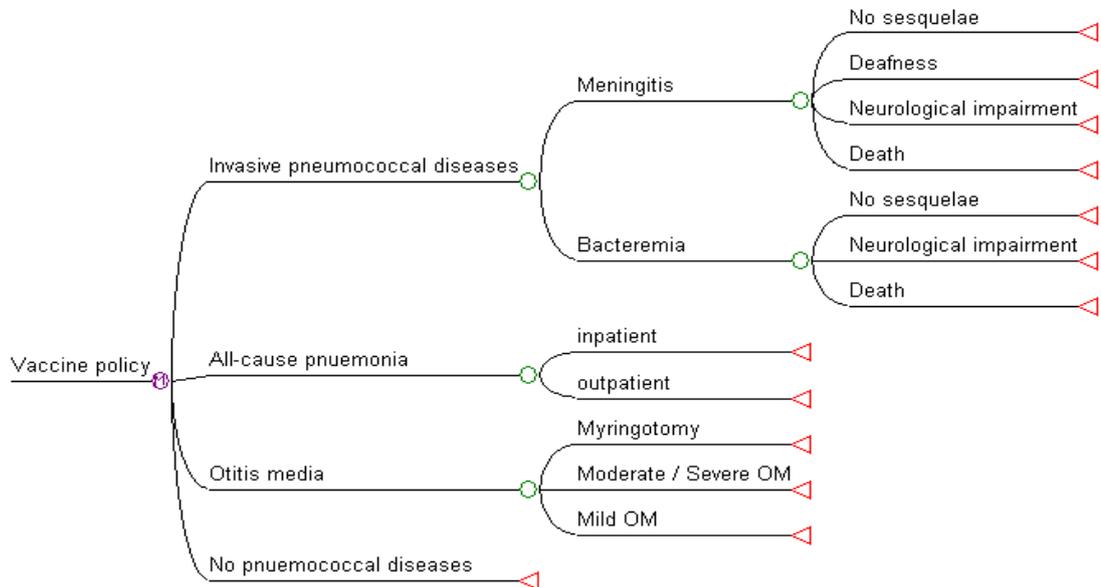
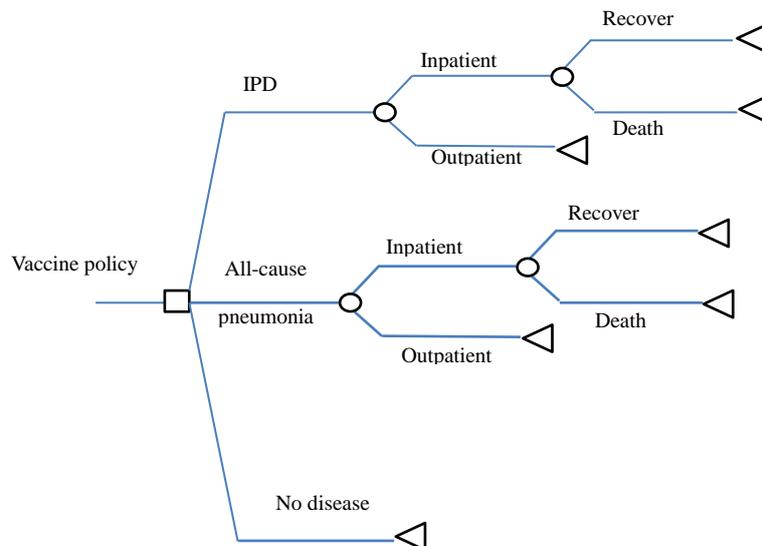


圖 2: 老人肺炎鏈球菌疫苗(PPV23)馬可夫決策分析模型之決策

樹



4.2.3 參數資料來源及計算方法

本研究參數之資料來源，包括全民健康保險研究資料庫（National Health Insurance Research Database, NHIRD）、國內外已發表文獻。為讓研究結果貼近國內肺炎鏈球菌感染症情形，參考資料之優先順序為，健保資料庫數據資料為先，其次為國內相關研究資料，若國內沒有之參數資料，則參考模型預設之國外文獻結果。健保資料庫是以健保局給付申請為基底的全國性生命統計與醫療費用資料，可依據 ICD 疾病診斷代碼選取欲分析的疾病，進行疾病負擔及其成本計算。本研究使用 2002~2004 年門診處方及治療明細檔(CD)、住院醫療費用清單明細檔(DD)進行分析，且本研究申請資料為特殊需求檔，其疾病及經濟負擔資料為全國人口資料，而非抽樣資料，具有代表性。

因疫苗性質不同，以幼童為主的年齡分組為：0 歲(即出生至未滿 12 個月)、1 歲(即滿 12 個月至未滿 24 個月)、2 歲、3 歲、4 歲、5-9 歲、10-17 歲、18-49 歲、50-64 歲、65 歲以上；以老年人為研究對象的年齡分組為：18-49 歲、50-64 歲、65-74 歲、75-84 歲以及 85 歲以上，計算之疾病發生率、疫苗效力、疾病成本都將以此年齡分組為依據。成本則是以新台幣（NT\$）為計量單位。

4.2.3.1 人口學資料

全國人口數依據內政部人口統計資料^[11]。接種率以納入台灣兒童接種計畫為考量，因此參考衛生署疾病管制局疫苗涵蓋率(vaccination coverage rate) 結果資料^[12]，以評估符合台灣地區各疫苗的保護效率。5歲以下幼童施打PCV7疫苗的涵蓋率為61.1%，PCV13價的涵蓋率為93.4%，文中表示PCV10為PCV7再增加血清型1、5與7F，因這幾種血清在台灣鮮少發現，因此PCV10的涵蓋率等同PCV7。在PPV23 施打對象為65 歲以上年齡層，其23 種血清型在全國及各地區分離菌株涵蓋率約在80%。

由於PCV7已在2005年10月在台正式上市且進行台灣地區部份自費與政府補助施打，疾病成本負擔與發生率可能已和疫苗未上市前有所不同，為了正確評估PCV13疫苗效果，本研究依疫苗上市時間，將2004年以前定義為PCV7疫苗前期，2004年之後為PCV7疫苗後期，並以PCV7疫苗前期作為疾病負擔計算基準。

4.2.3.2 疾病參數

4.2.3.3.1. 疾病發生率

本研究之肺炎鏈球菌腦膜炎(pneumococcal meningitis)、肺炎鏈球菌敗血症(pneumococcal bacteremia)、肺炎鏈球菌肺炎(pneumococcal

pneumonia)、中耳炎(AOM)及其他併發症之疾病發生率皆由2002-2004年健保資料庫分析而得。

疾病事件選取方式為 ICD 主診斷代碼與次診斷代碼任一代碼符合疾病定義之資料，說明如後。肺炎鏈球菌肺炎：481、482、483、484、485、486、487.0；中耳炎：381、381.0、382、382.0、382.4、382.9、384.0。

由於腦膜炎及敗血症病症嚴重，大部分病患皆需要住院治療，為避免重複計算疾病事件，僅由住院疾病事件推算發生率；肺炎及中耳炎則是依疾病嚴重程度有所分類，其中肺炎分為僅須門診病患及需住院病患兩類，分別由健保資料庫之門診檔(CD)、住院檔(DD)計算發生率；中耳炎則是分為輕微中耳炎(simple AOM)及嚴重中耳炎(complex AOM)，輕微中耳炎定義為14天病程內僅就醫2次以下者，嚴重中耳炎定義為14天病程內需就醫3次以上、需進行抽取耳積水和放置中耳通氣管手術(myringotomy)或需住院治療者。以上相關數據，請見附表2。

疾病發生率計算方式為疾病事件數除以人口數，並依模型所設之年齡分組計算，公式如下所示，而其結果請參考附表2。年齡人口數參考內政部人口統計資料^[13]，摘錄於附表1。

$$\text{Age-specific incidence rate} = \frac{\text{disease case}}{\text{population}} \times 100,000$$

4.2.3.3.2. 疾病致死率

疾病致死率同樣以PCV7疫苗前期作為計算基期，使用2002-2004健保資料庫分析，並以疾病轉歸代碼(tran_code)選取死亡病患，疾病事件選取方式為ICD主診斷代碼與次診斷代碼任一代碼符合疾病定義之資料，說明如後。肺炎鏈球菌腦膜炎(ICD 9 code 320.1)，肺炎鏈球菌敗血症(ICD 9 code 038.2、038.9 排除 482、486、510.9)，肺炎鏈球菌菌血症(ICD 9 code 790.7)，肺炎鏈球菌肺炎(ICD 9 code 481、482、483、484、485、486、487.0)。由於中耳炎死亡率極低，因此本模型並未納入計算。

疾病致死率計算方式為死亡事件數除以疾病事件數，同樣依模型所設之年齡分組計算，公式如下所示，結果請參考附表2。

$$\text{Age-specific fatality rate} = \frac{\text{disease death cases}}{\text{disease cases}} \times 100,000$$

4.2.3.3 成本參數

4.2.3.3.1. 直接成本

本研究所計算之直接成本為疾病治療所需醫療成本，由於台灣保險制度為單一保險人制，即絕大多數醫療費用皆由院所向健保局申請給付，因此本研究選擇健保資料庫分析醫療費用，並以PCV7疫苗上

市前期之 2002-2004 年資料為來源。詳細結果請參考附表 4。

腦膜炎及敗血症之醫療費用包括門診及住院費用。肺炎依疾病程度分為僅需門診病患及住院病患，門診病患僅計算門診費用，住院病患則僅計算住院費用。中耳炎同樣依疾病程度分為輕為中耳炎及嚴重中耳炎，其中輕微中耳炎為 14 天內就醫 2 次以下之病患，費用僅計算其門診費用；嚴重中耳炎則是包括 3 次以上門診、需手術或住院之病患，費用則是包括其門診、手術及住院費用。

因疾病導致之終生醫療成本 (Life-time medical cost) 則因為缺少國內研究數據，因此使用模型預設之美國數據^[14]，再乘上台灣及美國之人均國內生產總額(GDP per capita)比例及匯率(1 元美金=新台幣 30 元)轉換，作為台灣參考數據。公式如下：

Local Lifetime Medical Cost

$$\begin{aligned} &= \text{US Lifetime Mdeical Cost} \times \frac{\text{GDP per capita in TW}}{\text{GDP per capita in USA}} \\ &\times \text{Exchange rate} \end{aligned}$$

4.2.3.3.2. 間接成本

本研究所計算之間接成本為治療疾病而就醫所造成之生產力損失^[15](production loss)，生產力損失亦即國家總體經濟的損失，其包括照護者 (care-giver) 即親友需照顧患病者而放下工作所造成損失及病

患本身。由於國內並未有因肺炎鏈球菌感染所造成工作損失之相關研究數據，因此我們此次是以自行估算方式計算，並基於以下三點假設推算：(1)請假一日即會造成一日的薪資損失；(2)未滿 18 歲者至少需有一名照護者照護，因此會造成其父母之工作損失；(3) 門診治療工作損失以 1 日計算，住院工作損失以住院天數計算。詳細結果請參考附表 4。考量實際工作損失，以行政院主計處¹⁶之勞動就業率¹(labor force participation rate)、(以 40 歲成人薪資推估)之可支配所得²(disposable income)及本研究所推算之工作損失天數計算，計算公式如下：

Value of Work Loss

$$\begin{aligned} &= \text{days of work loss} \times \text{labor force participation rate} \\ &\times \text{daily wages} \end{aligned}$$

對於門診的間接成本，生產力的損失需考量疾病的發生率，亦即發生率越高導致生產力的耗損也越大，因此不同年齡層的間接成本與疾病發生率為正向關係。以一次門診為例，估計間接成本約為新台幣 2,133 元。本研究間接成本以 18-49 歲之成年人為基準點(benchmark)，同一疾病其餘各年齡層則依據發生率不同給予間接成本加權。

¹ 勞動就業率=就業人口數/(就業人口數+失業人口數)

² 2009 年行政院主計處公布 40-45 歲成年人之可支配年所得為 NT\$ 566,272 元，約 250 個工作天。

4.2.3.3. 疫苗成本 (Vaccine Costs)

假設疫苗價格與藥廠所訂定的市場價格相同，PCV7 為 NT\$2,950 元(0.5ml/vial)、PCV10 為 NT\$2,520 元(0.5ml/vial)、PCV13 為 NT\$2,760 元(0.5ml/pre-filled syringe)、PPV23 為 NT\$900 元(0.5ml/vial)。每次另需接種費用 NT\$150 元（依一次掛號費計算）。

4.2.3.4 疫苗效果 (Vaccine Effectiveness)

PCV13 的疫苗效力是利用 PCV13 免疫學資料的效力推估而得。之前的研究顯示 PCV7 與 PCV13 的免疫效力是相等的^[17]。PCV13 的疫苗直接效力(Direct efficacy)之定義為施打族群之疾病發生率下降的比率(Proportion)。本研究中 PCV13 針對 IPD 之直接效力之估計為台灣地區小於 2 歲的 PCV13 的血清涵蓋值乘上假設 PCV13 之血清效力 94%^[18]。在假設 IPD 與 Non-IPD 之血清分配相似的情況下，我們假設 PCV13 針對 Pneumonia 之直接效力之估計為 WHO 提出的 PCV7 針對門診與住院之 Pneumonia 之直接效力乘上 PCV13 的血清涵蓋值與 PCV7 的血清涵蓋值的比值^[11, 19]。同時，假設 PCV13 針對一般門診與需要手術處置之 AOM 之直接效力之估計為 Black 等人之 PCV7 針對 AOM 之直接效力乘上 PCV13 的血清涵蓋值與 PCV7 的血清涵蓋值的比值^[11, 19]。

PPV23 施打對象以 2 歲以上兒童與成年人，PPV23 疫苗的保護效力與個人的免疫功能有關，文獻顯示在免疫功能正常的一般成人與兩歲以上兒童，其保護效力約為 50-80%，由於侵襲性肺炎鏈球菌疾病隨著年齡增長而升高，特別是具慢性病的年長者²⁰屬於高危險群。

疫苗之效力假設前兩年衰退至 91%。然而有些研究假設前兩年之衰退率為 50%。然而美國與非洲地區 PCV7 的試驗結果顯示衰退率為 50%的假設並不合理。事實上，一些研究顯示疫苗之效果可以持續 2 至 3 年^[21,22,23]。

4.2.3.5 集群免疫效應 (Herd effect)

由於台灣地區並無大規模施打肺炎鏈球菌疫苗之結果。美國地區在 2000 年起大規模施打 PCV7 後於(5-17 歲)、(18-64 歲)與(65+歲)之各年齡層肺炎鏈球菌疾病之發生率均有顯著下降^[24,25]。故關於 5 歲以上之人口的集群免疫效應則採用美國地區已大規模施打 PCV7 後之觀察性研究的資料。

4.2.3.6 折現率 (Discount)

於基準值分析中，本研究針對未來的成本與效果均採 3%的折現率。

4.2.3.7 效用 (Utility)

效益定義為罹患肺炎鏈球菌疾病後之生活品質，此值為介於 0 與 1 之數值，其中 0 代表死亡，1 代表完全健康者。由於本研究並無台灣地區之肺炎鏈球菌疾病後生活品質之研究，因此估計值採用已發表之國外文獻資料：假設罹患腦膜炎會導致生活品質下降 0.0232、罹患敗血症會導致生活品質下降 0.0079、罹患住院之肺炎會導致生活品質下降 0.006、罹患中耳炎會導致生活品質下降 0.005、若罹患腦膜炎所導致的長期併發症為耳聾時，生活品質為 0.73、長期併發症為殘障時，生活品質為 0.68。

4.2.4 基準值分析

4.2.4.1 評估指標

成本效果分析 (CEA)

成本效益分析主要是比較兩種不同醫療方式(或醫藥)治療相同的疾病(目標)，通常用來評估藥物經濟施打疫苗政策是否具有經濟效益(cost-effective)的指標。若比較施打疫苗前與施打疫苗後兩方案為例，則增加的成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio; ICER)，如下

所示：

$$ICER = \frac{Cost_{vac} - Cost_{unvac}}{Effectiveness_{vac} - Effectiveness_{unvac}} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

其中

ΔC 為施打疫苗後的總成本

ΔE 為施打疫苗後的效果(以提生人年數為依據)

成本效用分析 (CUA)

成本效用分析為另一種分析方法，其療效結果是以效用 (utility) 單位或品質校正生活年 (quality-adjusted life-year; QALY) 來表示，其中 $QALY = \text{生命長度} \times \text{生活品質}$ ，因此方程式 $CUA = \Delta C / QALY$ ，也就是說以每增加一QALY需消耗多少成本來比較各種藥物治療。

成本效益分析 (CBA)

成本效益分析即成本與利益均用金錢數量表示，一般以金錢的淨獲利或淨損失或是比值表示($CBA = \text{Benefit}/\text{Cost}$)。其中利益為品質校正生活年 x 每單位品質校正生活年的價值。

4.2.4.2 結果建議

由於台灣地區之最大願付閾值(Willingness-to-pay, WTP threshold)

尚未有定論，故本研究以世界衛生組織(World Health Organization, WHO)提出之 3 倍人均 GDP 作為 WTP 閾值作為評估全面施打肺炎鏈球菌疫苗是否具有經濟效益之評估標準^[26]。

4.2.5 敏感度分析

4.2.5.1 單維敏感度分析 (One Way Sensitivity Analysis)

敏感度分析為於某個有意義的範圍內改變模式中重要參數的值，以評估各參數對成本效益結果的影響。所謂單維敏感度分析為一次改變一個參數的分析。本研究之參數變動範圍為以基準值變動 $\pm 10\%$ 的範圍，以評估各參數的影響。

4.2.5.2 機率性敏感度分析 (Probabilistic Sensitivity Analyses)

此敏感度分析分析為假設某些具不確定性的參數服從某機率分布，每次同時從不同的參數分布中隨機選取一組參數值以代入模式計算 ICER 值，此為一架構於蒙地卡羅(Monte Carlo)方法上之模擬。本研究假設以下參數服從機率分布：

- IPD 與 Pneumonia 的發生率、疫苗直接效力與效用為 Beta 分布；

- 疾病成本與 AOM 的發生率為 Gamma 分布;

並進行 1,000 重複抽樣，最後並將 1,000 個 ICER 值之結果繪於成本-效益平面(Cost-effectiveness plane)。

4.3. 結果

本研究分析 2002-2009 年全民健康保險資料庫，針對肺炎鏈球菌對台灣民眾所導致的疾病與併發症以及(有/無)疫苗施打的情形作初步分析與報告。

1998 年國內引進美國 23 價肺炎鏈球菌疫苗並開放 2 歲以上兒童與 65 歲以上老人的民眾自費施打，接著 2005 年後陸續引進 7 價、10 價與 13 價肺炎鏈球菌疫苗供 2 歲以下嬰幼兒施打，除了彌補防疫缺口外以提升全體國人的免疫力。因此，有無施打肺炎鏈球菌疫苗由 2002-2009 年全民健保資料庫中以 2005 年前後作區分，即以 2002-2004 年全民健保資料庫的資料代表控制組(control group)，而 2005-2009 的資料則代表治療組(cases group)。

表 1 顯示肺炎鏈球菌感染之併發症的勝算比。在其他因素不變，自 2005 年 3 歲以下之嬰幼兒受惠於肺炎鏈球菌疫苗施打的預防措施，其相關併發症的發生率均比往年少，特別是腦膜炎、中耳炎與肺炎。

然而防疫上，在敗血症與菌血症方面似乎成效不彰，此需要更進一步研究與分析。相似的結果也發生於 65 歲以上的成年人。

表 1：肺炎鏈球菌感染之併發症勝算比-以年齡分層

治療組：2005-09	年齡層(歲)									
控制組：2002-04	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~9	10~17	18~49	50~64	65~
腦膜炎(住院)	0.48	0.27	0.43	1.83	1.39	2.76	0.53	0.85	0.54	0.52
敗血症(住院)	0.80	1.19	1.20	1.52	1.46	2.29	1.89	1.54	1.32	1.37
菌血症(住院)	3.44	1.88	2.23	2.51	1.87	3.17	2.44	3.64	3.76	3.23
肺炎(住院)	0.95	0.96	1.11	1.36	1.63	1.58	1.47	1.02	0.92	0.90
肺炎(門診)	0.84	0.94	1.10	1.23	1.41	1.47	1.29	0.78	0.60	0.74
輕微中耳炎	0.76	0.84	0.95	1.03	1.12	1.13	1.09	0.96	0.94	1.04
嚴重中耳炎	0.68	0.75	0.87	0.99	1.08	1.13	1.13	0.81	0.78	0.87

以 2002-2009 年全民健保資料庫分析，肺炎鏈球菌引起的侵襲性疾病，5 歲前的孩童敗血症平均每年發生率(約 13.95 人/十萬人)高過菌血症(約 6.52 人/十萬人)與腦膜炎(約 0.86 人/十萬人)，另外 65 歲以上老人敗血症的發生率隨年齡提高(約 8.75 人/十萬人)。肺炎與中耳炎的發生率仍以 5 歲以下孩童與 65 歲以上的成人發生率最高：0-5 歲兒童因肺炎住院、門診每年發生率分別約 713.14 人/十萬人和 2,202.98 人/十萬人，65 歲以上成年人因肺炎住院、門診發生率約 43.43 人/十萬人和 38.43 人/十萬人，0-5 歲兒童因輕微中耳炎與嚴重中耳炎的每年發生率 16,132 人/十萬人與 6,337 人/十萬人，65 歲以上成年人則罹患輕重中耳炎分別為 19,718 人/十萬人與 359 人/十萬人，詳情請見附圖 1。

附圖 2 為肺炎鏈球菌引發各疾病的死亡率，相較於 65 歲以上老人除了腦膜炎引發 4 歲以下嬰幼兒致死率(15.78%)外，其餘肺炎鏈球菌所引起疾病導致死亡的案例以長者居高。

附圖 3 則顯示 2002-2009 年肺炎鏈球菌引發疾病感染每事件的平均直接醫療成本。其中引發腦膜炎的醫療成本約新台幣 24.5 萬元、治療敗血症成本約為新台幣 8.6 萬元、治療菌血症之醫療成本約為新台幣 4.9 萬元、治療肺炎門診與住院費用分別約為新台幣 980 元與 4.3 萬元、依病情嚴重度治療中耳炎的成本約新台幣 700 元與 5,200 元左右。

有關肺炎鏈球菌感染導致需住院治療之相關訊息。附圖 4 顯示各疾病之住院率，其中因罹患敗血症而住院的比例為最高(59.33%)，其次是菌血症(36.51%)、腦膜炎(31.99%)與肺炎(26.76%)。而平均住院天數的多寡依序為：腦膜炎 19.24 天、敗血症 10.41 天、菌血症 8.54 天與肺炎 7.8 天。附表 4 顯示侵襲性感染症之住院人數與平均每人住院費用。

4.3.1. 基準值分析 (baseline analysis)

在疫苗間的成本效益分析的比較上，依據疫苗可施打的對象區分嬰幼兒與老年人。因此嬰幼兒可施打疫苗比較為：PCV13 vs. No

vaccination、PCV13 vs. PCV10 與 PCV13 vs. PCV7。由於 PCV13 價為新型結合型疫苗，行政院衛生署於今年(2012)5月核准可供成人施打，因此施打老年人疫苗的比較則以 PCV13 vs. PPV23 為主。

4.3.2.1. PCV13 vs. No Vaccination

研究顯示，施打 PCV13 價的成本為 NT\$2,760 元，而對照組為不施打疫苗。模型假設從 2009 年起 10 年內初生嬰兒數約為 187 萬人，施打率為 9 成條件下則施打疫苗人數為 168 萬 2 歲以下之新生兒。施打 PCV13 可節省 12 億 8 百萬之直接醫療成本支出與 14 億 9 千 5 百萬之間接醫療成本支出。同時此 168 萬名已施打疫苗之新生兒而言，施打 PCV13 價疫苗與不施打疫苗的差距上，亦可避免 2,574 例 IPD、23,334 例住院肺炎、23,299 例門診肺炎與 360,214 例之中耳炎、194 例 IPD 所導致之死亡與 118 例住院肺炎所導致之死亡，相等於提升 5,011 人年與 6,320 調整品質人年。成本效益分析結果顯示在社會觀點下，本研究之成本效益比(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)為 NT\$ 2,619,636，在給付者觀點分析下，其 ICER 值為 NT\$ 2,917,980，對給付者而言打算增加一個人年需額外支付的金額，詳細結果請參考附表 5。

4.3.2.2. PCV13 vs. PCV10

本研究顯示，假設 PCV13 之單價為 NT\$2,760 元與 PCV10 之單價為 NT\$2,520 元之下，模型假設從 2009 年起 10 年內施打疫苗人數為 168 萬 2 歲以下之新生兒，施打 PCV13 可節省 9 億 2 千 8 百萬之直接醫療成本支出與 10 億 7 千 1 百萬之間接醫療成本支出。同時此 168 萬名已施打疫苗之新生兒而言，施打 PCV13 價疫苗與施打 PCV10 價疫苗的差距上，可避免 2,045 例 IPD、14,943 例住院肺炎、17,229 例門診肺炎與 261,605 例之中耳炎、108 例 IPD 所導致之死亡與 62 例住院肺炎所導致之死亡，相等於提升 4,170 人年與 4,980 調整品質人年。成本效益分析結果顯示在社會觀點下，本研究之成本效益比 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 cost-saving，亦即 PCV13 的經濟效益完全超過 PCV10；在給付者觀點分析下，其 ICER 值為 NT\$ 90,647，對給付者而言打算增加一個人年需額外支付的金額，詳細結果請參考附表 6。

4.3.2.3. PCV13 vs. PCV7

本研究顯示，假設 PCV7 單價高過 PCV13 為 2,950 元，於新生兒全面施打 PCV13 可節省 12 億 3 千 3 百萬之直接醫療成本支出與 15 億 2 百萬之間接醫療成本支出。同時此 168 萬名已施打疫苗之新生兒而言，施打 PCV13 價疫苗與施打 PCV7 價疫苗的差距，亦可減少 2,574

例 IPD、23,334 例住院肺炎、23,229 例門診肺炎與 360,211 例之中耳炎、186 例 IPD 所導致之死亡與 118 例住院肺炎所導致之死亡，相等 10 年內增加於 5,018 人年與 6,381 調整品質人年。成本效益分析結果顯示在社會觀點(給付者觀點)下，本研究之成本效益比為 cost-saving，亦即 PCV13 的經濟效益完全超過 PCV7。詳細結果請參考附表 7。

4.3.2.4. PCV13 vs PPV23

PPV23 與 PCV13 兩者皆適用於成年人，針對此兩種疫苗的防疫效果與成本做比較。PPV23 的售價 NT\$700 遠低於 PCV13，因此 10 年內施打 65 歲以上總數約 174 萬的老年人可節省總成本約 341 億 3 百萬。但在防疫效果上 PPV23 價卻不及 PCV13 價，亦即 10 年內 174 萬名老人施打 PCV13 價會比施打 PPV23 價減少發生 342 例侵襲性肺炎鏈球菌感染疾病、1,363 例因肺炎住院，679 例門診肺炎與 99 例因疾病死亡案例。因此在成本與效果的一消一漲下，施打 PCV13 可提升約 18,375 個調整品質人年，ICER 為 NT\$175,216 元，使得 PCV13 不符合成本效益。詳情請見附表 8。

4.3.2. 情境分析 (Scenario analysis)

4.3.2.1. PCV13 vs. No Vaccination

如附表 9 所示，當所有分析採社會觀點，每個新生兒接種 4 劑的假設下，PCV13 的結果將不同集群免疫效應假設對 ICER 值的影響詳細說明如下：

- 當假設只考慮 IPD 之直接效益且肺炎與中耳炎之直接效益減半、且有集群免疫效應時，成本效益分析(CEA)之 ICER 值為 NT\$3,576,891，且由成本效用分析(CUA)之 ICER 值為 NT\$2,860,251；
- 沒有集群免疫效應時，CEA 之 ICER 值為 NT\$7,003,201，與 CUA 之 ICER 值為 NT\$4,291,942。
- 當假設完全不考慮集群免疫效應時，CEA 之 ICER 值為 NT\$ 5,102,164，且由 CUA 之 ICER 值為 NT\$3,072,638。
- 當假設只考慮 IPD 的集群免疫效應時，CEA 之 ICER 值為 NT\$ 4,571,948，且由 CUA 之 ICER 值為 NT\$ 3,608,173。
- 當假設完全考慮 IPD 與肺炎的集群免疫效應時，成本效益分析之 ICER 值為 NT\$ 3,238,191，且由成本效用分析之 ICER 值為 NT\$ 2,338,427。
- 當只考慮 5 歲以上 IPD 與肺炎的集群免疫效應時，成本效益分析之 ICER 值為 NT\$ 3,383,630，且由成本效用分析之 ICER 值為 NT\$ 2,416,135。

4.3.2.2. PCV13 vs. PCV10

在基準值分析時，已經得知 PCV13 在成本與效用上均優於

PCV10。因此給予 4.3.2.1 節相同的 6 種情境分析再做比較，存在集群免疫效果時，施打 PCV13 的結果其 ICER 值為 cost-saving。若無沒有集群免疫效應時，CEA 之 ICER 值為 NT\$ 606,403，與 CUA 之 ICER 值為 NT\$ 477,914，詳情請見附表 10。

4.3.2.3. PCV13 vs. PCV7

在基準值分析時，已經得知 PCV13 在成本與效用均優於 PCV7。因此給予 4.3.2.1 節相同的 6 種情境分析再做比較，仍得到 PCV13 為成本節省(cost-saving)的論點，詳情請見附表 11。

4.3.2.4. PCV13 vs. PPV23

針對成年人施打肺炎鏈球菌疫苗，因為 PPV23 的疫苗成本只有 PCV13 的三分之一，在價格相當具有優勢，因此 PPV23 亦為成本節省(Dominate)，詳見附表 12。

4.3.3. 敏感度分析

單維敏感度分析顯示，PCV13 與 PCV10 的比較下，影響 ICER 值超過 10%的參數，就成本方面的有：疫苗成本、PCV13 與 PCV10 的全面疫苗施打率與嚴重中耳炎發生率；就疾病的預防效果，則依序為輕微中耳炎發生率、PCV13 與 PCV10 疫苗施打率與輕微中耳炎的

間接效應。

PCV13 與 PCV7 的比較，影響 ICER 值超過 10% 的成本參數有：疫苗成本、嚴重中耳炎的間接成本、輕度中耳炎的間接效果與肺炎住院的醫療成本。在疾病的預防效果，則有：輕微中耳炎發生率、PCV13 與 PCV10 疫苗施打率與輕微中耳炎的間接效應。

PCV13 與 PPV23 的比較，影響成本較大的因素是疫苗成本，而疾病的預防效果以肺炎住院治療影響較大，詳細結果見附圖 6。

4.4. 討論

本研究利用馬可夫決策分析模型針對 2009 年台灣地區新生兒在假設 PCV13 vs. PCV10、PCV13 vs. PCV7 與 PCV13 vs. PPV23 情境下，考慮施打疫苗所帶來的直接效應與間接效益，以 10 年的分析時間長度，並且利用 2002 至 2004 年之全民健康保險資料庫、文獻回顧與疾病管制局資料蒐集 IPD 與 Non-IPD 所導致之發生率、死亡率、疾病治療成本與非醫療成本，提供模型所需之參數進行成本效益與成本效用分析，期能提供政府相關疫苗政策機構有用之決策參考。

4.5. 結論與建議

本研究是以 PCV13 做媒介，針對兩種特定族群特性與 PCV7、PCV10、PPV23 比較做藥物經濟評估，並利用馬可夫決策分析模型，

進行幼兒與老年人全面施打 10 年帶來之臨床與經濟效益進行成本效益與成本效用分析。

4.6. 計畫重要研究成果及具體建議

疫苗價格是一個很重要的因素。針對施打對象是嬰幼童而言，PCV7、PCV10 與 PCV13 的價差都在 500 元之內，PCV13 會有較佳的成本效益。

施打對象是成年人，PPV23 會比 PCV13 有更好的成本效益。不僅成年人需要施打 PPV23，WHO 亦提出一旦滿 2 歲以上之幼童除了需施打 PCV13 價之外，還需施打 PPV23 價補充加強防疫功能，特別是防疫 IPD 部分^[27]。然而另一方面，由基準值分析發現施打 PCV13 價得到的預防 IPD、住院治療肺炎或門診治療肺炎都會比施打 PPV23 價防疫效果來的好，也有研究亦證實 PCV7 會比 PPV23 降低老年人患有 IPD 的效果^[28]。因此，政府除了仍須倡導預防接種外，降低疫苗售價以提高施打率，降低人民直接醫療與非醫療成本，亦能提高國民競爭力。

4.7. 圖、表

附表 1：2002~2009 年依年齡區分之台灣人口總數 (資料來源：內政部戶政司)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
年齡層								
0~1	236,687	217,456	206,936	195,331	192,887	192,021	187,568	182,599
1~2	257,075	246,241	227,349	218,272	207,968	206,531	205,446	198,792
2~3	306,554	257,200	246,452	227,492	218,499	208,288	206,660	205,828
3~4	282,920	306,226	257,004	246,219	227,319	218,369	208,111	206,680
4~5	267,593	282,780	306,198	257,041	246,269	227,376	218,421	208,261
5~9	1,621,378	1,561,046	1,521,015	1,502,936	1,437,160	1,359,780	1,319,870	1,255,927
10~17	2,572,326	2,559,001	2,580,093	2,595,637	2,577,079	2,589,758	2,522,228	2,487,072
18~49	11,959,844	11,953,044	11,906,199	11,858,963	11,852,645	11,820,331	11,794,340	11,752,631
50~64	2,985,099	3,133,822	3,287,401	3,451,688	3,629,672	3,792,814	3,972,167	4,164,334
65~74	1,259,177	1,267,163	1,282,540	1,301,622	1,323,865	1,345,868	1,372,060	1,391,593
75~84	643,547	683,132	720,665	756,017	785,863	806,516	845,438	845,438
85~	128,576	137,439	147,270	159,165	177,301	190,708	204,168	220,617
總人數	22,520,776	22,604,550	22,689,122	22,770,383	22,876,527	22,958,360	23,037,031	23,119,772

附表 2：流行病學參數(控制組)

2002-2004 發生率/每十萬 人	年齡層(歲)											
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~9	10~17	18~49	50~64	65~74	75~84	85~
腦膜炎	2.57	1.09	0.86	0.71	0.23	0.06	0.10	0.04	0.10	0.18	0.20	0.00
敗血症	16.49	14.78	11.11	9.57	9.92	1.49	0.22	0.37	1.34	2.31	5.57	13.22
菌血症	2.27	6.02	4.07	2.25	3.62	0.32	0.04	0.03	0.06	0.09	0.12	0.18
侵襲性疾病	21.33	21.89	16.04	12.53	13.77	1.87	0.36	0.44	1.50	2.58	5.89	13.4
輕微中耳炎	11629.25	21934.08	16612.29	16026.57	17220.34							
嚴重中耳炎	5870.68	10003.35	6669.81	6037.5	6177.65							
肺炎(門診)	1379.11	3007.94	2371.87	1948.00	1683.69	388.42	29.00	8.55	17.61	8.43	14.87	22.53
肺炎(住院)	415.53	825.41	665.39	1025.94	259.52	48.90	8.88	2.63	8.73	5.65	13.76	26.64
併發症(嚴重中耳炎)												
手術治療	0.22%	0.23%	0.31%	0.35%	0.50%	0.80%	1.17%	1.43%	1.65%	2.40%	2.40%	2.40%
OCPX	0.05%	0.05%	0.03%	0.05%	0.05%	0.08%	0.12%	0.42%	0.48%	0.40%	0.40%	0.40%
ICCPX	0.05%	0.03%	0.05%	0.07%	0.06%	0.07%	0.06%	0.06%	0.06%	0.08%	0.08%	0.08%
聽力受損	0.03%	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%	0.04%	0.07%	0.32%	0.57%	0.53%	0.53%	0.53%
疾病致死率(%)												
腦膜炎	17.65%	37.50%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	12.50%	6.67%	0.0%	0.00%	0.00%	0.00%
敗血症	5.50%	1.85%	2.22%	1.23%	2.35%	1.43%	5.88%	9.09%	6.35%	14.16%	14.35%	14.62%
菌血症	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
肺炎(住院)	0.18%	0.07%	0.06%	0.06%	0.13%	0.39%	1.75%	2.44%	3.65%	4.61%	4.12%	4.65%

附表 3：控制組之成本參數

2002-2004	年齡層(歲)									
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~9	10~17	18~49	50~64	65~
直接成本										
輕微中耳炎	757	736	728	721	702					
嚴重中耳炎	4,127	3,554	3,481	3,145	2,870					
肺炎(門診)	552	594	643	671	701	716	785	689	728	1,049
肺炎(住院)	21,102	16,256	17,230	10,046	42,843	45,368	36,676	61,954	81,610	106,248
腦膜炎(住院)	299,951	194,670	187,867	70,186	256,667	318,366	204,940	220,415	286,577	295,484
敗血症(住院)	50,186	41,827	40,072	49,062	44,284	44,561	84,196	112,276	121,881	82,512
菌血症(住院)	32,101	18,533	34,022	39,652	34,080	19,307	34,598	36,753	112,132	75,882
終身醫療成本										
耳聾 ³	526,898	526,898	526,898	526,898	526,898	526,898	526,898	526,898	526,898	526,898
殘障 ²⁹	735,454	735,454	735,454	735,454	735,454	735,454	735,454	735,454	735,454	735,454
間接成本：每十萬人										
輕微中耳炎	11,674	19,016	19,286	21,841	9,352					
嚴重中耳炎	6,443	6,249	6,120	5,726	5,381					
肺炎(門診)	375,929	879,710	771,536	679,817	648,736	152,357	10,360	2,133	3,961	11,579
肺炎(住院)	2,398,281	4,286,114	3,810,434	3,549,045	3,273,899	689,812	68,277	20,839	100,848	646,619
腦膜炎(住院)	2,051,605	622,591	617,935	690,164	284,388	149,875	63,195	34,320	85,293	156,114
敗血症(住院)	499,337	492,063	412,557	470,878	489,539	95,430	17,450	26,321	96,951	594,574
菌血症(住院)	1,124,646	1,803,567	1,700,330	1,060,186	1,160,547	139,352	16,808	19,602	68,481	389,315

³ 美國兒童因耳聾之平均醫療成本為美金 25,000, Dallas ear institute <http://www.dallasear.com/cochlear-implant-facts-myths.html>

附表 4：肺炎鏈球菌引起的侵襲性感染症之住院總人數與住院平均費用-依年齡層分組

2002-2009	年齡層(歲)										
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~9	10~17	18~49	50~64	65~	
住院人數											
腦膜炎	29	11	11	21	6	15	15	36	19	22	
敗血症	237	290	236	248	252	303	70	468	461	1587	
菌血症	89	162	132	83	106	83	15	63	51	168	
肺炎	6,522	14,306	13,342	24,406	7,147	7,643	2,359	2,518	2,350	7,781	
平均住院費用(NT\$)											
腦膜炎	18,337	10,697	9,975	9,987	8,232	9,792	9,313	11,772	10,276	10,464	
敗血症	7,769	5,269	6,875	8,851	10,649	8,113	9,098	8,274	8,765	8,967	
菌血症	4,261	2,933	3,999	4,130	3,466	3,726	3,327	5,598	6,941	6,207	
肺炎	4,036	3,358	3,501	3,703	4,166	3,875	5,382	7,008	7,416	7,742	

附表 5 基準值分析 PCV13 vs. No Vaccination baseline

	PCV13	No Vaccination	PCV13-No Vaccination
新生兒疫苗接種計畫			
接種人數	1,686,856	1,874,317	
(施打疫苗後)效果			
侵襲性肺炎鏈球菌感染病	2,663	5,237	-2,574
肺炎(住院)	65,453	88,787	-23,334
肺炎(門診)	271,797	295,096	-23,299
中耳炎	1,826,765	2,186,979	-360,214
死亡數			
侵襲性肺炎鏈球菌感染病	231	425	-194
肺炎(住院)	791	909	-118
存活人年數(life-years)	462,025,894	462,020,883	5,011
調整後品質存活人年數(QALYs)	390,303,585	390,297,265	6,320
成本(NTD)			
醫療成本(百萬)	5,012	6,220	-1,208
間接成本(百萬)	6,848	8,343	-1,495
疫苗接種成本(百萬)	15,830	0	15,830
總成本(百萬)	27,689	14,562	13,127
社會觀點 {給付者觀點}			
成本效益分析 (CBA) (單位：億)	15,104,472 {15,104,540}	15,104,359 {15,104,442}	113 {98}
每增一存活人年之成本 (CEA) (單位：元)			2,619,636 {2,917,980}

每增一調整後品質人年成本 (CUA)(單位：元)

2,077,057 {2,313,607}

附表 6 基準值分析 PCV13 vs. PCV10 baseline

	PCV13	PCV10	PCV13-PCV10
新生兒疫苗接種計畫			
接種人數	1,686,886	1,686,886	
(施打疫苗後)效果			
侵襲性肺炎鏈球菌感染病	2,663	4,708	-2,045
肺炎(住院)	65,453	80,395	-14,942
肺炎(門診)	271,797	289,026	-17,229
中耳炎	1,826,765	2,088,370	-261,605
死亡數			
侵襲性肺炎鏈球菌感染病	231	396	-108
肺炎(住院)	791	903	-62
增加存活人年數(life-years saved)			4,170
增加調整後品質存活人年數(QALYs)	390,303,585	390,298,605	4,980
成本(NTD)			
醫療成本(百萬)	5,012	5,940	-928
間接成本(百萬)	6,843	7,915	-1,071
疫苗接種成本(百萬)	15,830	14,524	1,306

總成本(百萬)	27,685	28,379	-694
接種任一新生兒成本(元)			-411
社會觀點 {給付者觀點}			
成本效益分析 (CBA) (單位：億)	54,559(72,472)	53,224(73,810)	1,335(-1,338)
每增一存活人年之成本 (CEA) (單位：元)			Cost-saving (90,647)
每增一調整後品質人年成本 (CUA)(單位：元)			Cost-saving (75,903)

附表 7 基準值分析 PCV13 vs. PCV7 baseline

	PCV13	PCV7	PCV13-PCV7
新生兒疫苗接種計畫			
接種人數	1,686,856	1,686,856	
(施打疫苗後)效果			
侵襲性肺炎鏈球菌感染病	2,663	5,237	-2,574
肺炎(住院)	65,453	88,787	-23,334
肺炎(門診)	271,797	295,096	-23,299
中耳炎	1,826,765	2,186,976	-360,211
死亡數			
侵襲性肺炎鏈球菌感染病	231	417	-186
肺炎(住院)	791	909	-118
存活人年數(life-years)	462,025,894	462,020,876	5,018

調整後品質存活人年數(QALYs)	390,303,585	390,297,204	6,381
成本(NTD)			
醫療成本(百萬)	5,012	6,245	-1,233
間接成本(百萬)	6,848	8,350	-1,502
疫苗接種成本(百萬)	15,830	14,524	1,306
總成本(百萬)	27,689	29,118	-1,429
社會觀點 {給付者觀點}			
成本效益分析 (CBA) (單位：億)	15,104,472{15,104,540}	15,104,211{15,104,294}	261 {246}
每增一存活人年之成本 (CEA) (單位：元)			Cost-saving {90,647}
每增一調整後品質人年成本 (CUA)(單位：元)			Cost-saving {75,903}

附表 8 基準值分析 PCV13 vs. PPV23 baseline

	PCV13	PPV23	PCV13-PPV23
疫苗接種計畫			
接種人數	1,748,106	1,748,106	
(施打疫苗後)效果			
侵襲性肺炎鏈球菌感染病	2,140	2,482	-342
肺炎(住院)	8,440	9,803	-1,363
肺炎(門診)	19,281	19,960	-679
因疾病感染死亡	530	629	-99

存活人年數(life-years)	150,653,452	150,635,007	18,375
成本(NTD)			
醫療成本(百萬)	206	237	-31
間接成本(百萬)	61	74	-13
疫苗接種成本(百萬)	53,470	19,239	34,176
總成本(百萬)	53,737	19,605	34,132
社會觀點 {給付者觀點}			
成本效益分析 (CBA)(單位：億)	5,829,751 {5,829,752}	5,829,381 {5,829,383}	370 {369}
每增一存活人年之成本 (CEA)			Dominated
每增一調整後品質人年成本 (CUA)			Dominated

附表 9 情境分析 PCV13 vs. No vaccination (社會觀點)

	基準值分析		情境假設				
	全部	IPD, Penumonia AOM 效力減半	IPD, Penumonia AOM 效力減半	全部	全部	全部	全部
直接效益	全部	IPD, Penumonia AOM 效力減半	IPD, Penumonia AOM 效力減半	全部	全部	全部	全部
集群免疫效應	存在	存在	無	無	IPD only	IPD, Penumonia	Age 5+
病例數							
侵襲性疾病	-2,574	-2,004	-472	-912	-2,277	-2,277	-2,277

肺炎(住院)	-23,334	-16,292	-16,292	-22,546	-15,384	-22,546	-17,921
肺炎(門診)	-23,299	-16,906	-16,906	-22,390	-13,343	-22,389	-17,202
中耳炎	-360,214	-270,630	-270,637	-356,156	-207,068	-199,164	-207,068
成本(百萬)							
醫療成本	-1,208	-913	-798	-1,041	-697	-925	-862
間接成本	-1,495	-1,113	-1,077	-1,428	-882	-982	-951
疫苗接種成本	15,830	15,830	15,830	15,830	15,830	15,830	15,830
總成本	13,127	13,803	13,954	13,360	14,250	13,923	14,016
增加存活人年數	5,011	3,859	1,993	2,618	3,117	4,300	4,142
QALYs	6,320	4,826	3,251	4,348	3,949	5,954	5,801
成本效果							
每增一存活人年之成本	2,619,636	3,576,891	7,003,201	5,102,164	4,571,948	3,238,191	3,383,630
每增一調整後品質人年成本	2,077,057	2,860,251	4,291,942	3,072,638	3,608,173	2,338,427	2,416,135

附表 10 情境分析 PCV13 vs PCV10 (社會觀點)

	基準值分析			情境假設			
	全部	IPD, Penumonia AOM 效力減半	IPD, Penumonia AOM 效力減半	全部	全部	全部	全部
直接效益							
集群免疫效應	存在	存在	無	無	IPD only	IPD, Penumonia	Age 5+
病例數							
侵襲性疾病	-2,045	-2,300	-483	-929	-2,562	-2,562	-2,343
肺炎(住院)	-14,942	-13,693	-4,391	-4,390	-4,390	-24,403	-7,467
肺炎(門診)	-17,229	-15,033	-5,010	-5,009	-5,008	-24,907	-9,474
中耳炎	-261,605	-231,450	-66,885	-66,875	-66,871	-66,865	-66,875
成本(百萬)							
醫療成本	-928	-883	-200	-226	-362	-815	-550
間接成本	-1,071	-979	-271	-283	-323	-570	-400
疫苗接種成本	1,306	1,306	1,306	1,306	1,306	1,306	1,306
總成本	-700	-557	835	797	621	79	355
增加存活人年數	4,170	3,449	774	1,314	3,285	3,990	3,292
QALYs	4,980	4,097	1,125	1,668	3,291	4,904	4,079
成本效果							
每增一存活人年之成本	cost-saving	cost-saving	1,079,101	606,403	189,041	cost-saving	107,837
每增一調整後品質人年成本	cost-saving	cost-saving	742,262	477,914	188,696	cost-saving	87,031

附表 11 情境分析 PCV13 vs PCV7 (社會觀點)

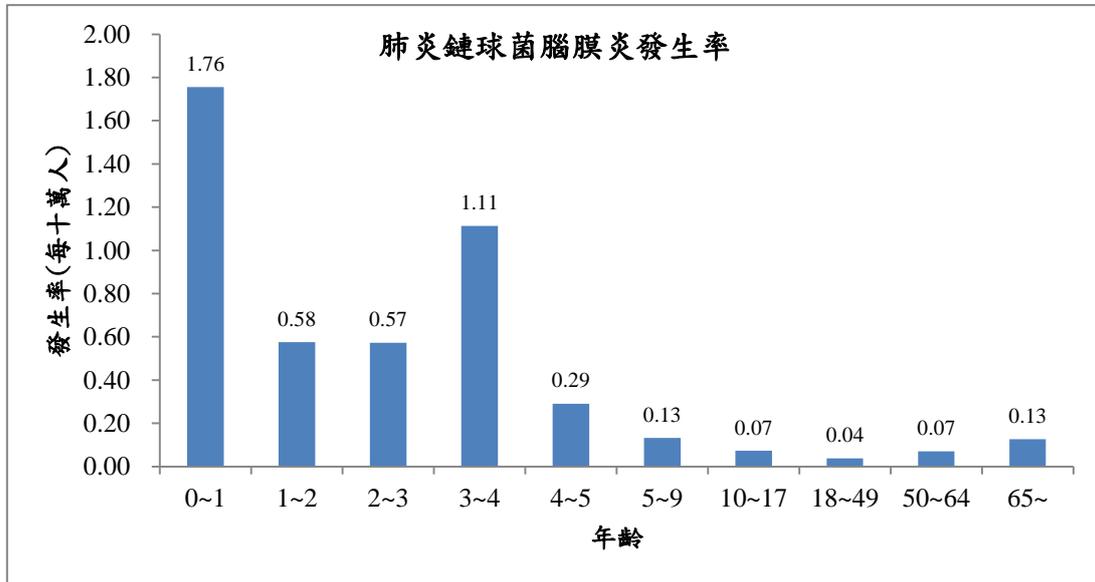
	基準值分析			情境假設			
	全部	IPD, Penumonia AOM 效力減半	IPD, Penumonia AOM 效力減半	全部	全部	全部	全部
直接效益							
集群免疫效應	存在	存在	無	無	IPD only	IPD, Penumonia	Age 5+
病例數							
侵襲性疾病	-2,574	-2,288	-483	-929	-2,562	-2,562	-2,343
肺炎(住院)	-23,334	-26,888	-26,888	-31,607	-15,597	-31,606	-18,675
肺炎(門診)	-23,299	-27,467	-27,468	-32,682	-13,589	-32,682	-18,054
中耳炎	-360,211	-522,676	-522,682	-596,517	-209,482	-209,478	-209,486
成本(百萬)							
醫療成本	-1,233	-1,430	-1,284	-1,493	-742	-1,139	-930
間接成本	-1,502	-1,919	-1,874	-2,180	-904	-1,118	-981
疫苗接種成本	1,306	-1,033	-1,034	-1,033	-1,033	-1,033	-1,034
總成本	-1,429	-4,383	-4,192	-4,707	-2,680	-3,290	-2,945
增加存活人年數	5,018	4,712	2,540	3,198	3,561	4,961	4,568
QALYs	6,381	6,923	5,097	6,166	4,358	5,855	5,146
成本效益分析							
每增一存活人年之成本	cost-saving	cost-saving	cost-saving	cost-saving	cost-saving	cost-saving	cost-saving
每增一調整後品質人年成本	cost-saving	cost-saving	cost-saving	cost-saving	cost-saving	cost-saving	cost-saving

附表 12 情境分析 PCV13 vs PPV23 (社會觀點)

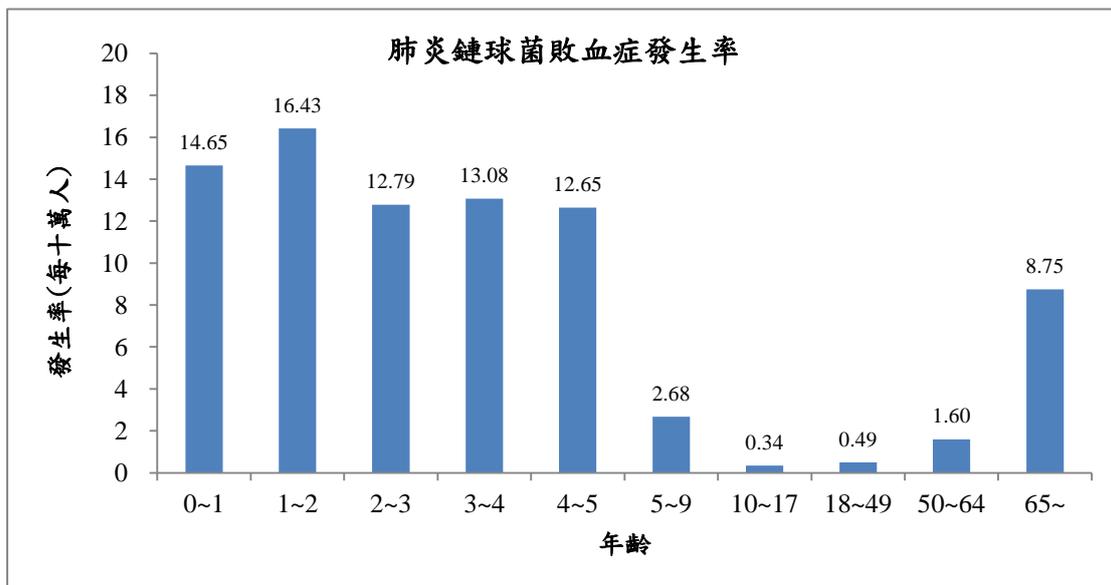
	基準值分析	情境假設			
	全部	IPD, Penumonia 效力減半	IPD, Penumonia 效力減半	全部	全部
直接效益	全部	IPD, Penumonia 效力減半	IPD, Penumonia 效力減半	全部	全部
集群免疫效應	存在	存在	無	無	IPD
病例數					
侵襲性疾病	-342	252	359	-652	74
肺炎(住院)	-1,363	-815	-766	-1,356	-1,101
肺炎(門診)	-679	-216	-946	-450	-1,227
成本(百萬)					
醫療成本	-31	-5.2	-4.2	-38.6	-16
間接成本	-13	-1.1	-2.9	-0.8	-15
疫苗接種成本	34,176	34,176	34,176	34,176	34,176
總成本	34,132	34,170	34,169	34,137	34,144
增加存活人年數	18,375	-4,226	-19,789	-2,351	15,820
成本效果					
每增一存活人年之成本 (CEA)	dominated	dominated	dominated	dominated	dominated
每增一調整後品質人年成本 (CUA)	dominated	dominated	dominated	dominated	dominated

圖 1：2002-2009 年台灣肺炎鏈球菌感染症流行病學，依年齡別之疾病發生率

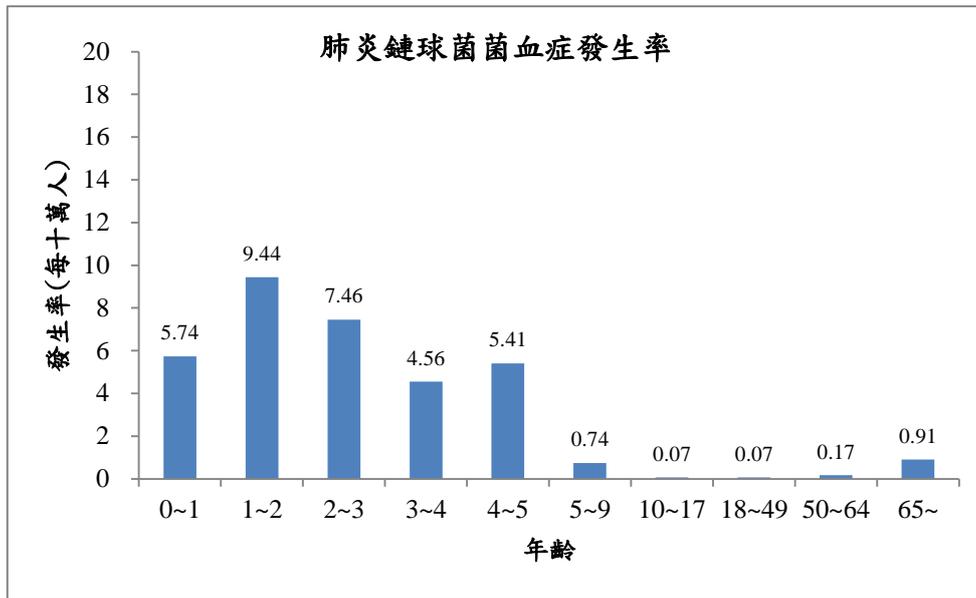
1.1 肺炎鏈球菌腦膜炎疾病發生率



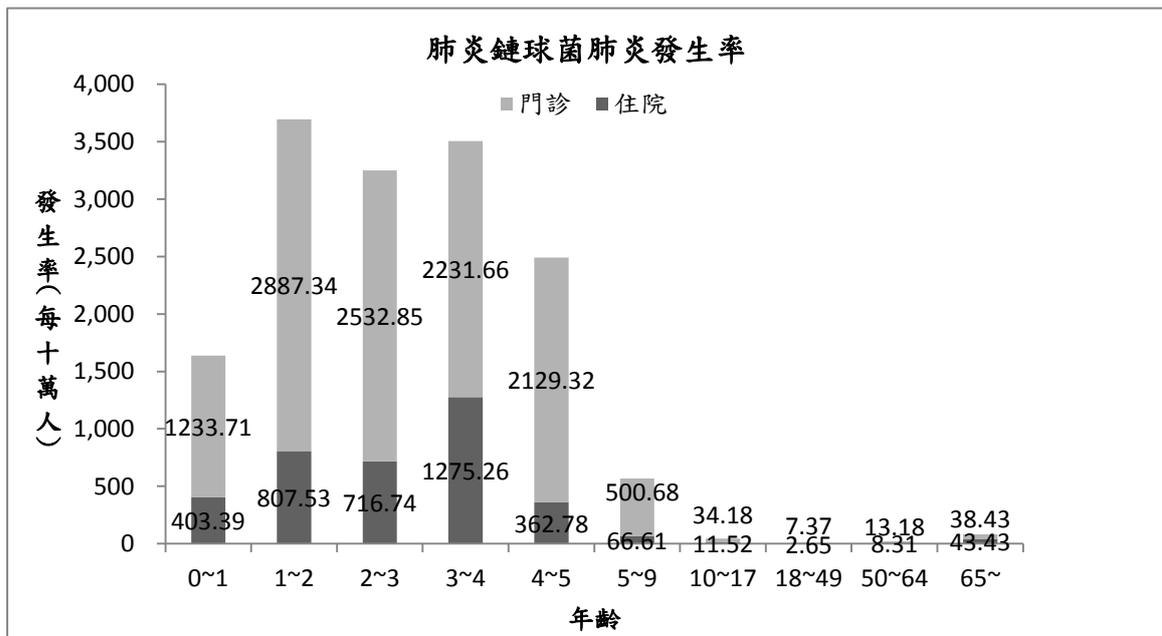
1.2 肺炎鏈球菌敗血症疾病發生率



1.3 肺炎鏈球菌菌血症疾病發生率



1.4 肺炎鏈球菌肺炎疾病發生率



1.5 急性中耳炎疾病發生率

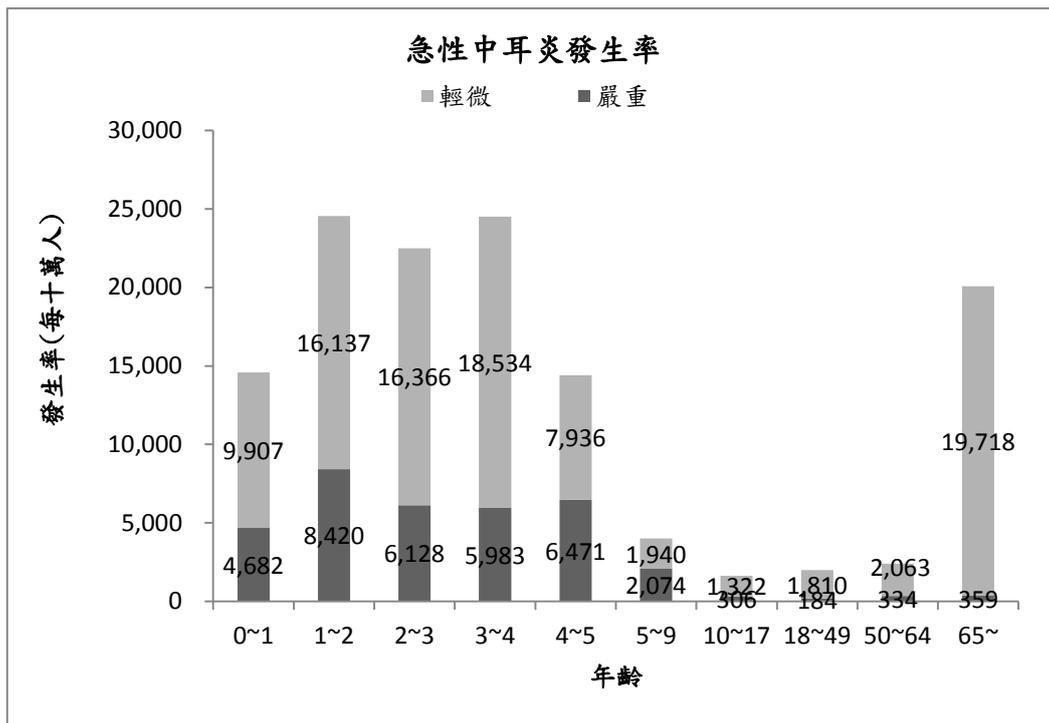
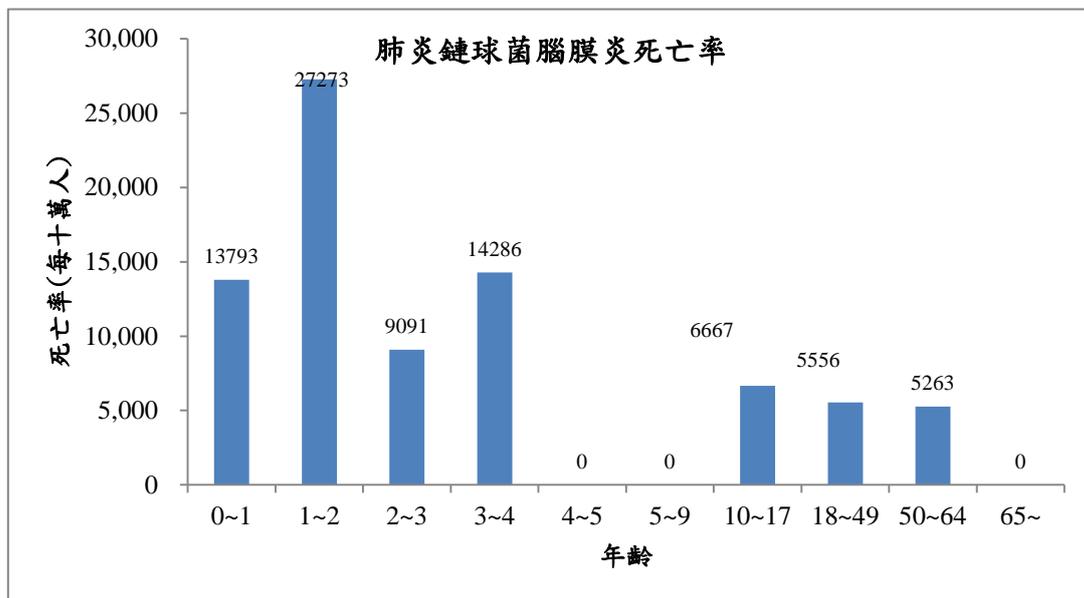
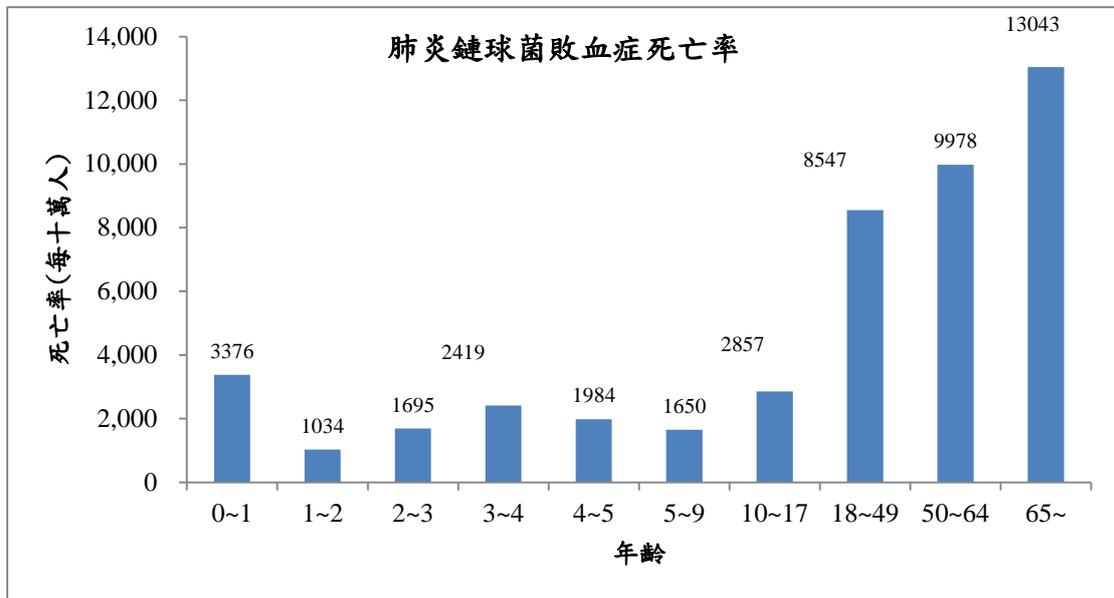


圖 2：2002-2009 年台灣肺炎鏈球菌感染症流行病學，依年齡別之疾病致死率

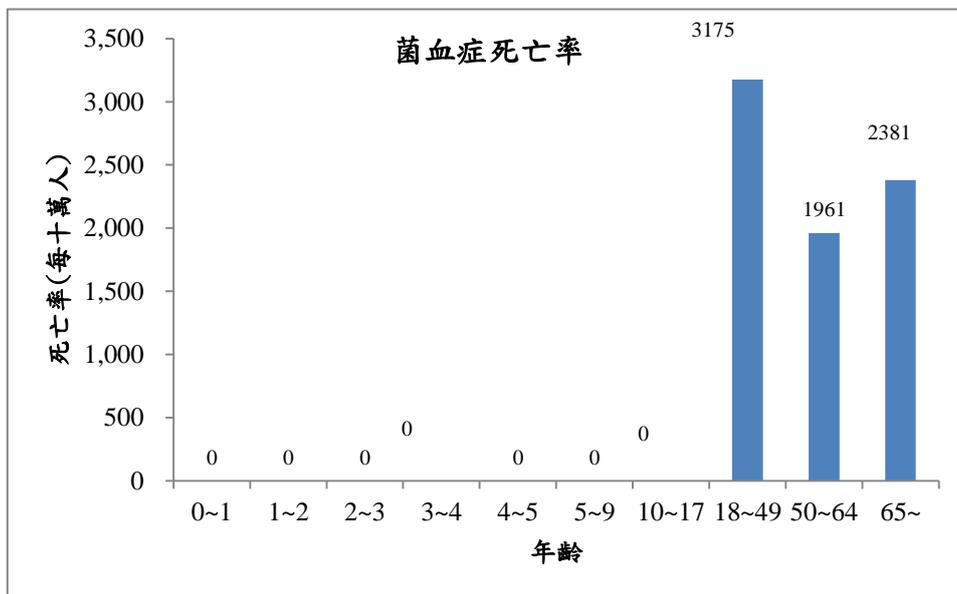
2.1 肺炎鏈球菌腦膜炎死亡率



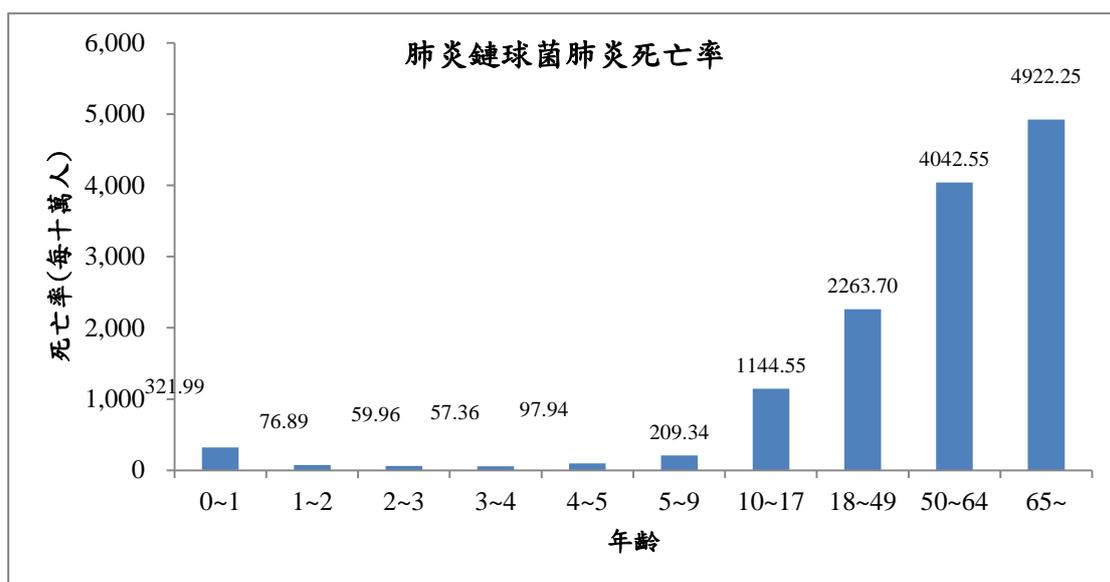
2.2 肺炎鏈球菌敗血症死亡率



2.3 肺炎鏈球菌菌血症死亡率



2.4 肺炎鏈球菌肺炎死亡率



2.5 嚴重急性中耳炎死亡率

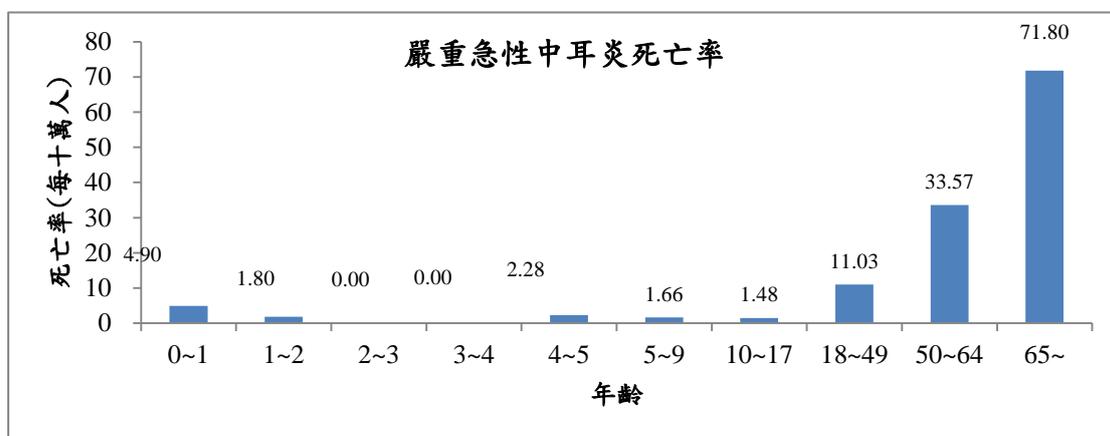
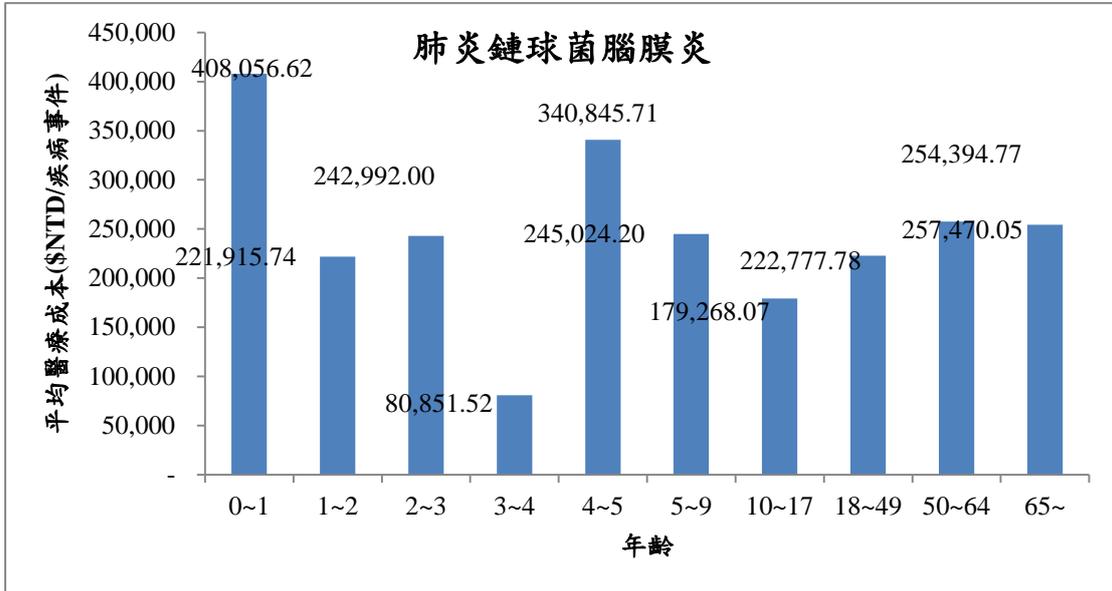
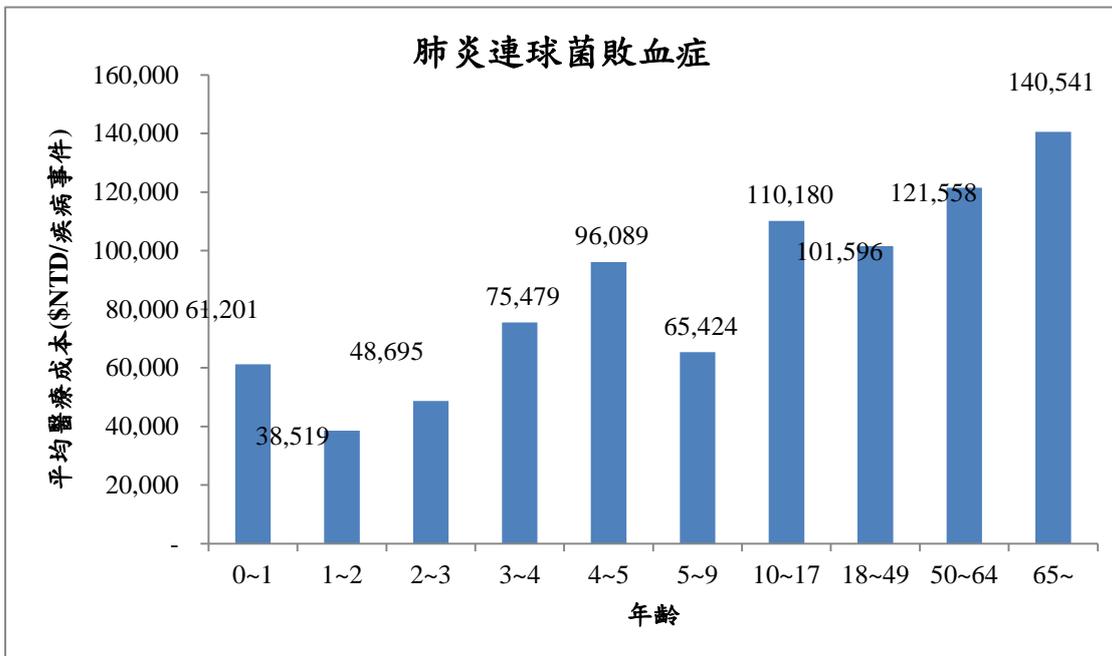


圖 3. 2002-2009 年台灣肺炎鏈球菌疾病感染之醫療成本-依年齡別與疾病之每件醫療事件

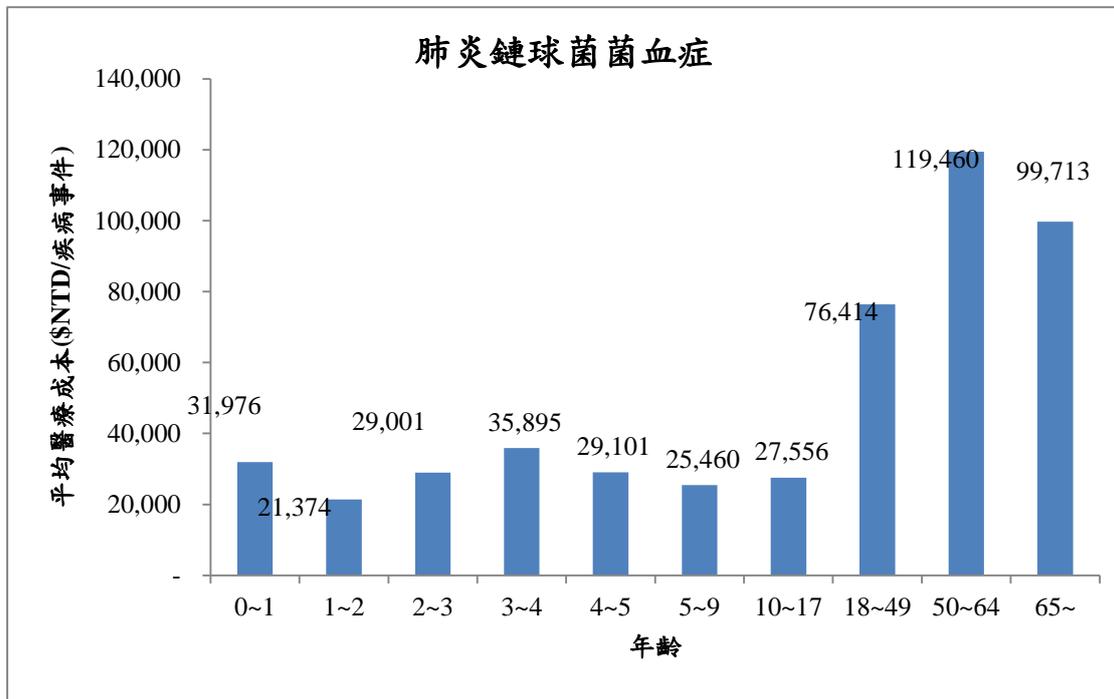
3.1 肺炎鏈球菌腦膜炎平均直接醫療成本



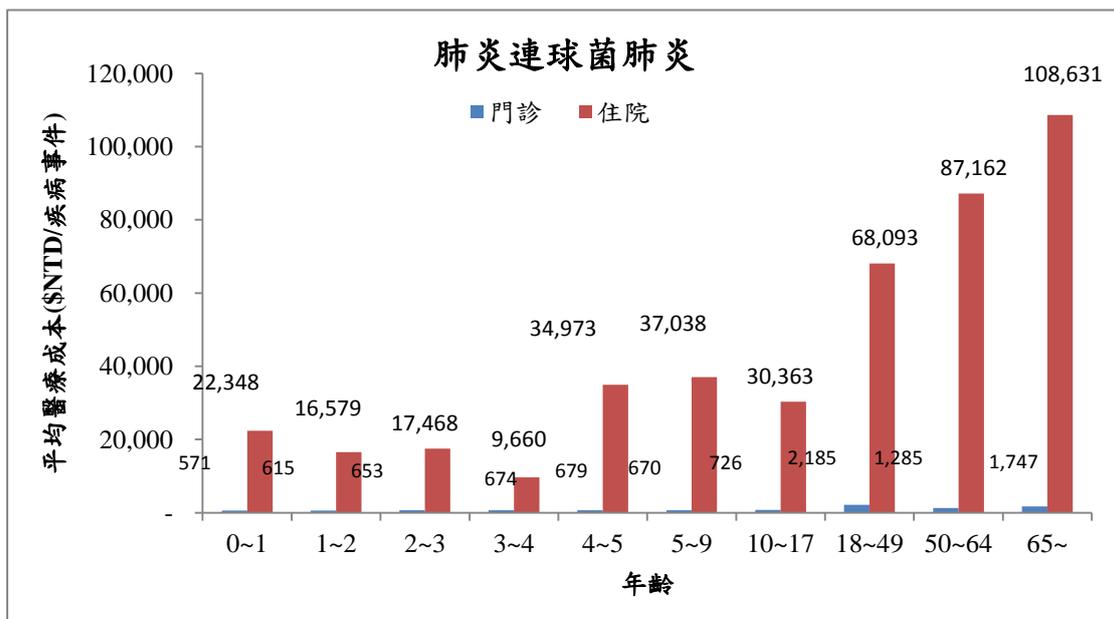
3.2 肺炎鏈球菌敗血症之平均直接醫療成本



3.3 肺炎鏈球菌菌血症之平均直接醫療成本



3.4 肺炎鏈球菌肺炎之平均直接醫療成本



3.5 肺炎鏈球菌急性中耳炎之平均直接醫療成本

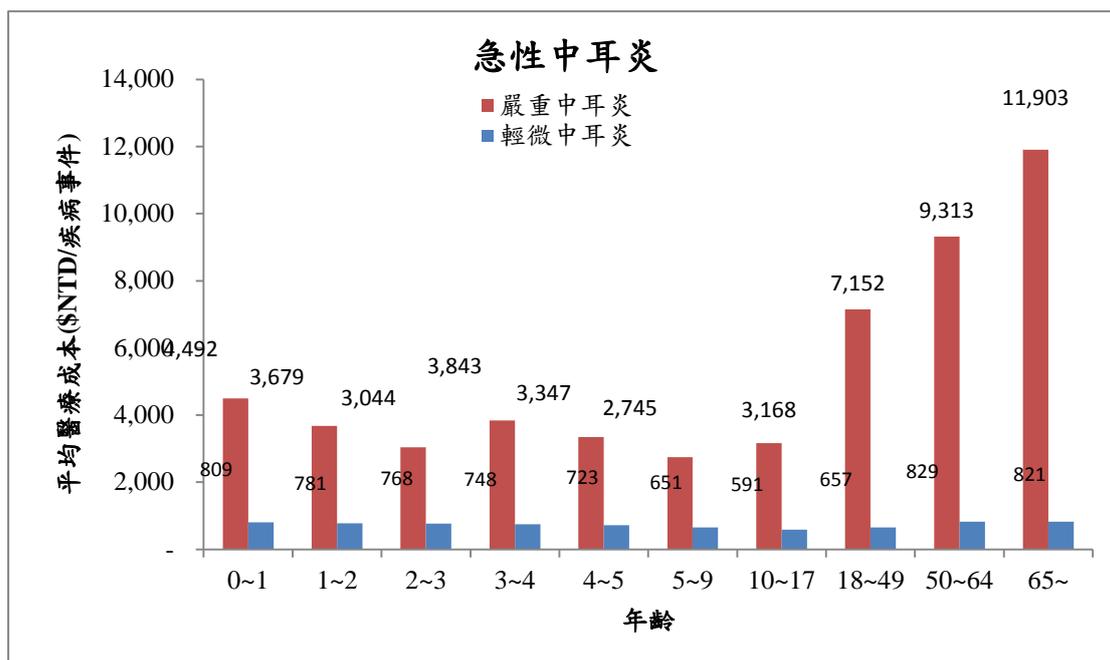
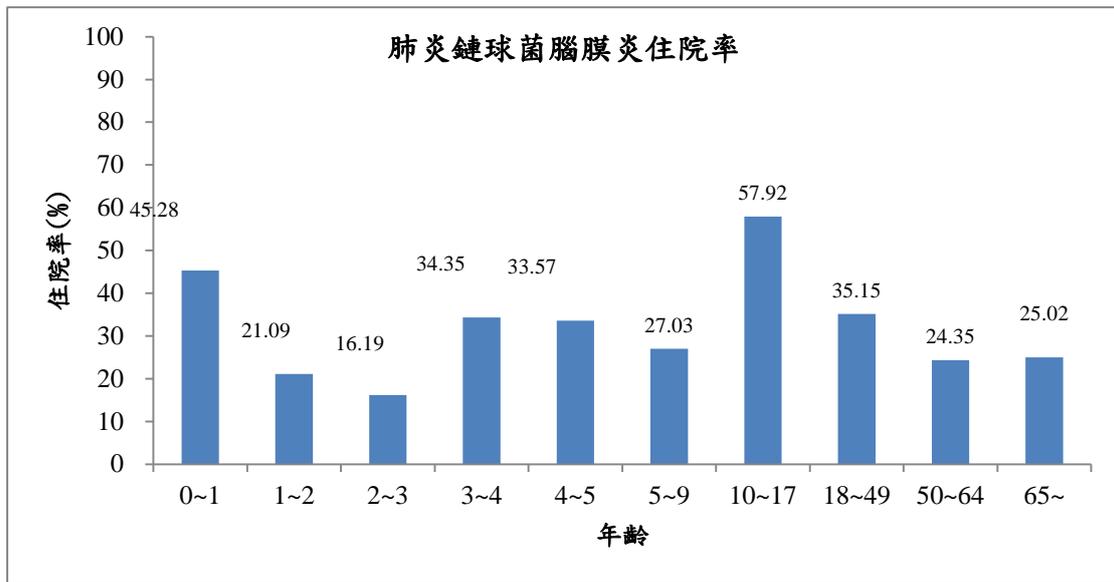
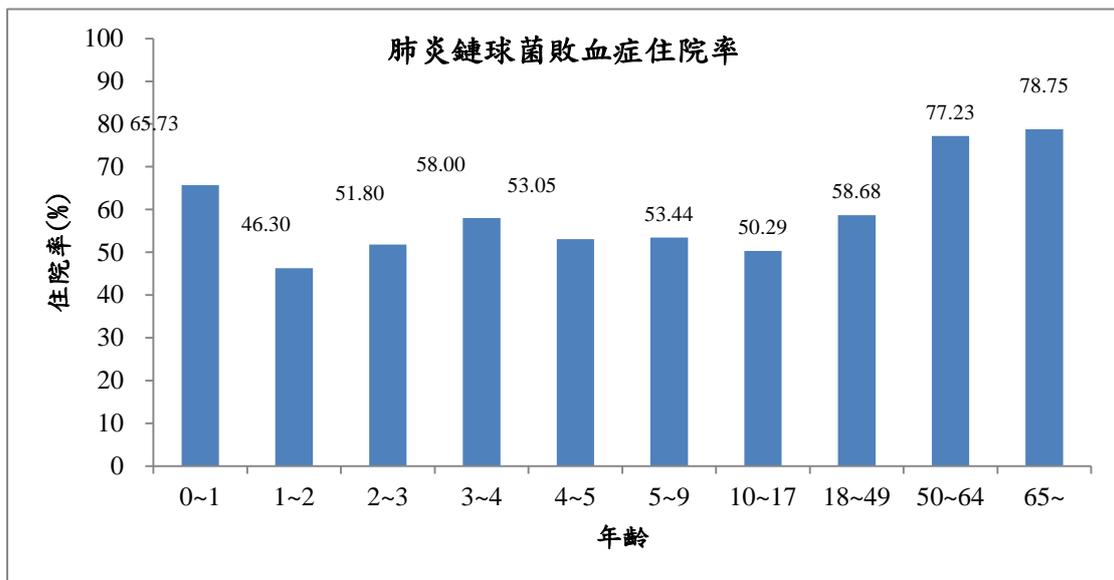


圖 4. 2002-2009 年台灣肺炎鏈球菌疾病感染之住院率-依年齡別與疾病區分

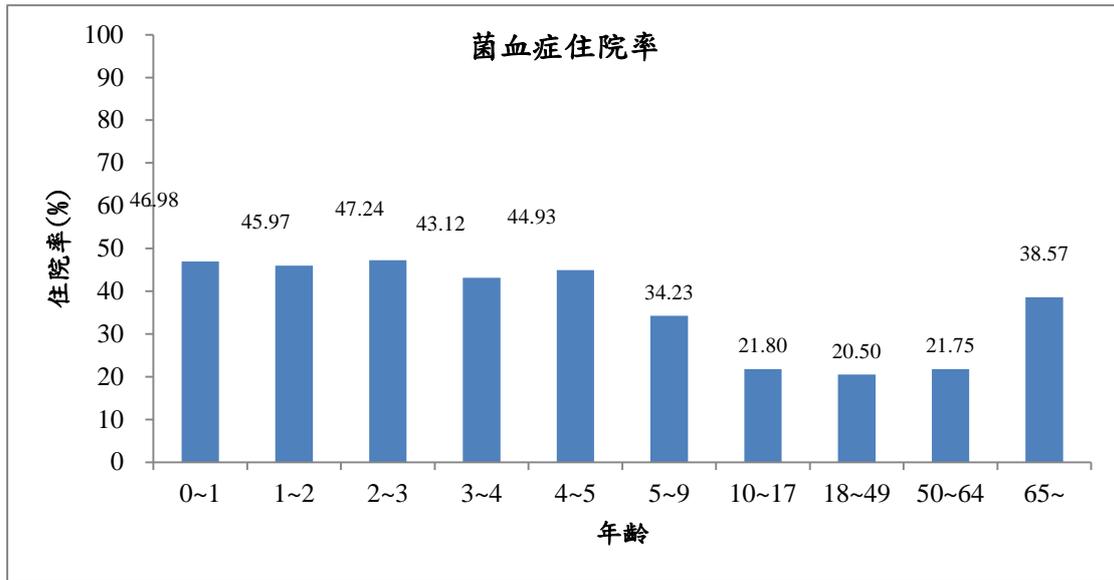
4.1 肺炎鏈球菌腦膜炎住院率



4.2 肺炎鏈球菌敗血症住院率



4.3 肺炎鏈球菌菌血症住院率



4.4 肺炎鏈球菌肺炎住院率

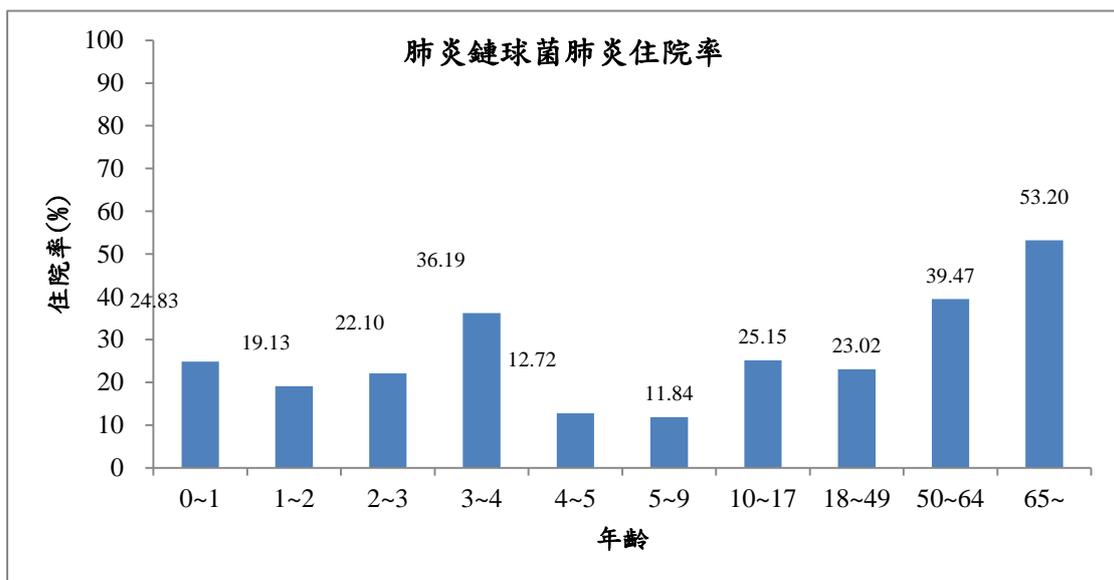
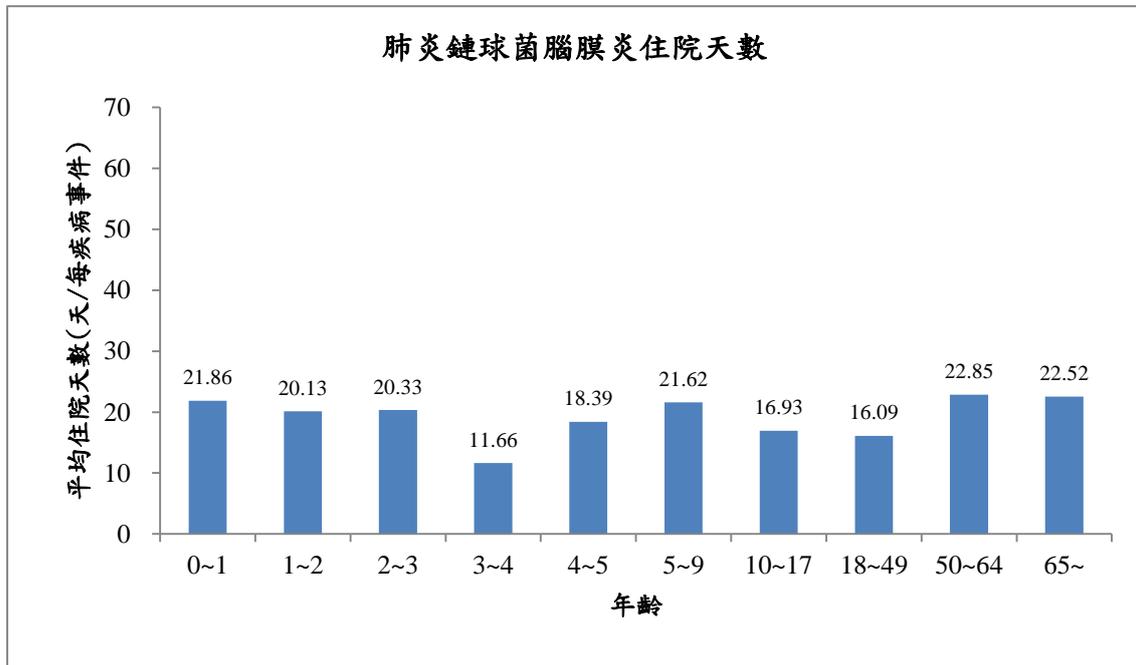
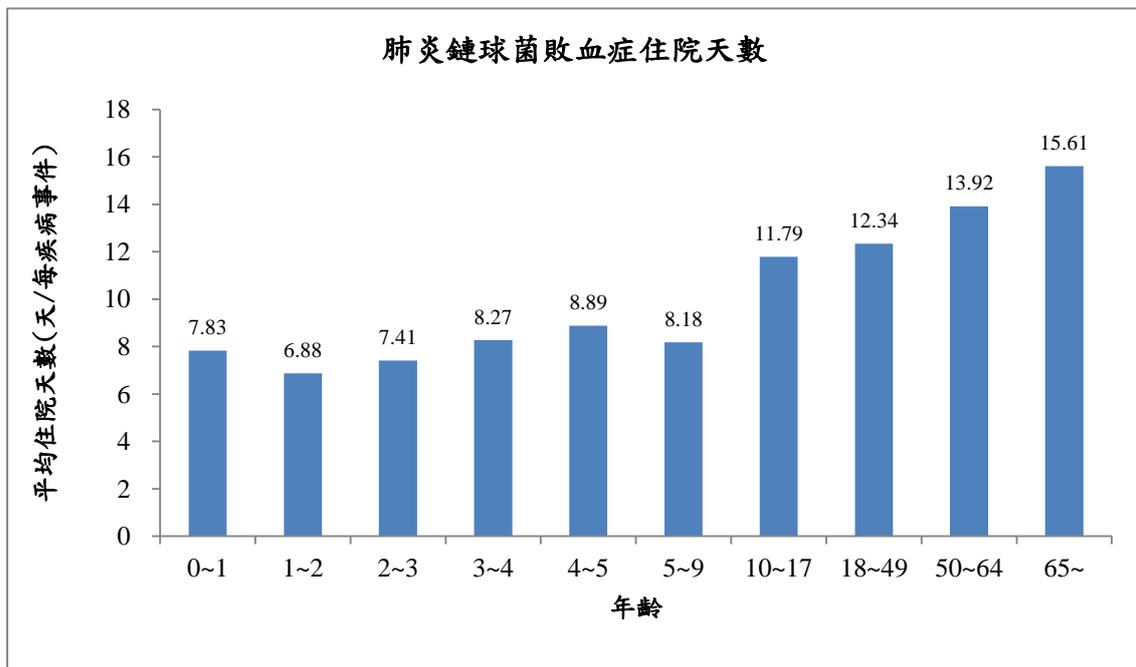


圖 5. 2002-2009 年台灣肺炎鏈球菌疾病感染之住院天數-依年齡別與疾病區分

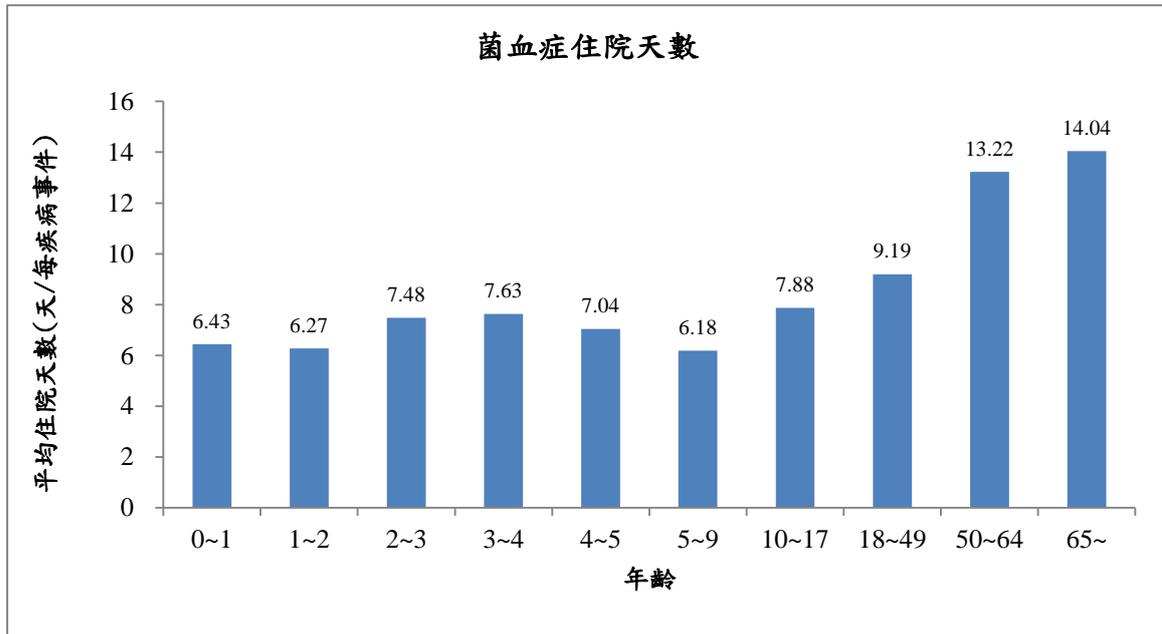
5.1 肺炎鏈球菌腦膜炎住院天數



5.2 肺炎鏈球菌敗血症住院天數



5.3 肺炎鏈球菌菌血症住院天數



5.4 肺炎鏈球菌肺炎住院天數

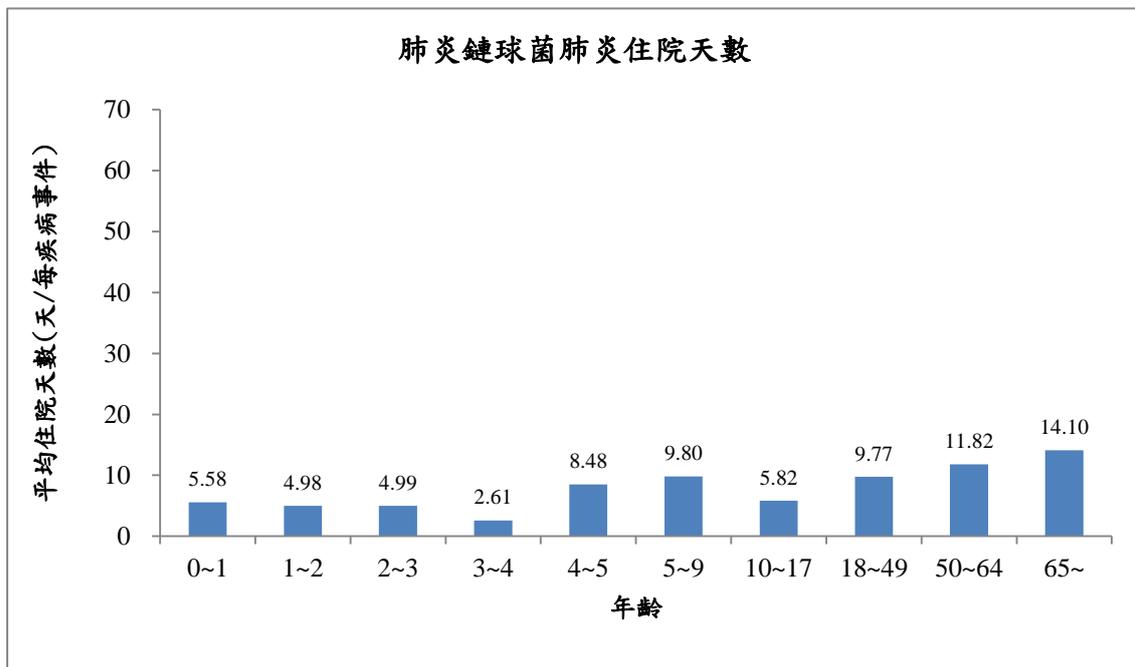
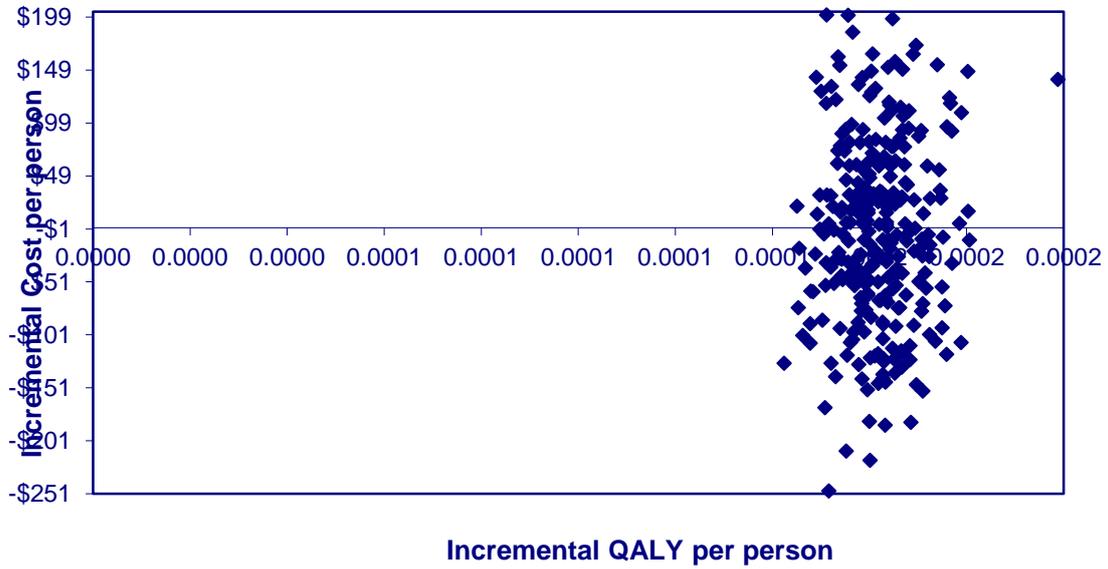
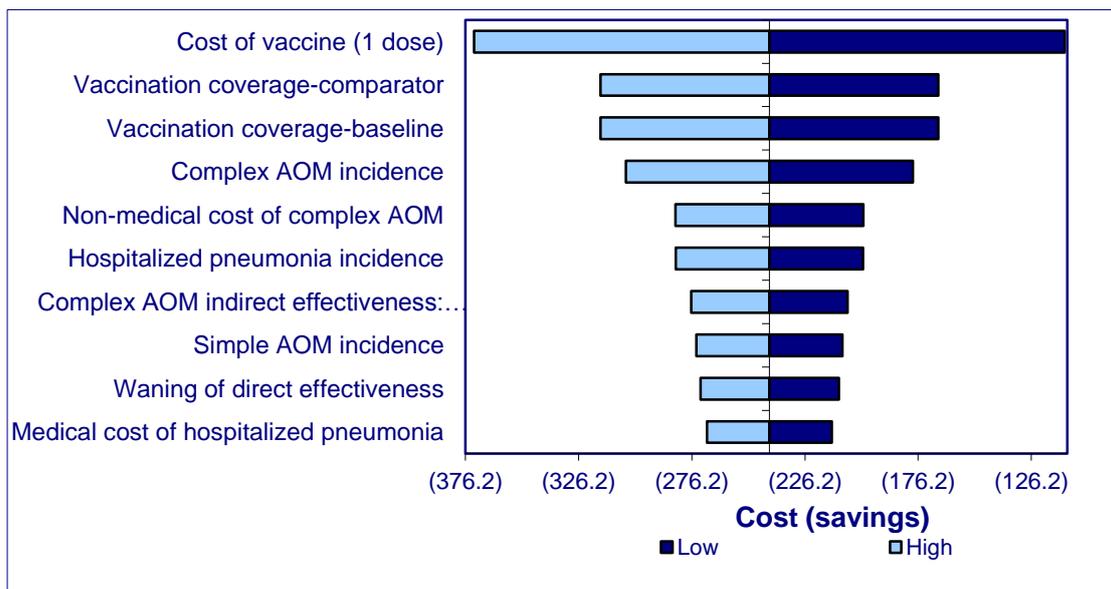


圖 6. 機率敏感度分析

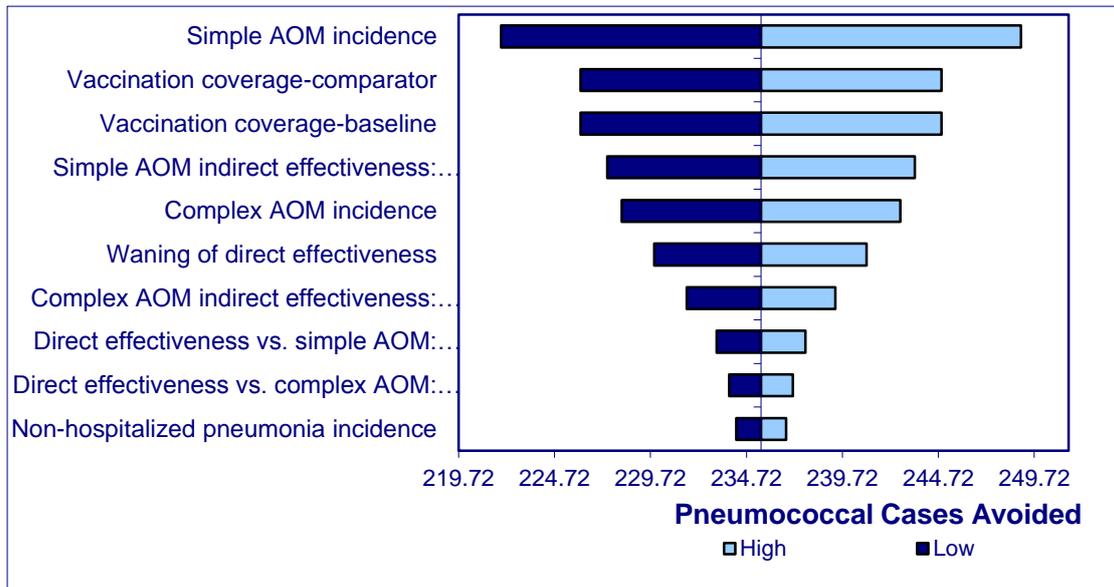
6.1 PCV13 vs PCV10 成本效益分析(1)



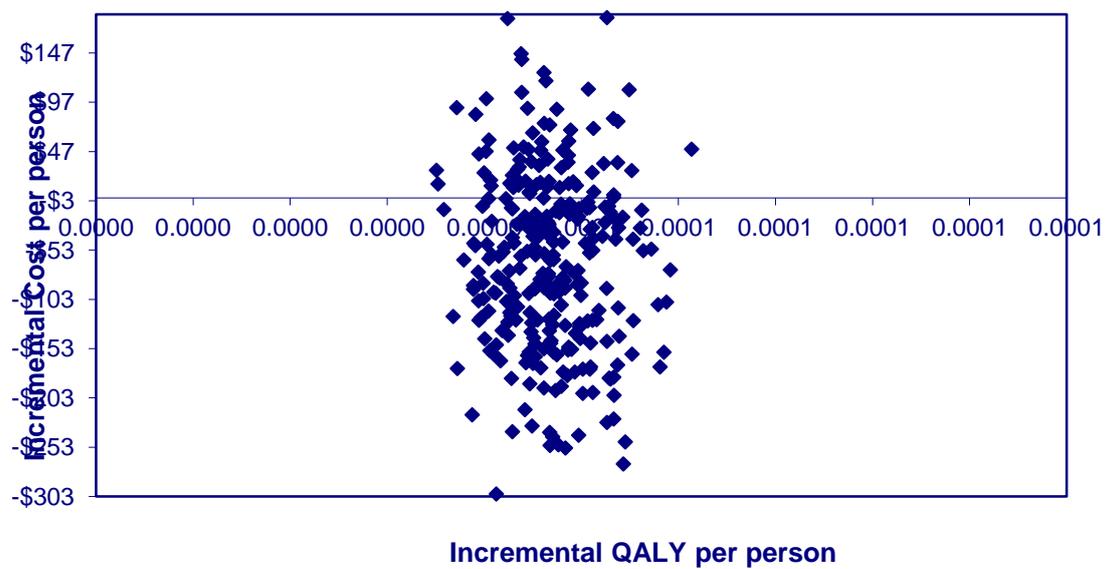
6.1 PCV13 vs PCV10 成本效益分析(2)



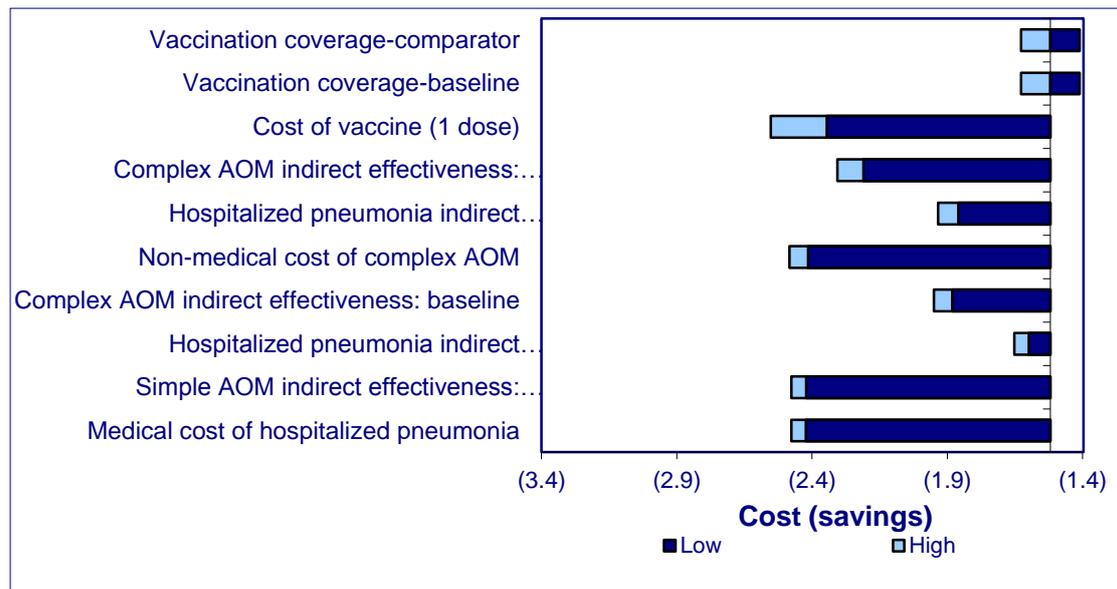
6.1 PCV13 vs PCV10 成本效益分析(3)



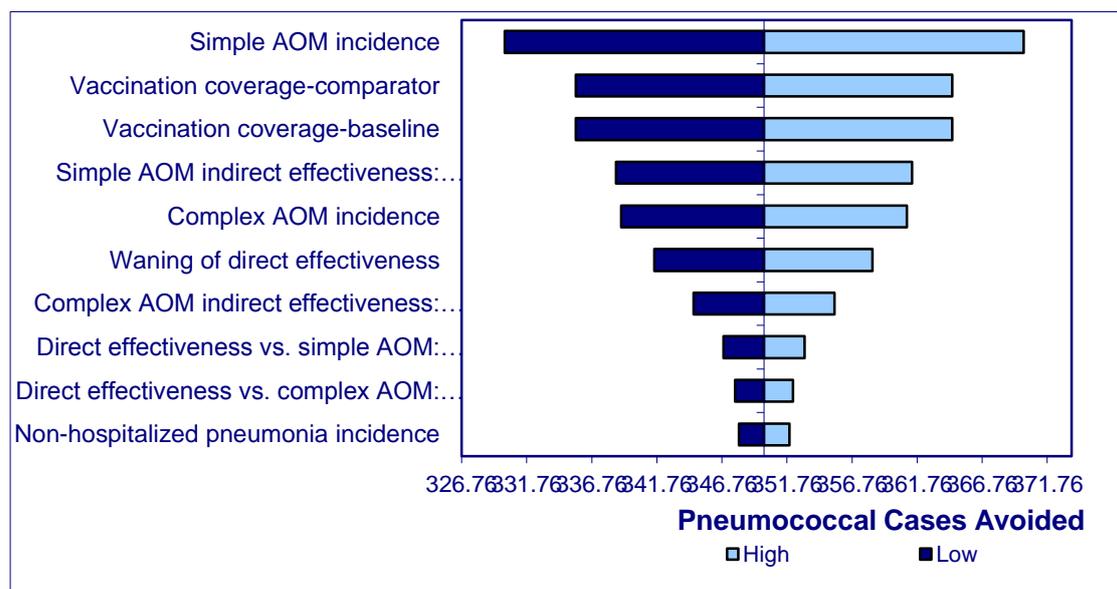
6.2 PCV13vs PCV7 成本效益分析 (1)



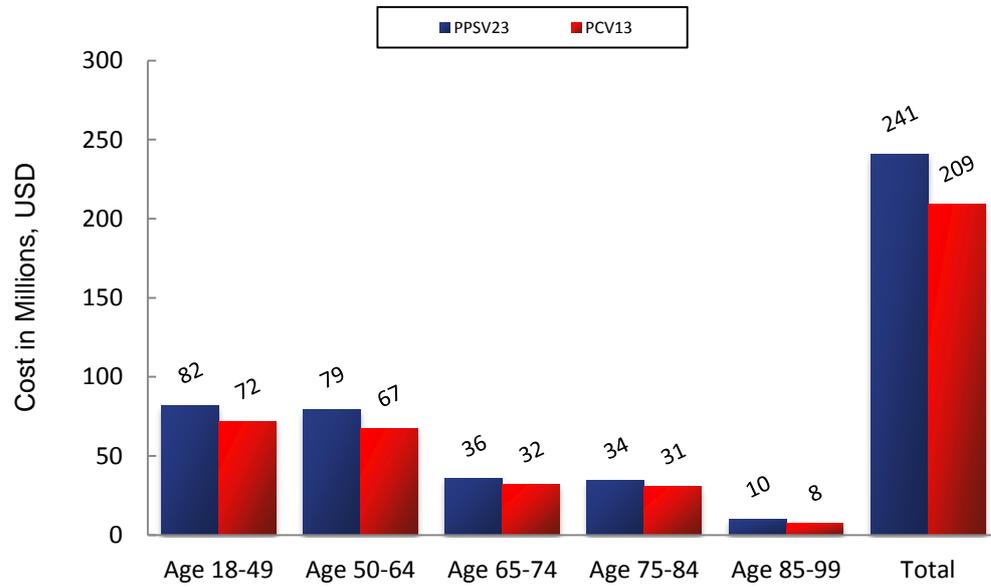
6.2 PCV13vs PCV7 成本效益分析 (2)



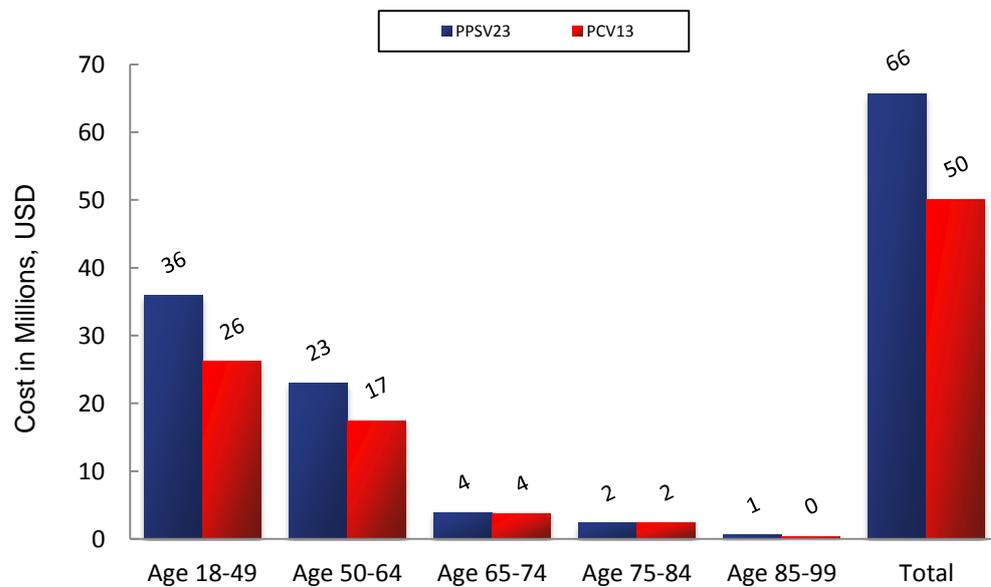
6.2 PCV13vs PCV7 成本效益分析 (3)



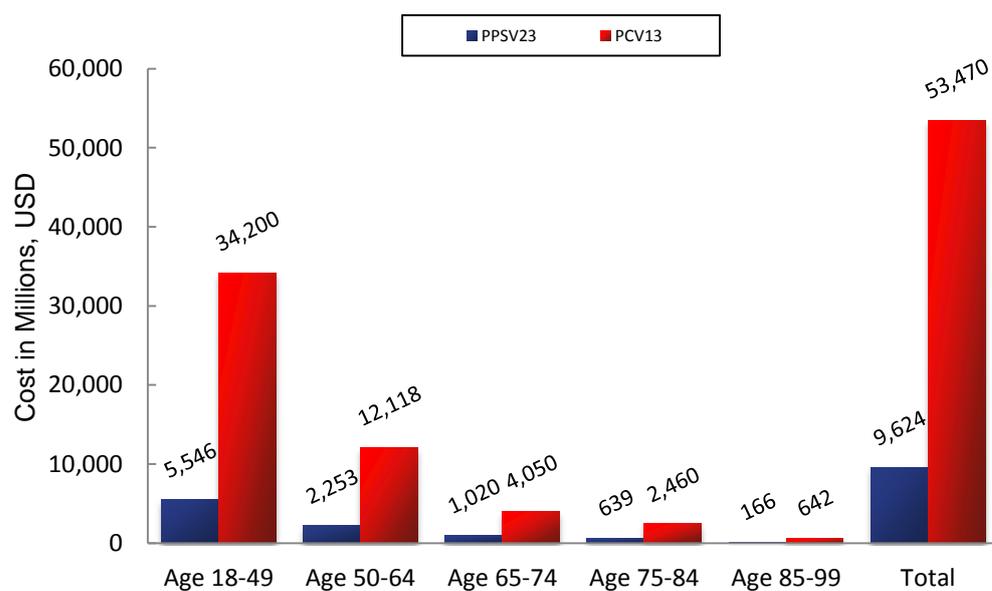
6.3 PCV13 vs PPV23 醫療成本(IPD and all-cause pneumonia)



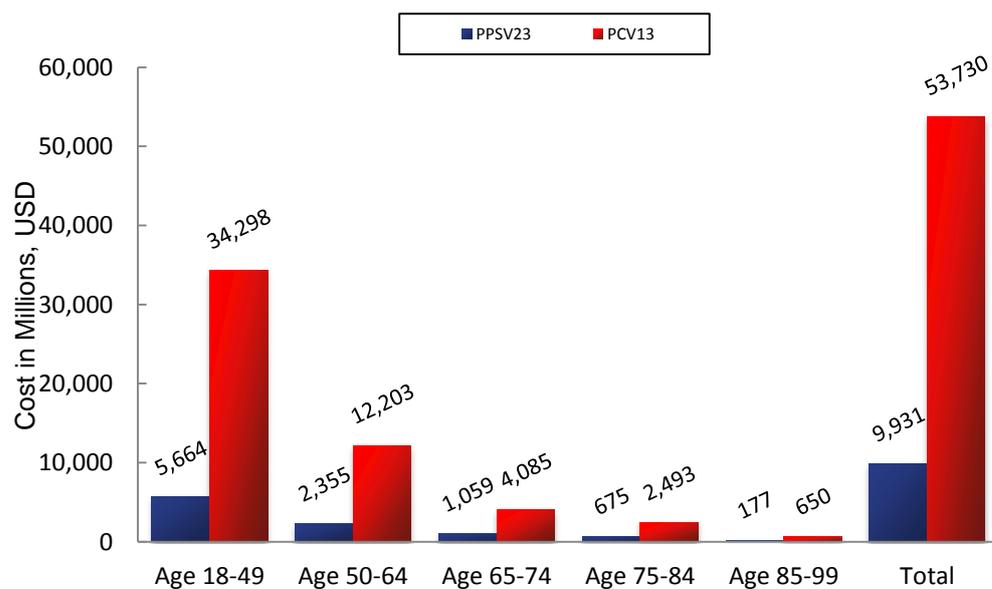
6.4 PCV13 vs PPV23 間接成本(IPD and all-cause pneumonia)



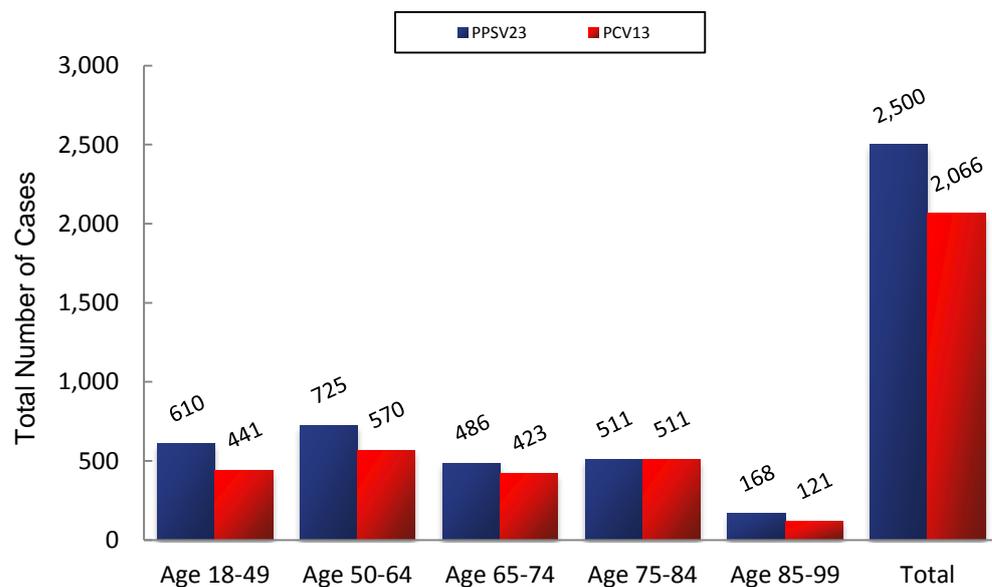
6.5 PCV13 vs PPV23 疫苗成本(含行政費用)



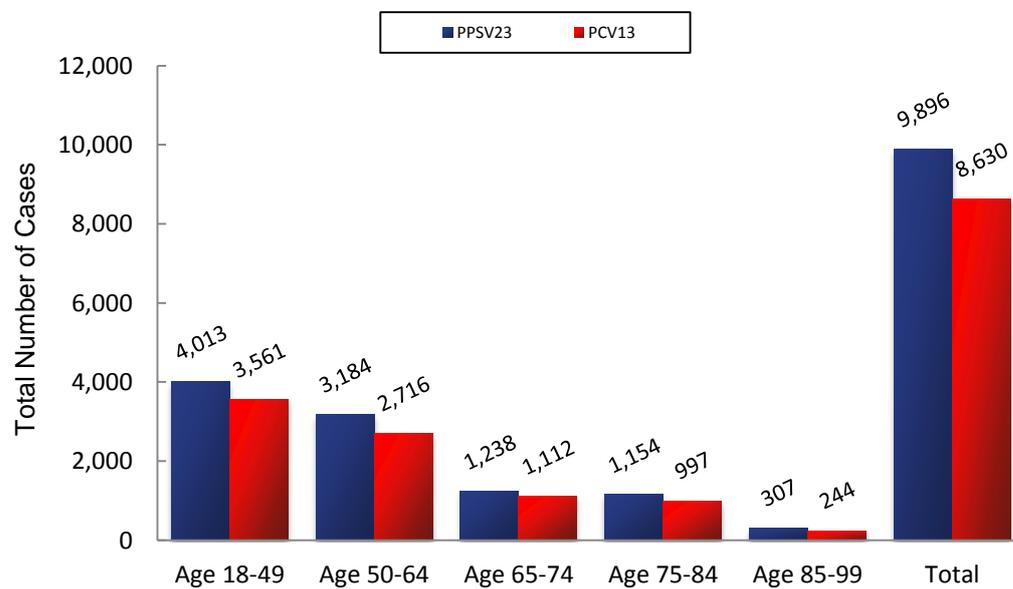
6.6 PCV13 vs PPV23 總成本



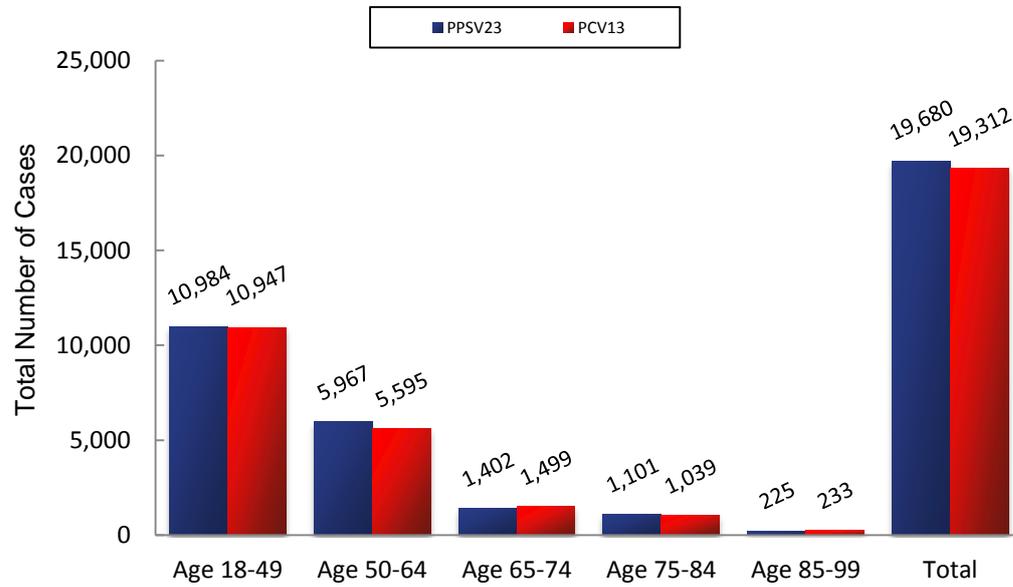
6.7 PCV13 vs PPV23 IPD 防疫效果



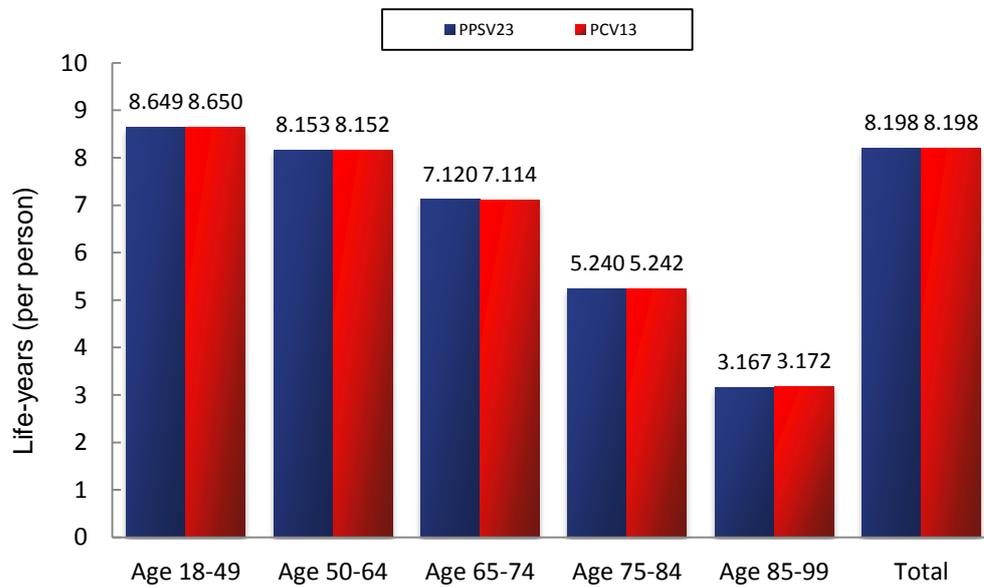
6.8 PCV13 vs PPV23 肺炎(住院治療)防疫效果



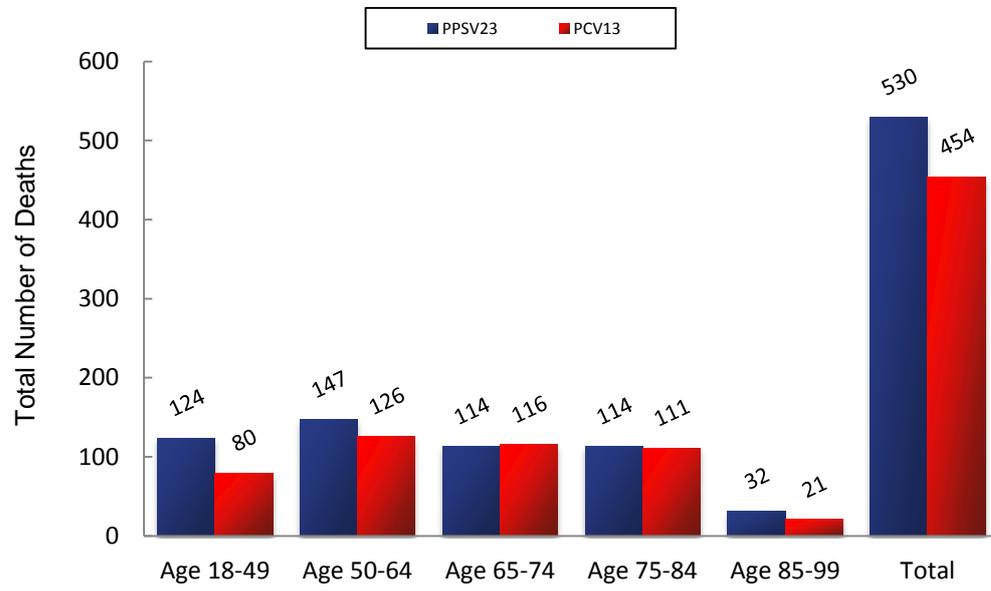
6.9 PCV13 vs PPV23 肺炎(門診治療)防疫效果



6.10 PCV13 vs PPV23 增加存活人年



6.11 PCV13 vs PPV23 總死亡人數



4.8. 參考文獻

- ¹ 衛生署全國衛生統計資訊網 (Health and National Health Insurance Annual Statistics Information Service) : 民國 93 年國人死因統計結果摘要 (<http://www.doh.gov.tw/statistic/data/>) 。
- ² L.C. Bravo, the members of the Asian Strategic Alliance for Pneumococcal Disease Prevention (ASAP) Working Group. Overview of the disease burden of invasive pneumococcal disease in Asia. *Vaccine* 2009; 27:7282–91.
- ³ LinTY, Shah NK, Brooks D, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region. *Vaccine* 2010; 28(48):7589-605.
- ⁴ McIntosh ED. Cost-effectiveness studies of pneumococcal conjugate vaccines. *Expert Review, Vaccines* (2004); 3(4):433–42.
- ⁵ Levine, O.S., Knoll MD, Jones A et al. Global status of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines: evidence, policies, and introductions. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23:236–41.
- ⁶ Toltzis P. and Jacobs M. R. The Epidemiology of childhood Pneumococcal Disease in the United States in the Era of Conjugate Vaccine Use. *Infect. Dis. N. Am.*, 2005; 19: 629-645.
- ⁷ Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Epub 2010 Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010;126(3):e493-505.
- ⁸ Cynthia G. W. and Scott A. H. Lower respiratory tract infections: prevention using vaccines. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2004: 18: 899-917.
- ⁹ Andrew F. S. Preventing Pneumonia: The Role for Pneumococcal and Influenza Vaccines. *Clin. Chest Med.*, 2005; 26: 123-134.

-
- ¹⁰ Rubin JL, McGarry LJ, Strutton DR, et al. Public health and economic impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States. *Vaccine*. 2010;28(48):7634-43.
- ¹¹ Centers for Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan). Statistics 837 of communicable diseases and surveillance report Republic of China 2007; 2008.
- ¹² 陳英彥等，侵襲性肺炎鏈球菌感染症在 2008-2010 年台灣各地區流行概況，衛生署疾病管制局疫情報導。2011 年 11 月 22 日，第 27 卷，第 22 期。
- ¹³ Ministry of Interior in Taiwan, Accessed at available from www.moi.gov.tw on June 23, 2010.
- ¹⁴ Kingsbury K. The Value of a Human Life: \$129,000. *Time*. 2008.
- ¹⁵ Wisløff, T. et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006; 24: 5690–5699.
- ¹⁶ 行政院主計處 <http://www.dgbas.gov.tw/np.asp?ctNode=2824>
- ¹⁷ Esposito S, Pugni L, Bosis S, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre-and full-term infants. *Vaccine* 2005;23:1703-8.
- ¹⁸ Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
- ¹⁹ Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(9):779-81.

-
- ²⁰ Kyaw MH, Rose CE, Jr., Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005; 192: 377-86.
- ²¹ Black S, France EK, Isaacman D, et al. Surveillance for Invasive Pneumococcal Disease During 2000–2005 in a Population of Children Who Received 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 771–777.
- ²² Madhi SA, Adrian P, Kuwanda L et al. Long-term immunogenicity and efficacy of a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine in human immunodeficient virus infected and non-infected children in the absence of a booster dose of vaccine. *Vaccine* 2007;25:2451-57.
- ²³ Madhi SA, Klugman KP, Kuwanda L, Cutland C, Kayhty H, Adrian P. Quantitative and Qualitative Anamnestic Immune Responses to Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children 5 Years after Vaccination. *J Infect Dis* 2009;199:1168-76.
- ²⁴ Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118:865-73.
- ²⁵ The Center’s for Disease Control and Prevention Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) program (unpublished data, March, 2009) – provided by Matt Moore, MD.
- ²⁶ World Health Organization Cost-effectiveness Threshold Values. available from www.who.int/choice/en/. [Accessed 2009 Sept 12].
- ²⁷ Pneumococcal, Vaccine. National Network of Immunization Information, WHO , March 31, 2010. <http://www.immunizationinfo.org/vaccines/pneumococcal-disease>
- ²⁸ Pilishvili, T. et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201:32–41.

²⁹ Griffiths UK, Dieye Y, Fleming J, Hajjeh R, Edmond K. Costs of meningitis sequelae in children in dakar, Senegal. *Pediatr. Infect Dis J.* 2012 Nov;31(11)