

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	PFIZER LUXEMBOURG SARL Eesti filiaal
1.2 Taotleja postiaadress	Harju maakond, Tallinn, Kristiine linnaosa, A. H. Tammsaare tee 47, 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 6667500
1.4 Taotleja e-posti aadress	██████████
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Pneumokokivastane vaksineerimine konjugeeritud polüсахhariidvaksiiniga, üks doos</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on laialdaselt levinud bakter, mis põhjustab invasiivset pneumokokkinfektsiooni (nt septitseemia, meningiit) ja alumiste hingamisteede infektsioone nagu pneumoonia. Vaatamata olemasolevatele vaktsiinidele on pneumokokkhaigus jätkuvalt oluline haigestumuse, suremuse ja majanduslike kulude põhjustaja, eriti noorte laste, vanemate täiskasvanute (vanuses ≥ 50 aastat) ja kaasuvate haigusseisunditega isikute hulgas [1-3].

APEXXNAR (20-valentne polüsahhariidide konjugaatvaktsiin, PCV20) on täiskasvanutel kasutatav pneumokokkivastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin, mis pakub kaitset 20 erineva serotüübi poolt põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse ja pneumoonia vastu. Võrreldes praegu Eestis kasutusel oleva konjugeeritud PCV13 vaktsiiniga sisaldab APEXXNAR vaktsiin lisaks 7 täiendavat serotüüpi, pakkudes senisest laiemat haiguskaitsset.

November 2023 seisuga on Appexnari näidustuse laiendamine pediaatrilistele patsientidele Euroopa Ravimiametis (EMA) menetluses. USA FDA poolt on vastav näidustus juba antud. Käesolevasse taotlusesse on lisatud ka pediaatriline näidustus, ootuses, et see saab 2024. aasta jooksul EMA poolt heakskiidu.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Laste (alates 6. elunädalast) ja täiskasvanute aktiivne vaksineerimine <i>Streptococcus pneumoniae</i> põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	Vastavalt Immunoprofülaktika ekspertkomisjoni otsusele „Pneumokokk-nakkuse ja meningokokk-nakkuse riskirühmad”

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Haiguse üldiseloomustus

Pneumokokknakkuse tekitaja on Gram-positiivne bakter *Streptococcus pneumoniae*, mis olenevalt serotüübist võib põhjustada erineva raskusastmega infektsioone. Mitteinvasiivne infektsioon piirdub vaid limaskestaga (keskkõrva-, põskkoopa- või kopsupõletik), invasiivsetest nakkustest võib esineda baktereemia, meningiit, baktereemiaga kulgev kopsupõletik ja sepsis [2].

S. pneumoniae on **keskkonnatekkelise ehk kodutekkelise pneumoonia (community-acquired pneumonia, CAP)** enimlevinud bakteriaalne patogeen [3], [4]. CAP defineeritakse kui haigus, mis tekib väljaspool haiglakeskkonda. CAP infektsioonidest on ligikaudu 25% juhtudest raskema, invasiivse kuluga (*invasive pneumococcal disease, IPD*) ja sageli vajavad haiglaravi [1], [5], [6].

Haiguskoormus

CAP-i seostatakse arvestatava suremusriskiga. USAs läbiviidud kohordiuuring hospitaliseeritud CAP patsientidest (n=7449) leidis, et **hospitaliseeritud patsientide 1-kuu suremusmäär oli 6,5% ja 6-kuu suremusmäär oli 23,4%** [7]. Suremusmäär oli kõrgeim patsientide hulgas, kellel esimese haiglaravi nädala jooksul kliinilist ravivastust ei õnnestunud saada (tekkis vajadus ventilaatorravi või vasopressorite järele) või kelle seisund ei paranenud esimese nädala jooksul [8]. Mitmed uuringud on näidanud, et suremusrisk suureneb vanuse kasvades [9]–[12]. Samuti on näidatud, et kaasuvate haigustega patsientidel on ükskõik millises vanusegrupis kõrgem CAP-i suremusrisk [9].

CAP tekitab arvestatava koormuse patsiendile, tema perekonnale ja tervishoiusüsteemile:

- **CAP tõttu võivad ägeneda olemasolevad haigusseisundid** nagu astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) ja südamepuudulikkus [13]–[15]. Kanadas läbiviidud uuringu kohaselt olid CAP-i järgse korduva hospitaliseerimise sagedaseimad põhjused hingamisteede haigused (28%), vereringe haigused (16%) ja seedeelundkonna haigused (9%) [16].
- Hospitaliseerimine CAP tõttu **tõstab kardiovaskulaarsete tüsistuste riski** [17], [18]. Risk on kõrgeim esimese 30 päeva jooksul pärast pneumooniat ja väheneb läbi aja, kuid jääb siiski 1,5 korda kõrgemaks kui üldpopulatsioonil [18].
- **CAP järgselt püsib patsientidel kõrgem suremusrisk võrreldes üldpopulatsiooniga** [19]. Ramirez et al leidsid, et üldsuresusmäär 1 aasta pärast CAP haiglaravi on 30,6% [7]. Bruns et al leidsid, et vanemate patsientide hulgas (mediaanvanus 66 aastat) oli CAP-ist taastumise järgne 1- ja 5-aasta suremus vastavalt 17% ja 43% [20]. Vanuse ja soo järgi sobitatud kontrollrühmas olid 1- ja 5-aasta suremusmäärad oluliselt madalamad, vastavalt 4% ja 19% (suhteline riskikordaja 3,6; p<0,001) [20].
- CAP tõttu hospitaliseeritud patsiendid vajavad sageli pikka haiglaravi ja seetõttu **märkimisväärset haiglaressursside kasutamist**; patsientidel võib CAP tõttu olla vajalik korduv hospitaliseerimine samal aastal [7], [21]–[23].
- Haiguskoormus patsiendi vaatepunktist hõlmab sümptomeid nagu köha, rögaeritus ja valu rinnus, mis **võivad oluliselt mõjutada patsiendi igapäeva elu ja põhjustada vajadust hooldaja abi järele** [15]. Uuring ≥ 70 aastaste patsientide liikumisvõimekusest leidis, et pneumoonia tõttu hospitaliseerimine tõi kaasa 4 korda suurema tõenäosuse lühiajaliseks liikumispuude tekkeks (defineeritud kui suutmatus kõndida 400 meetrit) [24]. Pneumoonia haiglaravi on vanemate täiskasvanute puhul seotud funktsionaalsete ja kognitiivsete häirete ning depressiooni tekkega [25].

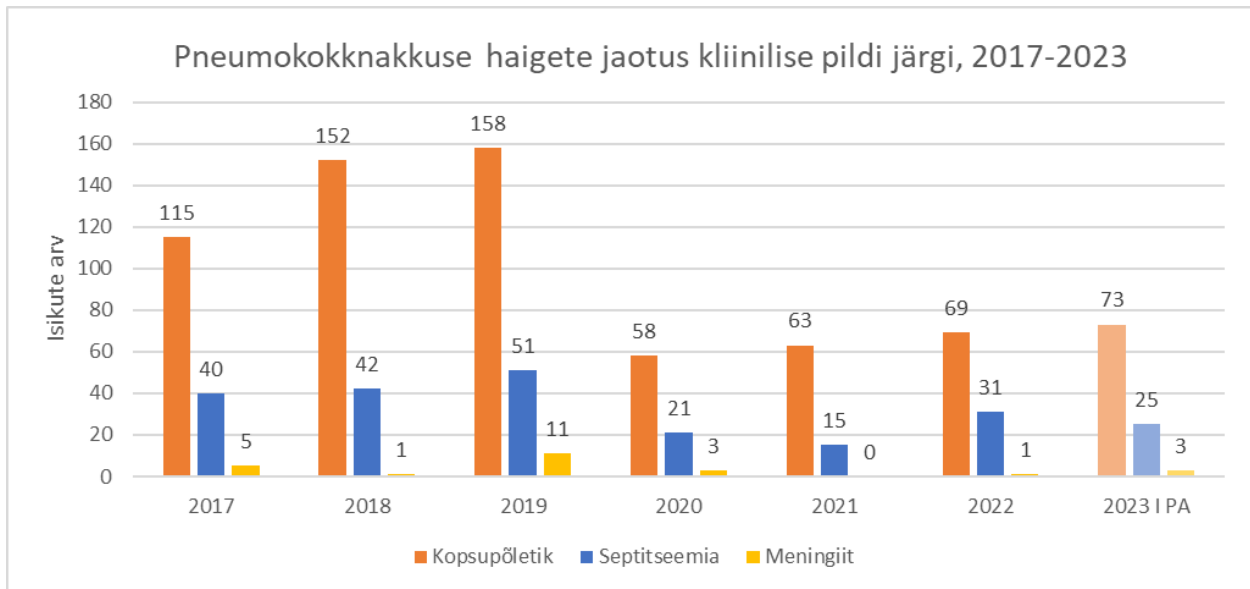
S. pneumoniae serotüübid

On teada üle 40 pneumokoki serogrupi, mis jagunevad omakorda üle 95 serotüübiks, mis erinevad levimuse, virulentsuse ja pneumokokohaiguse põhjustamise tõenäosuse poolest. Kuigi erinevatest konkreetsetest serotüüpidest tingitud haiguste esinemissagedus on aja jooksul muutunud, on konjugeeritud polüsahhariidvaksiini (PCV) järgsel ajastul (alates 2000. aastast) kümme kõige levinumat serotüüpi üldiselt moodustanud rohkem kui 60% invasiivsetest haigusjuhtudest [1], [26].

Weinberg et al ja van Hoek et al on uurinud serotüübi-spetsiifilist suremust [27], [28]. Mõlemad publikatsioonid kasutasid suremusriski hindamisel referentsina enimlevinud serotüüpi 14. Leiti, et oluliselt kõrgema suremusriskiga on serotüübid 3, 6A, 6B, 9N, 11A, 19F ja 31; oluliselt madalama suremusega olid serotüübid 1, 7F, 8 ja 12F.

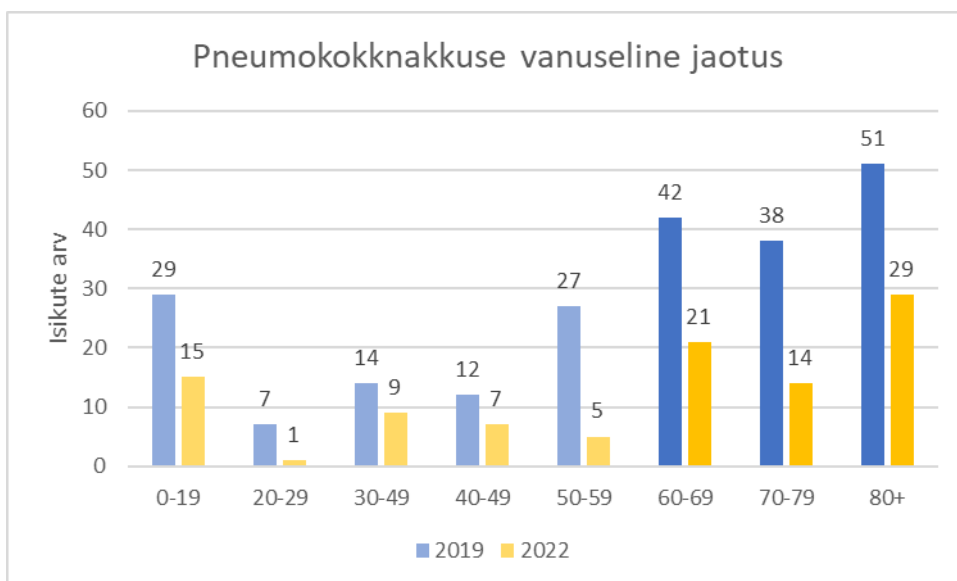
CAP levimus Eestis

Eestis on võimalik vaksineerida osade *S. pneumoniae* serotüüpide vastu. Olenemata sellest on igal aastal Eestis 100-200 patsienti, kes haigestuvad pneumokokkinfektsioonidesse (Joonis 1) [29]. Pneumokokkinfektsioonide arv vähenes 2020. aastal tingituna koroonaviiruse levikuga seatud piirangutest ja maskikandmise kohustusest, mis vähendas ka *S. pneumoniae* levikut. Küll on juba 2023. aasta esimese 6 kuuga tuvastatud 73 pneumokokknakkusega seotud kopsupõletiku juhtu, mis näitab, et antud infektsioonhaiguse levik on taas tõusmas a (2,6 korda rohkem haigusjuhtumeid võrreldes 2022. a esimese poolaastaga) ja võib aasta lõpuks jõuda pandeemia-eelsele tasemele [29].



Joonis 1. Registreeritud *S. pneumoniae* põhjustatud haigusjuhtude arvud aastatel 2017 – 2023 [29]. PA, poolaasta

Nii pandeemia-eelselt (2019. a) kui ka 2022. aastal esinesid enam kui 60% kõigist *S. pneumoniae* põhjustatud haigestumistest vanuserühmas ≥ 60 aastat ning ca 33% juhtudest esinesid vanuserühmas ≥ 75 aastat (Joonis 2). See näitab, et pneumokokk-infektsioonid levivad Eestis laialdaselt riskigruppis, kus patsientidel on kõrgem suremuse ja tüsistuste risk.



Joonis 2. Registreeritud *S. pneumoniae* põhjustatud haigusjuhud vanusegruppide kaupa 2019. ja 2022. aastal [29].

Pneumokokki vaktsiinid

Kõige tõhusam kaitse pneumokokkhaiguse vastu on haiguse ennetamine vaktsineerimissoovituste järgimisega. Cochrane'i ülevaates, milles hinnati pneumokokk-vaktsineerimise eeliseid, jõuti järeldusele, et vaktsineerimine annab märkimisväärse kaitse CAP-i vastu ja vähendab KOK-i ägenemiste arvu [30], [31].

Pneumokokk-vaktsiinide arendamisel on olnud eesmärgiks katta enimlevinud serotüüpe, et pakkuda võimalikult laia kaitset. Üle 30 aasta tagasi võeti kasutusele **polüsahhariid-vaktsiinid (PPSV)**, nendest PPSV23 on kasutusel tänaseni ja see sisaldab 23 serotüüpi.

Uuemad **konjugeeritud vaktsiinid (PCV) omavad eelist PPSV-vaktsiinide ees, kuna nad on efektiivsed immuunmälu tekitamises läbi T-rakkude**; T-rakkudest sõltuv immuunvastus toob kaasa nii parema antikeha vastuse kui ka B-mälurakkude tekke, mis võimaldab uue kokkupuute korral bakteriga anamnestic (võimendunud) reaktsiooni [32].

PCV vaktsiinid on arenenud läbi aja, esimene PCV vaktsiin sisaldas 7 serotüüpi, hiljem lisandusid 10, 13 ja 15 serotüübiga vaktsiinid. Appexnar (PCV20) on uusim ja laialdaseima kaitsega PCV vaktsiin, mis sisaldab kõiki PCV13 serotüüpe pluss täiendavad 7 serotüüpi (Joonis 3).

Serotype	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20
PCV13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■											
PCV15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■									
PCV20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
PPV23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Joonis 3. Serotüübid konjugeeritud vaktsiinides PCV13 (Prevenar 13[®]), PCV15 (Vaxneuvance[®]) ja PCV20 (Apexnar[®]) ja polüsahhariidvaktsiinis PPSV23 (Pneumo 23[®]) [32]–[34].

Eestis on riskirühma kuuluvatele täiskasvanud patsientidele Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadavad PCV13, PCV15 ja PPSV23 vaktsiinid (Joonis 4) [35]. Täiskasvanud patsiendid saavad 1 doosi PCV13 või PCV15 vaktsiini, ≥ 8 nädala pärast tehakse PPSV23 vaktsineerimine ning 5 aasta möödudes tehakse PPSV23 korduv vaktsineerimine [35]. Lastel tehakse sõltuvalt vanusest 1-4 doosi PCV10, PCV13 või PCV15 vaktsiiniga, üle 2-aastastel lisaks PPSV23 vaktsineerimine ning 5 aasta möödudes tehakse kõrge riski püsimise korral PPSV23 korduv vaktsineerimine [35].

Vanus vaktsineerimise alustamisel	Soovitatav vaktsineerimisskeem
6 nädalat - 6 kuud	3 doosi PCV13 või PCV10 või PCV15 (vaktsineeritakse vähemalt 4-nädalase intervalliga) 4s doos 11-15 kuu vanuses
7-11 kuud	2 doosi PCV13 või PCV10 või PCV15 (vaktsineeritakse vähemalt 4-nädalase intervalliga). 3. doos 12-15 kuu vanuses
12-23 kuud	2 doosi PCV13 või PCV10 või PCV15 (vaktsineeritakse vähemalt 8-nädalase intervalliga).
24 kuud – 5 aastat	2 doosi PCV13 või PCV10 või PCV15 (vaktsineeritakse vähemalt 8-nädalase intervalliga) ja 1 doos PPSV23 (vähemalt 8 nädalase intervalliga) ja 1 doos PPSV23* (5 a möödudes).
6 – 64 aastat	1 doos PCV13 või PCV15 ja 1 doos PPSV23 (vähemalt 8-nädalase intervalliga) ja 1 doos PPSV23* (5 a möödudes).
65 ja vanemad	1 doos PCV13 või PCV15 ja 1 doos PPSV23 (vähemalt 8-nädalase intervalliga) ja 1 doos PPSV23* (5 a möödudes).

*Ainult kõrgeima riskiga patsiendid, kui kõrge risk invasiivseks infektsiooniks püsib.

Joonis 4. Pneumokokkvaktsiinide PCV13 (Prevenar13), PCV10 (Synflorix) ja PCV15 (Vaxneuvance) kasutamine riskirühmadel [35].

Katmata vajadused

Kuigi PPSV23 vaktsiin on turul olnud üle 30 aasta, on tõendid selle efektiivsusest vastuolulised ning tuvastatud on tõsiseid puudusi:

- Ulatuslik metaanalüüs (21 uuringut, 826 109 täiskasvanud patsienti) leidis, et uuringute tulemused varieerusid oluliselt ning autorid järeldasid, et **PPSV23 ei ole efektiivne mittebaktereemilise pneumokokk-pneumoonia (NBPP) ennetamisel**, kuid vähendab invasiivse pneumokoki (IPD) esinemissagedust [36]. Teisalt konjugeeritud PCV vaktsiinide puhul on tõestatud efektiivsus nii NBPP kui IPD ennetamisel [37].
- Hiljutised uuringud Suurbritannias ja Lõuna-Koreas on leidnud, et **PPSV23 ei saavuta NBPP ega IPD vastast kaitset <2 aastastel lastel ja ≥75-aastastel täiskasvanutel** [38]–[40]. Eestis on ca 33% nakatunutest vanuses ≥75-aastat [29]. Kuigi need patsiendid saavad 13 serotüübi vastu kaitse läbi konjugeeritud PCV13 vaktsiini, jäävad nad kaitsest ilma seitsme Eestis leviva serotüübi puhul, mis sisalduvad ainult PPSV23 vaktsiinis (vt Joonis 5 allpool).
- PPSV23 vaktsiini täiendavaks puuduseks on selle **piiratud kestvusega kaitse** [41]–[43], mistõttu soovivad mitmed rahvusvahelised ravijuhised kui ka Eesti juhised revaktsineerimist 5 aastat pärast esmast vaktsiini [41], [44]–[46]. Mõned jälgimisuuringud on leidnud, et **PPSV23 efektiivsuse langus algab juba enne viit aastat** [47], [48].

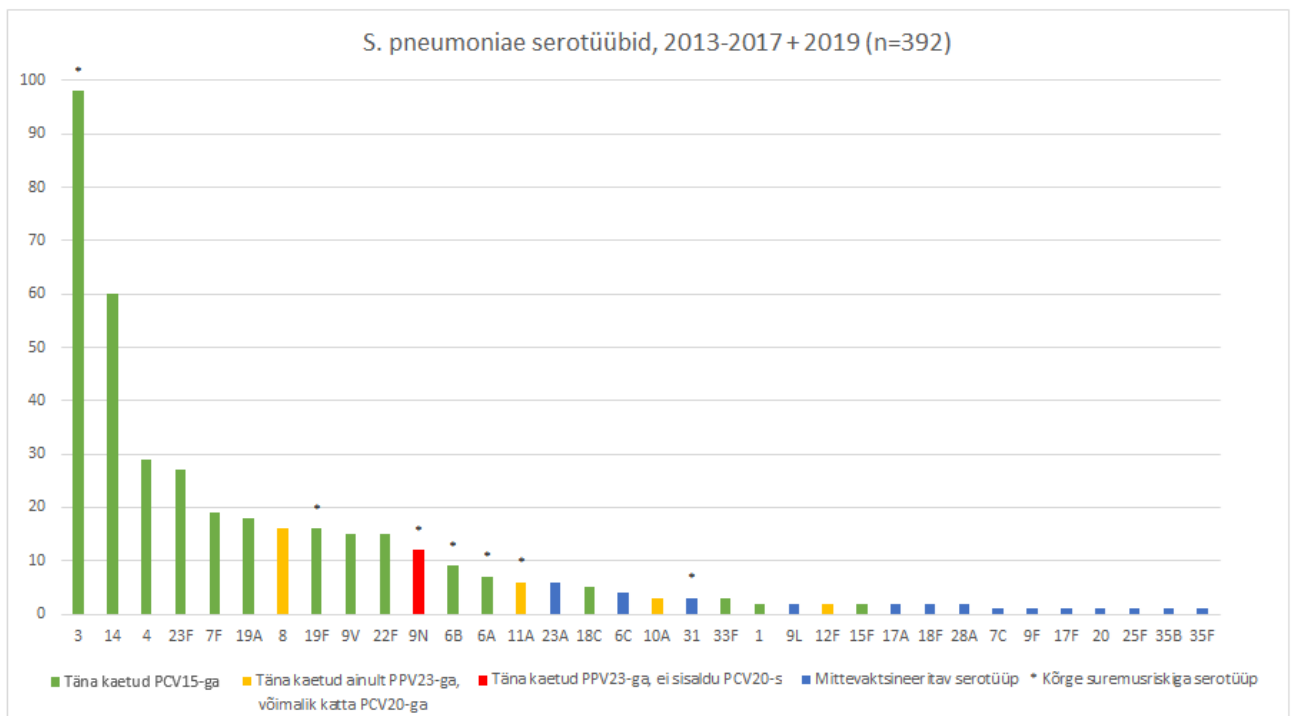
PCV20 vaktsiin (APEXXNAR)

Terviseamet on avaldanud pneumokoki esinemisandmed serotüübi-tasemel aastate 2013-2017 ja

2019 kohta, mis hõlmavad kokku 392 haigusjuhtu (Joonis 5). PCV20 vaktsiini kattuvus (proportsionaalselt esinemissagedusega) Eestis levivate serotüüpidega on 88,3%. PCV13 puhul on kattuvus 76,8%, PCV15 puhul 81,9% ja PPSV23 puhul 91,1%.

Seega on PCV20 abil võimalik asendada PCV13/PCV15 + PPSV23 skeem lihtsama, ühekordse vaktsiiniga, säilitades sarnasel tasemel kaitse pneumokokist põhjustatud NBPP, CAP ja IPD vastu.

PCV20 pakub kõrge tõendustasemega kaitse 20 pneumokoki serotüüpi vastu, sealhulgas 4 Eestis levivat serotüüpi, mille vastu hetkel kaitstakse ainult mitte-konjugeeritud PPSV23 vaktsiiniga (joonisel märgitud kollasega). Nende hulgas on ka kõrge suremusriskiga serotüüp 11A. Ainus erand, millele mõjub PPSV23, kuid mitte PCV20 või PCV13/PCV15, on serotüüp 9N. Tegemist on suhteliselt harvaesineva, kuid kõrge suremusriskiga serotüübiga. Eelnevalt kirjeldatud perioodil (2013-2017 + 2019) tuvastati Eestis seda serotüüpi 12 korda (3,1% kõikidest juhtudest).



Joonis 5. S. pneumoniae tuvastatud serotüübid Eestis aastatel 2013-2017 ja 2019 [29], [49].

Märkus: 2018. aasta kohta ei ole Terviseamet serotüübi-spetsiifilist jaotust avaldanud. Hilisematel aastatel on uuritud esinemist ainult serogrupi tasemel. Tärniga tähistatud tulbad on serotüübid, mida seostatakse kõrge suremusriskiga [27], [28].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

APEXXNAR'i (PCV20) ohutust ja immunogeensust täiskasvanutel on uuritud kolmes III faasi randomiseeritud uuringus:

1. **B7471007:** Vaktsineerimata ≥ 18 -vanuste seas tehtud topelt-pime uuring versus PCV13+PPSV23 [50]
2. **B7471006:** ≥ 65 -vanuste ja erineva vaktsineerimistaustaga (PCV13, PPSV23 või PCV13+PPSV23) patsientide seas tehtud avatud sildiga võrdlusuuring versus PCV13 ja PPSV23 [51]
3. **B7471008:** Vaktsineerimata 18-49 vanuste seas tehtud topelt-pime uuring versus PCV13+PPSV23 [52]

PCV20 ohutust ja immunogeensust imikutel on uuritud ühes II faasi randomiseeritud uuringus:

4. **NCT03512288:** Vaktsineerimata imikute (alates 2. elukuust) seas tehtud topelt-pime uuring versus PCV13 [53]

Lisaks on pediaatrilises populatsioonis teostatud kolm faas 3 uuringut [54]–[56], mille esmaseid tulemusi presenteeriti 2023. aasta mai kuus ESPID (*European Society for Paediatric Infectious Diseases ESPID*) konverentsil. Nende kolme uuringu tulemused on lühidalt kokkuvõetud 4.2 sektsiooni lõpus.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

UURINGUD TÄSIKASVANUTE POPULATSIOONIS

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuring B7471007 [50] oli randomiseeritud, topelt-pime, aktiiv-kontrollitud, multitsentriline kolmanda faasi uuring, mis viidi läbi USA-s ja Rootsis.

Uuringupopulatsioon koosnes ≥ 18 -aastastest kolmes kohordis, mis põhinesid uuringusse võtmise vanusel (≥ 60 , 50–59 ja 18–49 aastat). Osalejad pidid olema üldiselt terved või stabiilse kaasuva haigusega. Peamised välistamiskriteeriumid hõlmasid eelnevat vaktsineerimist mis tahes pneumokoki vaktsiiniga, tõsist ebastabiilset kroonilist haigust või immuunsüsteemi kahjustavat seisundit ja immunosupressiivset ravi.

Tabel 1. Uuringugruppide kirjeldus.

	Kohort 1 (≥ 60 vanused) n = 3009		Kohort 2 (50-59 vanused) n = 445		Kohort 3 (18-49 vanused) n = 448	
	PCV20/ NaCl	PCV13/ PPSV23	PCV20	PCV13	PCV20	PCV13
	n (%)					
Randomiseeritud	1514 (100)	1495 (100)	334 (100)	111 (100)	336 (100)	112 (100)
Vaktsineeritud	1507 (99,5)	1490 (99,7)	334 (100)	111 (100)	335 (99,7)	112 (100)
Uuringu lõpetasid	1418 (93,7)	1417 (94,8)	323 (96,7)	109 (98,2)	319 (94,9)	104 (92,9)
	Demograafia					
Vanus, aastates, keskmise (SD)	64,6 (4,8)	64,6 (4,8)	54,9 (2,8)	55,0 (3,1)	34,0 (8,8)	33,9 (8,0)
Sugu, mees,	610	611	139	42	121	35

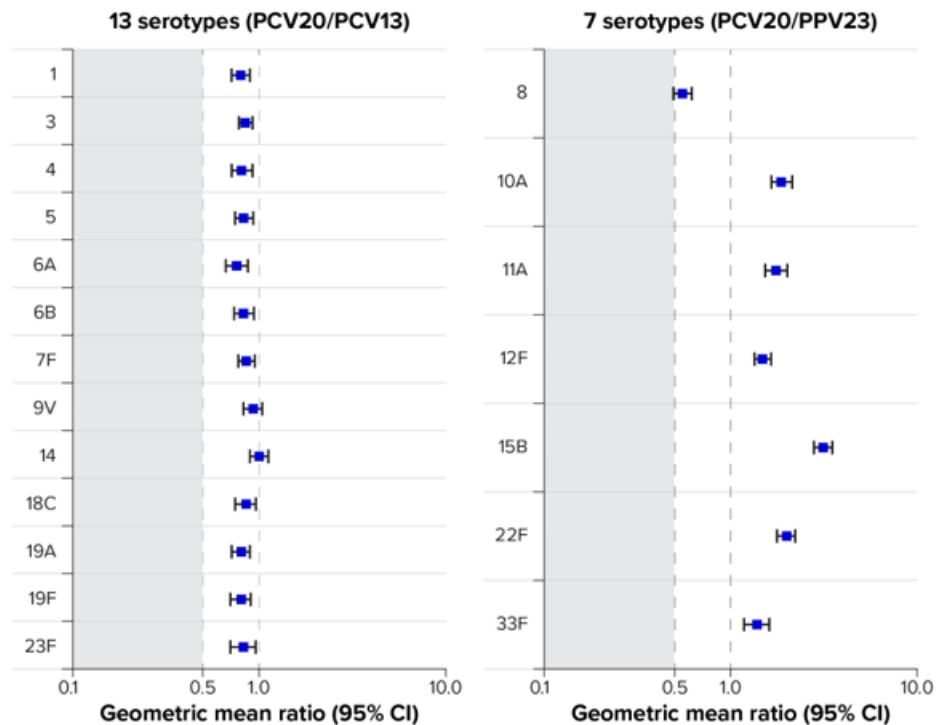
	<table border="1"> <tr> <td>n (%)</td> <td>(40,5)</td> <td>(41,0)</td> <td>(41,6)</td> <td>(37,8)</td> <td>(36,1)</td> <td>(31,3)</td> </tr> <tr> <td>Rass, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Valge-nahalised</td> <td>1295 (85,9)</td> <td>1237 (83,0)</td> <td>278 (83,2)</td> <td>90 (81,1)</td> <td>274 (81,8)</td> <td>101 (90,2)</td> </tr> <tr> <td>Musta-nahalised</td> <td>177 (11,7)</td> <td>212 (14,2)</td> <td>35 (10,5)</td> <td>15 (13,5)</td> <td>34 (10,1)</td> <td>7 (6,3)</td> </tr> </table>	n (%)	(40,5)	(41,0)	(41,6)	(37,8)	(36,1)	(31,3)	Rass, n (%)							Valge-nahalised	1295 (85,9)	1237 (83,0)	278 (83,2)	90 (81,1)	274 (81,8)	101 (90,2)	Musta-nahalised	177 (11,7)	212 (14,2)	35 (10,5)	15 (13,5)	34 (10,1)	7 (6,3)
n (%)	(40,5)	(41,0)	(41,6)	(37,8)	(36,1)	(31,3)																							
Rass, n (%)																													
Valge-nahalised	1295 (85,9)	1237 (83,0)	278 (83,2)	90 (81,1)	274 (81,8)	101 (90,2)																							
Musta-nahalised	177 (11,7)	212 (14,2)	35 (10,5)	15 (13,5)	34 (10,1)	7 (6,3)																							
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Uuritav ravi oli PCV20 vaktsiin. Kõik kolm vanuserühma said ühe 0,5 doosi vaktsiini. ≥60-aastane grupp sai 1 kuu hiljem 0,5 ml füsioloogilist lahust, imiteerimaks PPSV23 vaktsiini.</p> <p>Joonis 6. Uuringu ülesehitus.</p>																												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Võrdlusravi oli PCV13 (13-valentne pneumokoki konjugeeritud vaktsiin) (Joonis 6). Kõik kolm vanuserühma said ühe 0,5 doosi PCV13 vaktsiini. ≥60-aastane grupp sai 1 kuu hiljem PPSV23 vaktsiini (23-valentne pneumokoki polüsahhariidi vaktsiin).</p>																												
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuringu pikkus oli 1 aasta: detsembrist 2018 kuni detsembrini 2019.																												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogeensus: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittehalvemus PCV13 serotüüpide suhtes ja täiendava seitsme PPSV23-s sisalduva serotüübi suhtes põhinedes serotüübi-spetsiifilisele opsonofagotsüütilise aktiivsuse (OPA) tiitrile üks kuu pärast vaktsineerimist ≥60-aastaste patsientide hulgas. • Ohutus: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paiksed reaktsioonid (10 päeva pärast vaktsineerimist) ○ Süsteemsed reaktsioonid (7 päeva pärast vaktsineerimist) ○ Kõrvaltoimed (1 kuu pärast vaktsineerimist) ○ Tõsised kõrvaltoimed (6 kuud pärast vaktsineerimist) 																												

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

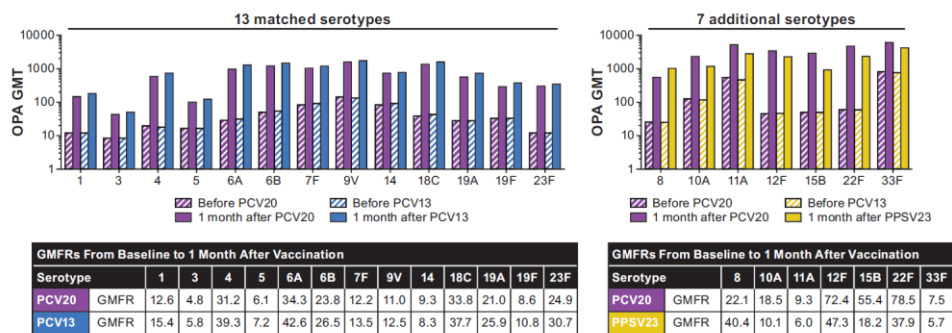
Immunogeensus

APEXXNARi vaktsiiniga saavutati mittehalvemus kõigi kolmeteistkümne PCV13 serotüüpi suhtes. Nii PCV20 kui PCV13 rühmas oli OPA tiitrite arv oluliselt tõusnud 1 kuu pärast vaktsineerimist (Joonis 7).

Täiendava seitsme PPSV23 serotüübi hulgest saavutati mittehalvemust kuue serotüübiga. Nende 6 serotüübiga esines PCV20-ga tugevam vastus kui PPSV23-ga (Joonis 7). Ainult serotüübiga 8 ei saavutatud OPA tiitri mittehalvemuskriteeriumi ($p = 0,55$; 95% CI 0,49-0,62) PCV20 ja PPSV23 vahel. Küll aga on näha, et PCV20 vaktsiin saavutas serotüüp 8 puhul sarnases suurusjärgus vastuse kui ülejäänud 19 serotüübi puhul (Joonis 8).



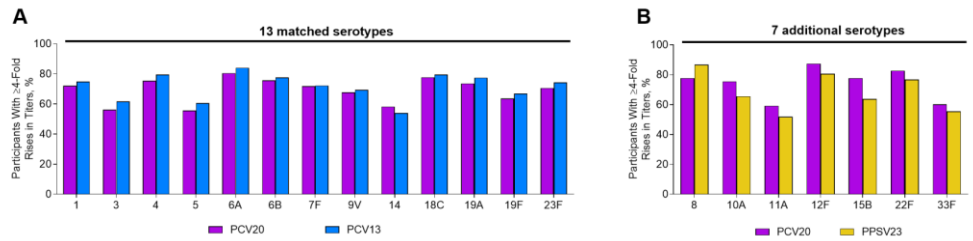
Joonis 7. Immunogeensusanalüüs ≥ 60 -aastastel. OPA tiitrite geomeetrilise keskmise suhe erinevatel serotüüpidel 1 kuu pärast vaktsineerimist.



Joonis 8. OPA geomeetriline keskmine tiiter (GMT) ja geomeetrilise keskmise kordne tõus (GMFR) ≥ 60 -aastastel patsientidel.

PCV13 serotüüpide puhul oli ≥ 4 -kordse OPA tiitri tõusu saavutanud patsientide osakaal PCV20 ja PCV13 vahel sarnane (Joonis 9). Täiendava 7 serotüübi puhul saavutati PCV20 rühmas rohkematel patsientidel ≥ 4 -kordse

OPA tiitri tõusu kui PPSV23-ga; erandiks oli serotüüp 8, kus ≥ 4 -kordse OPA tiitri tõusu 1 kuu pärast vaktsineerimist PCV20-ga saavutasid 77,8% serotüüp 8 patsientidest ja PPSV23 rühmas $>80\%$ patsientidest.

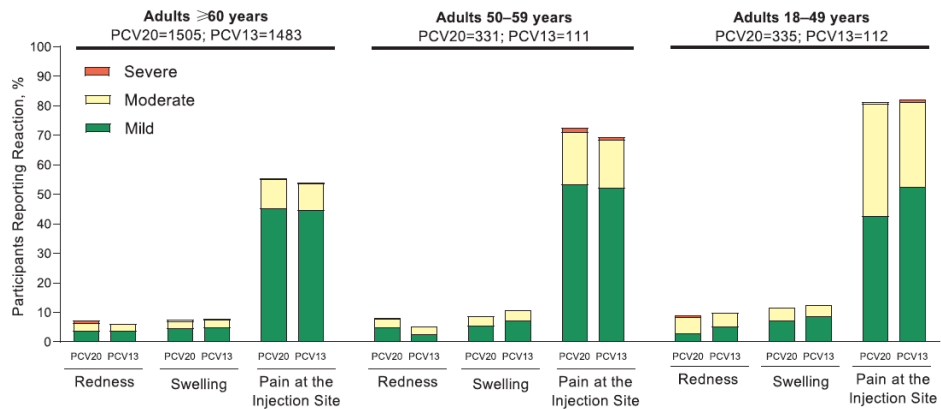


Joonis 9. ≥ 4 -kordse OPA tiitri tõusuga patsientide osakaal; ≥ 60 -aastase patsiendid

Ohutus

Paiksed reaktsioonid

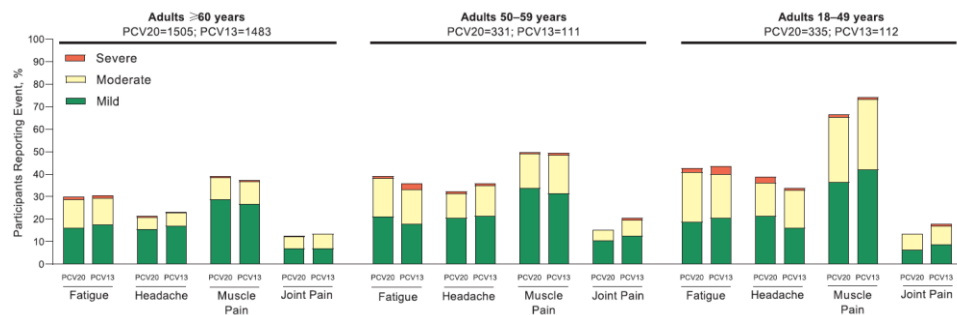
PCV20 ja PCV13 vaktsiinil olid sarnased kerge kuni mõõduka intensiivsusega paiksed reaktsioonid. Kõige sagedamini täheldati süstekoha valu (Joonis 10).



Joonis 10. Paiksed reaktsioonid erinevates vanusegruppides.

Süsteemsed reaktsioonid

PCV20 ja PCV13 vaktsiinil olid sarnase tõsiduse ja sagedusega süsteemsed reaktsioonid (Joonis 11). Palavikku raporteeriti 0,9-1,5% PCV20 vaktsineeritud patsientidest ja 0,8-1,8% PCV13 vaktsineeritud patsientidest.



Joonis 11. Süsteemsed reaktsioonid erinevates vanusegruppides.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid täheldati 9,8-15,2% PCV20 vaktsineeritud patsientidest ja 8,1-

	<p>11,6% PCV13 vaksineeritud patsientidest. Küll seostati vaktsiiniga vaid <1,5% kõrvaltoimetest.</p> <p><u>Tõsised kõrvaltoimed</u> Tõsiseid kõrvaltoimeid täheldati 0,3-2,4% PCV20 vaksineeritud patsientidest ja 0,9-1,9% PCV13 vaksineeritud patsientidest. Mitte ühtegi tõsist kõrvaltoimet ei seostatud vaktsiiniga.</p> <p>Kokku jätsid uuringu pooleli 11 PCV20 saanud patsienti (5 seostati vaktsiiniga) ja 8 PCV13/PPSV23 saanud patsienti (4 seostati vaktsiiniga).</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>OPA tiitrite võrdlus 50-59-aastaste ja 18-49-aastaste seas võrreldes 60-64 aastaste patsientidega.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Teise tulemusnäitaja eesmärk saavutati: 1 kuu pärast vaksineerimist oli PCV20 OPA ravivastus nooremates uuringugruppides mittehalvem kõigi 20 serotüübi puhul (Joonis 12). Enamike serotüüpide puhul oli nooremate patsientide OPA tiitrid kõrgemad, eriti 18-49 vanuserühmas võrreldes ≥ 60-aastastega.</p> <div data-bbox="491 987 1469 1556" data-label="Figure"> </div> <p>Joonis 12. Immunogeensuse analüüs 50-59-aastaste ja 18-49-aastaste patsientide seas võrreldes 60-64-aastastega. OPA tiitrite geomeetrilise keskmise suhe erinevatel serotüüpidel 1 kuu pärast PCV20-ga vaksineerimist.</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Uuring B7471006 [51] oli randomiseeritud, avatud sildiga, aktiiv-kontrollitud, mitmekeskuseline 3. faasi uuring, mis viidi läbi USA-s ja Rootsis.</p> <p>Uuringusse kaasati kokku 875 patsienti vanuses ≥ 65-aastat. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel on tõsine krooniline haigus, immunkompromiteeritud või tuvastatud eelnev <i>S. pneumoniae</i> infektsioon.</p> <p>Uuringus oli 3 gruppi (Tabel 2):</p>

- **Eelnev PPSV23:** 1-5 aastat tagasi ainult PPSV23-ga vaksineeritud patsiendid.
- **Eelnev PCV13:** ≥ 6 -aastat tagasi ainult PCV13-ga vaksineeritud patsiendid.
- **Eelnev PCV13 ja PPSV23:** Eelnevalt PCV13-ga vaksineeritud patsiendid, kes said kordusdoosi vaktsiiniga PPSV23 ≥ 1 aasta tagasi.

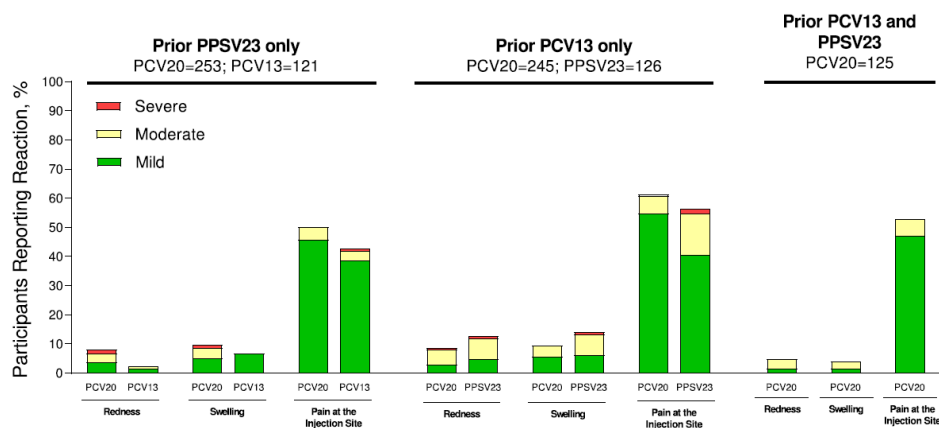
Patsiendid randomiseeriti võrdlusrühmadesse vastavalt vaksineerimise taustale:

- **Eelnev PPSV23:** randomiseeriti saama kas PCV20 või PCV13
- **Eelnev PCV13:** randomiseeriti saama kas PCV20 või PPSV23
- **Eelnev PCV13 ja PPSV23:** kõik said PCV20.

Tabel 2. Uuringugruppide kirjeldus.

	Eelnev PPSV23 n = 375		Eelnev PCV13 n = 375		Eelnev PCV13 ja PPSV23 n = 125	Kokku N = 875
	PCV20	PCV13	PCV20	PPSV23	PCV20	
Arv, n	253	122	248	127	125	875
Olek, n						
Alustas	253	122	248	127	125	NR
Lõpetas	250	119	245	126	125	NR
Demograafia						
Vanus, aasta, keskmine (SD)	69,6 (3,88)	70,2 (4,09)	70,7 (5,71)	70,6 (5,73)	70,8 (4,26)	70,3 (4,84)
Sugu, n (%)						
Naine	140 (55,3)	64 (52,5)	138 (56,1)	68 (53,5)	65 (52,0)	477 (54,5)
Mees	113 (44,7)	58 (47,5)	108 (43,9)	59 (46,5)	60 (48,0)	398 (45,5)
Rass, n (%)						
Valgenahaline	236 (93,3)	110 (90,2)	226 (91,9)	118 (92,9)	117 (93,6)	809 (92,5)
Mustanahaline	15 (5,9)	8 (6,6)	14 (5,7)	6 (4,7)	4 (3,2)	47 (5,4)
Asiaat	1 (0,4)	2 (1,6)	0	2 (1,6)	0	5 (0,6)
Ameerika indiaanlane või Alaska kohalik	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0	2 (0,2)
Vaikse ookeani saarerahvad	0	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,8)	0	3 (0,3)
Rohkem kui 1 rass	0	0	1 (0,4)	0	3 (2,4)	4 (0,5)
Teadmata	0	1 (0,8)	3 (1,2)	0	1 (0,8)	5 (0,6)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Uuringu aluseks on PCV20 vaktsiini mõju 1 kuu pärast vaktsineerimist eelnevalt pneumokoki vaktsiiniga vaktsineeritud ≥ 65 -aastastel patsientidel.																																																																																																																																																																		
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Uuringu võrdluseks on kas PCV13 ja PPSV23 vaktsiinid. PCV13 manustati patsientidele, kes olid eelnevalt saanud PPSV23 vaktsiini. PPSV23 manustati patsientidele, kes olid eelnevalt saanud PCV13 vaktsiini.																																																																																																																																																																		
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring kestis ühe aasta, veebruarist 2019 kuni veebruarini 2020.																																																																																																																																																																		
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogeensus: Serotüübispetsiifiline opsonofagotsüütilise aktiivsuse (OPA) tiiter 1 kuu pärast vaktsineerimist • Ohutus: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paiksed reaktsioonid (kuni 10 päeva pärast vaktsineerimist) ○ Süsteemsed reaktsioonid (kuni 7 päeva pärast vaktsineerimist) ○ Kõrvaltoimed (kuni 1 kuu pärast vaktsineerimist) ○ Tõsised kõrvaltoimed (kuni 6 kuud pärast vaktsineerimist) 																																																																																																																																																																		
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Immunogeensus</p> <p>Immuunvastus oli 1 kuu pärast vaktsineerimist suurim PCV20-ga vaktsineerides kõigi 20 serotüübi puhul, olenemata millist eelnevat vaktsiini patsient olid saanud (Joonis 13).</p> <p>Üks kuu pärast vaktsineerimist olid OPA tiitrid kõrgeimad eelnevalt PCV13 vaktsiini saanud patsientidel ja madalaimad eelnevalt PPSV23 vaktsiini saanud patsientidel (Joonis 13A).</p> <div data-bbox="491 1176 1444 1668"> <p>A</p> <p>B</p> <table border="1" data-bbox="523 1462 1054 1668"> <caption>GMFRs From Baseline to 1 Month After PCV20</caption> <thead> <tr> <th>Serotype</th> <th></th> <th>1</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6A</th> <th>6B</th> <th>7F</th> <th>9V</th> <th>14</th> <th>18C</th> <th>19A</th> <th>19F</th> <th>23F</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Prior PPSV23 only</td> <td>GMFR</td> <td>2.2</td> <td>2.4</td> <td>4.9</td> <td>2.3</td> <td>12.6</td> <td>6.6</td> <td>2.3</td> <td>2.4</td> <td>1.8</td> <td>3.2</td> <td>2.9</td> <td>2.6</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>1.9, 2.5</td> <td>2.1, 2.8</td> <td>3.9, 6.1</td> <td>2.0, 2.6</td> <td>9.5, 16.7</td> <td>5.2, 8.4</td> <td>1.9, 2.7</td> <td>2.1, 2.9</td> <td>1.5, 2.1</td> <td>2.5, 3.9</td> <td>2.4, 3.4</td> <td>2.2, 3.1</td> <td>5.1, 8.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Prior PCV13 only</td> <td>GMFR</td> <td>3.4</td> <td>3.5</td> <td>5.0</td> <td>2.3</td> <td>8.3</td> <td>6.7</td> <td>2.6</td> <td>3.1</td> <td>2.3</td> <td>3.9</td> <td>2.9</td> <td>2.7</td> <td>9.3</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>2.9, 4.1</td> <td>3.1, 4.1</td> <td>4.1, 6.2</td> <td>2.0, 2.6</td> <td>6.6, 10.4</td> <td>5.4, 8.3</td> <td>2.2, 3.0</td> <td>2.6, 3.6</td> <td>1.9, 2.8</td> <td>3.2, 4.8</td> <td>2.4, 3.4</td> <td>2.3, 3.2</td> <td>7.4, 11.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Prior PCV13 and PPSV23</td> <td>GMFR</td> <td>2.0</td> <td>1.9</td> <td>2.4</td> <td>1.8</td> <td>6.5</td> <td>4.0</td> <td>1.6</td> <td>2.1</td> <td>1.7</td> <td>2.2</td> <td>1.9</td> <td>1.9</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>1.7, 2.4</td> <td>1.6, 2.3</td> <td>1.9, 3.1</td> <td>1.5, 2.0</td> <td>4.7, 9.1</td> <td>3.0, 5.2</td> <td>1.4, 2.0</td> <td>1.7, 2.6</td> <td>1.4, 2.1</td> <td>1.8, 2.7</td> <td>1.6, 2.2</td> <td>1.5, 2.3</td> <td>3.4, 6.0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1090 1462 1444 1668"> <caption>GMFRs From Baseline to 1 Month After PCV20</caption> <thead> <tr> <th>Serotype</th> <th></th> <th>8</th> <th>10A</th> <th>11A</th> <th>12F</th> <th>15B</th> <th>22F</th> <th>33F</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Prior PPSV23 only</td> <td>GMFR</td> <td>3.6</td> <td>4.5</td> <td>2.5</td> <td>7.2</td> <td>4.3</td> <td>11.1</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>2.9, 4.4</td> <td>3.5, 5.7</td> <td>2.0, 3.2</td> <td>5.5, 9.5</td> <td>3.3, 5.7</td> <td>8.0, 15.3</td> <td>1.5, 2.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Prior PCV13 only</td> <td>GMFR</td> <td>22.5</td> <td>14.4</td> <td>6.7</td> <td>31.7</td> <td>18.9</td> <td>66.9</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>17.2, 29.4</td> <td>10.9, 19.0</td> <td>5.0, 9.0</td> <td>23.1, 43.4</td> <td>13.0, 27.4</td> <td>46.5, 96.4</td> <td>4.2, 6.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Prior PCV13 and PPSV23</td> <td>GMFR</td> <td>2.1</td> <td>4.4</td> <td>3.1</td> <td>3.8</td> <td>4.8</td> <td>9.8</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>1.6, 2.8</td> <td>3.3, 6.0</td> <td>2.2, 4.4</td> <td>2.7, 5.5</td> <td>3.1, 7.5</td> <td>6.2, 13.6</td> <td>1.4, 2.2</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Joonis 13. Serotüübispetsiifiline OPA geomeetriline keskmine tiiter (GMT) (A) ja geomeetrilise keskmise kordne tõus (GMFR) (B) patsientidel 1 kuu pärast vaktsineerimist.</p> <p>Ohutus</p> <p><u>Paiksed reaktsioonid</u></p> <p>Paiksed reaktsioonide esinemissagedus ja raskusaste oli kõikide gruppide vahel sarnane, olenemata eelnevatest vaktsiinidest. Enamik paikseid reaktsioone olid kerge või keskmise tõsidusega. Kõige sagedamini raporteeriti valu süstekohas (Joonis 14).</p>	Serotype		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	Prior PPSV23 only	GMFR	2.2	2.4	4.9	2.3	12.6	6.6	2.3	2.4	1.8	3.2	2.9	2.6	6.6	95% CI	1.9, 2.5	2.1, 2.8	3.9, 6.1	2.0, 2.6	9.5, 16.7	5.2, 8.4	1.9, 2.7	2.1, 2.9	1.5, 2.1	2.5, 3.9	2.4, 3.4	2.2, 3.1	5.1, 8.5	Prior PCV13 only	GMFR	3.4	3.5	5.0	2.3	8.3	6.7	2.6	3.1	2.3	3.9	2.9	2.7	9.3	95% CI	2.9, 4.1	3.1, 4.1	4.1, 6.2	2.0, 2.6	6.6, 10.4	5.4, 8.3	2.2, 3.0	2.6, 3.6	1.9, 2.8	3.2, 4.8	2.4, 3.4	2.3, 3.2	7.4, 11.8	Prior PCV13 and PPSV23	GMFR	2.0	1.9	2.4	1.8	6.5	4.0	1.6	2.1	1.7	2.2	1.9	1.9	4.5	95% CI	1.7, 2.4	1.6, 2.3	1.9, 3.1	1.5, 2.0	4.7, 9.1	3.0, 5.2	1.4, 2.0	1.7, 2.6	1.4, 2.1	1.8, 2.7	1.6, 2.2	1.5, 2.3	3.4, 6.0	Serotype		8	10A	11A	12F	15B	22F	33F	Prior PPSV23 only	GMFR	3.6	4.5	2.5	7.2	4.3	11.1	1.8	95% CI	2.9, 4.4	3.5, 5.7	2.0, 3.2	5.5, 9.5	3.3, 5.7	8.0, 15.3	1.5, 2.2	Prior PCV13 only	GMFR	22.5	14.4	6.7	31.7	18.9	66.9	5.4	95% CI	17.2, 29.4	10.9, 19.0	5.0, 9.0	23.1, 43.4	13.0, 27.4	46.5, 96.4	4.2, 6.8	Prior PCV13 and PPSV23	GMFR	2.1	4.4	3.1	3.8	4.8	9.8	1.8	95% CI	1.6, 2.8	3.3, 6.0	2.2, 4.4	2.7, 5.5	3.1, 7.5	6.2, 13.6	1.4, 2.2
Serotype		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F																																																																																																																																																					
Prior PPSV23 only	GMFR	2.2	2.4	4.9	2.3	12.6	6.6	2.3	2.4	1.8	3.2	2.9	2.6	6.6																																																																																																																																																					
	95% CI	1.9, 2.5	2.1, 2.8	3.9, 6.1	2.0, 2.6	9.5, 16.7	5.2, 8.4	1.9, 2.7	2.1, 2.9	1.5, 2.1	2.5, 3.9	2.4, 3.4	2.2, 3.1	5.1, 8.5																																																																																																																																																					
Prior PCV13 only	GMFR	3.4	3.5	5.0	2.3	8.3	6.7	2.6	3.1	2.3	3.9	2.9	2.7	9.3																																																																																																																																																					
	95% CI	2.9, 4.1	3.1, 4.1	4.1, 6.2	2.0, 2.6	6.6, 10.4	5.4, 8.3	2.2, 3.0	2.6, 3.6	1.9, 2.8	3.2, 4.8	2.4, 3.4	2.3, 3.2	7.4, 11.8																																																																																																																																																					
Prior PCV13 and PPSV23	GMFR	2.0	1.9	2.4	1.8	6.5	4.0	1.6	2.1	1.7	2.2	1.9	1.9	4.5																																																																																																																																																					
	95% CI	1.7, 2.4	1.6, 2.3	1.9, 3.1	1.5, 2.0	4.7, 9.1	3.0, 5.2	1.4, 2.0	1.7, 2.6	1.4, 2.1	1.8, 2.7	1.6, 2.2	1.5, 2.3	3.4, 6.0																																																																																																																																																					
Serotype		8	10A	11A	12F	15B	22F	33F																																																																																																																																																											
Prior PPSV23 only	GMFR	3.6	4.5	2.5	7.2	4.3	11.1	1.8																																																																																																																																																											
	95% CI	2.9, 4.4	3.5, 5.7	2.0, 3.2	5.5, 9.5	3.3, 5.7	8.0, 15.3	1.5, 2.2																																																																																																																																																											
Prior PCV13 only	GMFR	22.5	14.4	6.7	31.7	18.9	66.9	5.4																																																																																																																																																											
	95% CI	17.2, 29.4	10.9, 19.0	5.0, 9.0	23.1, 43.4	13.0, 27.4	46.5, 96.4	4.2, 6.8																																																																																																																																																											
Prior PCV13 and PPSV23	GMFR	2.1	4.4	3.1	3.8	4.8	9.8	1.8																																																																																																																																																											
	95% CI	1.6, 2.8	3.3, 6.0	2.2, 4.4	2.7, 5.5	3.1, 7.5	6.2, 13.6	1.4, 2.2																																																																																																																																																											

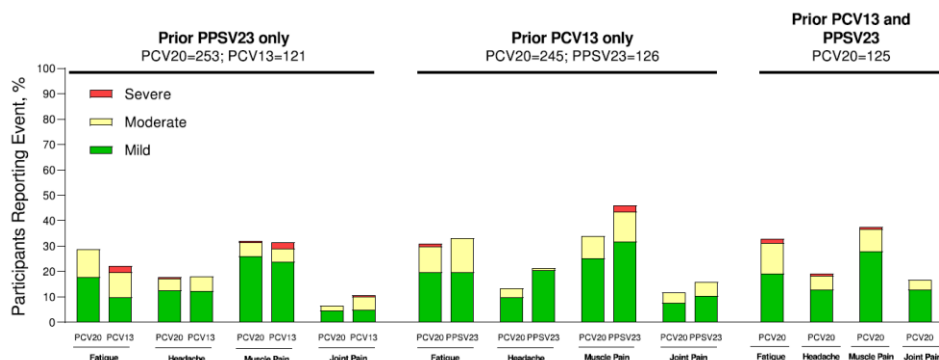


Joonis 14. Paiksed reaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Süsteemsete reaktsioonide esinemissagedus ja tõsidus oli sarnane kõikidel gruppidel, olenemata eelnevast vaktsiinist. Kõige tihemini raporteeriti lihaskvalu (Joonis 15).

Palavikku tuvastati pärast PCV20-ga vaktsineerimist 0,8% eelnevalt PPSV23 vaktsiini saanud patsientidest ja 1,6% eelnevalt PCV13 vaktsiini saanutest.



Joonis 15. Süsteemsed reaktsioonid

Kõrvaltoimed

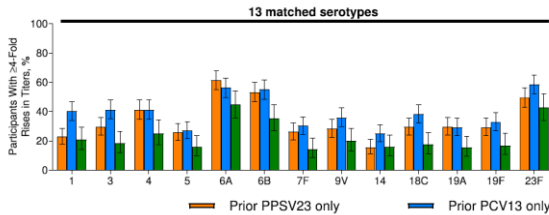
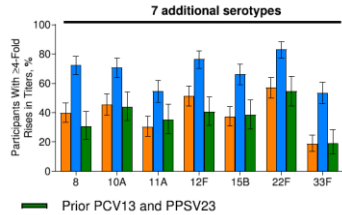
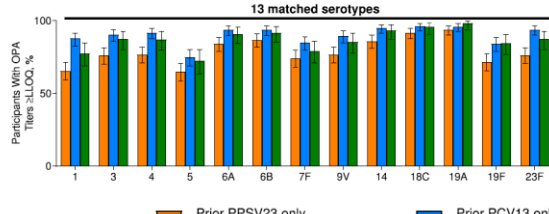
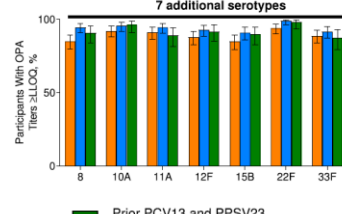
Kõrvaltoimeid raporteeriti vähe ja sarnaselt kõikides uuringugruppides (Tabel 3). PCV20 vaktsineerimisjärgselt tuvastati kõrvaltoimeid 4,9-10,4% patsientidel kui kontrollgruppides 9,0-11,0%.

Tõsised kõrvaltoimed

Tõsiseid kõrvaltoimeid raporteeriti vähe ning ükski neist ei olnud seotud vaktsineerimisega (Tabel 3). PCV20 vaktsineerimisjärgselt raporteeriti tõsiseid kõrvaltoimeid 2,0-2,4%-l patsientidest, kontrollgruppides 0,8-2,4%-l.

Tabel 3. Kõrvaltoimed

Eelnev PPSV23	Eelnev PCV13	Eelnev PCV13 ja PPSV23

	Ajahetk, kõrvatoime, n (%)	PCV20 (N=253)	PCV16 (N=122)	PCV20 (N=246)	PPSV23 (N=127)	PCV20 (N=125)
	Ühe kuu jooksul pärast vaksineerimist					
	Kokku	19 (7,5)	11 (9,0)	12 (4,9)	14 (11,0)	13 (10,4)
	Vaktsiiniga seotud kõrvaltoimed	1 (0,4)	0	4 (1,6)	3 (2,4)	0
	Rasked kõrvaltoimed	2 (0,8)	2 (1,6)	4 (1,6)	3 (2,4)	0
	Kuue kuu jooksul pärast vaksineerimist					
	Rasked kõrvaltoimed	2 (0,8)	2 (1,6)	6 (2,4)	2 (1,6)	2 (1,6)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati	<ul style="list-style-type: none"> • Serotüübispetsiifilised OPA tiitrite kordtõusud (GMFR) 1 kuu pärast vaksineerimist. • Patsientide hulk, kes saavutas vähemalt 4-kordse serotüübispetsiifilise OPA tiitri tõusu. • Serotüübispetsiifilised OPA tiitrid \geq kvantifitseerimise alumise normi (LLOQ) 1 kuu pärast vaksineerimist. 					
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Kõrgemad OPA tiitrite kordtõusud olid patsientidel, kes said enne PCV20-ga vaksineerimist PCV13 vaktsiini (Joonis 13B).</p> <p>Pärast PCV20-ga vaksineerimist oli patsientide hulk, kes saavutasid vähemalt 4-kordsed serotüübispetsiifilised tiitritõusud, suuremad eelnevalt PCV13-ga vaksineeritud patsientidel võrreldes teiste gruppidega (Joonis 16).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p>Joonis 16. Patsientide hulk, kes saavutasid \geq 4-kordsed OPA tiitri tõusud 1 kuu pärast PCV20-ga vaksineerimist.</p> <p>Enamik uuringus osalejaid saavutasid \geq LLOQ OPA tiitrid 1 kuu pärast PCV20-ga vaksineerimist (Joonis 17).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p>Joonis 17. Patsientide hulk, kes saavutasid \geq LLOQ OPA tiitrid 1 kuu pärast PCV20-ga vaksineerimist.</p>					
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Uuring B7471008 [52] oli , randomiseeritud, topeltpime 3. faasi uuring.</p> <p>Uuringus hinnati kolme erineva partii numbriga PCV20 vaktsiini järjepidevust 18-49 aasta vanuste patsientide seas.</p>					

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kel oli kroonilised haigused, eelnevalt tuvastatud *S. pneumoniae* infektsioon või kes olid immunkompromiteeritud.

Tabel 4. Uuringugruppide kirjeldus.

	PCV20 Lot 1 (n=488)	PCV20 Lot 2 (n=489)	PCV20 Lot 3 (n=486)	Kokku PCV20 (n=1463)	PCV13 (n=245)	Kokku (N=1708)
Sugu, n (%)						
Mees	157 (32,2)	173 (35,4)	162 (33,3)	492 (33,6)	101 (41,2)	593 (34,7)
Naine	331 (67,8)	316 (64,6)	324 (66,7)	971 (66,4)	144 (58,8)	1115 (65,3)
Rass, n (%)						
Valge-nahaline	367 (75,2)	351 (71,8)	350 (72,0)	1068 (73,0)	173 (70,6)	1241 (72,7)
Musta-nahaline	87 (17,8)	88 (18,0)	97 (20,0)	272 (18,6)	44 (18,0)	316 (18,5)
Asiaat	13 (2,7)	17 (3,5)	17 (3,5)	47 (3,2)	12 (4,9)	59 (3,5)
Teised	13 (2,7)	23 (4,7)	19 (3,9)	55 (3,8)	11 (4,5)	66 (3,9)
Teadmata	8 (1,6)	10 (2,0)	3 (0,6)	21 (1,4)	5 (2,0)	26 (1,5)
Rahvus, n (%)						
Mitte-latino	434 (88,9)	427 (87,3)	427 (87,9)	1288 (88,0)	215 (87,8)	1503 (88,0)
Latino	48 (9,8)	58 (11,9)	56 (11,5)	162 (11,1)	29 (11,8)	191 (11,2)
Teadmata	6 (1,2)	4 (0,8)	3 (0,6)	13 (0,9)	1 (0,4)	14 (0,8)
Vanus, aastad						
Keskmine ± SD	35,6 ± 9,2	35,7 ± 9,0	34,9 ± 9,1	35,4 ± 9,1	35,0 ± 8,7	35,3 ± 9,0
Keskmine (vahemik)	37,0 (18–49)	36,0 (18–49)	35,0 (18–49)	36,0 (18–49)	35,0 (18–49)	36,0 (18–49)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Uuringu aluseks oli PCV20 vaktsiin, mille kolme erineva partinumbriga vaktsiine said 18-49-aastased patsiendid randomiseeritult.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Kontrollgrupp sai PCV13 vaktsiini.

4.2.4 Uuringu pikkus

Uuringu pikkus oli 9 kuud: veebruarist 2019 kuni oktoobrini 2019.

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund

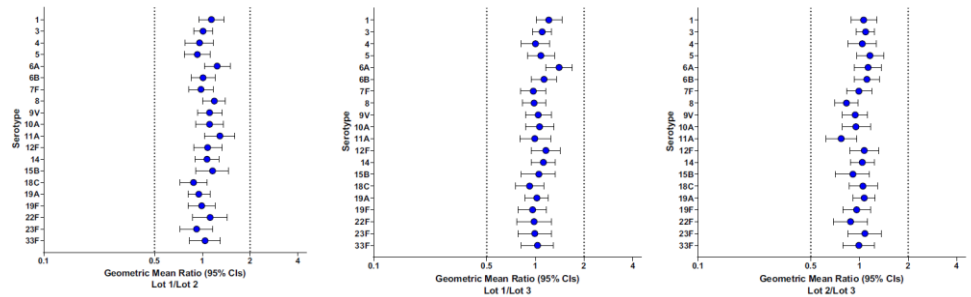
- **Immunogeensus:** serotüüpspetsiifiline opsonofagotsüütilise aktiivsuse (OPA) geomeetriseliste keskmiste tiitrite (GMT) võrdluste järjepidevus partiide vahel
- **Ohutus:**
 - Paiksed reaktsioonid (kuni 10 päeva pärast vaktsineerimist)
 - Süsteemsed reaktsioonid (kuni 7 päeva pärast vaktsineerimist)
 - Kõrvaltoimed (kuni 1 kuu pärast vaktsineerimist)
 - Tõsised kõrvaltoimed (kuni 6 kuud pärast vaktsineerimist)

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja

Immunogeensus
Erinevad partiid näitasid sarnast ja järjepidevat immuunvastust 1 kuu pärast

tulemus

vaktsineerimist PCV20 vaktsiiniga (Joonis 18).



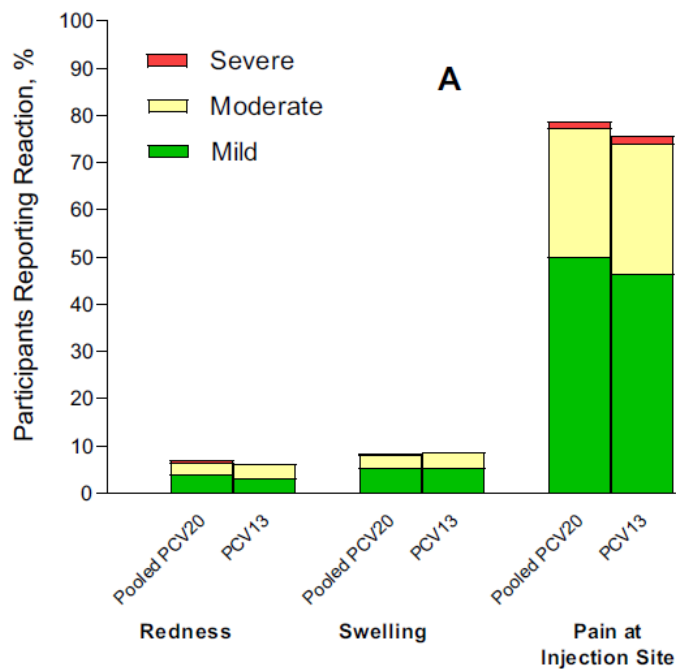
Joonis 18. Serotüübispetsiifiline partiidevaheline järjepidevus, OPA GMT koos 95% CI.

Ohutus

Paiksed reaktsioonid

Paiksed reaktsioonid olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega ning sarnased kõikidel partiidel (Joonis 19).

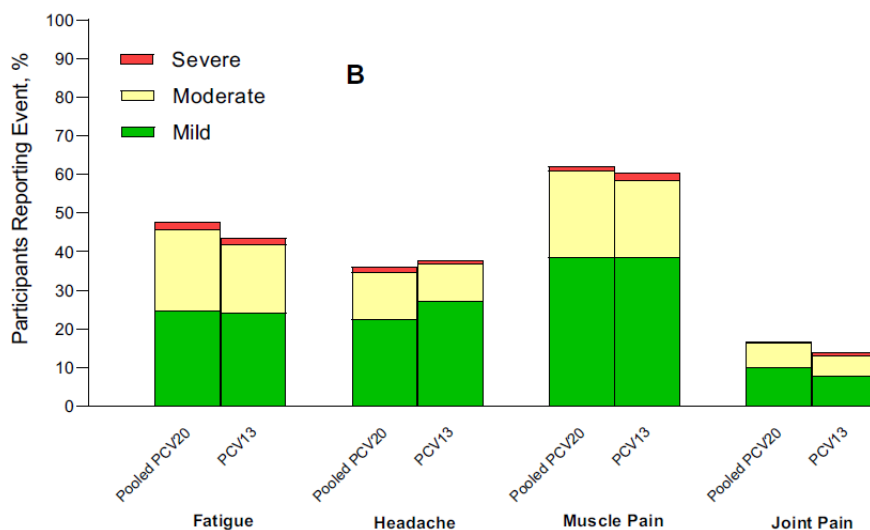
Kõige rohkem raporteeriti valu süstekohas: 78,7%-l PCV20-ga ja 75,7%-l PCV13-ga vaktsineeritud patsientidest (erinevus 3,0; 95% CI -2,4 – 9,1).



Joonis 19. Paiksed reaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Enamik süsteemseid reaktsioone oli sarnased PCV20 ja PCV13 vaktsiiniga vaktsineeritud patsientide vahel (Joonis 20). Kõige sagedasemalt raporteeriti lihaskrambid, mida esines 61,1%-l PCV20-ga ja 60,5%-l PCV13-ga vaktsineeritud patsientidest.



Joonis 20. Süsteemsed reaktsioonid

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane mõlemas vaktsiinigrupis: PCV20 puhul 0,3% ja PCV13 puhul 0,8% (Tabel 5).

Tabel 5. Kõrvaltoimed

	Kokku PCV20 (N=1463) n (%)	PCV13 (N=245) n (%)
Kuni 1 kuu pärast vaktsineerimist		
Kokku	100 (6,8)	13 (5,3)
Vaktsiiniga seotud kõrvaltoimed	5 (0,3)	2 (0,8)
Rasked kõrvaltoimed	7 (0,5)	2 (0,8)
Kuni 6 kuud pärast vaktsineerimist		
Rasked kõrvaltoimed	10 (0,7)	0

Rasked kõrvaltoimed

Rasked kõrvaltoimeid esines vaktsineerimisel vähe. Neid oli PCV20-ga vaktsineerides 0,7% ja PCV13 puhul 0% patsientidest (Tabel 5)

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Immunogeensus:

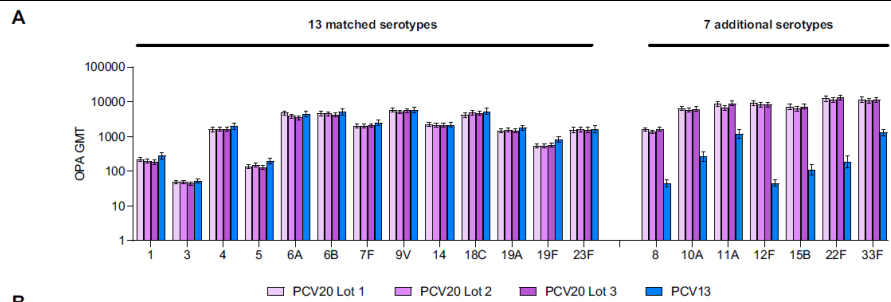
- OPA GMT ja GMFR 1 kuu pärast PCV20-ga vaktsineerimist kolme erineva partii vahel.
- Erinevate partiidega vaktsineeritud patsientide hulk, kes saavutavad ≥ 4 -kordse OPA tiitri suurenemise.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Immunogeensus

OPA GMT ja GMFR

Nii OPA GMT kui ka GMFR olid sarnased vastavalt serotüübile, olenemata millise partiiga patsiente vaktsineeriti (Joonis 21).



B

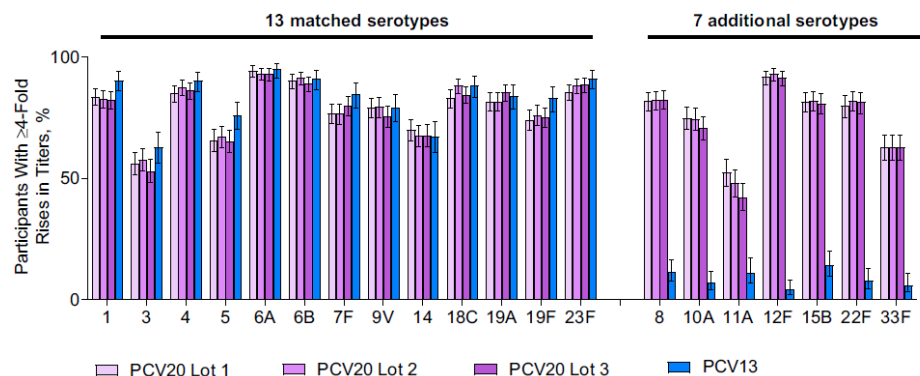
GMFRs From Baseline to 1 Month After Vaccination

Serotype		13 matched serotypes													7 additional serotypes						
		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	8	10A	11A	12F	15B	22F	33F
PCV20 Lot 1	GMFR	20.2	5.0	77.6	8.7	157.2	72.5	18.3	25.4	18.2	80.4	35.9	14.0	99.5	38.3	20.8	6.9	175.5	112.5	83.8	8.3
	95% CI	17.6, 23.1	4.4, 5.5	63.8, 94.4	7.5, 10.0	132.6, 186.3	59.9, 87.8	15.5, 21.7	21.1, 30.7	14.8, 22.3	63.9, 101.2	29.9, 43.2	12.0, 16.5	80.4, 123.1	31.3, 46.8	16.6, 26.1	5.4, 8.9	141.3, 217.9	83.8, 150.9	59.2, 118.6	6.7, 10.4
PCV20 Lot 2	GMFR	17.8	5.0	94.7	9.4	119.6	75.4	19.5	23.3	16.3	95.0	39.1	14.7	125.1	38.8	19.0	5.0	174.6	84.2	63.3	8.6
	95% CI	15.6, 20.3	4.5, 5.5	79.4, 112.9	8.2, 10.7	100.5, 142.3	62.9, 90.4	16.5, 23.0	19.4, 27.9	13.2, 20.0	76.6, 117.7	32.4, 47.1	12.6, 17.2	102.4, 152.7	32.1, 46.9	15.2, 23.7	3.9, 6.4	140.8, 216.7	64.5, 110.0	46.8, 85.7	7.0, 10.6
PCV20 Lot 3	GMFR	17.3	4.6	81.0	8.0	128.4	70.5	19.0	21.6	18.1	79.9	41.8	15.4	120.9	46.1	20.2	5.3	175.7	91.7	77.8	7.4
	95% CI	15.0, 19.8	4.1, 5.1	67.0, 97.8	6.9, 9.1	107.6, 153.1	58.1, 85.6	16.1, 22.5	17.7, 26.4	14.6, 22.3	63.8, 100.0	34.9, 50.2	13.1, 18.0	97.9, 149.5	37.9, 56.0	15.9, 25.6	4.2, 6.7	141.6, 218.1	69.4, 121.3	56.8, 106.6	6.0, 9.1
PCV13	GMFR	26.6	5.6	105.3	12.6	146.5	77.6	27.4	23.4	20.7	92.8	40.6	22.5	133.2	1.3	1.0	1.0	1.1	1.5	1.1	1.1
	95% CI	21.9, 32.4	4.8, 6.6	80.9, 137.1	10.4, 15.2	115.5, 185.8	58.7, 102.6	21.7, 34.6	17.9, 30.7	15.2, 28.1	69.2, 124.5	31.3, 52.5	18.1, 27.8	100.4, 176.7	1.1, 1.5	0.9, 1.2	0.8, 1.3	0.9, 1.2	1.2, 1.9	0.9, 1.4	

Joonis 21. Serotüübispetsiifiline GMT ja GMFR erinevatel PCV20 partiidel

Patsientide hulk, kes saavutasid ≥ 4 -kordse OPA tiitri

Patsientide hulk, kes saavutasid peale PCV20-ga vaksineerimist ≥ 4 -kordse OPA tiitri, olid sarnased kõikides partiides (Joonis 22).



Joonis 22. OPA ≥ 4 -kordsed tiitrid erinevatel PCV20 partiidel.

URINGUD PEDIAATRILISES POPULATSIOONIS

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende

NCT03512288 [53] oli faas 2, mitmekeskuseline, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga, topeltpime uuring, mis viidi läbi USAs.

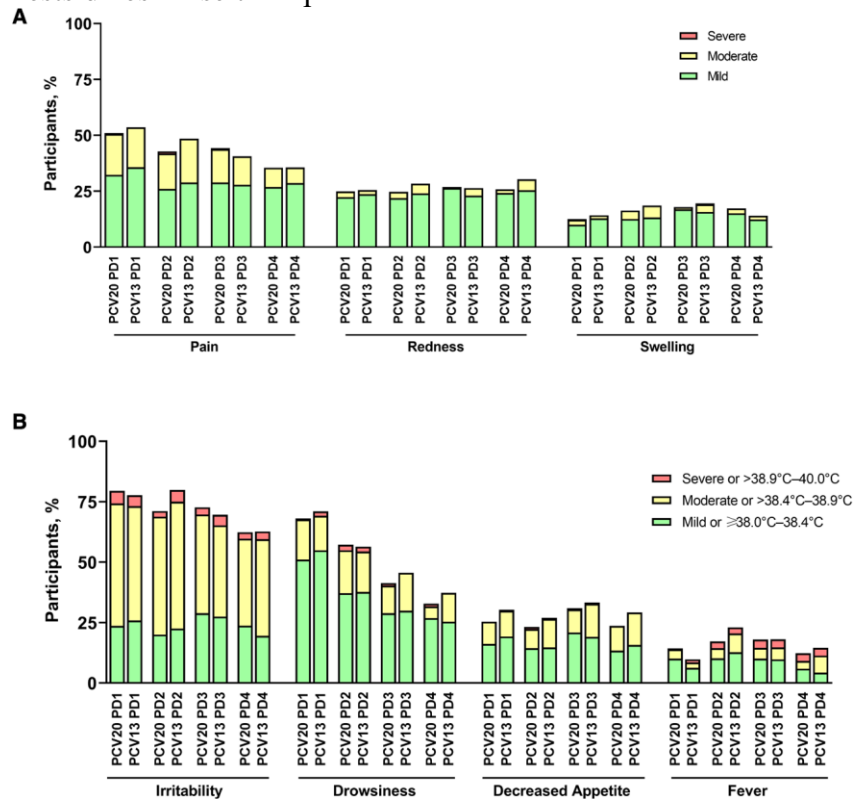
Uuringus osales 460 tervet imikut, kes randomiseeriti kahte uuringugruppi. Uuringus olevad imikud sündisid pärast 36. rasedusnädalat ja olid uuringu alguses vanuses 42-98 päeva.

Imikuid vaksineeriti uuringu ajal teiste järgnevate vaktsiinidega: difteeria, teetanus, atsellulaarne läkaköha, hepatiit B ja inaktiveeritud polioviiiruse

<p><i>lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>kombineeritud vaktsiinid. Teised uuringu ajal lubatud vaktsiinid olid <i>Haemophilus</i>, B-tüüpi gripi ja rotaviiruse vaktsiinid (esimesed 3 annust), leetrite, mumpsid ja punetiste vaktsiini (neli annust) ja gripi vaktsiinid (vastavalt lubatud vanusele gripihooajal).</p> <p>Tabel 6. Uuringurühmade kirjeldus</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PCV20 (N = 232)</th> <th>PCV13 (N =228)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">n (%)</td> </tr> <tr> <td>Sugu</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mees</td> <td>120 (51,7)</td> <td>113 (49,6)</td> </tr> <tr> <td> Naine</td> <td>112 (48,3)</td> <td>115 (50,4)</td> </tr> <tr> <td>Rass</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Valgenahalised</td> <td>161 (69,4)</td> <td>171 (75)</td> </tr> <tr> <td> Mustanahalised</td> <td>35 (15,1)</td> <td>29 (12,7)</td> </tr> <tr> <td> Asiaadid</td> <td>9 (3,9)</td> <td>5 (2,2)</td> </tr> <tr> <td> Ameerika-Indiaanlased või</td> <td>4 (1,7)</td> <td>3 (1,3)</td> </tr> <tr> <td> Alaska päriselanik</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Põline Hawaii või muu Vaikse</td> <td>1 (0,4)</td> <td>3 (1,3)</td> </tr> <tr> <td> ookeani saare elanik</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mitterassiline</td> <td>22 (9,5)</td> <td>15 (6,6)</td> </tr> <tr> <td> Pole raporteeritud</td> <td>0 (0,0)</td> <td>2 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Rahvus</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> hispaanlane/latiino</td> <td>41 (17,7)</td> <td>40 (17,5)</td> </tr> <tr> <td> teised</td> <td>191 (82,3)</td> <td>188 (82,5)</td> </tr> <tr> <td>Vanus esimesel doosil, päev</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Keskmine (SD)</td> <td>64,5 (8,1)</td> <td>64,5 (6,7)</td> </tr> <tr> <td> Mediaan</td> <td>64</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td> Miinimum, maksimum</td> <td>44, 95</td> <td>45, 89</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uuringusse ei kaasatud: eelnevalt ükskõik millise pneumokoki vaktsiiniga vaktsineeritud imikud; patsiendid, kellele on vastunäidustatud PCV13, difteeria, teetanuse või läkaköha vaktsiinid; neuroloogilise või teiste haigustega patsiendid; immuunkompromiteeritud patsiendid.</p>		PCV20 (N = 232)	PCV13 (N =228)		n (%)		Sugu			Mees	120 (51,7)	113 (49,6)	Naine	112 (48,3)	115 (50,4)	Rass			Valgenahalised	161 (69,4)	171 (75)	Mustanahalised	35 (15,1)	29 (12,7)	Asiaadid	9 (3,9)	5 (2,2)	Ameerika-Indiaanlased või	4 (1,7)	3 (1,3)	Alaska päriselanik			Põline Hawaii või muu Vaikse	1 (0,4)	3 (1,3)	ookeani saare elanik			Mitterassiline	22 (9,5)	15 (6,6)	Pole raporteeritud	0 (0,0)	2 (0,9)	Rahvus			hispaanlane/latiino	41 (17,7)	40 (17,5)	teised	191 (82,3)	188 (82,5)	Vanus esimesel doosil, päev			Keskmine (SD)	64,5 (8,1)	64,5 (6,7)	Mediaan	64	64	Miinimum, maksimum	44, 95	45, 89
	PCV20 (N = 232)	PCV13 (N =228)																																																																	
	n (%)																																																																		
Sugu																																																																			
Mees	120 (51,7)	113 (49,6)																																																																	
Naine	112 (48,3)	115 (50,4)																																																																	
Rass																																																																			
Valgenahalised	161 (69,4)	171 (75)																																																																	
Mustanahalised	35 (15,1)	29 (12,7)																																																																	
Asiaadid	9 (3,9)	5 (2,2)																																																																	
Ameerika-Indiaanlased või	4 (1,7)	3 (1,3)																																																																	
Alaska päriselanik																																																																			
Põline Hawaii või muu Vaikse	1 (0,4)	3 (1,3)																																																																	
ookeani saare elanik																																																																			
Mitterassiline	22 (9,5)	15 (6,6)																																																																	
Pole raporteeritud	0 (0,0)	2 (0,9)																																																																	
Rahvus																																																																			
hispaanlane/latiino	41 (17,7)	40 (17,5)																																																																	
teised	191 (82,3)	188 (82,5)																																																																	
Vanus esimesel doosil, päev																																																																			
Keskmine (SD)	64,5 (8,1)	64,5 (6,7)																																																																	
Mediaan	64	64																																																																	
Miinimum, maksimum	44, 95	45, 89																																																																	
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuringus võrreldi kokku 460 imiku tundlikust 4-dooisarjale, mis annustati patsientidele 2., 4., 6. ja 12. kuu vanuses. Uuringugrupp randomiseeriti suhtega 1:1, kus osad said PCV20 ja teised PCV13 vaktsiini. Patsientidele annustati 0,5 ml vaktsiini lihasesiseselt.</p>																																																																		
<p>4.2.3 Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuringu võrdlusena käsitleti PCV13 vaktsiini. Kirjeldust vaata punktis 4.2.2.</p>																																																																		
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuring viidi läbi 2018. aasta aprillist 2020. aasta veebruarini.</p>																																																																		
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ohutus: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lokaalsed või süsteemsed reaktsioonid (7-päeva jooksul peale igat doosi) ○ Kõrvaltoimed (1. doosist kuni 1 kuu pärast viimast doosi) ○ Tõsised kõrvaltoimed ○ Uued diagnoositud kroonilised haigused (1. doosist kuni 6 kuud pärast viimast doosi) 																																																																		
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p><u>Lokaalsed või süsteemsed reaktsioonid</u> Lokaalseid kõrvaltoimeid täheldati mõlemas vaktsiinigrupis sarnasel määral (Joonis 23A). Mõlemas grupis olid lokaalsed kõrvaltoimed kerged ning</p>																																																																		

nende raskusaste langes iga järgneva annusega, kestes keskmiselt 1-2 päeva pärast igit annust.

Ka süsteemseid reaktsioone täheldati mõlemas vaktsiinigrupis sarnasel määral (Joonis 23B). Enamik süsteemseid reaktsioone olid kerged või keskmise raskusastmega. Raskeid süsteemseid reaktsioone oli $\leq 4,9\%$ patsientidel pärast igit annust. Palavik üle $38,9^{\circ}\text{C}$ oli $\leq 3,5\%$ patsientidel pärast igit annust. Palavikku üle $40,0^{\circ}\text{C}$ ei täheldatud. Kõik reaktsioonid kestsid keskmiselt 1-2 päeva.



Joonis 23. Lokaalsed (A) või süsteemsed (B) reaktsioonid.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid täheldati mõlemas vaktsiinigrupis sarnasel määral (Tabel 7). Enamik olid infektsioonid. Vaktsiiniga seotud kõrvaltoimeid täheldati vähe. Neist PCV20 vaktsiiniga vaktsineeritud imikutel 7 ja PCV13 vaktsineeritudel 6 korral.

Tõsised kõrvaltoimed

Tõsiseid kõrvaltoimeid täheldati 5,2% PCV20-ga ja 2,2% PCV13-ga vaktsineeritud patsientidest (Tabel 7). Neist 4 patsiendil oli bronhiit või respiratoorse süntsüaialviiruse infektsioon. Teisi raskeid kõrvaltoimeid ei täheldatud rohkem kui ühel korral.

Uued diagnoositud haigused

Uusi haigusi diagnoositi 5,2% PCV20-ga ja 3,5% PCV13-ga vaktsineeritud patsientidest (Tabel 7). Ükski juhtum ei olnud seotud vaktsineerimisega. Üks patsient lahkus uuringust vaktsiiniga mitteseotud tõsise kõrvaltoime tõttu.

Tabel 7. Kokkuvõtte kõrvaltoimetest

	PCV20	PCV13
--	-------	-------

	n (%; 95% CI)																																																													
	Kõrvaltoimed																																																													
	1. doos kuni 1 kuu pärast 3. doosi	141 (61,0; 54,4-67,4)	128 (56,4; 49,7-62,9)																																																											
	<i>Seotud vaktsiiniga</i>	5 (2,2; 0,7-5,0)	3 (1,3; 0,3-3,8)																																																											
	4. doos kuni 1 kuu pärast <i>Seotud vaktsiiniga</i>	36 (18,3; 13,1-24,4)	49 (25,3; 19,3-32,0)																																																											
		2 (1,0; 0,1-3,6)	3 (1,5; 0,3-4,5)																																																											
	Kohesed kõrvaltoimed*	4 (1,9; 0,0-3,4)	0 (0,0; 0,0-1,8)																																																											
	Tõsised kõrvaltoimed	12 (5,2; 2,7-8,9)	5 (2,2; 0,7-5,1)																																																											
	Uued diagnoositud haigused	12 (5,2; 2,7-8,9)	8 (3,5; 1,5-6,8)																																																											
	* Juhud 30 min pärast vaktsineerimist																																																													
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogeensus: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serotüübispetsiifiline IgG geomeetriline keskmine kontsentratsioon (GMCs) (1 kuu pärast 3. ja 4. vaktsiiniannust) ○ Serotüübispetsiifilised OPA tiitrid (1 kuu pärast ja enne 3. vaktsiiniannust ja 1 kuu pärast 4. vaktsiiniannust) ○ Immuunvastused samaaegsete vaktsiinidega (1 kuu pärast 3. vaktsiiniannust) 																																																													
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>Serotüübispetsiifilised IgG GMC</u></p> <p>Üks kuu pärast 3. annust olid IgG GMC tulemused PCV20 ja PCV13 vaktsiinigrupis sarnased kõigi 13 ühise serotüübi puhul, olles PCV20-ga arvuliselt madalam (vahe < 5%, va. serotüüp 3: PCV20 65.1% vs PCV13 75.4%) (Tabel 8).</p> <p>PCV20 vaktsiinis oleva 7 lisaserotüübi (puuduvad PCV13 vaktsiinis) IgG GMC oli kuu pärast 3. doosi vahemikus 0,86-5,85 µg/ml. PCV13 vaktsiini korral olid need ≤0.05 µg/ml.</p> <p>Tabel 8. Patsiendid, kes saavutavad eelmääratud IgG kontsentratsioonid 1 kuu pärast 3. doosi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Serotüübid % (95% CI)</th> <th>PCV20 (n = 189)</th> <th>PCV13 (n = 187)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">13 ühist serotüüpi*</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>87.8 (82.3–92.1)</td> <td>87.7 (82.1–92.0)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>65.1 (57.8–71.9)</td> <td>75.4 (68.6–81.4)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>87.8 (82.3–92.1)</td> <td>91.4 (86.5–95.0)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>87.8 (82.3–92.1)</td> <td>89.8 (84.6–93.8)</td> </tr> <tr> <td>6A</td> <td>93.7 (89.2–96.7)</td> <td>92.5 (87.8–95.8)</td> </tr> <tr> <td>6B</td> <td>86.8 (81.1–91.3)</td> <td>90.4 (85.2–94.2)</td> </tr> <tr> <td>7F</td> <td>98.9 (96.2–99.9)</td> <td>97.9 (94.6–99.4)</td> </tr> <tr> <td>9V</td> <td>89.4 (84.1–93.4)</td> <td>89.3 (84.0–93.3)</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>94.2 (89.8–97.1)</td> <td>95.7 (91.7–98.1)</td> </tr> <tr> <td>18C</td> <td>92.6 (87.9–95.9)</td> <td>95.2 (91.1–97.8)</td> </tr> <tr> <td>19A</td> <td>98.4 (95.4–99.7)</td> <td>97.9 (94.6–99.4)</td> </tr> <tr> <td>19F</td> <td>98.4 (95.4–99.7)</td> <td>96.8 (93.1–98.8)</td> </tr> <tr> <td>23F</td> <td>79.9 (73.5–85.4)</td> <td>81.8 (75.5–87.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">7 serotüüpi (PCV20 vaktsiinis)**</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>99.5 (97.1–100.0)</td> <td>3.7 (1.5–7.6)</td> </tr> <tr> <td>10A</td> <td>87.8 (82.3–92.1)</td> <td>1.1 (0.1–3.8)</td> </tr> <tr> <td>11A</td> <td>97.4 (93.9–99.1)</td> <td>1.6 (0.3–4.6)</td> </tr> <tr> <td>12F</td> <td>82.5 (76.4–87.7)</td> <td>0.5 (0.0–2.9)</td> </tr> </tbody> </table>		Serotüübid % (95% CI)	PCV20 (n = 189)	PCV13 (n = 187)	13 ühist serotüüpi*			1	87.8 (82.3–92.1)	87.7 (82.1–92.0)	3	65.1 (57.8–71.9)	75.4 (68.6–81.4)	4	87.8 (82.3–92.1)	91.4 (86.5–95.0)	5	87.8 (82.3–92.1)	89.8 (84.6–93.8)	6A	93.7 (89.2–96.7)	92.5 (87.8–95.8)	6B	86.8 (81.1–91.3)	90.4 (85.2–94.2)	7F	98.9 (96.2–99.9)	97.9 (94.6–99.4)	9V	89.4 (84.1–93.4)	89.3 (84.0–93.3)	14	94.2 (89.8–97.1)	95.7 (91.7–98.1)	18C	92.6 (87.9–95.9)	95.2 (91.1–97.8)	19A	98.4 (95.4–99.7)	97.9 (94.6–99.4)	19F	98.4 (95.4–99.7)	96.8 (93.1–98.8)	23F	79.9 (73.5–85.4)	81.8 (75.5–87.1)	7 serotüüpi (PCV20 vaktsiinis)**			8	99.5 (97.1–100.0)	3.7 (1.5–7.6)	10A	87.8 (82.3–92.1)	1.1 (0.1–3.8)	11A	97.4 (93.9–99.1)	1.6 (0.3–4.6)	12F	82.5 (76.4–87.7)	0.5 (0.0–2.9)
Serotüübid % (95% CI)	PCV20 (n = 189)	PCV13 (n = 187)																																																												
13 ühist serotüüpi*																																																														
1	87.8 (82.3–92.1)	87.7 (82.1–92.0)																																																												
3	65.1 (57.8–71.9)	75.4 (68.6–81.4)																																																												
4	87.8 (82.3–92.1)	91.4 (86.5–95.0)																																																												
5	87.8 (82.3–92.1)	89.8 (84.6–93.8)																																																												
6A	93.7 (89.2–96.7)	92.5 (87.8–95.8)																																																												
6B	86.8 (81.1–91.3)	90.4 (85.2–94.2)																																																												
7F	98.9 (96.2–99.9)	97.9 (94.6–99.4)																																																												
9V	89.4 (84.1–93.4)	89.3 (84.0–93.3)																																																												
14	94.2 (89.8–97.1)	95.7 (91.7–98.1)																																																												
18C	92.6 (87.9–95.9)	95.2 (91.1–97.8)																																																												
19A	98.4 (95.4–99.7)	97.9 (94.6–99.4)																																																												
19F	98.4 (95.4–99.7)	96.8 (93.1–98.8)																																																												
23F	79.9 (73.5–85.4)	81.8 (75.5–87.1)																																																												
7 serotüüpi (PCV20 vaktsiinis)**																																																														
8	99.5 (97.1–100.0)	3.7 (1.5–7.6)																																																												
10A	87.8 (82.3–92.1)	1.1 (0.1–3.8)																																																												
11A	97.4 (93.9–99.1)	1.6 (0.3–4.6)																																																												
12F	82.5 (76.4–87.7)	0.5 (0.0–2.9)																																																												

	15B	98.9 (96.2–99.9)	4.3 (1.9–8.3)
	22F	98.9 (96.2–99.9)	1.1 (0.1–3.8)
	33F	92.1 (87.2–95.5)	1.6 (0.3–4.6)
	* Eelmääratletud kontsentratsioonid olid $\geq 0,23$ $\mu\text{g/ml}$ serotüübi 5 puhul, $\geq 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ serotüübi 6B puhul, $\geq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ serotüübi 19A puhul ja $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ kõigi teiste serotüüpide puhul.		
	**Eelmääratletud kontsentratsioon oli $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ kõigi 7 PCV20 serotüübi puhul.		
	<p>Üks kuu pärast 4. annust olid IgG GMC endiselt sarnased kõigil 13 ühise serotüübi puhul mõlema vaktsiini korral. PCV20 vaktsiini korral olid IgG GMC-d numbriliselt madalamad kui PCV13 korral, kuid esines suurenenud vaktsiinivastus võrreldes 3. annusega.</p> <p>PCV20 vaktsiinis oleva 7 lisaserotüübi IgG GMC suurenes pärast 4. annust 1,92-18,45 $\mu\text{g/ml}$ vahemikku, samas kui PCV13 vaktsiini korral jäi vastus endiselt $\leq 0,05$ $\mu\text{g/ml}$.</p> <p><u>Serotüübispetsiifilised OPA tiitrid</u></p> <p>Üks kuu pärast 3. annust ja 1 kuu pärast 4. annust olid OPA GMTs tiitrid nii PCV20-ga kui ka PCV13-ga vaktsineeritud imikutel sarnased kõigi 13 ühise serotüübi puhul. OPA tiitrid suurenesid pärast 4. vaktsiiniannust kõigil 13 ühisel serotüübil.</p> <p>PCV20 vaktsiinis oleva 7 lisaserotüübi GMTs OPA tiitrid olid kõrged pärast 3. vaktsiiniannust ja suurenesid peale 4. annust.</p> <p><u>Immuunvastused samaaegsete vaktsiinidega</u></p> <p>Vastavalt 100% ja 96,9% imikuid, kes said PCV20 ja PCV13 vaktsiini, saavutasid vajaliku difteeria antikehade tiitri ($\geq 0,1$ $\mu\text{IU/ml}$). Läkakõha antikehade GMC olid PCV20 grupis 70,64 – 109,28 $\mu\text{g/ml}$ ja PCV13 grupis 67,12 – 102,48 $\mu\text{g/ml}$.</p>		

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Lisaks ülalkirjeldatud publitseeritud faas 2 uuringule, on pediaatrilises populatsioonis teostatud faas 3 uuringud, mille esmaseid tulemusi presenteeriti 2023. aasta mai kuus ESPID (*European Society for Paediatric Infectious Diseases ESPID*) konverentsil. Nende kolme uuringu tulemused on lühidalt kokkuvõetud:

Uuringu kirjeldus	Senders et al, 2023 [54]	Hajdu et al, 2023 [55]	Meyer et al, 2023 [56]
Disain	Topelt-pime 3 faasi uuring	Topelt-pime 3 faasi uuring	Ühe rühmaga faas 3 uuring
Vanuserühm	Imikud	Imikud	15 kuud kuni 17 a
Patsientide arv	N=1991	N=1511	N=831
Võrreldavad ravid	<ul style="list-style-type: none"> 4 annust PCV20 4 annust PCV13 Manustati vanuses 2, 4, 6 ja 12-15 kuud	<ul style="list-style-type: none"> 4 annust PCV20 4 annust PCV13 Manustati vanuses 2, 4, 6 ja 12-15 kuud	<ul style="list-style-type: none"> PCV20
Peamised järeldused	PCV20 ohutusprofiil oli sarnane PCV13-le. Serotüübi-spetsiifilised immuun-	PCV20 ohutusprofiil oli sarnane PCV13-le.	PCV20 immuunvastused ja ohutusprofiil olid rahuldavad.

	vastused robustsed.	olid		
--	------------------------	------	--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Peavalu, liigesevalu, lihasvalu, valu/hellus vaktsineerimiskohal, kurnatus [32]
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Turse või punetus süstekohas, palavik [32]
Rasked kõrvaltoimed	näo-, huulte, suu-, keele- või kõriturse (ödeem), hingeldamine/õhupuudus (düsnoe), vilistav hingamine (bronhospasm) – need võivad viidata raskele allergilisele reaktsioonile nt anafülaksia, sh šokk [32]
Võimalikud tüsistused	Ülitundlikkus vaktsiini toimeainete või mis tahes abiainetete või difteeria toksoidi suhtes [32]
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus. et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist. mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peab alati vastav meditsiiniline abi ja järelevalve olema kohe kättesaadav juhuks, kui pärast vaktsiini manustamist tekib harvaesinev anafülaktiline reaktsioon [32].	
Isikutel, kes põevad ägedat raskekujulist palavikuga kulgevat haigust, tuleb vaktsineerimine edasi lükata [32].	
Trombotsütopeeniat või veritsushäirega isikutele tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega, sest pärast intramuskulaarset manustamist võib tekkida verejooks. Hüübimishäiretega patsientidel tuleb enne mis tahes vaktsiini intramuskulaarset manustamist hoolikalt hinnata veritsusriski ja kui oodatav kasu ületab kindlalt võimalikud riskid, tuleb kaaluda subkutaanset manustamist [32].	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
<i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas. <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i>	
-	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida. millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood. ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>		
1. Ravimiteenus	278R – PCV vaktsiin 279R – PPSV vaktsiin	Tervisekassa kompenseerib PCV13, PCV15 ja PPSV23 vaktsiine riskirühma patsientidele [35], [57].		
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus- põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. Haiguste Kontrolli ja Tõrje Keskuse (CDC) – immuniseerimis-komisjoni (ACIP) soovitused [58], [59]	2022	PCV20 on soovitatud PCV-naivsetele täiskasvanud patsientidele, kes on kas vanuses ≥ 65 -aastat või teatud kaasuvate haiguste või riskiteguritega* patsiendid vanuses 19-64 aastat.		Pole teatud
		PCV15 + revaktsineerimine PPSV23-ga ≥ 1 aasta hiljem on soovitatud PCV-naivsetele täiskasvanud patsientidele, kes on kas vanuses ≥ 65 -aastat või teatud kaasuvate haiguste või riskiteguritega* patsiendid vanuses 19-64 aastat. PCV13 või PCV15 vaktsiin on soovitatud alla 5-aastastele lastele ja kõrge riskiga 5-18 aastastele. PPSV23 on soovitatud teatud kaasuvate haiguste või riskiteguritega 2-18 aastastele.		Pole teatud
*Kaasuvad haigused/seisundid, mille korral 19-64 a vanuses patsientide vaktsineerimine on CDC poolt soovitatud: krooniline südame-, maksa- või kopsuhaigus, krooniline neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom, diabeet, sisekõrva implantaat, liikvori leke, pahaloomuline kasvaja, organtransplantatsioon, sirprakuline aneemia jt hemoglobiнопaatiad, kaasasündinud või omandatud asplenia, kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkus, iatrogenne immunosupressioon, HIV, alkoholism, suitsetamine.				
Euroopa Haiguste Ennetamise ja Kontrolli Keskus (ECDC) [60]	N/A	ECDC uuendab järjepidevalt ülevaadet pneumokoki vaktsineerimissoovitustest 30 Euroopa riigis (vt ka Joonis 24): <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 65-aastaste vaktsineerimist soovitavad 24 riiki, sh Eesti <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 riiki soovitavad kas konkreetselt PCV20 vaktsiini (Kreeka, Island) või üleüldiselt PCV vaktsiine 		-

		<p>(Austria, Luksemburg, Poola, Slovakkia).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 8 riiki soovitavad PCV13+PPSV23 kombinatsiooni (sh Eesti) ○ 9 riiki soovitavad ainult PPSV23 vaktsiini. ● 18-64 a vanuserühmas on teatud patsiendirühmadele vaktsineerimine soovitatud 8 riigis. ● Imikueas (esimese eluaasta jooksul) PCV vaktsineerimist soovitavad 29 riiki. 	
--	--	--	--

	Months															Years									
	2	3	4	5	6	11	12	13	14	15	18	23	2	3	5	6	12	18	19	50	60	61	64	≥ 65	
Austria		PCV	PCV				PCV ¹							PCV									PCV+PPSV23 ²		
Belgium	PCV13 or PCV 15		PCV13 or PCV 15				PCV13 or PCV 15																PCV13+PPSV23 ³	PCV13+PPSV23 ⁴	
Bulgaria	PCV		PCV				PCV ⁵																	PCV13+PPSV23 ⁶	
Croatia	PCV ⁷		PCV ⁷				PCV ⁷																		
Cyprus		PCV		PCV				PCV ⁸															PPSV23 ⁹	PPSV23 ¹⁰	
Czech Republic	PCV		PCV					PCV															PCV13+PPSV23 ¹¹	PCV13+PPSV23 ¹²	
Denmark		PCV13		PCV13				PCV13																PPSV23 ¹³	
Estonia																								PCV13+PPSV23 ¹⁴	
Finland		PCV10		PCV10				PCV10																Pnc ¹⁵	
France	PCV13		PCV13				PCV13																	PCV13+PPSV23 ¹⁶	
Germany	PCV		PCV				PCV		PCV ¹⁷															PPSV23 ¹⁸	
Greece	PCV13 or PCV 15		PCV13 or PCV 15		PCV13 or PCV 15		PCV13 or PCV 15						PCV13 or PCV 15			PCV+PPSV 23 ¹⁹					PCV20		PCV20		
Hungary	PCV13		PCV13				PCV13																	PCV13+PPSV23	
Iceland		PCV10		PCV10				PCV10																PPSV23/PCV20 ²⁰	
Ireland	PCV				PCV				PCV															PPSV23 ²¹	PPSV23 ²²
Italy		PCV		PCV			PCV																	PCV13+PPSV23 ²³	
Latvia	PCV		PCV					PCV																	
Liechtenstein	PCV13		PCV13					PCV13																	
Lithuania	PCV		PCV						PCV ²⁴																
Luxembourg	PCV		PCV					PCV							PCV									PCV ²⁵	PCV ²⁶
Malta	PCV		PCV					PCV																	
Netherlands		PCV10		PCV10			PCV10																	PPSV23 ²⁷	
Norway		PCV13		PCV13				PCV13																PPSV23 ²⁸	
Poland	PCV		PCV						PCV															PCV	
Portugal	PCV13 ²⁹		PCV13					PCV13																PPSV23 ³⁰	
Romania	PCV		PCV					PCV																	
Slovakia	PCV13		PCV13					PCV13																PCV ³¹	
Slovenia		PCV13 ³²		PCV13				PCV13																PCV13+PPSV23 ³³	
Spain	PCV ³⁴		PCV ³⁴					PCV ³⁴																PPSV23 / PCV+PPSV23 ³⁵	PPSV23 ³⁶
Sweden		PCV		PCV				PCV																PPSV23 ³⁷	

Joonis 24. Pneumokoki vaktsineerimissoovitused Euroopa riikides [60]

Märkus: täiskasvanute (18+ a) tulbad tähistatud sinise kastiga. Punane joon tähistab kohustuslikku vaktsiini, must joon tähistab riigi poolt mittekompanseeritud vaktsiini. Tumeroheline tähistab soovituslikku vaktsiini ainult teatud patsiendigruppidele; heleroheline tähistab üldist soovituslikku; kollakas-roheline (joonise keskel) tähistab annuseid juhul, kui varasemad doosid jäid vahele.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele, nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

PCV20 (APEXXNAR®) on uus pneumokoki vaktsiin, mis on hetkel kõige laiemat kaitset pakkuv konjugeeritud vaktsiin. PCV20 on laiendus PCV15 vaktsiinist, millele on lisatud juurde 5 levinud pneumokoki põhjustavat serotüüpi (sealhulgas kõrge suremusriskiga serotüüp 11A). Kuigi nende 5 täiendava serotüübi suhtes on täna võimalik vaksineerida PPSV23 vaktsiiniga, **on tõendid PPSV23 vaktsiini efektiivsusest vastuolulised ning tuvastatud on olulisi puudusi:**

- see ei ole efektiivne mittebaktereemilise pneumokokk-pneumoonia ennetamisel [36],
- see ei paku kaitset ≥ 75 -aastastel patsientidel [39], [40] (ca kolmandik *S. pneumoniae* haigusjuhtudest Eestis) [29] ega alla 2-aastastel patsientidel [38].
- selle kaitse kestvus on piiratud [41]–[43], [47], [48], mistõttu soovitatakse revaksineerimist 5 aastat pärast esmast vaktsiini.

PPSV23 vaktsiini vähesele efektiivsusele viitavad ka andmed Suurbritanniast [48], kus PPSV23 vaksineerimisprogramm on toimunud aastast 2003 ja hõlmab täiskasvanuid alates 65. eluaastast ja kõrge riskiga vähemalt 2 aastaseid isikuid. **Vaatamata sellele, et PPSV23 vaktsiini on UK-s saanud üle 70% sihtrühmast, on PPSV23-le unikaalsete serotüüpide levik kiiresti kasvanud, eriti eakate hulgas. Kui PCV13 vaktsiin sisaldavate serotüüpide levimus jõudis 2013-2014 aastatel platoonile, siis mitte-PCV13 serotüüpide tekkinud invasiivse pneumokokk-haiguse (IPD) esinemissagedus hakkas samal ajal kiirenema; sealjuures üle 40%-i IPD juhtudest aastatel 2016/2017 tulenesid serotüüpidest, mis sisalduvad PPSV23-s. Autorid järeldasid, et vaja on kõrge valentsusega konjugeeritud vaktsiine, mis sisaldaksid nüüdisajal kiiresti levivaid serotüüpe [48].**

APEXXNAR konjugeeritud PCV20 vaktsiini kasutuselevõtt tähendaks, et PCV13/PCV15 + PPSV23 skeem asenduks lihtsama, ühekordse vaktsiiniga, mis pakub kaitset 20 pneumokoki serotüübi vastu. 3. faasi kliinilised uuringud B7471006, B7471007 ja B7471008 tõendasid PCV20 mittehalvemust võrreldes PCV13 ja PPSV23-ga 19 serotüübi puhul 20-st. Ainult serotüüp 8 puhul jäi statistiline mittehalvemus saavutamata. Küll aga oli vastus PCV20 vaktsiinile serotüüp 8 puhul sarnases suurusjärgus kui ülejäänud 19 serotüübi puhul. Samuti saavutas valdav enamus (77,8%) serotüüp 8 patsiente ≥ 4 -kordse OPA tiitri tõusu ehk kõrge antikehade kontsentratsiooni 1 kuu pärast vaksineerimist PCV20-ga.

APEXXNAR-i ohutusprofiil on sarnane PCV13 vaktsiiniga kõikides vanusegruppides [50], [51], olles ohutu. Kõrvaltoimeid täheldati 9,8-15,2% vaksineeritutel, millest vähem kui 1,5% kõrvaltoimeid seostati vaksineerimisega. Kõrvaltoimed on enamasti kerge kuni keskmise intensiivsusega, põhjustades kõige sagedasemalt valu süstekohal. Mitte ühtegi tõsist kõrvaltoimet ei seostatud vaksineerimisega [50].

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

PCV20 vaktsiini manustab tervishoiutöötaja tervetele üle 18-aastastele ühe annusena (0,5 ml) lihasesiseselt, eelistavalt deltalihasesse, vältides hoolikalt süstimist närvidesse ja veresoontesse või

nende lähedusse. Revaktsineerimise vajadust täiendava annusega ei ole tõestatud. Kui peetakse vajalikuks PPSV23 kasutamist, siis tugines Prevenar 13[®] kliinilisele kogemusele tuleb Apexnari manustada esimesena [32].

Laste vaktsineerimisskeem kinnitatakse, kui Euroopa Ravimiamet annab heakskiidu Appexnari näidustuse laiendamise pediaatrilistele patsientidele (oodatavalt november 2023).

Vaktsiini tuleb hoida külmkapis (2°C...8°C). Enne manustamist tuleb süstlit hoida horisontaalselt ja loksutada kuni süstlasisu on homogeenne (valge ühtlane). Resuspendeerimisaja lühendamiseks tuleb süstleid hoida külmkapis horisontaalasendis. Kui vaktsiini ei saa resuspendeerida, siis ei tohi seda kasutada. Manustamiseks tuleb eemaldada süstla kaitsekork ja kinnitada steriilne nõel [32].

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Immuniseerimist teostab arst, õde või ämmaemand, kes on täies mahus läbinud immuniseerimisalase täiendusõppekursuse vastavalt Sotsiaalministeeriumi poolt heakskiidetud programmile ja saanud selle lõpetamise kohta tunnistuse.</p> <p>Regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla (kui konsulteeritakse haiglaga, kus on infektsionist).</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Vaktsiini manustamisega kaasneb üks ambulatoorne arstivisiit, spetsiaalset jälgimist ei ole vaja kohaldada.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Vt. punkti 3.2.</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>Ühekordne vaktsineerimine.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	

Teenust osutatakse eelkõige haiglates ja täiendavat väljaõpet vaja ei ole.

Immuniseerimist teostab arst, õde või ämmaemand, kes on täies mahus läbinud immuniseerimisalase täiendusõppekursuse vastavalt Sotsiaalministeeriumi poolt heakskiidetud programmile ja saanud selle lõpetamise kohta tunnistuse.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek
Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud. Koolitused, ruumide loomine vms.

Immuniseerimist teostab arst, õde või ämmaemand, kes on täies mahus läbinud immuniseerimisalase täiendusõppekursuse vastavalt Sotsiaalministeeriumi poolt heakskiidetud programmile ja saanud selle lõpetamise kohta tunnistuse.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Apexxnar (PCV20) vaktsiini ei ole varasemalt Eestis kasutatud. PCV13 vaktsiin on olnud tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadav 2021. aastast ning PCV15 alates aprill 2023.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	- -
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	300	1	300
2. aasta	400	1	400
3. aasta	500	1	500
4. aasta	600	1	600
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
2019. a lõpus esitatud tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotluses prognoosis Eesti Infektsioonhaiguste Selts, et PCV13 vaktsiini vajab keskmiselt 600 isikut aastas. Prognoos põhines eelnevatel aastatel esinenud baktereemilise pneumoonia juhtudele [61].			

2021. aastast lisandus PCV13 tervishoiuteenuste loetellu ning teenuse reaalne kasutus on olnud prognoositust väiksem, kuid suure tõenäosusega mõjutas vaktsiinile ligipääsu tervishoiutöötajate ülekoormatus pandeemia tõttu:

2021 – 77 isikut, 102 teenust
 2022 – 189 isikut, 272 teenust
 2023 I-III KV – 165 isikut, 194 teenust

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Arsti või õe vastuvõtt (3004/3035) Ühe inimese vaktsineerimine (3196)
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Arsti või õe vastuvõtt (3004/3035) Ühe inimese vaktsineerimine (3196)
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	PCV13 ja PCV15-ga vaktsineeritakse lapsi. PCV13 ja PCV15 jäävad turule. Järk-järgult kasutus väheneb kui PCV20 saab laste näidustuse.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhutudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhutude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhutu lisandub?	Ei ole uued ravijuhud.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja	Ei ole kohaldatav.

<p>meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed. mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Ei ole kohaldatav.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Jah: kodutekkelise pneumoonia ehk CAP-i ennetamine vaktsiiniga ennetab ka CAP-iga seotud töövõimetuslehel.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>CAP-i haigestumine võib mõjutada patsiendi töövõimet.</p> <p>Näiteks Wyrwich et al jälgimisuuring leidis, et CAP-iga diagnoositud ≥ 50-aastased patsiendid puudusid töölt keskmiselt 9,8 päeva ja vajasis täiendavad 14,2 päeva et naasta tavapärase produktiivsuseni [15].</p> <p>Pasquale et al leidsid, et täiskohaga töötavatest kaasuva KOK-iga patsientidest puudusid CAP-i tõttu töölt 96,9%-i ning keskmiselt puuduti töölt 21,6 päeva; lisaks kulus veel 14 päeva kuni töötaja hindas, et on tagasi tavapärase töötaseme juures [62].</p> <p>CAP ennetamisel vaktsiiniga ei esine ka seonduvat töövõimetuslehel.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus



11.2. Tervishoiuökonoomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse² §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks. välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.



11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes
Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained. LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year. QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Taotlejale teadaolevalt ei ole kulutõhususe hinnanguid veel publitseeritud.		

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Riskirühma patsientidel on reeglina kõrge ravimikoormus ja sageli vähenenud töövõime, mistõttu puuduvad neil enamasti vahendid teenuse eest tasumiseks.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

² Vabariigi Valitsuse määruse "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik. mil moel). Nt. risk. et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil. mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ei ole asjakohane.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik. mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel. ravi alustatakse varem. kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Üleannustamine on ebatõenäoline kuna vaktsiini turustatakse süstlis [32].
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu. vanus. eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah. tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Teenus on haigustekitaja spetsiifiline. Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei ole asjakohane.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt. palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused. mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Ei ole kohaldatav.	

13. Kasutatud kirjandus

- [1] “CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015. p. 279-96.”
- [2] “Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev.* 2012 Mar;21(123):57-65. doi:http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00008911.”
- [3] D. M. Musher, M. S. Abers, and J. G. Bartlett, “Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 65, no. 10, pp. 1736–1744, Oct. 2017, doi: 10.1093/cid/cix549.
- [4] S. Shoar and D. M. Musher, “Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review,” *Pneumonia*, vol. 12, no. 1, p. 11, Oct. 2020, doi: 10.1186/s41479-020-00074-3.
- [5] S. S. Huang *et al.*, “Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States,” *Vaccine*, vol. 29, no. 18, pp. 3398–3412, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.vaccine.2011.02.088.
- [6] M. A. Said, H. L. Johnson, B. A. S. Nonyane, M. Deloria-Knoll, K. L. O'Brien, and for the A. A. P. B. S. Team, “Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques,” *PLOS ONE*, vol. 8, no. 4, p. e60273, Apr. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0060273.
- [7] J. A. Ramirez *et al.*, “Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence,

- Epidemiology, and Mortality,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 65, no. 11, pp. 1806–1812, Nov. 2017, doi: 10.1093/cid/cix647.
- [8] P. Peyrani *et al.*, “Incidence and Mortality of Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia According to Clinical Course,” *CHEST*, vol. 157, no. 1, pp. 34–41, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.chest.2019.09.022.
- [9] A. Averin, M. Shaff, D. Weycker, A. Lonshteyn, R. Sato, and S. I. Pelton, “Mortality and readmission in the year following hospitalization for pneumonia among US adults,” *Respir. Med.*, vol. 185, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.rmed.2021.106476.
- [10] L. Calvillo–King *et al.*, “Impact of Social Factors on Risk of Readmission or Mortality in Pneumonia and Heart Failure: Systematic Review,” *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 28, no. 2, pp. 269–282, Feb. 2013, doi: 10.1007/s11606-012-2235-x.
- [11] R. Gil-Prieto, L. García-García, A. Álvaro-Meca, C. Méndez, A. García, and Á. Gil de Miguel, “The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007),” *Vaccine*, vol. 29, no. 3, pp. 412–416, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.vaccine.2010.11.025.
- [12] M. R. Griffin, Y. Zhu, M. R. Moore, C. G. Whitney, and C. G. Grijalva, “US Pneumonia Hospitalizations, a Decade of Pneumococcal Conjugate Vaccine Use,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 2, pp. 155–163, Jul. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1209165.
- [13] R. Bornheimer, K. M. Shea, R. Sato, D. Weycker, and S. I. Pelton, “Risk of exacerbation following pneumonia in adults with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease,” *PLOS ONE*, vol. 12, no. 10, p. e0184877, Oct. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0184877.
- [14] S. I. Pelton, K. M. Shea, R. Bornheimer, R. Sato, and D. Weycker, “Pneumonia in young adults with asthma: impact on subsequent asthma exacerbations,” *J. Asthma Allergy*, vol. 12, pp. 95–99, Apr. 2019, doi: 10.2147/JAA.S200492.
- [15] K. W. Wyrwich, H. Yu, R. Sato, and J. H. Powers, “Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community-acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the CAP Burden of Illness Questionnaire,” *Patient Relat. Outcome Meas.*, vol. 6, pp. 215–223, Jul. 2015, doi: 10.2147/PROM.S85779.
- [16] J. Johnstone, D. T. Eurich, S. R. Majumdar, Y. Jin, and T. J. Marrie, “Long-Term Morbidity and Mortality After Hospitalization With Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Cohort Study,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 87, no. 6, p. 329, Nov. 2008, doi: 10.1097/MD.0b013e318190f444.
- [17] V. F. Corrales-Medina *et al.*, “Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies,” *PLOS Med.*, vol. 8, no. 6, p. e1001048, Jun. 2011, doi: 10.1371/journal.pmed.1001048.
- [18] V. F. Corrales-Medina *et al.*, “Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease,” *JAMA*, vol. 313, no. 3, pp. 264–274, Jan. 2015, doi: 10.1001/jama.2014.18229.
- [19] E. M. Mortensen, W. N. Kapoor, C.-C. H. Chang, and M. J. Fine, “Assessment of Mortality after Long-Term Follow-Up of Patients with Community-Acquired Pneumonia,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 37, no. 12, pp. 1617–1624, Dec. 2003, doi: 10.1086/379712.
- [20] A. H. W. Bruns *et al.*, “Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 17, no. 5, pp. 763–768, May 2011, doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03296.x.
- [21] K. Williams, A. Gibson, L. McNamara, T. Jones, and A. J. Lloyd, “Health state utilities associated with caring for an individual with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL),” *J. Med. Econ.*, vol. 23, no. 10, pp. 1142–1150, Oct. 2020, doi: 10.1080/13696998.2020.1793764.
- [22] H. Yu, J. Rubin, S. Dunning, S. Li, and R. Sato, “Clinical and Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia in the Medicare Fee-for-Service Population,” *J. Am. Geriatr.*

- Soc.*, vol. 60, no. 11, pp. 2137–2143, 2012, doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04208.x.
- [23] H. Ostermann, J. Garau, J. Medina, E. Pascual, K. McBride, and F. Blasi, “Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study,” *BMC Pulm. Med.*, vol. 14, no. 1, p. 36, Mar. 2014, doi: 10.1186/1471-2466-14-36.
- [24] J. Brown, R. Sato, and J. E. Morley, “Effect of Inpatient and Outpatient Pneumonia on Mobility Disability, Gait Speed, and Physical Activity in Older Adults,” *J. Clin. Med.*, vol. 10, no. 6, Art. no. 6, Jan. 2021, doi: 10.3390/jcm10061236.
- [25] D. S. Davydow, C. L. Hough, D. A. Levine, K. M. Langa, and T. J. Iwashyna, “Functional Disability, Cognitive Impairment, and Depression After Hospitalization for Pneumonia,” *Am. J. Med.*, vol. 126, no. 7, pp. 615–624.e5, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.amjmed.2012.12.006.
- [26] “ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiologic report for 2017. May 2019. https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-pneumococcal-disease.pdf. Accessed February 15, 2021.”.
- [27] D. M. Weinberger *et al.*, “Association of Serotype with Risk of Death Due to Pneumococcal Pneumonia: A Meta-Analysis,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 51, no. 6, pp. 692–699, Sep. 2010, doi: 10.1086/655828.
- [28] A. J. van Hoek, N. Andrews, P. A. Waight, R. George, and E. Miller, “Effect of Serotype on Focus and Mortality of Invasive Pneumococcal Disease: Coverage of Different Vaccines and Insight into Non-Vaccine Serotypes,” *PLOS ONE*, vol. 7, no. 7, p. e39150, Jul. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0039150.
- [29] “Nakkushaigustesse haigestumine | Terviseamet.” Accessed: May 30, 2023. [Online]. Available: <https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine>
- [30] E. de Gomensoro, G. Del Giudice, and T. M. Doherty, “Challenges in adult vaccination,” *Ann. Med.*, vol. 50, no. 3, pp. 181–192, Apr. 2018, doi: 10.1080/07853890.2017.1417632.
- [31] J. A. Walters, J. N. Q. Tang, P. Poole, and R. Wood-Baker, “Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 1, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
- [32] “APEXXNAR. Ravimi omaduste kokkuvõte.” [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_et.pdf
- [33] “Prevenar 13. Ravimi omaduste kokkuvõte.” [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_et.pdf
- [34] “Vaxneuvance. Ravimi omaduste kokkuvõte.” [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_et.pdf
- [35] Immunoprofülaktika ekspertkomisjon, “Pneumokokk-nakkuse ja meningokokk-nakkuse riskirühmade vaktsineerimisskeemid.” [Online]. Available: <https://ta.vaktsineeri.ee/sites/default/files/inline-files/Pneumo-%20ja%20meningokokkvaktsiinide%20vaktsineerimisskeem.pdf>
- [36] H. Latifi-Navid, S. Latifi-Navid, B. Mostafaiy, S. A. Jamalkandi, and A. Ahmadi, “Pneumococcal Disease and the Effectiveness of the PPV23 Vaccine in Adults: A Two-Stage Bayesian Meta-Analysis of Observational and RCT Reports,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Art. no. 1, Jul. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-29280-2.
- [37] M. J. M. Bonten *et al.*, “Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 12, pp. 1114–1125, Mar. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1408544.
- [38] M. W. Pletz, U. Maus, N. Krug, T. Welte, and H. Lode, “Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species,” *Int. J. Antimicrob.*

- Agents*, vol. 32, no. 3, pp. 199–206, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.01.021.
- [39] J. H. Kim *et al.*, “Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteremic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: A case-control study,” *Vaccine*, vol. 37, no. 21, pp. 2797–2804, May 2019, doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.017.
- [40] H. Lawrence *et al.*, “Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study,” *PLOS Med.*, vol. 17, no. 10, p. e1003326, Oct. 2020, doi: 10.1371/journal.pmed.1003326.
- [41] M. S. Niederman, T. Folaranmi, U. K. Buchwald, L. Musey, A. W. Cripps, and K. D. Johnson, “Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence,” *Expert Rev. Vaccines*, vol. 20, no. 3, pp. 243–256, Mar. 2021, doi: 10.1080/14760584.2021.1880328.
- [42] G. Falkenhorst and J. Flamaing, “Vaccination Against Pneumococcal Disease in the European Union, with Particular Focus on Germany,” in *Adult Vaccinations: Changing the Immunization Paradigm*, J.-P. Michel and S. Maggi, Eds., in *Practical Issues in Geriatrics*, Cham: Springer International Publishing, 2019, pp. 59–68. doi: 10.1007/978-3-030-05159-4_11.
- [43] B. Winje, D. Vestrheim, E. Denison, T. Lepp, and A. Roth, “Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – an update of the literature,” Norwegian Institute of Public Health. Accessed: Sep. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.fhi.no/en/publ/2019/efficacy-and-effectiveness-of-pneumococcal-vaccination-in-adults---an-updat/>
- [44] Canadian Government, “Pneumococcal vaccine: Canadian Immunization Guide.” Accessed: Sep. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html>
- [45] C. Bonnave *et al.*, “Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 38, no. 4, pp. 785–791, Apr. 2019, doi: 10.1007/s10096-019-03485-3.
- [46] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), “Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices,” *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 68, no. 46, pp. 1069–1075, Nov. 2019, doi: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
- [47] N. J. Andrews, P. A. Waight, R. C. George, M. P. E. Slack, and E. Miller, “Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales,” *Vaccine*, vol. 30, no. 48, pp. 6802–6808, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.019.
- [48] S. N. Ladhani *et al.*, “Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 18, no. 4, pp. 441–451, Apr. 2018, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30052-5.
- [49] Terviseamet, “Nakkushaiguste esinemine ja immunoprofülaktika Eestis 2019. aastal.” [Online]. Available: https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/epid_ulevaade_2019.pdf
- [50] B. Essink *et al.*, “Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years,” *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 75, no. 3, pp. 390–398, Aug. 2022, doi:

10.1093/cid/ciab990.

- [51] K. Cannon *et al.*, “A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination,” *Vaccine*, vol. 39, no. 51, pp. 7494–7502, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.032.
- [52] N. P. Klein *et al.*, “A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age,” *Vaccine*, vol. 39, no. 38, pp. 5428–5435, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.004.
- [53] S. Senders *et al.*, “Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 40, no. 10, pp. 944–951, Oct. 2021, doi: 10.1097/INF.0000000000003277.
- [54] S. Senders *et al.*, “PV0185 - phase 3 safety and immunogenicity study of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) administered in a 4-dose infant immunization series (ID 1764),” in *41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)*, Lisbon, Portugal, May 2023. Accessed: Sep. 14, 2023. [Online]. Available: <https://cslide.ctimeetingtech.com/espид23/attendee/eposter/poster/1764>
- [55] G. Hajdu *et al.*, “PD0031 - A phase 3, randomized, double-blind trial to evaluate the safety of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PVC20) in healthy infants (ID 1773),” in *41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)*, Lisbon, Portugal, May 2023. Accessed: Sep. 14, 2023. [Online]. Available: <https://cslide.ctimeetingtech.com/espид23/attendee/eposter/poster/1773>
- [56] J. Meyer *et al.*, “PD0024 - A phase 3 trial evaluating the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy children 15 months through 17 years of age (ID 1793),” in *41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)*, Lisbon, Portugal, May 2023. Accessed: Sep. 14, 2023. [Online]. Available: <https://cslide.ctimeetingtech.com/espид23/attendee/eposter/poster/1793>
- [57] Immunoprofülaktika ekspertkomisjon, “Pneumokokk-nakkuse ja meningokokk-nakkuse riskirühmad.” [Online]. Available: <https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Pneumo-%20ja%20meningokoki%20riskir%C3%BChmad.pdf>
- [58] M. Kobayashi *et al.*, “Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022,” *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 71, no. 4, pp. 109–117, Jan. 2022, doi: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
- [59] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), “Pneumococcal Vaccination.” Accessed: Sep. 29, 2023. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>
- [60] ECDC, “Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations.” Accessed: Sep. 06, 2023. [Online]. Available: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>
- [61] Eesti Infektsioonhaiguste Selts, Eesti Lastearstide Selts, Eesti Kopsuarstide Selts, Eesti Hematoloogide Selts, Eesti Nefroloogide Selts, and Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaela-kirurgide Selts, “Eesti Haigekassa tervisehoiuteenuste loetelu muutmise taotlus 1271.” 2021.
- [62] C. B. Pasquale *et al.*, “Patient-Reported Consequences of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease,” *Chronic Obstr. Pulm. Dis. J. COPD Found.*, vol. 6, no. 2, pp. 132–144, 2019, doi: 10.15326/jcopdf.6.2.2018.0144.

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt. tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	