

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pneumokokivastane vaktsineerimine konjugeeritud polüsahhariidvaktsiiniga, üks doos
Taotluse number	1588
Kuupäev	Juuli 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

PFIZER LUXEMBOURG SARL Eesti filiaal (edaspidi taotleja) on esitanud taotluse APEXXNAR 20-valentse polüsahhariidide konjugaatvaktsiini (PCV20), lisamiseks ravimiteenuste loetellu laste (alates 6. elunädalast) ja täiskasvanute aktiivseks vaktsineerimiseks *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu.

Taotluse esitamise ajal 2023. aasta novembris oli APPEXXNAR vaktsiinil näidustus täiskasvanute vaktsineerimiseks. Näidustuse laiendamine pediatrilistele patsientidele oli Euroopa Ravimiametis (EMA) menetluses. Taotlusesse oli pediatriline näidustus lisatud lootuses, et see saab 2024. aasta jooksul EMA poolt heakskiidu. Tänapäevaks on pediatriline näidustus lastel alates 6-st elunädalast *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse, pneumoonia ja keskkõrvapõletiku vastu EMA poolt heakskiidu saanud. Vaktsiini registreeritud nimetuseks sai EMA otsusega **PREVENAR20**.¹

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on laialdaselt levinud bakter, mis põhjustab invasiivset pneumokokkinfektsiooni (nt septitseemia, meningiit) ja alumiste hingamisteede infektsioone nagu pneumoonia. Eestis haigestub aastas umbes 100-200 inimest pneumokokkinfektsioonidesse. COVID pandeemia ajal juhtumite arv vähenes, kuid 2023. aastast on märgata tõusu. 2023. aasta esimese poolaasta jooksul registreeriti 101 haigusjuhtu ja aasta lõpuks tõusis see arv 174-ni. 2024. aasta esimeses kvartalis on diagnoositud juba 72 haigusjuhtu, sealhulgas 23 septitseemiat ja 2 meningiiti. **Seega on pneumokokknakkusega seotud haigestumise levik tõusmas.**²

1.2. Taotletav teenus

20-valentne polüsahhariidide konjugaatvaktsiin (PCV20), taotluse esitamise ajal nimetusega APPEXXNAR, pakub kaitset 20 pneumokoki serotüübi vastu, seega 7 täiendava serotüübi vastu võrreldes praegu Eestis peamiselt kasutuses oleva 13 valentse konjugeeritud vaktsiiniga (PCV13). PCV20 abil on võimalik asendada PCV13/PCV15 + PPSV23 skeem lihtsama, ühekordse vaktsiiniga, säilitades sarnasel tasemel kaitse pneumokokist põhjustatud NBPP (mittebaktereemilise pneumokokk-pneumoonia), CAP (kodutekkelise pneumoonia) ja IPD (invasiivse pneumokoki) vastu.

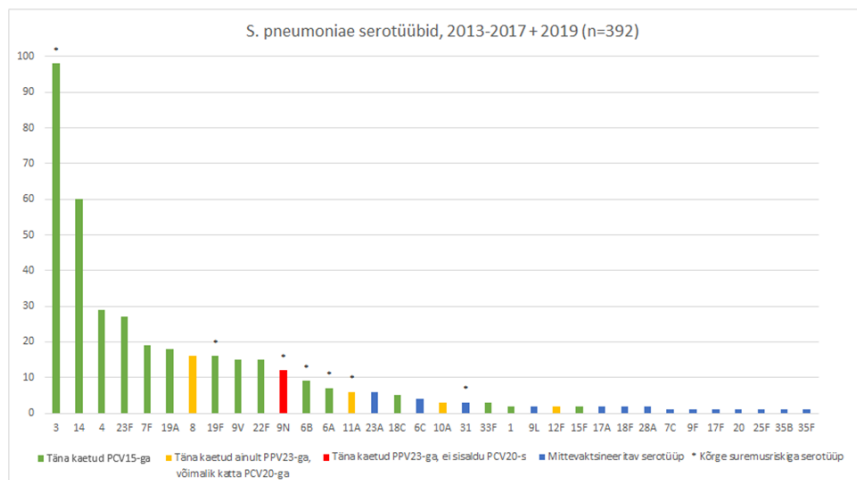
Serotype	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20	
PCV13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■												
PCV15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■										
PCV20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
PPV23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Joonis 1. Serotüübid konjugeeritud vaktsiinides PCV13 (Prevenar 13[®]), PCV15 (Vaxneuvance[®]) ja PCV20 (Prevenar20[®]) ja polüsahhariidvaktsiinis PPSV23 (Pneumo23[®])

PCV20 vaktsiini manustab tervishoiutöötaja tervetele üle 18-aastastele ühe doosina (0,5 ml) ja lastele sõltuvalt vanusest 1-4 doosina. **Vaktsineerimise ajakava imikutel ja lastel vanuses 6 nädalat kuni 15 kuud hõlmab neljaannuselise seeriat:** esimene annus manustatakse tavaliselt 2 kuu vanuselt ja järgmised vähemalt 4-nädalaste vahedega. Neljas annus ehk tõhustusannus soovitatakse manustada 11-15 kuu vanuselt. Vaktsineerimata imikutel vanuses 7 < 12 kuud tuleb manustada kaks annust ning kolmas annus soovitatakse manustada teisel eluaastal. Vaktsineerimata lastel vanuses 12 < 24 kuud tuleb manustada kaks annust vähemalt 8-nädalase vahega. Vaktsineerimata lastel vanuses 2 < 5 aastat tuleb manustada üks annus. Varem Prevenar 13-ga täielikult vaktsineeritud lastel vanuses 15 kuud kuni < 5 aastat tuleb manustada üks annus individuaalse raviotsuse põhjal. **Revaktsineerimise vajadust täiendava annusega ei ole tõestatud.** Kui peetakse vajalikuks PPSV23 kasutamist, siis tuginedes PCV13 kliinilisele kogemusele tuleb PCV20 manustada esimesena.³

Taotluses on esitatud kolme randomiseeritud III faasi kliinilise uuringu tulemused PCV20 vaktsiini immunogeensuse ja ohutuse kohta täiskasvanutel. Võrdlusvaktsiinina kasutati uuringus PCV13 vaktsiini. Meditsiinilise eksperdi hinnangul näitavad uuringute andmed usaldusväärset tulemust PCV20 vaktsiini efektiivse immunogeensuse kohta vaktsiinis sisalduvate serotüüpide suhtes ja ohutuse kohta erinevates vanusrühmades nii varem vaktsineerimata kui ka varem pneumokoki vastu vaktsineeritud isikutel. PCV20 ohutust ja efektiivset immunogeensust imikutel (alates 2. elukuust) on uuritud ühes II faasi randomiseeritud aktiivse kontrollrühmaga topeltpime uuringus võrrelduna PCV13 vaktsiiniga. PCV20 vaktsiini immunogeensust ja ohutust võrrelduna PCV13 vaktsiiniga on lastel näidatud ka kolmes III faasi uuringus.

Meditsiinilise eksperdi hinnangul seisneb PCV20 vaktsiini peamine eelis PPSV23 vaktsiini ees konjugeeritud vaktsiini paremas efektiivsuses ja pikemaajalises kaitses võrreldes polüsahhariidvaktsiiniga kuna PCV indutseerib T-rakulise immuunvastuse ja B-mälurakkude kujunemise. Pneumokokile on iseloomulik serotüüpide asendusfenomen (see tähendab et serotüüpide ringlus ajas muutub), mistõttu on oluline võimalikult lai serotüüpide kaetus vaktsiiniga. Erandlikult ei kata PCV20 9N serotüüpi (kaetud PPSV23-ga). Eksperdi hinnangul kuulub serotüüp 9N küll kõrgema suremusriskiga serotüüpide hulka, kuid on suhteliselt harvem esinev võrreldes teiste serotüüpidega: perioodil 2013-2017 + 2019 tuvastati Eestis seda serotüüpi 12 korda ehk 3,1% kõikidest juhtudest.⁴



Joonis 2. S. pneumoniae tuvastatud serotüübid Eestis aastatel 2013-2017 ja 2019⁴. 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 kõrgenenud suremusriskiga.

Haiguste Kontrolli ja Tõrje Keskuse (CDC) immuniseerimis-komisjoni (ACIP)⁵ soovitab:

1) PCV20 või PCV15 vaktsiini lastele vanuses >5 aastat; PCV-naivsetele täiskasvanud patsientidele, kes on kas vanuses ≥65-aastat või teatud kaasuvate haiguste või riskiteguritega¹; patsientidele vanuses 19-64 aastat.

2) PPSV23 vaktsiini on soovitatud teatud kaasuvate haiguste või riskiteguritega lastele vanuses 2-18 eluaastat, kes on eelnevalt saanud PCV15 vaktsiini ning täiskasvanutele alates 19 eluaastast, kes on eelnevalt saanud PCV15 vaktsiini.

3) Pneumokokivaktsiini soovitusi on uuendatud 27. juuni 2024 seisuga. ACIP soovitab nüüd ka uut 21-valentset pneumokoki konjugaatvaktsiini Capvaxive (PCV21) 19-aastastele ja vanematele täiskasvanutele, kellel on hetkel soovitus saada PCV doosi. Capvaxive sisaldab kaheksat ainulaadset serotüüpi 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 ja 35B, mida teised praegu heakskiidetud pneumokokivaktsiinid ei hõlma.⁶

Lisaks on taotluses esitatud **ECDC andmed⁷** vaktsiini kasutamise kohta teistes Euroopa riikides. Käesoleva aasta juulikuu alguseks on PCV20 vaktsiin soovitustes 7 Euroopa riigis.

1.3. Alternatiiv

Eestis on laste (alates 6. elunädalast) ja täiskasvanute aktiivseks vaktsineerimiseks Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu hetkel kättesaadavad PCV13, PCV15 (TTL kood 278R; piirhind 44,06 eurot) ja PPSV23 (TTL kood 279R; piirhind 25,39 eurot).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotleja poolt pakutud konfidentsiaalne APEXXNAR 1 annus 0.5ml 1 TK hulгимүүgiostuhind Tervisekassale on xx eurot. Vaktsiini manustamisega kaasneb üks ambulatoorne arstivisiit, spetsiaalset jälgimist ei ole vaja kohaldada. Seega lisanduvad TTL koodidena arsti või õe vastuvõtt (3004/3035 piirhind vastavalt 25,87/ 21,27) ja ühe inimese vaktsineerimine (3196 piirhind 8,40).

¹ 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.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Taotluse esitamise ajal ei olnud taotleja sõnul kulutõhususe hinnanguid veel publitseeritud. Tervisekassa leidis 2023. aastal läbiviidud Kanada kulutõhususanalüüsi⁸, mis hindas PCV20 kulutõhusust **alla 2-aastaste** puhul. Analüüsis kasutati Markovi mudelit, et võrrelda PCV20 vaktsiini PCV13 või PCV15 vaktsiiniga 2+1 skeemis 10 aasta jooksul ja simuleeriti kümnet järjestikust sünnikohorti, et hõlmata imikute PCV-programmi täielikku kasu. Uuringusse kaasati kogu Kanada elanikkond vaktsiini täieliku kasu saavutamiseks. Vaktsiini mõju hinnangud põhinesid PCV13 ja PCV7 tõhusuuringutel. Arvutati kliinilised ja majanduslikud tulemused invasiivse pneumokokktõve, kopsupõletiku ning keskkõrvapõletiku puhul. Avalikust tervishoiusüsteemist vaadatuna hoidis PCV20 võrreldes PCV13-ga 10 aasta jooksul ära üle 11,000 invasiivse pneumokokktõve juhtumi, 316,000 kopsupõletiku juhtumi, 335,000 keskkõrvapõletiku juhtumi ja 15,000 surma, **säästes üle 3,2 miljardi Kanada dollari ja lisades ligikaudu 47 QALYt**. Võrreldes PCV15-ga hoidis PCV20 kokku **üle 1,4 miljardi Kanada dollari ja lisas ligikaudu 21 QALYt**. Kokkuvõtvalt leiti, et laiema serotüübikaitse ning märkimisväärsete lisahüvede ja kulusäästude tõttu peaks PCV20 asendama senise standardi Kanada avalikus vaktsineerimisprogrammis.

Hollandis hinnati pneumokokkvaktsiinide (PPSV23, PCV15, PCV20 ja PCV21) kulutõhusust 65-aastaste seas 15 aasta jooksul⁹ arvestades erinevaid laste vaktsineerimisstrateegiaid (PCV10, PCV13, PCV15 ja PCV20). Uuring eeldas, et laste vaktsineerimine kaitseb kaudselt vanemaid, vähendades teatud nakkuste esinemissagedust 80% võrra. Analüüs näitas, et võrreldes PCV15 või PPSV23-ga on **vanemate täiskasvanute vaktsineerimine PCV20-ga kulutõhus** (10 000 €/QALY), kui laste vaktsineerimisel kasutatakse PCV10, PCV13 või PCV15 vaktsiini. Ent kui PCV20 lisatakse laste vaktsineerimisprogrammi, ei osutu ükski hetkel saadaval olev vaktsiin kulutõhusaks, arvestades Hollandi 20 000 €/QALY künnist (PCV20 kasutamisel laste vaktsineerimisel saadi ICER 22 550 €/QALY võrreldes mitte vaktsineerimisega). **Võrdsete vaktsiinihindade korral oli PCV21 vanematele täiskasvanutele kulutõhusam valik kui PCV20** (PCV21 ICER võrreldes vaktsineerimata olekuga oli 6352 €/QALY kui laste vaktsineerimisel kasutati PCV10 vaktsiini, ja tõusis 7876 €/QALY-ni, kui kasutati PCV20). Uuringu järeldusena leiti, et kuigi hetkel peetakse PCV20 kasutamist vanematele täiskasvanutele kulutõhusaks strateegiaks, **sõltub pikaajaline kulutõhusus PCV20 hinna alandamisest või vaktsiini kasutuselevõtust, mis kataks erinevaid serotüüpe võrreldes PCV20-ga**, nagu uus vaktsiin PCV21.

Rootsi (TLV)¹⁰ toetab PCV20 hüvitamist ainult 65-aastastele ja vanematele isikutele ning täiskasvanutele, kellel on tõsised kroonilised haigused või muud põhjused, mis suurendavad riski tõsiste pneumokokknakkuste tekkeks. TLV on hinnanud PCV20 kasutamise kulutõhusaks. TLV põhistsenaariumi tulemused näitasid ligikaudset elukvaliteedi kasvu umbes 0,005 QALY võrra ja ligikaudset kulude kokkuhoidu umbes 140 Rootsi krooni võrreldes ainult Pneumovaxiga (PPSV23) vaktsineeritud isikutele, kellel on suurenenud risk pneumokokknakkuseks. Isikutele, kellel on väga kõrge risk pneumokokknakkuseks, näitavad tulemused ligikaudset elukvaliteedi kasvu umbes 0,003 QALY võrra ja ligikaudset kulude kokkuhoidu umbes 800 Rootsi krooni võrreldes PCV13+PPSV23 kombinatsiooniga.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrreldes PCV13, PCV15 ja PPSV23 vaktsiinide ning manustamise kulusid PCV20 vaktsiini kuludega täiskasvanud patsientidel. Tervisekassa

värskendas teenuste hindu vastavalt hetkel kehtiva TTL loetelu kohaselt.¹¹ Võrreldes hetkel kehtiva vaksineerimisplaaniga, saadi PCV20 vaktsiiniga kulusääst Tervisekassale patsiendi kohta **xx eurot** ehk **kokkuhoid 300 patsiendi korral on xx eurot**.

Tänane vaksineerimisplaan	Annuseid*	Ravimikulu	Manustamiskulu	Kulu kokku
PCV13 või PCV15	1	44,06 €	29,67 €	183,85 €
PPSV23	2	50,78 €	59,34 €	

*Immunoprofülakтика ekspertkomisjon: 1 doos PCV13 või PCV15 ja 1 doos PPSV23 (vähemalt 8-nädalase intervalliga) ja 1 doos PPSV23 (5 a möödudes)¹²

Prevenar20 kasutuselevõttu korral	Annuseid	Ravimikulu	Manustamiskulu	Kulu kokku
PCV20	1	xx €	29,67 €	xx €

Seoses PCV20 näidustuse laiendamisega imikutele (alates 6 nädalast), lastele ja noorukitele, tegi immunoprofülakтика ekspertkomisjon ettepaneku uuendada tervisetehnoloogia hindamise raportit teemal „Pneumokokkinfektsioonivastase vaksineerimise kulutõhusus“, kus hinnatakse PCV13, PCV15 ja **PCV20 vaktsiinide kulutõhusust vastsündinute vaksineerimisel** võrreldes mittevaksineerimisega.¹

Tervisekassa teostas ka omapoolse kulude võrdluse **6-15 kuu ning vaksineerimata 2-5 aastaste vanuserühmas** koos manustamiskuludega. Tänase vaksineerimisplaani raames¹² tehakse lastel sõltuvalt vanusest 1-4 doosi PCV10, PCV13 või PCV15 vaktsiiniga, üle 2-aastastel lisaks PPSV23 vaksineerimine ning 5 aasta möödudes tehakse kõrge riski püsimise korral PPSV23 korduv vaksineerimine.

Tänane vaksineerimisplaan 6- 15 kuud	Annuseid*	Ravimikulu	Manustamiskulu	Kulu kokku
PCV13 või PCV15 või PCV10	4	176,24 €	29,67 €	205,91 €

*Immunoprofülakтика ekspertkomisjon

Prevenar20 kasutuselevõttu korral	Annuseid	Ravimikulu	Manustamiskulu	Kulu kokku
PCV20	4	xx €	29,67 €	xx €

*Prevenar20 SPC

Tervisekassa sai **6-15 kuu** vanuserühmas tänase vaksineerimisplaani ja PCV20 vaktsiini võrdluses, et PCV20 vaktsiin toob **xx eurose lisakulu patsiendi kohta**. Vanuserühmas **2-5 aastat** tuleb praeguses standarddravis manustada 4 doosi, võrreldes PCV20 vaktsiini 1 doosiga, mis teeb **kulusäästuks PCV20 vaktsiiniga** Tervisekassale patsiendi kohta **xx eurot**. Seega 6-15 kuu ja 2-5 aastaste vanuserühma võrdluses toob PCV20 vaktsiin ligikaudu **xx eurose kulusäästu**.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Teenus 278R lisandus tervisehoiuteenuste loetellu 2021. aastal ning teenuse reaalne kasutus on olnud prognoositust väiksem, kuid taotleja sõnul mõjutas suure tõenäosusega vaktsiinile ligipääsu tervishoiutöötajate ülekoormatus pandeemia tõttu. Tervisekassa andmetel on teenuseid 278R ja 279R kasutatud aastal 2021 – 77 isikut, 2022 – 189 isikut ning aastal 2023 – 353 isikut.

Taotleja on prognoosinud patsientide arvuks 1 ja 4 aastal vastavalt **300-600 patsienti¹³, mis teeks aastaseks kuluks xx eurot**. Immuunoprofülakтика ekspertkomisjonil on teoksil patsientide riskirühmade täiendamine, millega seoses taotletava tervishoiuteenuse osutamise kordade arv tõenäoliselt edaspidi suureneb.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Täiendavad kulud patsiendile puuduvad.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär-ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenusele kohaldamise tingimused ei ole vajalikud.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Pneumokokivastane vaksineerimine konjugeeritud polüsahhariidvaktsiiniga, üks doos	
Ettepaneku esitaja	PFIZER LUXEMBOURG SARL Eesti filiaal	
Teenuse alternatiivid	Jah	278R 279R
Kulutõhusus	Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi.	Võrreldes hetkel kehtiva vaksineerimisplaaniga, saadi kulude võrdluses täiskasvanud patsientidel PCV20 vaktsiiniga kulusääst Tervisekassale patsiendi kohta xx eurot ehk kokkuhoid 300 patsiendi korral xx eurot. Laste 6-15 elukuu ning vaksineerimata 2-5 eluaasta vanuserühmade kulude võrdluses saadi PCV20 vaktsiiniga kulusääst patsiendi kohta ca xx eurot ehk 300 patsiendi kohta xx eurone kokkuhoid.
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Patsientide arv Eestis: 300-600 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 300-600	
Teenuse piirhind	Konfidentsiaalne APEXXNAR 1 annus 0.5ml 1 TK hulgimüügiostuhind Tervisekassale on xx eurot	
Kohaldamise tingimused	Ei	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Taotleja on prognoosinud patsientide arvuks 1 ja 4 aastal vastavalt 300-600 patsienti, mis teeks aastaseks kuluks xx eurot .	

<p>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</p>	<p>PFIZER LUXEMBOURG SARL Eesti filiaal on esitanud taotluse PREVENAR20 lisamiseks ravimiteenuste loetellu laste (alates 6. elunädalast) ja täiskasvanute aktiivseks vaksineerimiseks <i>Streptococcus pneumoniae</i> põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu. Teenuse tulemuslikkus võrreldes alternatiivsete raviviisidega seisneb pneumokokkinfektsiooni laiemas kaitsmises seoses täiendavate serotüüpidega. Kulude võrdlus nii täiskasvanud kui laste 6-15 kuu ja 2-5 eluaasta vanuserühmades on näidanud PCV20 kulusäästlikkust võrreldes senise vaksineerimisplaani. Hollandi kulutõhusanalüüsis aga leiti, et PCV20 pikaajaline kulutõhusus sõltub PCV20 hinna langusest või vaktsiini kasutuselevõtust, mis kataks erinevaid serotüüpe võrreldes PCV20-ga.</p>	
---	---	--

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ Immunoprofülaktika ekspertkomisjon: https://www.sm.ee/sites/default/files/documents/2024-05/Immunoprof%C3%BClaktika%20ekspertkomisjoni%2008.04.2024%20elektroonse%20koosoleku%20p%C3%A4evakava%20ja%20ettepanekud_27.05.2024.pdf
- ² Nakkushaigustesse haigestumine. Terviseamet: <https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine#Nakkushaigustesse%20haigestumine%20Eestis%20alates%202000.%20aastast%20kuude%20ja%20maakondade%20kaupa>
- ³ Ravimi omaduse kokkuvõte: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/prevenar-20-previously-apexxnar-epar-product-information_et.pdf
- ⁴ Terviseamet, "Nakkushaiguste esinemine ja immunoprofülaktika Eestis 2019. aastal." Available: https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/epid_ulevaade_2019.pdf
- ⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Pneumococcal Vaccination." Accessed: Jul 02, 2024 <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html#print>
- ⁶ <https://www.merck.com/news/u-s-fda-approves-capvaxive-pneumococcal-21-valent-conjugate-vaccine-for-prevention-of-invasive-pneumococcal-disease-and-pneumococcal-pneumonia-in-adults/>
- ⁷ ECDC, "Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations." Accessed: Jul. 02, 2024. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>
- ⁸ Lytle D et al. 2023. Cost-effectiveness analysis of PCV20 to prevent pneumococcal disease in the Canadian pediatric population. *Hum Vaccin Immunother.* (2):2257426.
- ⁹ De Boer PT et al. (2024). Higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in older adults, taking into account indirect effects from childhood vaccination: a cost-effectiveness study for the Netherlands. *BMC Med.* 16;22(1):69.
- ¹⁰ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-08-26-apexxnar-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=apexxnar>
- ¹¹ <https://www.riigiteataja.ee/akt/113062024006>
- ¹² Immunoprofülaktika ekspertkomisjon: Pneumokokk-nakkuse ja meningokokk-nakkuse riskirühmade vaksineerimisskeemid. Available: https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Vaksineeri/pneumo_ja_meningokokkvaktsiinide_vaktsineerimisskeemid.pdf
- ¹³ Tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlus 1271. <https://www.tervisekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmise-2013-2024#tab-2018>