

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# Neljavalentse gripivaktsiini efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH42

Tartu Ülikool  
2019

## **Raporti on koostanud:**

Marge Vaikjärv, Tartu Ülikooli arstiteaduse üliõpilane

Olga Sadikova, Terviseameti gripikeskuse peaspetsialist

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Vaikjärv M, Sadikova O, Kiivet R-A. Neljavalentse gripivaktsiini efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2019.

Neljavalentse gripivaktsiini efektiivsus ja kulutõhusus

ISBN 978-9985-4-1187-2 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1188-9 (pdf)

# Sisukord

<b>Kokkuvõte</b> .....	2
<b>1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused</b> .....	4
<b>2. Raporti metoodika</b> .....	5
<b>3. Neljavalentse gripivaktsiini kliiniline efektiivsus</b> .....	7
<b>4. Neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusus</b> .....	10
<b>5. Võimalikud uued toimeained, manustamisviisid ja ravimvormid</b> .....	14
5.1. Vaktsiinide tüübid .....	14
5.2. Manustamisviisid.....	19
5.3. Doseerimine.....	20
5.4. Adjuvandid .....	21
5.5. Universaalne gripivaktsiin .....	23
<b>6. Vanemaealiste ja laste vaktsineerimisega hõlmatust suurendada võivad sekkumised</b> .....	25
6.1. Vaktsineerimiskäitumist mõjutavad tegurid .....	25
6.2. Vaktsineerimishõlmatuse suurendamise võimalused .....	27
<b>7. Apteekides vaktsineerimise mõju vaktsineerimisega hõlmatusele</b> .....	30
<b>8. Järeldused</b> .....	32
<b>Kasutatud kirjandus</b> .....	33
<b>Lisa 1. Efektiivsuse päringud andmebaasis PubMed</b> .....	38
<b>Lisa 2. Kitsa ja laia gripi mõiste</b> .....	43
<b>Summary</b> .....	44

## Kokkuvõte

Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) töörühm koostas 2014. aastal raporti „Riskirühmade gripivastase vaksineerimise kulutõhusus“ [1]. Aastakümneid oli kasutusel kolmevalentne vaktsiin, mis sisaldas kahte A-gripiviirust (H1N1 ja H3N2) ja ühte B-gripiviirust. Viimasel ajal on kasutusele võetud neljavalentne vaktsiin, mis sisaldab kahte A-gripiviirust ja kahte B-gripiviirust.

Siinse ülevaate eesmärk on hinnata, kas uute teadmiste alusel on põhjust uuendada raportis TTH12 koostatud kulutõhususe analüüsi. Selleks töötati läbi kuni aprillini 2019 publitseeritud teaduskirjandus ja teised avaliku informatsiooni allikad.

Teadusuuringute alusel on neljavalentne gripivaktsiin kattuvate tüvede mõttes kliiniliselt vähemalt sama efektiivne kui kolmevalentne gripivaktsiin. See annab efektiivse kaitse lisanduva B-tüve näol nii lastele, täiskasvanutele kui ka eakatele. Ohutusprofiil on neljavalentsel ja kolmevalentsel gripivaktsiinil sarnased.

Eri populatsioonide kulutõhususe analüüsid vähendab üleminek kolmevalentselt gripivaktsiinilt neljavalentsele otseseid ja kaudseid kulusid. Vanemaealiste vaksineerimisstrateegiate analüüsid osutus kulutõhusamaks modifitseeritud kolmevalentne gripivaktsiin (adjuvantne või suurendatud doosis manustatud). See tulemus võib tuleneda asjaolust, et analüüsid arvestati teadaolevat kolmevalentsete vaktsiinide efektiivsust, sest efektiivsuse võrdlusandmed neljavalentse gripivaktsiiniga analüüsi tegemise ajal puudusid.

Lähitulevikus võivad laiemalt kasutusele tulla vaktsiinitüübid, manustamisviisid, doseerimise muutused ja adjuvandid, mis tagavad olemasolevate vaktsiinidega võrreldava või suurema kaitse hooajalise gripipuhangu ajal ning võivad mõjutada ka vaksineerimisega hõlmatust.

Uurimisandmete põhjal on kõige mõjusamad meetmed vaksineerimiskäitumise mõjutamiseks teadlikkuse suurendamine, suunatud nõustamine perearstidelt ja apteekritelt ning vaksineerimisvõimaluste laiendamine nii kättesaadavuse kui ka vaktsiinide manustamise viiside laiendamise näol. Kui riik või ravikindlustus katab vaktsiini maksumuse täielikult, suurendab see vaksineerimisega hõlmatust märkimisväärselt.

Avaldatud uuringute alusel aitab hõlmatust mõnevõrra suurendada, kui võimaldatakse apteekides vaksineerida – see vähendab perearstide külastuste arvu vaksineerimiseks, on suhteliselt kulutõhus ja patsientidele mugav. Apteekides vaksineerimine

avardab kindlasti end vaktsineerida soovijate võimalusi, kuid ei ole teada, kui palju mõjutab see ülejäänud populatsiooni vaktsineerimiskäitumist.

Peatüki lõpus on esitatud ka gripivastase vaktsineerimise tulemused Eestis hooajal 2018/2019, mil anti esimest korda võimalus vaktsineerida apteekides.

Viimastel aastatel kogunenud teadmine gripivastase vaktsineerimise efektiivsuse kohta ei muuda raportis TTH12 esitatud kulutõhususe arvutuste eelduseid ega sisendeid ning raportis esitatud soovitused on ajakohased.

# 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) töörühm koostas 2014. aastal raporti „Riskirühmade gripivastase vaktsineerimise kulutõhusus“.

Aastakümneid oli kasutusel kolmevalentne vaktsiin, mis sisaldas kahte A-gripiviirust (H1N1 ja H3N2) ja ühte B-gripiviirust. Viimasel ajal on kasutusele võetud neljavalentne vaktsiin, mis sisaldab kahte A-gripiviirust ja kahte B-gripiviirust.

Raviameti andmetel loobuvad vaktsiinitootjad alates järgmisest gripihooajast kolmevalentse vaktsiini tootmisest ja turustamisest. Haigekassa hangib samuti neljavalentset vaktsiini. Seetõttu on otstarbekas koostada uute toimeainete, manustamisviiside ja ravimvormide kohta tulevikuseire (ingl *horizon scanning*).

Siinse raporti eesmärk on koostada teaduskirjanduse ülevaade, et hinnata, kas uute teadmiste alusel on põhjust uuendada raportis TTH12 koostatud kulutõhususe analüüsi. Uurimisküsimused on järgmised:

1. Milline on tõendus neljavalentse gripivaktsiini kliinilise efektiivsuse kohta?
2. Milline on tõendus neljavalentse gripivaktsiini kulutõhususe kohta?
3. Millised on võimalikud uued toimeained, manustamisviisid ja ravimvormid, mis võivad lähiaastatel kasutusele tulla?
4. Millised sekkumised aitavad suurendada vaktsineerimisega hõlmatust vanemaealiste ja laste seas?
5. Millist mõju avaldab hõlmatusele vaktsineerimine apteekides?

## 2. Raporti metoodika

Ülevaate koostamiseks kasutati andmebaasist Pubmed otsingute tulemusel (lisa 1) leitud ja Terviseameti Gripikeskuse esindaja soovitatud allikaid. Otsingud korraldati aprillis ja septembris 2019.

Otsingumootorite loomisel lähtuti eelneva raportiga [1] samadest põhimõtetest, lisades täiendusena vaktsiini neljavalentsuse. 3.–5. uurimisküsimusele vastamiseks kasutati otsingumootori loomiseks eelnevates otsingutes kasutatud gripi ja vakt-sineerituse sünonüüme ning lisati esmastes andmeotsingutes kohatud võimalikke sünonüüme. Publitseerimise ajaperioodi piiranguid ega muidu otsingufiltreid ei lisatud. Kõik otsingumootorid on esitatud lisa 1.

Neljavalentse gripivaktsiini kliinilise efektiivsuse otsing andis tulemuseks 132 ingliskeelset allikat, millest ülevaate koostamisse kaasati viis (üks metaanalüüs ja neli randomiseeritud uuringut). Nendele lisandus üks soovitatud allikas.

Neljavalentsete gripivaktsiinide kulutõhususe uuringute otsingule saadi 2019. aasta aprillis andmebaasis Pubmed 41 vastet, millest kaasati lühikokkuvõtte alusel 9 allikat. Täistekstide hindamisel lähtuti Drummond'i kriteeriumitest [2].

Et koostada ülevaade võimalikest uutest toimeainetest, manustamisviisidest ja ravimvormidest, mis võiksid lähitulevikus vakt-sineerimisega hõlmatust mõjutada, kitsendati otsingut metaanalüüsidele ja süstemaatilistele analüüsidele, saamaks võimalikult tugevat tõendupõhisust. Uute toimeainete all käsitleti andmeotsingus vaktsiinide tüüpe (vt selgitust lk 15). Otsinguga tuvastati 73 metaanalüüsi, millest ülevaate koostamisse kaasati 10. Manustamisviiside otsing andis vasteks 11 metaanalüüsi, millest kaasati 5 allikat. Doseerimise erinevusi käsitlevatest allika-test kaasati ülevaatesse esialgu otsinguga saadud 16 allikast 4 metaanalüüsi ja 2 süstemaatilist ülevaadet. Vaktsiinidele lisatavate võimalike adjuvantide ja nende arenduse kohta leiti otsinguga 5 metaanalüüsi, millest ülevaatesse kaasati 4 ja lisati ka üks soovitatud allikas.

Esitatud on ka lühikokkuvõtte universaalse gripivaktsiini arendustegevust käsitlevast ülevaateartiklist, mis on avaldatud oktoobris 2019.

Vanemaealiste ja laste vakt-sineerimisega hõlmatust suurendada võivate sekkumiste tuvastamiseks ja kirjeldamiseks korraldatud otsing andis kokku 17 vastet, millest uurimisküsimusele vastamiseks kaasati vaid 1. Ülevaate koostamiseks lisandus sellele 4 soovitatud allikat.

Saamaks vastust sellele, kuidas ja mil moel mõjutab apteekides vaktsineerimine vaktsineerimisega hõlmatust, loodi eraldi otsing, mis andis kokku 93 vastet. Nendest ülevaate koostamisse kaasati 6.

Täpsemad kirjeldused iga kaasatud allika kohta on esitatud asjakohase peatüki alguses.



### 3. Neljavalentse gripivaktsiini kliiniline efektiivsus

Kliinilist efektiivsust käsitlevatest allikatest kaasati ülevaatesse üks metaanalüüs, neli randomeeritud kontrollitud uuringut ja üks gripihooajajärgne efektiivsuse analüüs.

Moa *et al.* [3] käsitlevad oma metaanalüüsis inaktiveeritud neljavalentse gripivaktsiini immunogeensust ja kasutamise ohutust. Metaanalüüsi kaasati viis kuni 2015. aasta juunini publitseeritud randomeeritud kontrollitud uuringut. Analüüsi tulemusel leiti, et neljavalentne gripivaktsiin tagab kolmevalentsete gripivaktsiinidega võrrelduna samaväärse seroprotektsiooni ja serokonversiooni kolme kattuva tüve osas ning lisaks tõhusa kaitse tänu neljandale lisanduvale B-tüvele. Lisanduva B-tüve osas oli seroprotektsiooni RR 1,14 [95% CI 1,03–1,35;  $p=0,008$ ] ja serokonversiooni RR 1,78 [95% CI 1,24–2,55;  $p=0,002$ ] B/Victoria tüve puhul ning seroprotektsiooni RR 2,11 [95% CI 1,51–2,95;  $p=0,01$ ] ja serokonversiooni RR 1,12 [95% CI 1,24–2,55;  $p<0,001$ ] B/Yamagata puhul. Ohutusprofiil oli neljavalentsetel ja kolmevalentsetel gripivaktsiinidel sarnane. Lokaalsete ja süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedustes erinevust ei leitud (RR lokaalsetel 1,16 [95% CI 0,96–1,40,  $p=0,12$ ] ja süsteemsetel 1,07 [95% CI 0,95–1,20,  $p=0,25$ ]). Statistiliselt esines neljavalentse gripivaktsiiniga enam süstekoha valulikkust (RR 1,18 [95% CI 1,03–1,35,  $p=0,02$ ]). Metaanalüüsi kaasatud uuringutest tõsteti vaid kahes esile immunogeensuse tulemused üle 60-aastaste uuringutes osalenute kohta. Sarnastele teistele täiskasvanute vanuserühmadele tagas neljavalentne gripivaktsiin kolmevalentse gripivaktsiiniga võrrelduna kattuvate tüvede osas samaväärse kaitse ja efektiivse kaitse ka tänu neljandale, lisanduvale B-tüvele: seroprotektsiooni RR 1,19 [95% CI 0,88–1,61;  $p=0,27$ ] ja serokonversiooni RR 2,70 [95% CI 1,12–6,51;  $p=0,03$ ] B/Victoria tüve puhul ning seroprotektsiooni RR 1,16 [95% CI 1,00–1,34;  $p=0,05$ ] ja serokonversiooni RR 2,78 [95% CI 2,11–3,66;  $p<0,001$ ] B/Yamagata puhul. Metaanalüüsi kaasatud uuringutes ei käsitletud lastepopulatsioone.

Treanori *et al.* [4] randomeeritud kontrollitud uuringus võrreldi inaktiveeritud neljavalentse ning B/Yamagata tüve ja B/Victoria tüve sisaldavate kolmevalentsete gripivaktsiinide immunogeensust ja ohutust. Uuringus osalejate keskmine vanus oli 58,3 aastat. Neljavalentne gripivaktsiin andis samaväärse kaitse kolmevalentsetes gripivaktsiinides sisalduvate gripitüvede vastu ja lisaks kaitse kummaski kolmevalentsetes gripivaktsiinis mittesisalduva B-gripitüve vastu. Kõikide vaktsiinide ohutusprofiilid olid sarnased ja registreeritud kõrvaltoimed kerged.

Pebody *et al.* [5] töös antakse ülevaade hooaja 2016/17 gripivaktsiini efektiivsusest täiskasvanutel ja lastel Ühendkuningriigis. Nimetatud hooajal kasutati intranasaal-

selt manustatavat elus nõrgestatud või selle vastunäidustuse puhul inaktiveeritud neljavalentset gripivaktsiini. Tegu oli test-negatiivse kontrolluuringuga, kus gripilaadsete sümptomitega arsti vastuvõtule pöördunud isikutelt võeti ninaneelust proov, et gripiviiruse olemasolu kinnitada või välistada. Laboratoorselt kinnitunud gripiviirust käsitleti uuringus juhuna, gripiviiruse mitteesinemist kontrollina. Lastel (2–17 a) ja täiskasvanutel näidati elus nõrgestatud vaktsiini efektiivsust A-tüvede puhul. Efektiivsus vanuse kasvades vähenes, eriti alates 65. eluaastast. Vaktsiin oli efektiivne ka B-tüvede osas, kuid kuna juhtude arv oli väike, sai järeldusi teha piiratult. Eakate vaksineerimise tõhustamiseks soovitasid uuringu autorid kaaluda adjuvantsete ja/või suurendatud doosides vaktsiinide manustamist (vt peatükk IV).

Väikelaste populatsioonides korraldatud uuringutest kaasati ülevaatesse kolm randomeeritud kontrollitud uuringut, mille kokkuvõte on toodud tabelis 1.

**Tabel 1.** Väikelaste populatsioonis korraldatud randomeeritud kontrollitud uuringute tulemused.

Vanus	Võrdlus	Vaktsiini efektiivsus	Ohutus	Muud tulemused
<b>Pepin et al., 2019a [6]</b>				
6–35 kuud (6–23 kuud ja 24–35 kuud)	platseebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kõikide gripitüvede puhul 54,76% 6–23 kuu vanusel lastel ja 46,91% 24–35 kuu vanustel lastel.</li> <li>– Vaktsiinis sisalduvate gripitüvede puhul on vaktsiini efektiivsus neis vanuserühmades 74,51% ja 59,78%.</li> </ul>		Väheneb ägeda keskkõrvapõletiku risk 31,28%, ägeda alumiste hingamisteede põletike risk 21,76%, arstivisiitide arv 40,80%, lapsevanemate töölt puudumine 29,71% ja antibiootikumide kasutamine 39,20%.
<b>Pepin et al., 2019b [7]</b>				
6–35 kuud	platseeboga IIV3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kõikide gripitüvede puhul 50,98%.</li> <li>– Vaktsiinis sisalduvate gripitüvede puhul 68,40%.</li> </ul>	<p>Ohutusprofiil sarnane kolmevalentse gripivaktsiini omaga.</p> <p>Süstekoha valulikkust neljavalentse gripivaktsiiniga enam (39,9%) kui platseeboga (31,9%).</p>	–

Vanus	Võrdlus	Vaktsiini efektiivsus	Ohutus	Muud tulemused
<b>Claeys <i>et al.</i>, 2018 [8]</b>				
6–35 kuud	Pneumoko-ki konjugeeritud vaktsiin (PCV), hepatiit A vaktsiin või tuulerõugete vaktsiin	– 50% igasuguse gripisümpptomaatika avaldumise puhul. – 64% keskmiste kuni raskete gripitüsistuste esinemise puhul.	–	–

Ülevaatesse kaasatud allikate põhjal on neljavalentne gripivaktsiin kattuvate tüvede asjus kliiniliselt vähemalt sama efektiivne kui kolmevalentne gripivaktsiin ning annab nii lastele, täiskasvanutele kui ka eakatele efektiivse lisakaitse tänu lisanduvale B-tüvele. Ohutusprofiil on neljavalentsel ja kolmevalentsel gripivaktsiinil sarnane, veidi enam esineb neljavalentse gripivaktsiiniga süstekoha valulikkust. Laste puhul aitab neljavalentne gripivaktsiin vähendada keskmiseid ja raskeid tüsistusi.

## 4. Neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusus

Otsingu tulemusel leiti üks neljavalentse gripivaktsiini kulutõhususe süstemaatiline ülevaade [9], millesse kaasati 16 enne 2018. aasta septembrit publitseeritud neljavalentse gripivaktsiini kulutõhususe uuringut. Ülevaate eesmärk oli hinnata kolmevalentselt gripivaktsiinilt neljavalentsele gripivaktsiinile ülemineku kulutõhusust. Kaasatud uuringutes hinnati ülemineku kulutõhusust kaheksas riigis (USA, UK, Kanada, Hispaania, Soome, Austraalia, Saksamaa ja Hong Kong) ning tulemused varieerusid palju (ICER tervishoiu rahastaja perspektiivist 5188 – 145 705 USD/QALY ehk 4659 – 130 834 EUR/QALY; ühiskonna perspektiivist 12 965 – 254 245 USD/QALY ehk 11 641 – 228 296 EUR/QALY). Uurijate hinnangu kohaselt võib neljavalentset gripivaktsiini võrrelduna kolmevalentse gripivaktsiiniga pidada kulutõhusaks. Saadavat kasu tervishoiu seisukohast ilmestab ülevaates esitatud gripiga seotud haigestumuse ja suremuse langus 0,15–6,5%.

Lähteülesandele vastanud kulutõhususe uuringutest kahes võrreldi neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusust kolmevalentse gripivaktsiini kulutõhususega üldpopulatsioonis.

Brogan *et al.* [10] kasutasid dünaamilist ülekandemudelit, et leida neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusus ühiskonna perspektiivist vaadatuna. Arvutuste aluseks võeti kümme aastat. Loodud mudeli alusel saadi ICER-iks ainult otseste meditsiiniliste kulutustena 5416 USD/QALY ehk 4863 EUR/QALY ning nii otseste kui ka kaudsete kulutustena 62 472 USD/QALY ehk 56 096 EUR/QALY. Kokkuvõttes leidsid autorid, et üleminek kolmevalentselt vaktsiinilt neljavalentsele parandaks tervisetulemit ja vähendaks kulusid.

Yang *et al.* [11] kasutasid püsivat Markovi kohordimudelit, et analüüsida neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusust riigi kui tervishoiurahastaja perspektiivist. Mudel simuleeris hooajalise gripivastase vaktsineerimise mõju aastaste tsükklitena 100 eluaasta vältel. Loodud mudeli tulemusel oli ICER 3015 USD/QALY ehk 2707 EUR/QALY ja 4035 USD/LYG ehk 3623 EUR/LYG. Autorid leidsid, et neljavalentse gripivaktsiini lisamine riiklikku vaktsineerimisprogrammi oleks kulutõhus nii riskirühmade kui ka kogu populatsiooni vaktsineerimise korral.

Riskirühmade neljavalentse gripivaktsiiniga vaktsineerimise kohta andis otsing kuus vastet. Nendest kolmes uuringus käsitleti neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusust üle 65-aastaste populatsioonis, kahes suure tüsistuste riskiga isikuid (krooniliste haigustega isikud, rasedad, immuunsupresseeritud, tervishoiutöötajad) ning ühes pöörati tähelepanu lastele vanuses 6–59 kuud ja üle 65-aastastele isikutele.

Kim *et al.* [12] uurisid püsiva Markovi kohordimudeli abil neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusust 6–59 kuu vanustel lastel. Autorid kasutasid kahte arvutamise strateegiat: gripiseoselisi seisundeid nn kitsas ja laias mõistes (mõistete juurde kuuluvate RHK-10 koodide jaotus on lisas 2). Kitsa gripi mõiste puhul oli ICER 345,4 miljonit KRW/QALY ja laia mõiste puhul kulutõhus. Kokkuvõttes loeti kitsa mõiste gripi puhul neljavalentne gripivaktsiin mitte-kulutõhusaks, laia mõiste puhul kulutõhusaks.

Neljavalentse gripivaktsiini efektiivsust vanemaealistel on siinses ülevaates hinnatud teaduskirjanduse põhjal, kaasates neli üksikuuringut. Kõikides uuringutes on vanemaealiste vanusepiiriks loetud 65 eluaastat.

Raviotta *et al.* [13] võrdlesid eri vaktsiinide kasutamise kuluefektiivsust vaktsineerimisprogrammides ühiskonna perspektiivist. Omavahel võrreldi mittevaktsineerimist ning kolmevalentse, neljavalentse ja suurendatud doosis kolmevalentse gripivaktsiini kasutamist. Kolmevalentse gripivaktsiini lisakulu tõhususe määr oli 3690 USD/QALY, neljavalentse gripivaktsiini kasutamise korral 20 939 USD/QALY rohkem ning suurendatud doosis kolmevalentse gripivaktsiini kasutamise korral 31 214 USD/QALY enam kui neljavalentse gripivaktsiini korral. Mudelis kasutati sisendina uuringuid, mille kohaselt on kolmevalentne gripivaktsiin vanemaealistel suurendatud doosis efektiivsem kui standarddoos, kuid mitte tõhusam kui neljavalentne. Saadud tulemustest järeldati, et neljavalentne gripivaktsiin oleks kulutõhusam kui kolmevalentne, kuid kõige kulutõhusamaks osutus võrreldud stsenaariumitest suurendatud doosis kolmevalentse gripivaktsiini kasutamine riiklikus vaktsineerimiskavas.

Capri *et al.* [14] võrdlesid kolmanda osalise perspektiivist inaktiveeritud kolmevalentse, adjuvantse kolmevalentse, intradermaalse kolmevalentse ja inaktiveeritud neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusust vanemaealistel. Analüüsi tulemusel oli adjuvantne kolmevalentne gripivaktsiin kulutõhusam kui kolmevalentne (ICER 4527 EUR/QALY). Adjuvantne kolmevalentne vaktsiin oli võrrelduna intradermaalse kolmevalentse ja neljavalentse gripivaktsiiniga domineeriv. Võrreldes mittevaktsineerimisega olid nii intradermaalne kolmevalentne kui ka neljavalentne gripivaktsiin kuluefektiivsed (ICER kolmevalentsel 11 960 EUR/QALY, neljavalentsel 19 655 EUR/QALY). Tulemustest järeldus, et neljavalentse gripivaktsiini kasutamine vanemaealistel on kulutõhusam, kuid võrreldud variantidest osutus kõige kulutõhusamaks adjuvantne kolmevalentne gripivaktsiin.

Kim *et al.* [12] kasutasid püsivat Markovi kohordimudelit, et analüüsida neljavalentse gripivaktsiini kulutõhusust Itaalia vanemaealistel. Stsenaariumitena võrreldi kolmevalentset ja neljavalentset gripivaktsiini kahe raskusastmega tervisetulemite

korral (vt lisa 2). Mõlema tervisetulemi korral osutus neljavalentne gripivaktsiin kulutõhusamaks.

Yun *et al.* [15] võrdlesid kolmevalentse, neljavalentse ja adjuvantse kolmevalentse gripivaktsiini kasutamise kulutõhusust. Neljavalentne gripivaktsiin oli kulutõhusam kui kolmevalentne – ICER oli 17 699 USD/QALY ja vähenes vanuse kasvades (üle 85-aastaste puhul oli 3431 USD/QALY). Adjuvantse kolmevalentse gripivaktsiini kulutõhusus sõltus suuresti vaktsiini efektiivsusest, millekohast sisendit hindasid autorid väheseks, ja hinnast. Sensitiivsuse analüüsi alusel mõjutas kulutõhusust enim see, mil määral kattuvad vaktsiini gripitüved nende tüvedega, mis konkreetsel hooajal levima hakkavad.

Neljavalentse gripivaktsiinide efektiivsust suure tüsistuste riskiga isikutel (krooniliste haigustega isikud, rasedad, immuunsupresseeritud, tervishoiutöötajad) on siinses ülevaates hinnatud kahe üksikuuringu põhjal (tabel 2). Mõlema allika alusel oleks suure riskiga populatsioonide puhul üleminek kolmevalentselt gripivaktsiinilt neljavalentsele kulutõhus.

**Tabel 2.** Suure riskiga isikute rühmade vaksineerimisstrateegiate kulutõhusus.

Perspektiiv	Populatsioon	Vaksineerimisstrateegia	ICER (/ QALY)	QALY ühe vaksineeritu kohta aastas
<b>Raviotta <i>et al.</i>, 2017 [16]</b>				
Ühiskond	50–64 a	SD-IIV3 SD-IIV4	37 700 USD	–
		riskirühmale HD-IIV3, teistele SD-IIV3	* domineeriv strateegia	
		riskirühmale HD-IIV3, teistele SD-IIV4 mittevaktsineerimine	71 500 USD * domineeriv strateegia	
<b>Mennini <i>et al.</i>, 2018 [17]</b>				
Ühiskond	6 kuud – 4 a	Üleminek TIV-lt QIV-le	110 083 EUR	0,0146
	5 – 19 a		99 295 EUR	0,0146
	20 – 49 a		57 315 EUR	0,0174
	50 – 64 a		31 126 EUR	0,0174
	≥ 65 a		19 170 EUR	0,0293
	Kõik rühmad			21 096 EUR

Perspektiiv	Populatsioon	Vaktsineerimisstrateegia	ICER (/ QALY)	QALY ühe vaktsineeritu kohta aastas
Tervishoiu rahastaja	6 kuud – 4 a	Üleminek TIV-lt QIV-le	110 083 EUR	
	5 – 19 a		148 021 EUR	
	20 – 49 a		95 564 EUR	
	50 – 64 a		51 067 EUR	
	≥ 65 a		19 170 EUR	
	Kõik rühmad		23 426 EUR	

*\*SD-IIV3 – standarddoosis inaktiveeritud kolmevalentne gripivaktsiin; SD-IIV4 – standarddoosis inaktiveeritud neljavalentne gripivaktsiin; HD-IIV3 – suurendatud doosis kolmevalentne gripivaktsiin; TIV – kolmevalentne gripivaktsiin; QIV – neljavalentne gripivaktsiin.*

Üheski kaasatud uuringus ei võetud arvesse karjaimmuunsuse mõju kulutõhususele. Väikelaste vaktsineerimisstrateegiate puhul tuleb arvestada ka kaudseid mõjusid (nt lapsevanemate tööturul eemalejäämine lapse haigusperioodil). Vanemaealiste vaktsineerimisstrateegiate puhul on mõjus faktor vaktsineerimise efektiivsus, mis vanuse kasvades väheneb. Efektiivsuse suurendamiseks on alustatud adjuvantsete ja suures doosis manustatavate vaktsiinide tootmist (vt peatükk II ja peatükk IV). Kuna nimetatud uuendusi on seni tehtud kolmevalentsete vaktsiinidega, siis on vanemaealiste vaktsineerimiste kulutõhususe analüüsid osutunud tihti kulutõhusamaks adjuvantsed või suures doosis manustatavad kolmevalentsed gripivaktsiinid. Ülevaate koostamiseks kasutatud allikate alusel on üleminek kolmevalentselt gripivaktsiinilt neljavalentsele kulutõhus nii üldpopulatsiooni, laste, vanemaealiste kui ka suure riskiga rühmade puhul.

## 5. Võimalikud uued toimeained, manustamisviisid ja ravimvormid

Uurimisküsimusele vastamiseks jaotati lähitulevikus kasutusele võivad muudatused nelja rühma: vaktsiinide tüübid, manustamisviisid, doseerimine ja adjuvandid. Ülevaate koostamiseks igas kategoorias kasutati otsingu tulemusel saadud metaanalüüse ja süstemaatilisi ülevaateid. Nimetatud kategooriatele lisaks on ühe ülevaateartikli põhjal kirjeldatud universaalse gripivantsiini arendustöö suundi.

### 5.1. Vaktsiinide tüübid

Vaktsiinitüübi all on siinses ülevaates peetud silmas vaktsiini antigeense komponendi tootmisprotsessi eripärasid (kas on toodetud viljastatud kanamunades või rakukultuurides) ja vaktsiini antigeense komponendi olekut (kas tegu on elus nõrgestatud (LAIV) või inaktiveeritud vaktsiiniga (IIV)).

Elus nõrgestatud vaktsiin (ingl *live attenuated influenza vaccine*) e elusvaktsiin sisaldab elusaid nõrgestatud mikroorganisme, mis ei ole võimelised põhjustama haigust, vaid kujundavad nakkushaiguse eest kaitsva immuunsuse.

Inaktiveeritud vaktsiin (ingl *inactivated influenza vaccine*) sisaldab surmatud haigustekitajaid, mis ei ole võimelised põhjustama haigust, vaid kujundavad nakkushaiguse eest kaitsva immuunsuse.

Inaktiveeritud vaktsiinide puhul on võimalik veel omakorda eristada antigeense komponendi puhtuse astet ehk seda, kas vaktsiin sisaldab tervet viirust, viiruse osiseid või ainult kindlat pinnavalku. Kokkuvõtte võimalikest vaktsiinitüüpidest on toodud tabelis 3.



**Tabel 3.** Kasutatavate gripivaktsiinide tüübid (kohandatud Wutzler *et al.*, 2013 [18] järgi).

	Omadused						
	Tervet viirust sisaldav	Viiruse osiseid * sisaldav	Alaühik-vaktsiin	Viljastatud kanamunna toodetud	Rakukultuuris toodetud	Adjuvanti sisaldavad	Virosomaalne
Monovalentne, inaktiveeritud	•	•	•	•	•	•	
Kolmevalentne, inaktiveeritud		•	•	•	•	•	•
Neljavalentne, inaktiveeritud		•		•			
Monovalentne, elus nõrgestatud	•			•			
Kolmevalentne, elus nõrgestatud	•			•			
Neljavalentne, elus nõrgestatud	•			•			
Kolmevalentne, intradermaalselt manustatav		•		•			

Ülevaatesse kaasati kümme allikat, millest üheksas võrreldi inaktiveeritud ja elus nõrgestatud vaktsiine ning ühes viiruse osiseid ja alaühikuid sisaldavaid vaktsiine (sh vesilahuse põhiseid, virosomaalseid ja adjuvanteeritud). Elus nõrgestatud ja inaktiveeritud gripivaktsiinide võrdlusi kajastavad uuringud on esitatud tabelis 4.

**Tabel 4.** Elus nõrgestatud ja inaktiveeritud gripivaktsiine võrdlevate uuringute ülevaade.

Kaasatud uuringud	Võrdlus	Populatsioon	Tulemus
<b>Morimoto <i>et al.</i>, 2018 [19]</b>			
Kaheksa uuringut, millest seitsmes käsitleti meditsiiniliselt kinnitatud gripijuhte ja ühes ägedaid hingamisteede haigusi.	LAIV vs. TIV	– lapsed ja noorukid – terved täiskasvanud – eakad	Efektiivsus kinnitatud. Gripijuhtude vastu oli korduval vaksineerimisel efektiivsus väiksem võrreldes esmase vaksineerimisega, eriti laste ja noorukite seas.
<b>Manzoli <i>et al.</i>, 2012 [20]</b>			
15 metaanalüüsi.	LAIV vs. IIV	– lapsed – terved täiskasvanud – eakad	Laste populatsioonis on LAIV efektiivsus 33% (95% CI: 29-38%) ja IIV efektiivsus 38% (95% CI: 28-47%) - IIV efektiivsus on täiskasvanutel laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ennetamisel 59–67%, LAIV-l 53–60%. LAIV efektiivsus on eakatel laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ennetamisel 42%. - Eakatel on võrreldes platseeboga hospitaliseerimise ennetamisega IIV efektiivsus 27–48%.
<b>Ambrose <i>et al.</i>, 2014 [21]</b>			
Kaks prospektiivset topeltpimedat randomeeritud kliinilist uuringut.	LAIV vs. platseebo või IIV	– lapsed (6–71 kuud)	LAIV oli keskmiste kuni raskete haigusjuhtude vähendamisel esimesel vaksineerimise aastal 95,4% (95% CI: 88,5–98,1%) ja teisel aastal 88,5% (95% CI: 77,4–94,9%) efektiivsem kui platseebo. Suhteline LAIV vs. IIV efektiivsus oli keskmiste kuni raskete haigusjuhtude ennetamisel 52,2% (95% CI: 31,6–66,6%) ja kerge haigusjuhtude ennetamisel 45,0% (95% CI: 28,6–57,5%).

Kaasatud uuringud	Võrdlus	Populatsioon	Tulemus
<b>Falkenhorst <i>et al.</i>, 2013 [22]</b>			
Kolm randomeeritud uuringut.	LAIV vs. IIV	– lapsed (kuni 6 a ja 6–17 a)	Kuni 6-aastastel lastel on laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ennetamisel LAIV 51–54% efektiivsem kui IIV. Lisaks vähendab LAIV hospitaliseerimist 11% (95% CI: 16–32%).  6–17-aastastel lastel on laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ennetamisel LAIV 32% (95% CI: 3–52%) efektiivsem kui IIV.
<b>Breteler <i>et al.</i>, 2013 [23]</b>			
41 uuringut, millest 26 on randomeeritud kontrollitud, 14 kohort- ja 2 juhtkontrolluuringud.	LAIV vs. IIV	– lapsed – täiskasvanud – eakad	Lastel on laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ennetamisel LAIV võrreldes IIV-ga esmakordsel vaksineerimisel 72% (95% CI: 65–77%) ja kordusvaksineerimisel 81% (95% CI: 69–89%) efektiivsem.  Täiskasvanutel on laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ennetamisel LAIV efektiivsus 82% (95% CI: 61–92%). Gripilaadsete sümptomitega haiguste ennetamisel on LAIV efektiivsus võrreldes mittevaksineerimisega 48% (95% CI: 38–57%) ja platseeboga 11% (95% CI: –14–30%).  LAIV efektiivsus eakatel on 43% (95% CI: 25–56%) ja IIV efektiivsus 58% (95% CI: 23–78%). Inaktiveeritud vaktsiinid näitasid kardiovaskulaarsete tüsistuste vähenemist koronaarsündroomiga patsientidel.
<b>Lukšić <i>et al.</i>, 2013 [24]</b>			
30 uuringut, millest 19 on randomeeritud kontrollitud, 9 kohort- ja 2 juhtkontrolluuringud.	LAIV vs. IIV	– lapsed (kuni 18-aastased)	LAIV efektiivsus gripitaoliste haigusjuhtude ärahoidmisel oli juhuslike mõjudega mudelis 31,4% (24,8–39,6%) ja fikseeritud mõjudega mudelis 44,3% (42,6–45,9%).  IIV efektiivsus gripitaoliste haigusjuhtude ärahoidmisel oli juhuslike mõjudega mudelis 32,5% (20,0–52,9%) ja fikseeritud mõjudega mudelis 42,6% (38,3–47,5%).

Kaasatud uuringud	Võrdlus	Populatsioon	Tulemus
<b>Heikkinen <i>et al.</i>, 2013 [25]</b>			
Kaheksa randomeeritud uuringut.	LAIV vs. platseebo, LAIV vs. IIV	– lapsed (6–83 kuud)	Võrreldes platseeboga ennetas LAIV ägedat keskkõrvapõletikku 6–71-kuustel lastel 12,4% (95% CI: 2,0–21.6%) esimesel ja 6,2% (–12,4–21,7%) teisel aastal. Võrreldes IIV-ga ennetas LAIV 6–71-kuustel lastel ägedat keskkõrvapõletikku 9,7% (95% CI: –2,1–20.1%).
<b>DiazGranados <i>et al.</i>, 2012 [26]</b>			
30 kontrollitud uuringut.	LAIV vs. IIV	– lapsed (kuni 18-aastased) – täiskasvanud	IIV efektiivsus lastel on 48% (95% CI: 31–61%), LAIV efektiivsus 80% (95% CI: 70–87%).
<b>Belshe <i>et al.</i>, 2009 [27]</b>			
Neli uuringut.	LAIV vs. platseebo, LAIV vs. IIV	– lapsed (6 kuud – 17 a)	Võrreldes platseeboga on LAIV efektiivsus 84–100%. LAIV vs. IIV efektiivsust ei esitata.

Kokkuvõttes saab elus nõrgestatud gripivaktsiini efektiivsust laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude ja paljude tüsistuste ennetamisel võrrelda inaktiveeritud gripivaktsiiniga. Efektiivsus sõltub vanuserühmast ja mõõdetavate tulemite profiilist.

Otsinguga tuvastati ka allikas, milles võrreldi viiruse osiseid, alaühikuid, virosoomi ja adjuvanteeritud-alaühikulise gripivaktsiinide immunogeensust ning ohutust. Beyer *et al.* [28] metaanalüüsist järeldub, et kõik nimetatud adjuvanti mittesisaldavad inaktiveeritud gripivaktsiinid on sarnase kõrvaltoimete profiiliga ja efektiivsed hooajalise gripi ennetamisel. Analüüsis ei suudetud tuvastada adjuvanti sisaldavate inaktiveeritud alaühikuliste gripivaktsiinide suuremat immunogeensust, kuid ilmnis, et nende kasutamisel esineb enam süstekoha valulikkust (2,12 [95% CI: 1,65–2,71]).

## 5.2. Manustamisviisid

Vaktsiine võib manustada intradermaalse või intramuskulaarse süstena, ninaõõnde pihustades või suu kaudu, aga seda gripivaktsiinide puhul ei kasutata. Iga manustamisviisi puhul puutub vaktsiini immunogeenne komponent (ja sõltuvalt koostisest ka lisatud adjuvant) kokku immuunsüsteemi rakkudega, samuti käivitatakse immuunvastus. Elus nõrgestatud gripivaktsiini intranasaalselt manustamisega võivad kaasneda ülemiste hingamisteede infektsiooni sümptomid [18].

Ülevaatesse kaasati viis allikat, millest kahes käsitletakse manustatava gripivaktsiini efektiivsust ja ohutust intranasaalselt, ühes intradermaalselt ja viimases intramuskulaarselt.

Heikkinen *et al.* [25] kaasasid oma metaanalüüsi kaheksa randomeeritud uuringut intranasaalse elus nõrgestatud gripivaktsiini kasutamisest 6–83 kuu vanustel lastel. Võrdluseks oli kuues uuringus platseebovaktsiin ja kahes inaktiveeritud gripivaktsiin. Analüüsi mõõdetav tervisetulem oli ennetatud ägedate keskkõrvapõletike hulk. Võrreldes platseeboga ennetas intranasaalselt manustatud elus nõrgestatud vaktsiin ägedat keskkõrvapõletikku esimesel aastal 12,4% (95% CI: 2,0–21,6%) ja teisel aastal 6,2% (–12,4–21,7%). Sama näitaja võrreldes intramuskulaarselt manustatud inaktiveeritud gripivaktsiiniga oli 9,7% (95% CI: –2,1–20,1%).

Ambrose'i *et al.* [29] metaanalüüsi kaasati viis platseebo-kontrollitud ja kolm inaktiveeritud vaktsiiniga võrdlusuuringut. Analüüsi tulemusel leiti, et intranasaalselt elusvaktsiini saanud lastel diagnoositi 48% (95% CI 38–57%) vähem grippi kui intramuskulaarselt inaktiveeritud vaktsiiniga vaktsineeritud lastel.

Moa *et al.* [3] metaanalüüsis käsitletakse intramuskulaarselt manustatud inaktiveeritud neljavalentse gripivaktsiini immunogeensust ja kasutamise ohutust. Saavutatud efektiivsusnäitajad vastavad kokkulepitud eesmärkidele ja on võrdväärised varem kasutusel olevate intramuskulaarselt manustatavate kolmevalentsete gripivaktsiinidega.

Pileggi *et al.* [30] metaanalüüsis võrreldakse intradermaalselt ja intramuskulaarselt manustatavate gripivaktsiinide immunogeensust ning ohutust immuunpuudulikkusega isikutel. Kaks manustamisviisi olid samaväärsed ja suuri erinevusi ei tuvastatud ka avaldunud kõrvaltoimetes.

Kokkuvõttes tagavad kõik manustamisviisid serokonversiooni ja seroprotektsiooni, mis on vajalikud gripi ennetamiseks, ja ohutusprofiilid on samuti võrdväärised. Manustamisviiside variantide lisandumine võiks tulevikus suurendada vaktsineeritusega hõlmatust.

### 5.3. Doseerimine

Tervete täiskasvanutega võrreldes madalama immuunsusega isikutel (lapsed, eakad, immuunpuudulikkusega isikud) on hakatud tugevama immuunvastuse põhjustamiseks kasutama suurendatud või kahekordset vaktsiinidoosi. Doseerimise erinevusi käsitlevatest allikatest kaasati ülevaatesse neli metaanalüüsi ja kaks süstemaatilist ülevaadet, neljas neist keskendutakse eakate, kahes laste populatsioonile.

Jeffersoni *et al.* [31] süstemaatilises ülevaates on 14 randomeeritud kontrollitud uuringut, üks juhtkontroll uuring ja üks intraepideemne randomiseeritud kontrollitud uuring. Võrreldes ühe- ja kahedoosilist elus nõrgestatud gripivaktsiini efektiivsust lastel, ilmnes kahe doosiga vaktsineerimisgraafiku kasutamine on efektiivsem. Gripi ennetamiseks vajaliku efektiivsuse saavutasid vaktsiinid olenemata dooside hulgast alates teisest eluaastast.

Rhorer *et al.* [32] kaasasid oma metaanalüüsi üheksa randomeeritud kliinilist uuringut, milles võrreldi ühe ja kahe doosina manustatud gripivastase elusvaktsiini efektiivsust platseebo või inaktiveeritud vaktsiiniga 6–71 kuu ja 6–17 aasta vanustel lastel. Elus nõrgestatud vaktsiini efektiivsus oli kaheannuselise skeemi puhul enne vaktsineerimata lastel 77%. Ühe annuse saanud enne vaktsineerimata lastel oli efektiivsus 60%. Varem vaktsineeritud lastel, kes said kas ühe annuse elus nõrgestatud vaktsiini või inaktiveeritud vaktsiini, esines elus nõrgestatud vaktsiini saanute hulgas 35% vähem gripijuhte.

Samsoni *et al.* [33] metaanalüüsis käsitleb 7 kliinilise uuringu tulemusi, kus võrreldi suurendatud doosi ja standard-dooosiga manustatud inaktiveeritud gripivaktsiini immunogeensust  $\geq 65$ -aastatel. Vaktsineerimisel kasutati kolmevalentset gripivaktsiini. Analüüsi tulemusel leiti, et suurendatud doosiga vaktsiin oli olenevalt gripi tüvest 47—84% efektiivsem kui standarddoos. Tulemused ei sõltunud vaktsineeritute soost, vanusest ja kaasuvatest haigustest.

Ngi *et al.* [34] süstemaatilises ülevaates võrreldakse suurendatud doosiga manustatud, MF59-adjuvanti sisaldavate ja intradermaalselt manustatud vaktsiinide põhjustatavat immuunvastust üle 60-aastastel. Suurendatud doosiga vaktsiin põhjustas standarddoosiga võrreldes 82%, MF59-adjuvanti sisaldava vaktsiiniga võrreldes 52% ja intradermaalse vaktsiini manustamisega võrreldes 32% suurema vaktsineerimisjärgse antikehade tiitri. Kokkuvõttes andsid kõik täiustatud vaktsineerimise meetodid suurema immuunvastuse kui intramuskulaarselt manustatud standarddoosis inaktiveeritud gripivaktsiin.

Lee *et al.* [35] metaanalüüsi kaasati seitse uuringut, milles suurendatud doosiga manustatud inaktiveeritud gripivaktsiin parandas gripilaadset haigestumisevastast kaitset võrreldes standarddoosis manustatud vaktsiiniga üle 65-aastaste seas 19,5% ja vähendas hospitaliseerimist 9,1%.

Wilkinson *et al.* [36] võrdlesid metaanalüüsis samuti suurendatud ja standarddoosi efektiivsust ja ohutust üle 65-aastastel. Suurendatud doosis vaktsiini saanutel kujunes harvem laboratoorselt kinnitunud gripijuhte (RR = 0,76 [95% CI: 0,65–0,90]). Tõsiseid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Kokkuvõttes on suurendatud doosis manustatud gripivaktsiinid nii laste kui ka eakate populatsioonis efektiivsed, sest põhjustavad suurema immuunvastuse. Suurem doos vaktsiini või kahes doosis manustatud gripivaktsiin ei põhjusta rohkem kõrvaltoimeid ega muuda üldist kõrvaltoimete profiili.

## 5.4. Adjuvandid

Adjuvandid on vaktsiinidesse lisatavad abiained, mis suurendavad immuunsüsteemi reaktsiooni vaktsiini immunogeensele komponendile. Adjuvante kasutatakse siis, kui vaktsiinis sisalduv antigeenne komponent üksi ei põhjusta piisavat immuunsüsteemi reaktsiooni kas tulenevalt antigeense komponendi omadustest või immuunsüsteemi aktiivsusest (nt lapsed, eakad) [37].

Enim on uuringuid tehtud GlaxoSmithKline'i (GSK) arendatud adjuvantide süsteemide (AS01–03) ja Novartise'i MF59-adjuvandiga [38]. AS-id sisaldavad immuunsüsteemi stimulantide kombinatsioone. AS01 on liposoomipõhine ning AS02 ja AS03 õli-vees emulsioonid. MF59 on skvaleeni sisaldav õli-vees adjuvant.

Ülevaatesse kaasati otsinguga leitud neli metaanalüüsi ja üks soovitatud allikas.

Seidmani *et al.* [39] koostatud kvantitatiivses ülevaates immuunsüsteemi vastusest inaktiveeritud gripivaktsiinidele kirjeldatakse vaktsiinide dooside arvu ning adjuvantide ja vaksineeritava karakteristikute seost seroloogilise vastusega. Ülevaatesse kaasatud 60 allika uuringuosadest 16%-s käsitleti adjuvante, kõige sagedamini MF59-adjuvanti. Analüüs näitas, et MF59-adjuvant parandab vaktsiini serokonversiooni ja seroprotektsiooni (OR 1,3–3,8). Kokkuvõttes leidsid autorid, et adjuvante sisaldavad ning kahekordse doosina manustatavad ravimid tagavad lastel ja eakatel parema immuunvastuse.

Wutzleri *et al.* [18] ülevaadete kohaselt vähendab MF59-adjuvanti sisaldav gripivaktsiin eakate hospitaliseerimist gripist tingitud kopsupõletiku tõttu 25%. MF59 indutseeritud immuunvastus krooniliste haigustega ja eakatel inimestel on ülevaate kohaselt 1,2–1,8 korda suurem kui adjuvante mittesisaldavatel vaktsiinidel. AS03-vaktsiini seostatakse Skandinaavias ja Inglismaal korraldatud laiaulatuslike uuringute põhjal ligi 17-kordse suurenenud narkolepsia esinemisega 4–18-aastaste seas, keda vaksineeriti seda adjuvanti sisaldava gripivaktsiiniga. Teiste adjuvantidega seesugust seost ei ole leitud, kuid autorid tõstavad esile, et teiste adjuvantidega ei ole ka tehtud piisavas mahus uuringuid, et narkolepsia kujunemise kohta järeldusi teha. Ülevaatest järeldavad autorid, et kuigi uued, sh adjuvante sisaldavad vaktsiinid on adjuvante mittesisaldavatest efektiivsemad, sõltub nende kasutamise riski ja kasu suhe seni teostatud uuringute tulemuste järgi vaksineeritavast vanuserühmast.

Stassijnsi *et al.* [38] koostatud metaanalüüsis keskendutakse adjuvantsete vaktsiinide ohutusele lastel. Analüüsi kaasati 29 uuringut, milles osales enam kui 25 000 last, kellele oli uuringute käigus manustatud vähemalt üks doos adjuvanti sisaldavat vaktsiini. Leiti, et ükski uuritud adjuvantidest ei suurendanud tõsiste kõrvaltoimete teket: AS01-AS02, AS03 ja MF59 puhul oli tõsiste kõrvaltoimete esinemise suhteline risk võrrelduna adjuvante mittesisaldavate vaktsiinidega vastavalt 0,86 (95% CI: 0,74–1,01), 1,49 (95% CI: 0,50–4,44) ja 0,74 (95% CI: 0,57–0,97). Samuti ei täheldatud kergemate kõrvaltoimete esinemise sageduse tõusu (1,00 [95% CI: 0,99–1,02]). Kõige sagedasem lokaalne kõrvaltoime oli süstekoha valulikkus.



Domnichi *et al.* [40] süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs on MF59-adjuvandiga gripivaktsiini efektiivsusest eakatel. Analüüsi on kaasatud 11 uuringut, sh 6 juhtkontroll-, 3 kohort- ja 2 prospektiivset juhtkontrolluuringut. Laboratoorselt kinnituva gripi kujunemise ja gripi tõttu kujunenud kopsupõletikuga hospitaliseerimise kohandatud riskisuhe eakatel on vastavalt 0,399 (95% CI: 0,157–1,013) ja 0,488 (95% CI: 0,390–0,610). Leiti, et MF59-adjuvanti sisaldava gripivaktsiini efektiivsus kopsupõletiku tõttu hospitaliseerimise vähendamisel on 51% (95% CI: 39–61%). Väga efektiivseks (94% [95% CI: 47–100%]) hinnati ka hooldekodudes elavate eakate seas gripilaadsete sümptomite ennetamist.

Nicolay *et al.* [41] metaanalüüsis võrreldi MF59-adjuvandiga ja ilma kolmevalentsete gripivaktsiinide efektiivsust eakatel. Analüüsi kaasati 23 randomeeritud kontrollitud uuringut, millest 16-s käsitleti esmast vaktsineerimist ja 7-s korduvvaktsineerimist. Nii esmase kui ka korduvvaktsineerimisega andsid kõrgema serokonversiooni ja antikehade tiitri adjuvanti sisaldavad vaktsiinid.

Kokkuvõttes aitavad adjuvandid suurendada immuunvastust ja seeläbi ka vaktsineerimise järel kujunevat serokonversiooni ja seroprotektsiooni – seetõttu eelistatakse neid nõrgema immuunsüsteemiga isikutel (nt lapsed, kroonilise haigusega isikud, eakad). Olemasolevate uuringute järgi ei põhjusta adjuvante sisaldavad vaktsiinid enam kergeid ega tõsiseid kõrvaltoimeid ning nende ohutusprofiil on sarnane adjuvante mittesisaldavate vaktsiinide omaga.

## 5.5. Universaalne gripivaktsiin

Segmentaarne RNA genoom annab gripiviirusele antigeense mitmekesisuse ja võimaldab antigeensetel komponentidel kiirelt muutuda. Jang ja Seong [42] on koostanud ülevaate universaalse gripivaktsiini senisest arendusprotsessist ja nad pakuvad esmalt välja konsensusliku ootuse universaalse gripivaktsiini olemusele. Lühidalt peab universaalne gripivaktsiin olema vähemalt 70% efektiivne kõikide A-grupi gripiviiruste suhtes vähemalt ühe aasta ja olema ohutu inimestele alates kuuendast elunädalast. Keskne proovikivi on leida püsiv antigeenne komponent, sest segmentaarne RNA genoom annab gripiviirusele antigeense mitmekesisuse ja võimaldab antigeensetel komponentidel kiiresti muutuda. Võimaliku universaalse gripivaktsiini keskse antigeense komponendi leidmiseks on uuritud hemaglutiniini ja neuraminidaasi valgu osi. Neuraminidaasi peetakse oluliseks just võimalikult laiapõhjalise kaitse saavutamise suure hulga erinevate gripitüvede vastu. Hemaglutiniini valgu n-ö varre (ingl *stalk*) osi sisaldavad võimalikud vaktsiinid jõuavad

varsti kliinilistesse uuringutesse, praegu tehakse lisauuringuid elus nõrgestatud vaktsiinidega. Enamasti keskendutakse A-tüvede vastase kaitse tagamisele, sest need võivad suurema tõenäosusega põhjustada pandeemiaid.

## 6. Vanemaealiste ja laste vaktsineerimisega hõlmatust suurendada võivad sekkumised

Ülevaatesse kaasati viis allikat: üks leiti otsinguga ja neli soovitusel alusel. Esimesena antakse ülevaade vaktsineerimiskäitumist mõjutavatest teguritest ühe süstemaatilise ülevaate baasil, seejärel kirjeldatakse lühidalt meetmeid, mis aitaksid suurendada vaktsineerimisega hõlmatust.

### 6.1. Vaktsineerimiskäitumist mõjutavad tegurid

Schmid *et al.* [43] koostasid asjakohaste uuringute baasil ülevaate võimalikest individuaalsetest barjääridest, mis mõjutavad gripivastast vaktsineerimist. 470 allika läbitöötamisel tuvastati 258 üksikut tegurit. Lõpliku mudeli koostamisse kaasati vaid need tegurid, mis osutusid statistiliselt tähtsaks vähemalt kuues allikas. Tegurite omavaheliste seoste analüüsimise aluseks võeti planeeritud käitumise teooria (ingl *Theory of Planned Behavior*, TPB), mille kohaselt tekib kindel käitumine kavatsusest seda käitumist sooritada, kavatsus omakorda aga hoiakutest (kogemused ja normatiivsed ootused) ja tunnetatud kontrollist olukorra üle. Joonisel 1 on kujutatud vaktsineerimiskäitumist mõjutavad tegurid TPB raamistikus.

Füüsiliste tegurite kohta leiti, et ebatervislik eluviis, nt alkoholi tarbimine ja suitsetamine, mõjutavad vaktsineerimist negatiivselt. Vaktsineerimise tõenäosust vähendasid ka suurem kehamassiindeks ja vähene füüsiline aktiivsus. Autorite arvates ei ole korrelatsiooni põhjus siiski otsene, vaid tuleneb inimese üldisest tervisekäitumisest ja arstide suhtumisest ebatervisliku eluviisiga patsientidesse.

Kontekstiliste tegurite alal koondati vaktsineerimisele ligipääs (nt kulud), kokkupuude tervishoiusüsteemiga, juhised ja soovitused vaktsineerimiseks ning tervishoiusüsteemi võimekus (nt tervishoiutöötajate arv elanikkonna kohta). Ligipääsu puhul tõsteti esile, et peale vaktsiini kulu omaosaluse suuruse vaktsineeritakse end vähem transpordivõimaluse puudumise ja füüsilise puude tõttu. Kui valitsus või mõni organisatsioon katab vaktsiini omaosaluse osaliselt või täielikult, suurendab see vaktsineerimisega hõlmatust märkimisväärselt. Sama tulemuseni jõudsid ka Zhou *et al.* [44]. Isikud, kes gripihooaja eel või alguses puutusid kokku tervishoiusüsteemiga (nt arstivisiit või hospitaliseerimine), olid suurema tõenäosusega vaktsineeritud. Sarnane oli tulemus ka nende isikute puhul, kellele tehti sihitud soovitusi vaktsineerimiseks (nt kroonilise haigusega inimesed, rasedad, eakad). Tervishoiuasutuste suuruse mõju puudutavate uuringute tulemused on vastuolulised,

küll aga mõjutab vaktsineerimist elatustase – kõrgema elatustasemega piirkondade elanikud on suurema tõenäosusega vaktsineeritud.

Sotsiodemograafilistest teguritest on enim uuritud vanuse, soo ja etnilise päritolu mõju, kuid tulemused on vastuolulised ning tugevas sõltuvuses populatsioonist ja uuringusse kaasatud populatsiooni segregatsioonist. Üksi elamine mõjutas vaktsineeritust negatiivselt, rasedus positiivselt.

Psühholoogiliste tegurite puhul eristati mudelis planeeritud käitumise teooria järgi käitumist mõjutavaid tegureid ja nendest formuleeruvad konstrukte, mis panustavad vaktsineerimiskäitumise kujunemisesse. Tunnetatud kasulikkusest, varasemast käitumisest, senistest kogemusest ja teadmistest kujunevad isiku suhtumine, tunnetatud ootus (subjektiivne norm) ning kontrolli tunne.

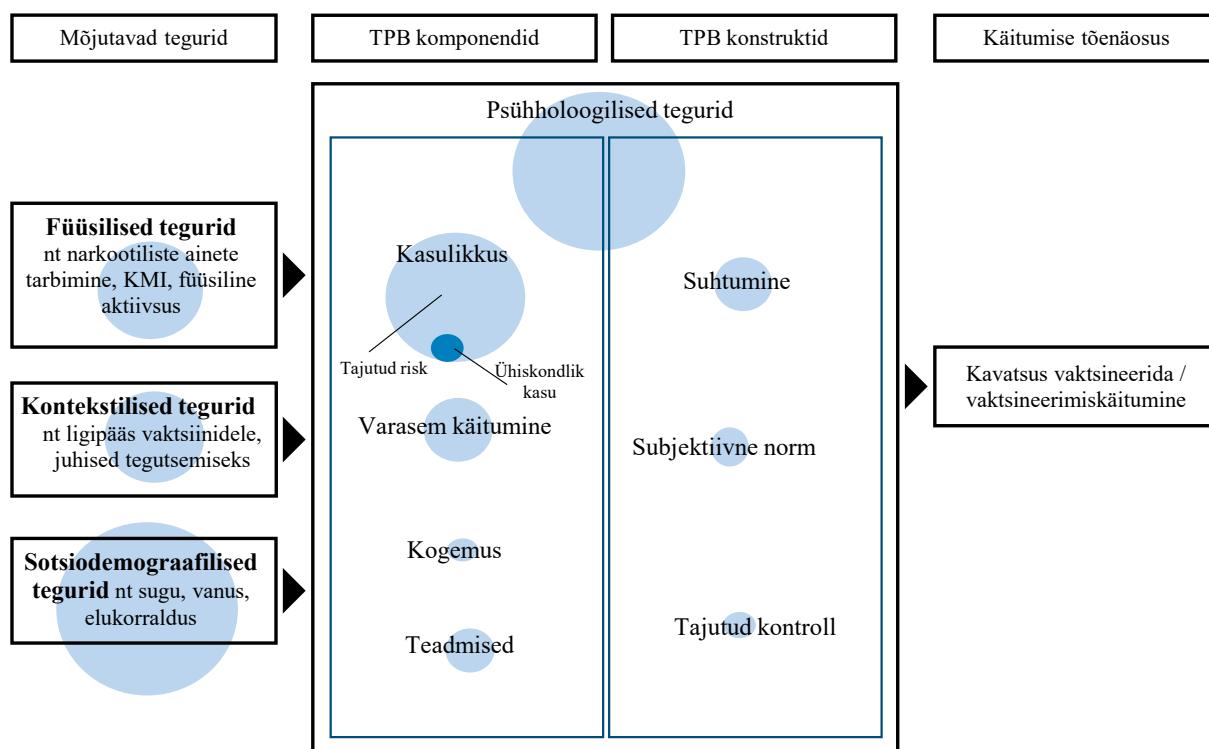
Kasulikkuse tunnetus kujuneb vaktsineerimise kasude (nii isiklik kui ka ühiskonna kasu) ja kahjude (nt otsesed kulud, vaktsineerimise kõrvaltoimed) kaalumise tulemusel. Ühiskondliku kasu all peetakse silmas üldimmuunsusfooni (ingl *herd immunity*). Vaktsineerimise kasulikkuse tunnetus sõltub otseselt sellest, kui tõsiselt võetakse haigust ja vaktsiini kõrvaltoimeid ning kui tõenäoliselt peetakse haigusesse nakatumist (nii haiguse leviku kui ka enda nakatumise tõenäosus). Enda nakatumise tõenäosust peeti uuringutes põhiliseks vaktsineerimise otsust mõjutavaks teguriks. Keskmisest suurem hirm vaktsiini kõrvaltoimete ees vähendas vaktsineeritust. Hirmu põhjenduseks toodi puudulikud uuringud vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse kohta.

Varasematel hooaegadel end gripi vastu vaktsineerinud isikud lasid end suurema tõenäosusega gripi vastu vaktsineerida. Samuti suurendas vaktsineerimise tõenäosust varasem gripi läbipõdemine. Kõikides riskirühmades, aga ka üldpopulatsioonis vaktsineeriti end vähem, kui gripi ega ka vaktsiinide kohta ei teatud piisavalt palju. Rasedad vaktsineerisid end gripi vastu vähem väärarusaamade ja -uskumuste pärast vaktsiinide kahjulikkuse kohta.

Subjektiivne norm ehk tunnetatud kaaslaste surve mõjutab samuti otsuse langetamist: mida rohkem tunnetatakse kaaslaste survet vaktsineerida, seda suurema tõenäosusega seda tehakse.

Kan *et al.* [45] koostasid süstemaatilise ülevaate gripivastast vaktsineerimist mõjutavatest teguritest vanemaerialiste seas. 36 allika põhjal formuleeritud mudel rajaneb põhjendatud tegutsemise teoorial (ingl *Theory of Reasoned Action*). Tulemuste järgi olid tähtsaimad tegurid hoiakud, uskumused, subjektiivsed normid, soovitud ja

varasem vaktsineerimiskäitumine, mistõttu tuleks vanemaealiste vaktsineerimiskäitumise suunamiseks keskenduda just nimetatud teguritele.



**Joonis 1.** Vaktsineerimiskäitumist mõjutavad tegurid lähtudes planeeritud käitumise teooriast (ingl *Theory of Planned Behavior*, TPB) [43]. Faktorite taustal olevate ringide suurus illustreerib suhtelist teguri mainimise arvu ülevaatesse kaasatud allikates.

## 6.2. Vaktsineerimishõlmatus suurendamise võimalused

Vaktsineerimishõlmatus suurendamine eeldab, et suunatakse individuaalseid vaktsineerimisotsuseid. Vaktsineerimishõlmatus suurendamise võimalustele pühenduti otseselt kolmes allikas, kuid oma mõju võib olla ka siinse ülevaate IV ja VI peatükis käsitletatutel vaktsiinide ravimvormide mitmekesistamisel ja vaktsineerimisprogrammide korraldamise õiguse laiendamisel apteekidele. Joonisel 2 on Schmidi *et al.* [43] loodud vaktsineerimiskäitumist mõjutavate tegurite mudelile lisatud soovitud vaktsineerimisega hõlmatus suurendamiseks.

Yoo [46] loodud kontseptuaalne raamistik võtab kokku vaktsineerimiskäitumist mõjutavad tegurid, jaotades need epidemioloogilisteks ning patsiendi-, pakkuja- ja süsteemipoolseteks. See pakub allikate põhjal ka võimalikke meetmeid vaktsineerimisega hõlmatus suurendamiseks.

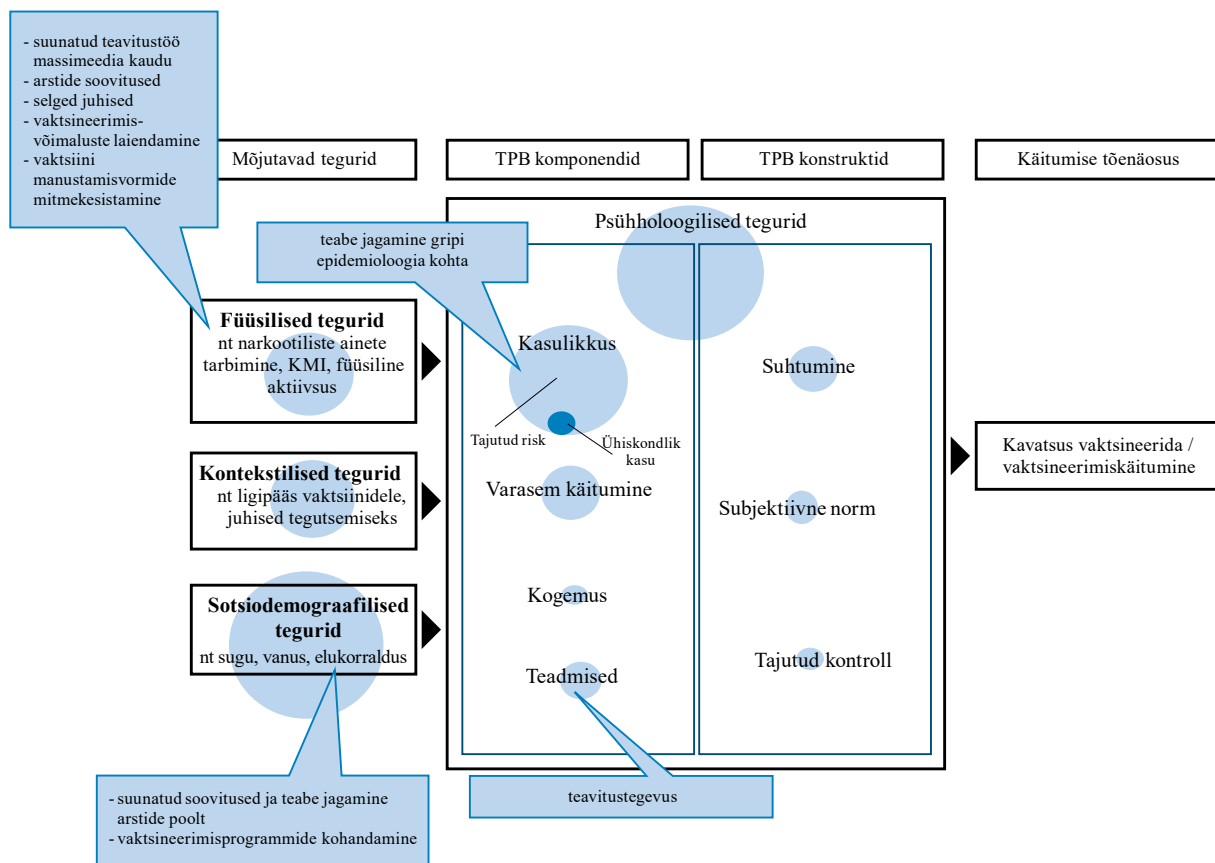
Epidemioloogilised tegurid (gripi levik, haigus- ja surmajuhtude arv) on oluline informatsioon, mis mõjutab inimeste ohutunnet. Vaktsineerimishõlmatuse suurendamiseks soovitas autor kogu gripihooaja vältel levitada teavet gripi epidemioloogiast. Paremad teadmised gripi levikust ja ohtudest parandaks riskitunnetust ning suunaks otsima vaktsineerimisvõimalusi.

Patsiendipoolsete tegurite alla liigitusid demograafilised näitajad ja tervislik seisund, mille puhul aitaks autori hinnangul vaktsineerimisega hõlmatust suurendada massimeedias suunatud teabe jagamine. Samuti aitaks see, kui arstid pakuks vaktsiine rohkem ning jagaksid teavet riskirühmadele ja ka üldpopulatsioonile.

Pakkujapoolsete tegurite alla liigitusid vaktsiinide kättesaadavus ja vaktsineerimise ligipääsetavus. Kättesaadavus ehk vaktsiini retsepti ja ostuga seonduva puhul toodi positiivseid näiteid riikidest ja programmidest, mille puhul on gripi vaktsiinide maksumus kas osaliselt või täielikult tarbija eest kaetud. See suurendaks vaktsineerimisega hõlmatust madala sissetulekuga elanikkonna seas. Oma soovitus esitasid ka Zhou *et al.* [44]. Vaktsineerimisega hõlmatust suurendaks see, kui vaktsineerimisteenust pakutaks rohkem ebatraditsioonilistes kohtades (apteegid, töökohad). Selle mõju on põhjalikumalt kirjeldatud siinse ülevaate peatükis 6.

Yoo [46] leidis, et arsti suunatud soovitus arstivisiidi ajal toob suurimat kasu. Tervishoiusüsteemi suurim proovikivi on tagada vaktsiinide piisav tarne ja jaotus eri tervishoiuteenuse pakkujate vahel. Sellised süsteemid peaksid olema valmis reageerima ka suurtele nõudluse muutustele. Samuti võiks kaaluda vaktsiinide manustamisviiside mitmekesistamist (vt peatükk 5).

Tingi *et al.* [47] süstemaatiline ülevaade eri vaktsineerimisprogrammide kulutõhususest põhineb 31 allikal. Ühiskonna perspektiivist osutus laste, rasedate ja suure riskiga isikute vaktsineerimine kulutõhusaks. Rasedate ja vastsündinute emade vaktsineerimine osutus kulutõhusamaks kui tervete naiste vaktsineerimine (ICER ühiskonna perspektiivist 9773 USD/QALY ehk 8731 EUR/QALY ja tervishoiusüsteemi perspektiivist 58 000 USD/QALY ehk 51 815 EUR/QALY). Laste vaktsineerimise kulutõhususe uuringute alusel oli suure riskiga imikute, väikelaste ja noorukite vaktsineerimine kulutõhusam kui kõikide laste vaktsineerimine. Täiskasvanute vaktsineerimisprogrammide kulutõhusus sõltub palju asukohast, vaktsiini efektiivsusest ja kaudsetest kuludest.



**Joonis 2.** Vaktsineerimisega hõlmatus suurendamist mõjutavad tegevused lähtudes Schmid *et al.* [43] vaktsineerimiskäitumist mõjutavate tegurite mudelist.

Olemasolevate andmete põhjal saab vaktsineerimiskäitumist kõige tõhusamalt mõjutada teadlikkuse suurendamise teel. Sama mõjus on ka suunatud nõustamine perearstidelt ja apteekritelt ning vaktsineerimisvõimaluste laiendamine nii kättesaadavuse kui ka vaktsiinide manustamisviiside laiendamise näol.

Vanemaealiste ja krooniliste haigustega inimeste puhul võiks kõige mõjusamaks osutada suunatud nõustamine perearstidelt. Laste vaktsineeritusega hõlmatus suurendamiseks on vajalik lapsevanemate vaktsineerimiskäitumise muutmine ning laste korralistel arstlikel läbivaatustel vanemate teavitamine ja nõustamine.

## 7. Apteekides vaktsineerimise mõju vaktsineerimisega hõlmatusele

Lähteülesande põhjal koostatud otsinguga saadi 93 tulemust, millest ülevaatesse kaasati kuus. Allikates käsitleti apteekides vaktsineerimise aspekte: mõju üldisele vaktsineerimisega hõlmatusele, taolise võimaluse kasutajate demograafilised näitajad, kulutõhusus ja patsientide kogemus.

Isenori *et al.* 2016. aastal [48] koostatud süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis käsitletakse seda, kuidas mõjutab vaktsineerimisega hõlmatust see, kui protseduuri teeb proviisor. Ülevaates kasutati 36 allikat, mida võrreldi vaktsineerimisprogrammidega, millesse proviisoreid ei kaasatud. Kaasates proviisoreid vaktsineerimisteabe jagajatena oli RR 2,96 [95% CI 1,02–8,59], vaktsineerijatena oli RR 2,64 [95% CI 1,81–3,86] ning nii teabe jagajate kui ka vaktsineerijatena oli RR 2,74 [95% CI 1,58–4,74]. Proviisorite kaasamine vaktsineerimisprogrammidesse aitas suurendada vaktsineerimisega hõlmatust olenemata rollist.

Isenor *et al.* 2018a [49] uurisid vaktsineerimiskava muutmise ja proviisoritele vaktsineerimisõiguste laiendamise mõju vaktsineerimisega hõlmatusele kümne aasta vältel Nova Scotia provintsis Kanadas. Vaktsineerimise rahastuse muutmise tõstis hooajalise gripivastase vaktsineerituse protsenti 36,4%-lt 38%-ni. Tänu vaktsineerimisõiguste laiendamisele proviisoritele oli hõlmatust 41,7%. Enim manustasid proviisorid vaktsiine linnapiirkondades, arstide manustatud vaktsiinid olid langustendentsis. Maapiirkondade elanikkonna vaktsineeritust programmid tähelepanuväärselt ei muutnud.

Kim *et al.* [50] uurisid ebatraditsiooniliste vaktsineerimisvõimaluste kasutajate profiili ning leidsid, et kõige rohkem kasutaksid apteekides või töökohal vaktsineerimise võimalust parema sissetuleku ja haridustasemega isikud. Vanuse mõju vaktsineerimiskäitumisele oli aga oodatust väiksema mõjuga ning vanemaealiste vaktsineerimisotsust ei mõjutanud ebatraditsioonilised vaktsineerimisvõimalused üldse.

Evans *et al.* [51] uurisid kogukonna proviisorite tegevuse mõju gripivastase vaktsineerimisega hõlmatusele Walesis Ühendkuningriigis. Autorid leidsid, et proviisorite kaasamine vaktsineerimisprogrammidesse suurendab vaktsineeritust suure riskiga noorte hulgas. Nad on vähe vaktsineeritud ja teavituskampaaniatel põhinevad programmid neid märkimisväärselt ei mõjuta.



Prosser *et al.* [52] hindasid gripivastase vaktsineerimise kulutõhusust ebatraditsioonilistes tingimustes, pidades selle all silmas apteeke, vaktsineerimiskliinikuid ja töökohal vaktsineerimist. Vaktsineerimiskliinikute all mõeldakse vaid vaktsineerimise eesmärgil rajatud ajutisi kliinikuid. Uuringutulemuste järgi on ebatraditsioonilistes tingimustes gripivastase vaktsineerimise võimaldamine 50–64-aastaste seas kulutõhus ja 18–49-aastaste seas suhteliselt kulutõhus, kui eesmärk on ka haigestumuse vähendamine.

Isenori *et al.* 2018b [53] uuringus kaardistati patsientide kogemusi selle kohta, kui proviisoreid on kaasatud vaktsineerimisprogrammidesse vaktsineerijatena. Uurijate küsimustikule vastas enam kui 6500 isikut. Kõige enam tõsteti esile vaktsineerimise mugavust, sest apteeki külastades oli võimalik lasta end ka kohe vaktsineerida.

Kokkuvõttes aitab apteekides vaktsineerimine suurendada vaktsineerimisega hõlmatust (sh riskirühmade hulgas) ja vähendada perearstikülastuste arvu vaktsineerimiseks. Samuti on see üsna kulutõhus ja patsientidele mugav. Isenori *et al.* 2018a [49] uuringu tulemustest võib aga järeldada, et vaktsineerimisvõimaluste mitmekesistamine annab vaktsineerida soovijatele valikuvõimalusi, et leida sobivaim variant, kuid see ei pruugi mõjutada ülejäänud populatsiooni vaktsineerimiskäitumist. Edaspidi on vaja teha uuringuid, et saada teada, kui palju mõjutab apteekides vaktsineerimise võimalus vaktsineerimisotsuse langetamist.

Eestis on gripi vastu vaktsineerimise hõlmatus olnud endiselt kõige väiksem Euroopa Liidus, püsides kuni 2015. aastani 1,0–1,5% piiris. Seejärel huvi tasapisi suurenes ja hooajal 2017/2018 jõudis hõlmatus 3,2%-ni [54].

Terviseameti andmetel vaktsineeriti hooajal 2018/2019 Eesti elanikkonnast 7,02% (92 000 inimest) – see on kaks korda sama palju kui eelmisel hooajal [55]. Sel gripihooajal tehti Eestis esimest korda prooviprojekt „Gripi vastu vaktsineerimine apteekides“. Kuu aja jooksul (1. okt –1. nov 2018) vaktsineeriti 16 apteegis kokku 9098 inimest, kes moodustasid 10% kõikidest nimetatud hooajal gripi vastu vaktsineeritutest.

Ligi kaks korda kõrgem elanikkonna vaktsineerituse tase on märkimisväärne muudatus Eesti elanike tervisekäitumises – apteekides vaktsineerimise võimalus ilmselt mõjutas seda.

## 8. Järeldused

Siinse raporti eesmärk on hinnata uut tõendusmaterjali gripivastase vaksineerimise efektiivsuse suurendamiseks Eesti kontekstis, tuginedes teaduskirjandusele ja teistele andmetele.

1. Aastakümneid oli kasutusel kolmevalentne vaktsiin, mis sisaldas kahte A-gripiviirust (H1N1 ja H3N2) ja ühte B-gripiviirust. See asendati aastal 2019 neljavalentse vaktsiiniga, mis sisaldab kahte A-gripiviirust ja kahte B-gripiviirust.
2. Teadusuuringute alusel on neljavalentne gripivaktsiin kattuvate tüvede osas kliiniliselt vähemalt sama efektiivne kui kolmevalentne gripivaktsiin. Lisanduv B-tüvi annab tõhusa kaitse nii lastele, täiskasvanutele kui ka eakatele. Neljavalentse ja kolmevalentse gripivaktsiini ohutusprofiil on sarnane.
3. Kulutõhususe analüüsidest vähendab üleminek kolmevalentselt gripivaktsiinilt neljavalentsele otseseid ja kaudseid kulusid.
4. Lähitulevikus võivad laiemalt kasutusele tulla vaktsiinitüübid, manustamisviisid, doseerimise muutused ja adjuvandid, mis tagavad hooaegse gripipuhangu ajal olemasolevate vaktsiinidega võrreldava või tõhusama kaitse ning võivad mõjutada ka vaksineerimisega hõlmatust.
5. Uurimisandmete põhjal on kõige mõjusamad vaksineerimiskäitumist mõjutavad võimalused teadlikkuse suurendamine, suunatud nõustamine perearstidelt ja apteekritelt ning vaksineerimisvõimaluste laiendamine nii kättesaadavuse kui ka vaktsiinide manustamise viiside laiendamise näol. Samuti suurendab hõlmatust see, kui vaktsiini maksumuse katab osaliselt või täielikult riik või ravikindlustus.
6. Suuremale vaksineerimisega hõlmatusele aitab kirjanduse põhjal kaasa apteekides vaksineerimise võimaldamine. See vähendab perearstide külastuste arvu vaksineerimiseks, on suhteliselt kulutõhus ja patsientidele mugav. Lühiaegsetes uuringutes on selgunud, et rohkem vaksineerimisvõimalusi annab vaksineerida soovijatele paremad valikud, kuid ei ole teada, kui palju mõjutab see ülejäänud populatsiooni vaksineerimiskäitumist.
7. Viimastel aastatel kogunenud teadmine gripivastase vaksineerimise efektiivsuse kohta ei muuda raportis TTH12 esitatud kulutõhususe arvutuste eelduseid ega sisendeid ning raportis esitatud soovitused on endiselt ajakohased.

## Kasutatud kirjandus

1. Võrno T, Maimets M, Lutsar K, Reile R, Stimmer K, Reim M, Kiivet R-A. Riskirühmade gripivastase vaksineerimise kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.
2. Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
3. Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016 Jul 29;34(35):4092-4102
4. Treanor JT, Albano FR, Sawlwin DC, Graves Jones A, Airey J, Formica N, Matassa V, Leong J. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. *Vaccine*. 2017 Apr 4;35(15):1856-1864
5. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Correa A, Moore C, Sartaj M, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill*. 2017 Nov;22(44)
6. Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019 Mar 22;37(13):1885-1888
7. Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martínón-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I; GQM05 Study Group. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019 Mar 22;37(13):1876-1884
8. Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, Li P, Izu A, Kosalaraksa P, Rivera L, Acosta B, Arroba Basanta ML, Aziz A, Cabanero MA, Chandrashekar V, Corsaro B, Cousin L, Diaz A, Diez-Domingo J, Dinleyici EC, Faust SN, Friel D, Garcia-Sicilia J, Gomez-Go GD, Antoinette Gonzales ML, Hughes SM, Jackowska T, Kant S, Lucero M, Malvaux L, Mares Bermudez J, Martinon-Torres F, Miranda M, Montellano M, Peix Sambola MA, Prymula R, Puthanakit T, Ruzkova R, Sadowska-Krawczenko I, Salamanca de la Cueva I, Sokal E, Soni J, Szymanski H, Ulied A, Schuind A, Jain VK, Innis BL; Flu4VEC Study Group. Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6-35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 May;2(5):338-349
9. de Boer PT, van Maanen BM, Damm O, Ultsch B, Dolk FCK, Crépey P, Pitman R, Wilschut JC, Postma MJ. A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017 Jun;17(3):249-265

10. Brogan AJ, Talbird SE, Davis AE, Thommes EW, Meier G. Cost-effectiveness of seasonal quadrivalent versus trivalent influenza vaccination in the United States: A dynamic transmission modeling approach. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Mar 4;13(3):533-542
11. Yang MC, Tan EC, Su JJ. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Taiwan: A lifetime multi-cohort model. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jan 2;13(1):81-89
12. Kim YK, Song JY, Jang H, Kim TH, Koo H, Varghese L, Han E. Cost Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines Compared with Trivalent Influenza Vaccines in Young Children and Older Adults in Korea. *Pharmacoeconomics.* 2018 Dec;36(12):1475-1490
13. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, Zimmerman RK. Cost-Effectiveness and Public Health Effect of Influenza Vaccine Strategies for U.S. Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Oct;64(10):2126-2131
14. Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 Jun 3;14(6):1331-1341
15. Yun JW, Choi MJ, Shin GS, Lim JO, Noh JY, Kim YK, Song JY, Kim WJ, Choi SE, Cheong HJ. Cost-effectiveness of influenza vaccine strategies for the elderly in South Korea. *PLoS One.* 2019 Jan 25;14(1):e0209643
16. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, Wateska A, France GS, Zimmerman RK. Cost-effectiveness and public health impact of alternative influenza vaccination strategies in high-risk adults. *Vaccine.* 2017 Oct 9;35(42):5708-5713
17. Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1867-1873
18. Wutzler P, Hardt R, Knuf M, Wahle K. Targeted vaccine selection in influenza vaccination. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Nov 22;110(47):793-8
19. Morimoto N, Takeishi K. Change in the efficacy of influenza vaccination after repeated inoculation under antigenic mismatch: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018 Feb 8;36(7):949-957
20. Manzoli L, Ioannidis JP, Flacco ME, De Vito C, Villari P. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jul;8(7):851-62.
21. Ambrose CS, Wu X, Caspard H, Belshe RB. Efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza illness in children as a function of illness severity. *Vaccine.* 2014 Sep 29;32(43):5546-8
22. Falkenhorst G, Harder T, Remschmidt C, Terhardt M, Zepp F, Ledig T, Wicker S, Keller-Stanislawski B, Mertens T. Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013 Nov;56(11):1557-64
23. Breteler JK, Tam JS, Jit M, Ket JC, De Boer MR. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2013 Oct 25;31(45):5168-77

24. Lukšić I, Clay S, Falconer R, Pulanic D, Rudan I, Campbell H, Nair H. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in children -- a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013 Apr;54(2):135-45
25. Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):669-74
26. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine.* 2012 Dec 17;31(1):49-57
27. Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses.* 2010 May 1;4(3):141-5
28. Beyer WE, Nauta JJ, Palache AM, Giezeman KM, Osterhaus AD. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine.* 2011 Aug 5;29(34):5785-92
29. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine.* 2012 Jan 20;30(5):886-92
30. Pileggi C, Lotito F, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccine in immunocompromized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 14;15:427
31. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet.* 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):773-80
32. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, Wittes J. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine.* 2009 Feb 11;27(7):1101-10
33. Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, Greenberg D, Hollingsworth R. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Mar;18(3):295-308
34. Ng TWY, Cowling BJ, Gao HZ, Thompson MG. Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2019 Apr 19;219(10):1525-1535
35. Yeh TL, Shih PC, Liu SJ, Lin CH, Liu JM, Lei WT, Lin CY. The influence of prebiotic or probiotic supplementation on antibody titers after influenza vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jan 25;12:217-230
36. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017 May 15;35(21):2775-2780
37. Apostólico Jde S, Lunardelli VA, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing. *J Immunol Res.* 2016;2016:1459394. doi:10.1155/2016/1459394

38. Stassijns J, Bollaerts K, Baay M, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. *Vaccine*. 2016 Feb 3;34(6):714-22
39. Seidman JC, Richard SA, Viboud C, Miller MA. Quantitative review of antibody response to inactivated seasonal influenza vaccines. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 Jan;6(1):52-62
40. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Jan 23;35(4):513-520
41. Nicolay U, Heijnen E, Nacci P, Patriarca PA, Leav B. Immunogenicity of aIIV3, MF59-adjuvanted seasonal trivalent influenza vaccine, in older adults  $\geq 65$  years of age: Meta-analysis of cumulative clinical experience. *Int J Infect Dis*. 2019 Aug;85S:S1-S9
42. Jang YH, Seong BL. The Quest for a Truly Universal Influenza Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:344. Published 2019 Oct 10. doi:10.3389/fcimb.2019.00344
43. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker ML. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior - A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016. *PLoS One*. 2017 Jan 26;12(1):e0170550
44. Zhou L, Su Q, Xu Z, Feng A, Jin H, Wang S, Feng Z. Seasonal influenza vaccination coverage rate of target groups in selected cities and provinces in China by season (2009/10 to 2011/12). *PLoS One*. 2013 Sep 9;8(9):e73724
45. Kan T, Zhang J. Factors influencing seasonal influenza vaccination behaviour among elderly people: a systematic review. *Public Health*. 2018 Mar;156:67-78
46. Yoo BK. How to Improve Influenza Vaccination Rates in the U.S. *J Prev Med Public Health*. 2011 Jul; 44(4): 141–148
47. Ting E.K, Sander B, Ungar W J. Systematic review of the cost-effectiveness of influenza immunization programs. *Vaccine* 2017 Apr 4, 35(15): 1828-1843
48. Isenor JE, Edwards NT, Alia TA, Slayter KL, MacDougall DM, McNeil SA, Bowles SK. Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016 Nov 11;34(47):5708-5723
49. Isenor JE, O'Reilly BA, Bowles SK. Evaluation of the impact of immunization policies, including the addition of pharmacists as immunizers, on influenza vaccination coverage in Nova Scotia, Canada: 2006 to 2016. *BMC Public Health*. 2018 Jun 26;18(1):787
50. Kim N, Mountain TP. Role of non-traditional locations for seasonal flu vaccination: Empirical evidence and evaluation. *Vaccine*. 2017 May 19;35(22):2943-2948
51. Evans AM, Wood FC, Carter B. National community pharmacy NHS influenza vaccination service in Wales: a primary care mixed methods study. *Br J Gen Pract*. 2016 Apr;66(645):e248-57
52. Prosser LA, O'Brien MA, Molinari NA, Hohman KH, Nichol KL, Messonnier ML, Lieu TA. Non-traditional settings for influenza vaccination of adults: costs and cost effectiveness. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):163-78
53. Isenor JE, Wagg AC, Bowles SK. Patient experiences with influenza immunizations administered by pharmacists. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Mar 4;14(3):706-711
54. Terviseameti gripihooaja kokkuvõte 2017/2018. Leitav lehel - [https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/content-editor/Nakkushaigused/Statistika/gripp/Hinnang\\_gripihooajale/hinnang\\_2017\\_2018\\_gripihooajale.pdf](https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/content-editor/Nakkushaigused/Statistika/gripp/Hinnang_gripihooajale/hinnang_2017_2018_gripihooajale.pdf)

55. Terviseameti gripihooaja kokkuvõte 2018/2019. Leitav lehel - [https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/nakkush\\_statistika/gripihooaja\\_kokkuvote\\_2018.pdf](https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/nakkush_statistika/gripihooaja_kokkuvote_2018.pdf)

# Lisa 1. Efektiivsuse päringud andmebaasis PubMed

Päringud sarnanevad nendega, mis tehti esialgses raportis (1), kuid täpsustatud on gripivaktsiini valentsust. Ajapiiranguid publikatsioonidele ei seatud.

## I Efektiivsuse päringud andmebaasis PubMed

Päring 1: Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsus neljavalentse gripivaktsiiniga (aprill 2019)

("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ((("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])) AND ("efficacy"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields]) AND "quadrivalent"[All Fields]

*Lisaotsing 1: hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsus rasedatel neljavalentse gripivaktsiiniga (aprill 2019)*

("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ((("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])) AND ("efficacy"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields]) AND (maternal OR pregnant) AND "quadrivalent"[All Fields]

*Lisaotsing 2: Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise efektiivsus kroonilistel haigetel ja/või kaasuvate haigustega inimestel neljavalentse gripivaktsiiniga (aprill 2019)*

("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND



((("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])) AND ("efficacy"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields]) AND (("chronic disease"[MeSH Terms] OR chronic diseases[Text Word]) OR ("disease"[MeSH Terms] OR disease[Text Word])) AND "quadrivalent"[All Fields]

## II Kulutõhususe päringud andmebaasis PubMed

Päring 1: Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhusus (aprill 2010)

("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ((("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])) AND ("cost effectiveness"[All Fields] OR "cost-utility"[All Fields] OR "cost-effectiveness"[All Fields]) AND "quadrivalent"[All Fields]

Päring 2: Hooajalise gripi vastase vaktsineerimise kulutõhusus kroonilistel haigetel või kaasuvate haigustega inimestel (aprill 2014)

("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ((("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])) AND ("cost effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost-effectiveness") AND (("chronic disease"[MeSH Terms] OR chronic diseases[Text Word]) OR ("disease"[MeSH Terms] OR disease[Text Word])) AND "quadrivalent"[All Fields]

### **III Vanemaealiste ja laste vaksineerimisega hõlmatust tõsta võivate sekkumiste päringud:**

Päring:

((("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]))) AND ("coverage"[All Fields] OR "vaccination coverage"[All Fields])) AND (((("increase"[All Fields] OR "enlarge"[All Fields]) OR "raise"[All Fields]) OR "expand"[All Fields]) AND ("elderly"[All Fields] AND ("children"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields]))

### **IV Võimalike uute toimeainete, manustamisviiside ja ravimvormide päringud:**

Päring vaktsiinitüüpideist:

((("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields])) AND (((("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields])) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]))) AND (((("universal"[All Fields] AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields])) OR (split[All Fields] AND ("virion"[MeSH Terms] OR "virion"[All Fields])) OR recombinant[All Fields] OR inactivated[All Fields] OR (live[All Fields] AND attenuated[All Fields]) OR LIVE[All Fields]))

Päring manustamisviisidest:

((("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR

"vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])))) AND (((intranasal) OR intradermal) OR intramuscular)) AND (("efficacy"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields]))

Päring doosierinevustest:

((("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])))) AND ((high dose) OR standard dose)) AND (("efficacy"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields]))

Päring adjuvantidest:

((("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms])))) AND (("adjuvants, pharmaceutical"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields]) OR "pharmaceutical adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields])) AND (("efficacy"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields]))

## V Päringud apteekides vaktsineerimise mõjust hõlmatusele:

Päring:

```
((("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR ("immunisation"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "immunization"[All Fields] OR "immunization"[MeSH Terms]))) AND ("coverage"[All Fields] OR "vaccination coverage"[All Fields])) AND ("pharmacy"[MeSH Terms] OR "pharmacy"[All Fields] OR "pharmacies"[MeSH Terms] OR "pharmacies"[All Fields])
```

## Lisa 2. Kitsa ja laia gripi mõiste

**Tabel L-2.** Kim *et al.* [12] uuringus kitsa ja laia gripi mõiste eristamiseks kasutatud RHK-10 koodide jaotus vanusegruppide järgi.

Vanusegrupp	Mõiste	RHK-10 kood
Lapsed (0-19 aastat)	Kitsas	J09, J10.0, J10.1, J10.8, J11.0, J11.1, J11.8, J12.8, J12.9, J16.8
	Lai	Kinnitatud gripp <u>JA</u> J00, J02.0, J02.8, J02.9, J03.00, J03.01, J03.80, J03.81, J03.90, J03.91, J04.0, J04.1, J04.2, J05.0, J05.10, J05.11, J06.0, J06.8, J06.9, J20, J21, J22, J40, B34.0, B34.1, B34.2, B34.3, B34.4, B34.8, B34.9, R50.8, R50.9
Täiskasvanud (≥20 aasta)	Kitsas	J09, J10.0, J10.1, J10.8, J11.0, J11.1, J11.8, J12.8, J12.9, J13, J14, J15.2, J15.8, J15.9, J16.8, J17.0, J17.1, J17.8, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9
	Lai	Kinnitatud gripp <u>JA</u> J00, J02.8, J02.9, J03.80, J03.81, J03.90, J03.91, J04.0, J04.1, J04.2, J05.0, J05.10, J05.11, J06.0, J06.8, J06.9, J20.1, J20.2, J20.3, J20.4, J20.5, J20.6, J20.7, J20.8, J20.9, J21.0, J21.1, J21.8, J21.9, J22, J40

## The efficacy and cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccine

### Summary

**Objectives:** To review the recent scientific literature on clinical efficacy and cost-effectiveness of the quadrivalent influenza vaccine to assess whether new evidence have emerged that would require update of HTA12<sup>1</sup> published in 2014. In addition literature of potential new active substances, routes of administration and dosage forms which may be available in the coming years, interventions that might help increase vaccine coverage among the elderly and children, and effects of vaccination in pharmacies were reviewed.

**Methods:** scientific literature and other sources in the public domain on quadrivalent influenza vaccine published until April 2019 were reviewed. The review was based on papers found in PubMed database and reports recommended by expert from the Health Board of Republic of Estonia. Searches were conducted in April and September 2019.

**Results:** A search for clinical efficacy of quadrivalent influenza vaccine resulted in 132 papers out of which 5 were included in the review. For cost-effectiveness 41 papers were identified and 9 were included based on evaluation according to Drummond criteria<sup>11</sup>. Regarding potential new active substances, routes of administration and dosage formulations that could come into use the search was limited to meta-analyses and systematic analyses to obtain the highest level of evidence. To identify interventions that may increase vaccination coverage in the elderly and children literature search provided a total of 17 results out of which 5 were included. To find out how vaccination in pharmacies may affect vaccination coverage a separate search was conducted that provided a total of 93 matches, 6 were included in the review.

**Conclusions:** Clinical efficacy of quadrivalent influenza vaccine in regard of three matching strains is equivalent with trivalent influenza vaccine and it provides extra protection against the additional B strain in children, adults and the elderly. Safety profiles of quadrivalent and trivalent influenza vaccine are similar. In cost-effectiveness analysis, the transition from a trivalent influenza vaccine to quadrivalent will decrease direct and indirect costs.

Most effective methods for improving vaccination coverage are increasing public awareness, targeted counselling by family doctors and pharmacists, and expanding vaccination options, both in terms of availability (including allowing vaccination in pharmacies) and modes of administration. Partial or full reimbursement of the cost of the vaccine from public funds will also increase vaccination coverage. Knowledge gained in recent years on the effectiveness of influenza vaccination support the assumptions and inputs of the cost-effectiveness calculations in the HTA12 report and thus its conclusions and recommendations remain valid.

**Citation:** Vaikjärvi M, Sadikova O, Kiivet R-A. *Neljavalentse gripivaktsiini efektiivsus ja kulu-tõhusus*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2019.

<sup>1</sup> Võrno T, Maimets M, Lutsar K, Reile R, Stimmer K, Reim M, Kiivet R-A. Riskirühmade gripivastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

<sup>11</sup> Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.

