

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# HIV-infektsiooni esmavaliku ravimite kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH38

Tartu Ülikool  
2018

**Tervishoiu toimetised**

# **HIV-infektsiooni esmavaliku ravimite kulutõhusus**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH38**

**Tartu Ülikool  
2018**

## **Raporti on koostanud:**

Pilleriin Soodla, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-õppejõud infektsioonhaiguste erialal

Kadri Kõivumägi, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-õppejõud infektsioonhaiguste erialal

Karmen Jaaniso, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-resident infektsioonhaiguste erialal

Liis Lemsalu, Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia nooremteadur

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Eva Juus, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Ann Siiman

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Soodla P, Kõivumägi K, Jaaniso K, Lemsalu L, Lutsar K, Juus E, Kiivet R-A. HIV-infektsiooni esmavaliku ravimite kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.

HIV-infektsiooni esmavaliku ravimite kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-1153-7 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1154-4 (pdf)

Tervisetehnoloogiate raportite koostamist toetas 2018. aastal Sotsiaalministeerium

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>3</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja ülesehitus.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Raporti metoodika .....</b>	<b>9</b>
<b>3. HIV-nakkuse kulg, epidemioloogia ja prognoos .....</b>	<b>11</b>
3.1. HIV-nakkuse riskifaktorid ja kulg.....	11
3.2. HIV-nakkuse epidemioloogia Eestis.....	13
3.3. HIV-tõve epidemioloogia Eestis .....	16
3.4. HIV-nakatunute arvu prognoos Eestis.....	17
3.5. Kokkuvõte HIV-nakkuse kulust ja epidemioloogiast .....	18
<b>4. HIV-nakkuse ravi.....</b>	<b>19</b>
4.1. Ravimiklassid .....	19
4.2. Raviskeemivalik .....	20
4.3. Kokkuvõte HIV-nakkuse ravist .....	21
<b>5. HIV-nakkuse esmavaliku raviskeemide efektiivsus ja ohutus .....</b>	<b>23</b>
5.1. Dolutegraviir + abakaviir + lamivudiin.....	24
5.2. Dolutegraviir + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin.....	26
5.3. Elvitegraviir + kobitsistaat + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin.....	27
5.4. Raltegraviir + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin .....	28
5.5. Rilpiviriin + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin .....	28
5.6. Darunaviir + kobitsistaat + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin .....	29
5.7. Kokkuvõte HIV-nakkuse esmavaliku raviskeemide efektiivsusest ja ohutusest .....	31
<b>6. Raviskeemide kulutõhusus .....</b>	<b>35</b>
6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika ja tulemused.....	35
6.2. Kulutõhususe uuringute kokkuvõte .....	38
<b>7. HIV-nakkuse ravi Eestis.....</b>	<b>39</b>
7.1. HIV-nakkuse ravikorraldus .....	41
7.2. ARV-ravimite riigihanked .....	41
7.3. Eestis 2017. ja 2018. aastal kasutatud HIV-ravimid ja raviskeemid .....	42
<b>8. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel.....</b>	<b>44</b>
8.1. Mudeli kirjeldus .....	44
8.2. Mudeli eeldused ja sisendid .....	45
<b>9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused .....</b>	<b>50</b>
9.1. HIV-nakkuse ravikulud .....	50
9.2. Baasstsenaarium .....	51

9.3. Tundlikkuse analüüs .....	53
9.4. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest .....	58
<b>10. Eelarvemõju analüüs .....</b>	<b>60</b>
<b>11. Järeldused ja soovitused .....</b>	<b>62</b>
<b>Kirjandus .....</b>	<b>64</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne.....</b>	<b>69</b>
<b>Lisa 2. Antiretroviirusravimite hankeplaan 2018. aastal.....</b>	<b>72</b>
<b>Lisa 3. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing .....</b>	<b>74</b>
<b>Summary.....</b>	<b>75</b>

## Lühendid ja mõisted

<b>3TC</b>	– lamivudiin
<b>ABC</b>	– abakaviir
<b>AIDS</b>	– ingl <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> ; omandatud immuunpuudulikkuse sündroom
<b>ARV-ravi</b>	– antiretroviirusravi ehk HIV-nakkuse ravi
<b>AZT</b>	– zidovudiin
<b>ATV</b>	– atasanaviir
<b>BIC</b>	– biktegraviir
<b>c</b>	– kobitsistaat
<b>CD4 rakud</b>	– T-lümfotsüüdid
<b>CMV</b>	– tsütomegaloviirus
<b>DRV</b>	– darunaviir
<b>DTG</b>	– dolutegraviir
<b>EFV</b>	– efavirens
<b>EVG</b>	– elvitegraviir
<b>FTC</b>	– emtritsitabiin
<b>HIV</b>	– ingl <i>human immunodeficiency virus</i> ; inimese immuunpuudulikkuse viirus
<b>ICER</b>	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ärahoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
<b>INSTI</b>	– integraasi inhibiitorid
<b>LPV</b>	– lopinaviir
<b>LY</b>	– ingl <i>life year</i> ; eluaasta
<b>MVC</b>	– maravirokk
<b>NNRTI</b>	– mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid
<b>NRTI</b>	– nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid
<b>PI</b>	– proteaasi inhibiitorid

- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ja 0 surmale
- r** – ritonaviir
- RAL** – raltegraviir
- RPV** – rilpiviriin
- TAF** – tenofoviiralafenamiid
- TDF** – tenofoviirdisoproksiil

## Kokkuvõte

HIV põhjustab HIV-infektsiooni, mis ilma ravita viib keskmiselt 5–10 aastaga omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDSi) ehk HIV-tõve kujunemiseni. Kuna HIV-infektsioonist pole võimalik vabaneda, jääb nakatunud inimene HIV-positiivseks elu lõpuni. Samas on HIV-infektsioon muutunud surmatõvest krooniliseks haiguseks, sest tänapäevaste ravimitega on võimalik viiruse paljunemist takistada ning seeläbi immuunsüsteemi kahjustust ära hoida.

Eestis elab hinnanguliselt 6000 diagnoositud HIV-positiivset inimest. Neist 4200 saab antiretroviirusravi, mida rahastatakse täies mahus riigieelarvest. Viimastel aastatel on Eestis HIV diagnoosi saanud 200–300 inimest aastas. Lisaks narkootikumide süstivatele inimestele, prostitutsiooni kaasatud isikutele ja meestega seksivatele meestele on oluliseks levikuteeks kujunenud heteroseksuaalne seksuaalvahekord.

Alates 2015. aastast on ühtne seisukoht, et ravi tuleks alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosi selgumist. Ravil olevad ja ravi võtavad patsiendid ei ole ka üldjuhul nakkusohtlikud, mistõttu HIV-infektsiooni ravi ennetab HIV-nakkuse levikut.

Selle raporti eesmärgid on hinnata ravi alustavate HIV-positiivsete patsientide raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eesti kontekstis. Vaatluse all olid neli HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemi ja kaks alternatiivset raviskeemi, mille efektiivsust ja kulutõhusust kirjeldati teaduskirjanduse põhjal.

Eesti 2018. aastal esmavaliku ravi alustavate HIV-positiivsete inimeste ravivalikute analüüsist selgus, et kõigil oli võimalik kasutada raviskeeme, mis vastavad rahvusvaheliste ravijuhendite tõenduspõhiste soovitudele ehk olid parima efektiivsuse ja ohutuse profiiliga.

HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemide efektiivsust hinnanud randomeeritud kliinilistes uuringutes on virooloogilise tulemusnäitaja (määramatu viiruskoormus < 50 HIV-1 RNA koopiat 1 ml-s) 48. ravinädalaks saavutanud kõigi esmavaliku raviskeemide kasutamisel 85–90% uuringutes osalenutest (min 83%, max 93%). Virooloogiline ravivastus puudub 5%-l.

Raviskeemide efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist hinnanud randomeeritud võrdlusuuringutes ei ole ilmnenud raviskeemide vahel olulisi erinevusi. See on ka põhjus, miks ravijuhendid ei too välja ühte või teist raviskeemi, mida tuleks kindlasti eelistada. Kokkuvõttes saab kinnitada, et kõik kuus raviskeemi on sarnase efektiivsuse ja kõrvaltoimete esinemissagedusega.



Avaldatud kulutõhususe analüüsid keskenduvad tavaliselt ühe konkreetse ravimi lisaväärtuse hindamisele. Väga vähe on tehtud ravimitootjatest sõltumatuid analüüse. Võrreldes mitteravimisega on HIV raviskeemide kulutõhusus vahemikus 13 600 – 41 300 eurot lisanduva QALY kohta. Eri raviskeeme omavahel võrreldes on saavutatud vastuolulisi tulemusi ja sageli on üks skeemidest teise suhtes domineeriv ehk efektiivsem ja odavam.

Eesti HIV-infektsiooni leviku ja raviandmete alusel koostati Markovi mudel, kus hinnati kõigi kuue raviskeemi tervisetulemeid, kulusid ja kulutõhusust võrreldes ravi puudumisega. Eestis on kümne aasta perspektiivis võrreldes mitteravimisega tervisevõit kuni 0,7 QALY iga ravi saanud HIV-positiivse inimese kohta.

Kui arvestada kõigi võimalike raviskeemidega, on ARV-ravi keskmine täiendkulu tõhususe määr võrreldes ravi puudumisega 30 827 – 40 214 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Ükski raviskeem ei eristu olulisel määral teistest ei efektiivsuse ega kulutõhususe poolest. Täiendkulu tõhususe määrasid mõjutavad eeskätt ravimite hinnad.

Eestis on 2018. aastal võimalik HIV-infektsiooni esmavaliku raviks kasutada kõiki tõenduspõhiseid ja rahvusvaheliste eksperdikogude soovitatud raviskeeme. Kusjuures 90% HIV-positiivsete inimeste ravi alustatakse kolme valikus oleva raviskeemiga ja ülejäänud kolme skeemi kasutatakse harva. Arvestades resistentsuse ja kõrvaltoimete kujunemise profiilide erinevustega, võiks esmavaliku raviskeemide osakaalud kujuneda lähiaastatel teistsuguseks. Esmakordselt ARV-ravi alustavate inimeste ravimivaliku muutmiseks on viie aasta perspektiivis vaja lisaks 540 eurot aastas iga ravi alustava inimese kohta.

# 1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärk on hinnata ravi alustavate HIV-positiivsete patsientide esmavaliku raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eesti kontekstis. Raportis käsitletavad esmavaliku raviskeemid põhinevad Euroopa [1] ja Ameerika Ühendriikide [2] 2018. aasta ravijuhenditel.

## Esmavaliku raviskeemid:

- A DTG + ABC + 3TC   dolutegraviir 50 mg + abakaviir 600 mg + lamivudiin 300 mg
- B DTG + TDF + FTC   dolutegraviir 50 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg
- C EVG/c + TDF + FTC   elvitegraviir 150 mg + kobitsistaat 150 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg
- D RAL + TDF + FTC   raltegraviir 400 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg

## Alternatiivsed raviskeemid:

- E RPV + TDF + FTC   rilpiviriin 25 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg
- F DRV/c + TDF + FTC   darunaviir 800 mg + kobitsistaat 150 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused ja -ülesanded, millele siinses raportis vastused antakse:

1. Milline on esmavaliku raviskeemide A, B, C ja D kliiniline efektiivsus HIV-positiivsete inimeste ravis?
2. Milline on raviskeemide E ja F kliiniline efektiivsus HIV-positiivsete inimeste ravis?
3. Milline on raviskeemide A, B, C, D, E ja F kulutõhusus HIV-positiivsete inimeste ravis?
4. Hinnata raviskeemide kulutõhusust Eesti tingimustes. Esitada tundlikkuse analüüsid, milles arvestada, et ravimi Truvada hind on 50% soodsam senisest Sotsiaalministeeriumi hangete hinnast.
5. Koostada eelarve mõju analüüs raviskeemide A, B, C, D, E ja F kasutamise eri osakaalude kohta Eestis, võttes arvesse ravi saajate arvu kasvu ja võimalikku ravimihindade muutust.

Raporti esimestes peatükkides antakse ülevaade HIV-infektsiooni epidemioloogiast, ravist ja ravijuhenditest. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal raviskeemide efektiivsust ning kulutõhusust. Viimastes peatükkides hinnatakse raviskeemide kulutõhusust ja raviskeemide kasutamise osakaalude ja hindade muutuste mõju Eesti ravikindlustuse eelarvele. Raporti lõpus on järeldused ja soovitused.

## 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljund on raport, kus analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõendus põhise informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

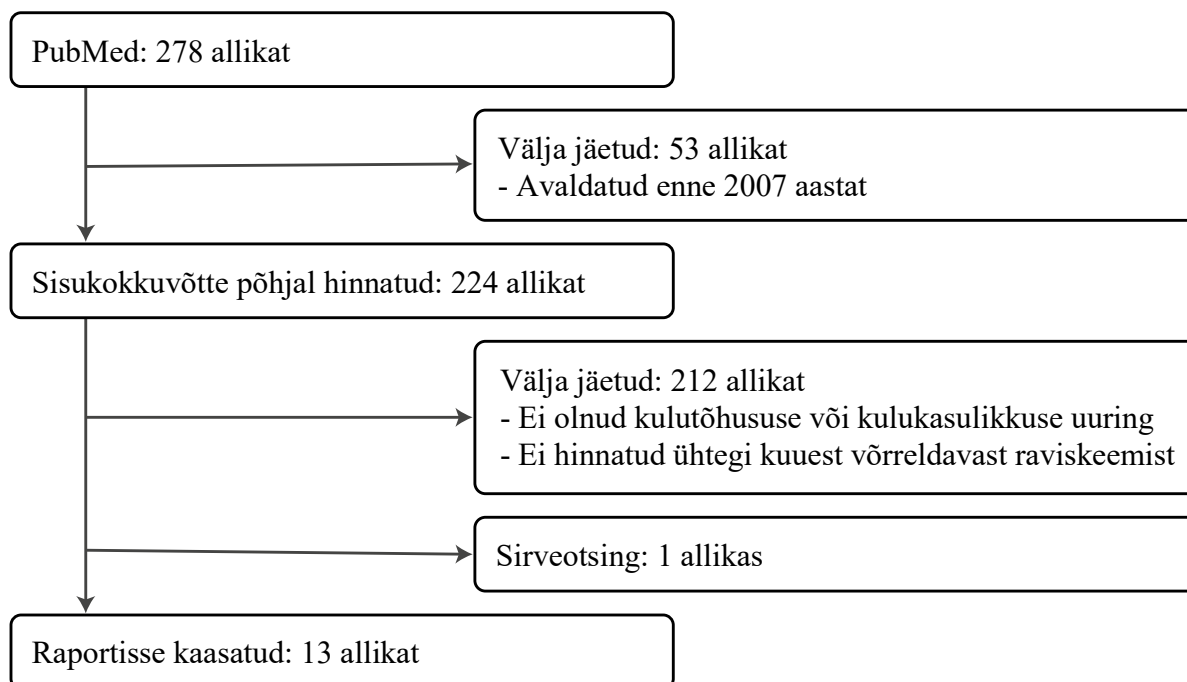
### **Teadusuuringud raviskeemide efektiivsuse kohta**

Kõige olulisemad teadusuuringud HIV-ravimite efektiivsuse kohta on tehtud ravimiarenduse käigus. Nende uuringute tulemused on esitatud Ravimiameti kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtetes. Siinse raporti jaoks leiti ravimi müügiloa aluseks olevad uuringud ravimi omaduste kokkuvõtetest ja asjakohased teadusartiklid otsiti andmebaasist PubMed. Lühikokkuvõtted neist teadusartiklitest on esitatud raporti 5. peatükis.

HIV tänapäevase ravi põhimõtted on kokku lepitud ja esitatud kahes rahvusvahelises juhendis: Euroopa ja Ameerika Ühendriikide ravijuhendis. Nendes juhendites viidatud teaduskirjandus vaadati läbi ja kõrvutati ravimi omaduste kokkuvõtete alusel leitud uuringutega.

### **Teadusartiklid ravimite kulutõhususe kohta**

HIV-positiivsete patsientide esmavaliku raviskeemide kulutõhusust käsitlevate uuringute leidmiseks tehti 2018. aasta augustis päring andmebaasis PubMed. Lisas 3 esitatud päring andis 278 vastet. Kohe jäeti kõrvale 53 allikat, mis olid avaldatud enne 2007. aastat, kuna alles 2007. aastal said esimest korda Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiameti (FDA, ingl *US Food & Drug Administration*) müügiloa esimesed võrreldavates raviskeemides nukleosiidsetele pöördtranskriptaasi inhibiitoritele (NRTI) lisatavad kolmandad ravimid darunaviir ja raltegraviir. Sisukokkuvõtte põhjal jäeti välja 220 kirjet, mis ei hinnanud ühtegi kuuest raportis käsitletavast raviskeemist ja/või ei olnud kulutõhususe või kulukasulikkuse uurinud. Sirveotsinguga (st teiste uuringute kasutatud allikate loetelu läbitöötamisega) leiti veel üks sobilik artikkel. Kokku kaasati kulutõhususe kirjanduse ülevaatesse 13 kulutõhusust käsitlevat allikat (vt joonis 1).



**Joonis 1.** HIV raviskeemide kulutõhususe uuringute otsing ja valik

### **Andmed Eestis kasutusel olevate raviskeemide kirjeldamiseks**

Alapeatükis 7.3 on kirjeldatud HIV-infektsiooni ravi Eestis 2018. aastal Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi andmete alusel, et anda vajalikke sisendeid kulutõhususe ja eelarvemõjude hindamiseks.

### **Kulutõhususe ja eelarvemõjude analüüsid**

Raviskeemide kulutõhusust hinnatakse järgmistes aspektides: HIV viiruse supressiooni (viiruskoormuse langus alla määratava taseme) saavutamise määr ja kestus, ärahoitud surmajuhtude arv ja lisandunud kvaliteetsed eluaastad ning täiendkulu tõhususe määr (ICER) lisandunud kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. Kõigi kuue raportis käsitletava raviskeemi kulutõhususe hindamise teeb keeruliseks ravimihindade kiire muutus.

### 3. HIV-nakkuse kulg, epidemioloogia ja prognoos

HIV (ingl *human immunodeficiency virus*) ehk inimese immuunpuudulikkuse viirus on retroviiruste perekonda kuuluv viirus. See põhjustab HIV-infektsiooni, mis viib immuunpuudulikkuse kujunemiseni. Infektsiooni diagnoositakse spetsiifiliste vereproovide järgi (antigeenide ja antikehade test, mis muutub positiivseks umbes 16 päeva pärast nakatumist või HIV-1 RNA test) ja viirusega nakatunud inimest nimetatakse HIV-positiivseks. Kuna HIV-infektsioonist vabaneda pole võimalik, jääb nakatunud inimene HIV-positiivseks elu lõpuni. Samas on HIV-infektsioon muutunud surmatõvest krooniliseks haiguseks, sest tänapäevaste ravimitega on võimalik viiruse paljunemist takistada ning seeläbi immuunsüsteemi kahjustusi ära hoida.

#### 3.1. HIV-nakkuse riskifaktorid ja kulg

Viirus levib otsesel kokkupuutel nakatunud inimese verega (sh süstalde korduvkasutusel), nii anaalse kui ka vaginaalse seksuaalvahekorra ajal ning võib üle kanduda emalt lapsele raseduse, sünnituse või imetamise käigus [3]. Nakatumise peamised riskigrupid on narkootikumide süstivad inimesed, prostitutsiooni kaasatud isikud ja meestega seksivad mehed. Tänapäeval on Eestis levinud nakatumise viis ka heteroseksuaalne vahekord ning paljud nakatunud ei kuulu ühtegi tavapärasesse riskigruppi. [4]

2–4 nädalat pärast nakatumist võib esineda gripilaadseid sümptomeid, kuid seejärel tunneb inimene end tervena ja haigusnähte ei pruugi esineda mitu aastat. Samal ajal HIV kahjustab immuunsüsteemi rakke, mille tagajärjel nakatunud inimese immuunsüsteem muutub üha nõrgemaks ja ei suuda oma ülesandeid täita. HIV immuunsüsteemile tekitatud kahju on võimalik hinnata immuunsüsteemi CD4 rakkude (T-lümfotsüütide) arvu vähenemise järgi. Ravita kujuneb HIV-infektsiooni korral keskmiselt 5–10 aastaga omandatud immuunpuudulikkuse sündroom ehk HIV-tõbi, varem on kasutatud mõistet AIDS (ingl *acquired immunodeficiency syndrome*). HIV-tõvele on iseloomulikud harvaesinevad kasvaja- ja oportunistlikud infektsioonid. Oportunistlikud on infektsioonid, mis tavaliselt ei põhjusta normaalse immuunsusega inimese haigestumist. Neid seisundeid on võimalik ravida, kuid üldjuhul kestab ravi kaua, on kulukas ja mitte alati edukas. [3]

HIV-tõbi diagnoositakse, kui HIV-positiivse inimese CD4 rakkude arv on alla 200 raku/ml või kui tal on mõni järgnevatest AIDSi defineerivatest haigustest [5]:

- Bronhide, trahhea, kopsude või söögitoru kandidoos
- Peaaju toksoplasmoos
- Peaaju primaarne lümfoom
- Progresseeruv multifokaalne leukoentsefaliit
- HIV-entsefalopaatia
- Ekstrapulmonaalne krüptokokoos
- CMV-retiniit
- CMV-infektsioon (v.a maks, põrn, lümfisõlmed)
- *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia
- Korduvad kopsupõletikud (> 1 kord aastas)
- *Mycobacterium tuberculosis*'e infektsioon
- *Mycobacterium avium*'i infektsioonikompleks või *Mycobacterium kansassii* infektsioon
- Muud *Mycobacterium spp.* dissemineeritud või ekstrapulmonaalsed infektsioonid
- *Herpes simplex*'i infektsioon: krooniline > 1 kuu kestev haavand; bronhiit, pneumoniit või ösofagiit
- Krooniline > 1 kuu kestev soole krüptosporidioos
- Krooniline > 1 kuu kestev soole isosporiaas
- Dissemineeritud või ekstrapulmonaalne histoplasmoos
- Dissemineeritud või ekstrapulmonaalne koktsidioidomükoos
- Korduv *Salmonella* baktereemia
- HIV kurnatussündroom (ingl *wasting syndrome*)
- Invasiivne emakakaelavähk
- Immunoblastiline lümfoom
- Burkitti lümfoom
- Kaposi sarkoom

HIV diagnoositakse sageli alles aastaid pärast nakatumist, kui inimesel on juba tõsised terviseprobleemid ja ta vajab pikaajalist haiglaravi. Hilise diagnoosimise tõttu on ta olnud endale teadmata juba pikka aega teistele nakkusohtlik. [6]

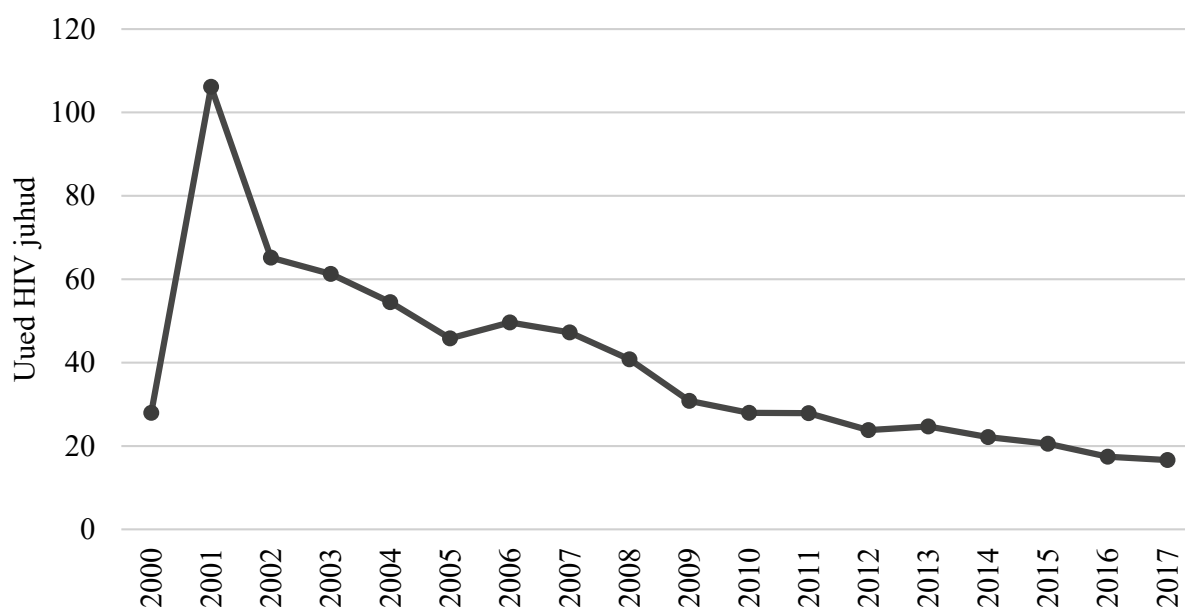
HIV-infektsioonist ei ole võimalik vabaneda ja seetõttu on ravi eluaegne. Küll aga on võimalik viiruse paljunemist antiretroviirusravimitega takistada: ravimite

kasutamisega hoitakse infektsioon kontrolli all ja välditakse immuunpuudulikkuse kujunemist. Ravi efektiivsust hinnatakse selle järgi, kas HIV-1 viirusosakesed (täpsemalt HIV-1 RNA koopiad) on veres määratavad või mitte. Kui ravi on efektiivne, siis ei ole viirus veres määratav ja sel juhul ei ole patsient enamasti ka nakkusohtlik. Tänapäevane ravi on sedavõrd efektiivne, et HIV-1 RNA muutub veres määramatuks juba mõne kuuga. [3]

Kui HIV on diagnoositud enne HIV-tõve väljakujunemist ja patsient tarvitab igapäevaselt ravimeid, on HIV-positiivse inimese eluiga võrreldav HIV-negatiivse inimese elueaga. Samuti aitab tänapäevane ravi vältida infektsiooni levikut ühiskonnas, sest ravimeid kasutav HIV-positiivne ei ole teistele üldjuhul nakkusohtlik (ravi = ennetus). [6]

### 3.2. HIV-nakkuse epidemioloogia Eestis

Eestis elab hinnanguliselt ligi 6000 diagnoositud HIV-positiivset inimest [7]. Eesti HIV esmasdiagnooside arv 100 000 elaniku kohta oli 2017. aastal Euroopa Liidus Läti järel teisel kohal (vastavalt 16,6 ja 18,8 uut HIV-positiivset 100 000 elaniku kohta) (vt joonis 2). Euroopa Liidu keskmine uute juhtude arv aastas oli 6,2/100 000 elaniku kohta. [8]

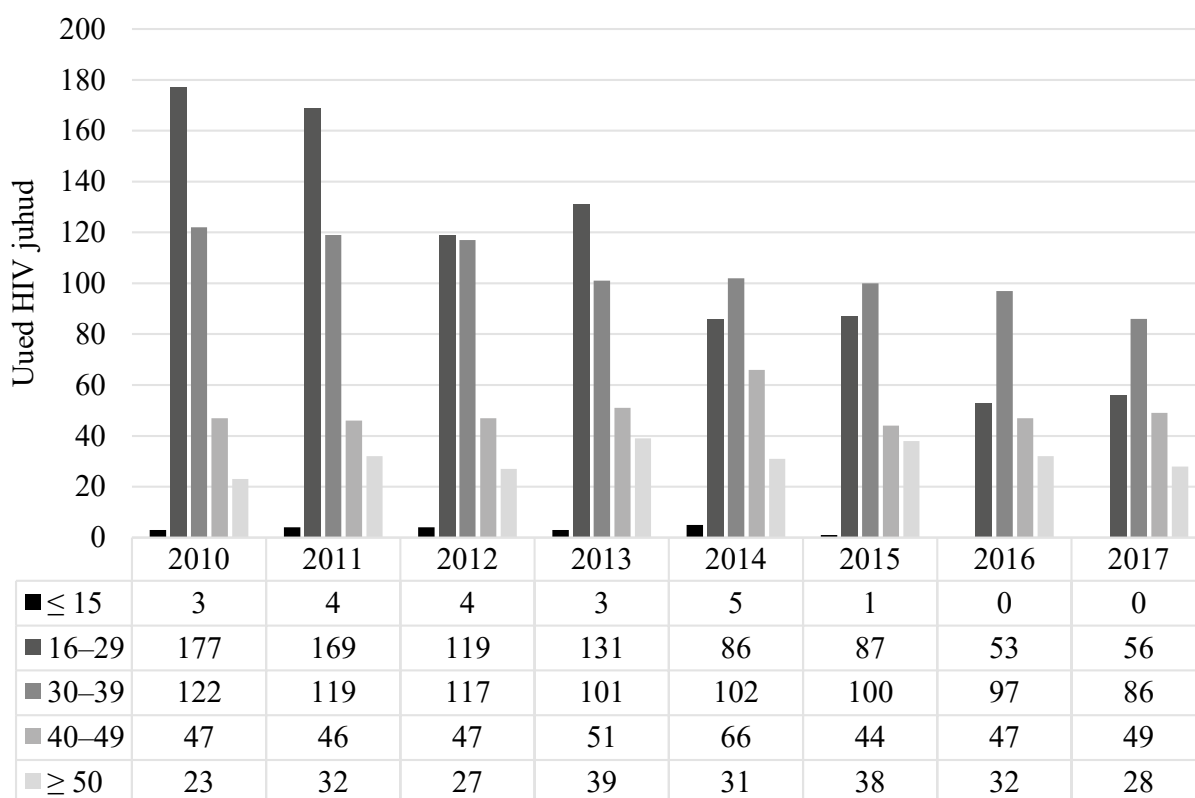


**Joonis 2.** HIV-infektsiooni esmashaigestumine Eestis 100 000 elaniku kohta 2000.–2017. aastal [9]



Terviseameti andmetel diagnoositi Eestis HIV esimest korda 1988. aastal. 1999. aasta lõpuks oli HIV diagnoosi saanud 96 inimest. Esmaste HIV-infektsiooni diagnooside arv kasvas plahvatuslikult 2000. aastate alguses (2001. aastal diagnoositi 1474 esmast HIV-positiivset). 2002. aastast on diagnoositute arv igal aastal vähenenud. Aastatel 2014–2017 on HIV diagnoosi saanud 200–300 inimest aastas, rohkem on nakatunud meeste hulgas. Kui 2001. aastal oli nakatunute seas mehi 76%, siis viimasel viiel aastal on neid olnud 61–67%. [9]

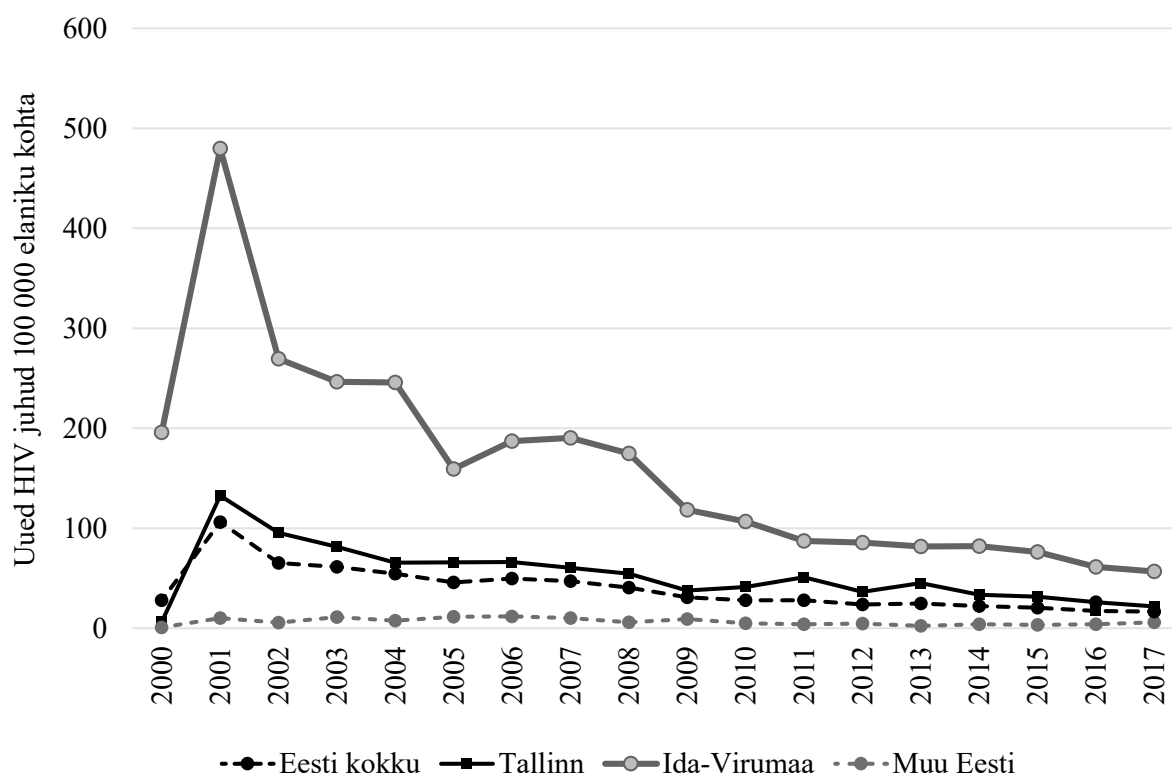
Eesti HIV-positiivsete inimeste keskmine vanus on kasvanud nii meeste kui ka naiste seas: 2010. aastal oli keskmine vanus 31,6 aastat ja 2017. aastal juba 37,6 aastat. Aastatel 2010–2013 oli esmasjuhte kõige enam vanusegrupis 16–29 aastat, alates 2014. aastast on enim esmasjuhte vanusegrupis 30–39 aastat (vt joonis 3). Samas on haigestumine absoluutarvudes mõlemas vanuserühmas vähenenud. [10]



**Joonis 3.** Uued HIV-infektsiooni juhud Eestis vanuserühmade kaupa 2010.–2017. aastal [9, 10]

2000. aastal registreeriti 92% uutest HIV juhtudest Ida-Virumaal. Tallinnas diagnoositud HIV juhtude arv kasvas märkimisväärselt 2001.–2002. aastal. Kuni praeguseni on need kaks peamised piirkonnad, kus HIV-infektsiooni diagnoositakse

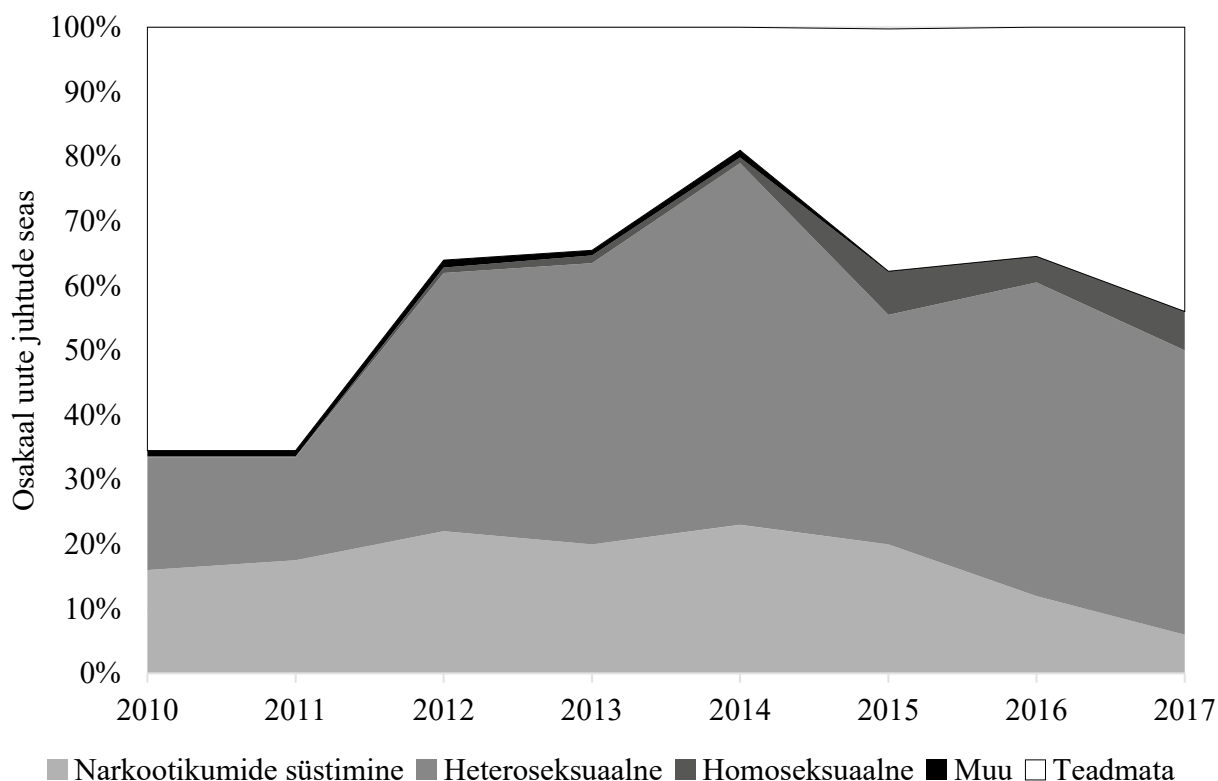
(vt joonis 4): 2013.–2017. aastal moodustasid Tallinnas ja Ida-Virumaal diagnoositud uued juhud 80–95% kogu Eesti HIV juhtudest. [9]



**Joonis 4.** Uued HIV-infektsiooni juhud Eestis 100 000 elaniku kohta piirkondade kaupa 2000.–2017. aastal [10]

HIV levis Eestis 2000. aastate alguses peamiselt narkootikume süstivate inimeste seas, kuid praeguseks on kõige sagedam raporteeritud levikutee nii meeste kui ka naiste hulgas heteroseksuaalne seksuaalvahekord: 2013. aastal 53% juhtudest [4].

Narkootikume süstivaid inimesi oli uute juhtude seas 2010.–2016. aastal vahemikus 12–23% ja 2017. aastal ainult 6%. Homoseksuaalne levikutee ei ole Eestis väga levinud (1–7%), kuid tuleb arvestada, et just selles grupis on ühiskondliku stigma tõttu tõenäoliselt kõige enam inimesi, kes ei avalda arstile oma arvatavat nakatumis- teed (vt joonis 5). Emalt lapsele levik on Eestis olnud alati vähene: 0,5% kõigist uutest juhtudest 1988.–2016. aastal, sh kaks juhtu 2013. aastal, kolm 2014. aastal ja 2015.–2017. aastal mitte ühtegi. [9, 10]

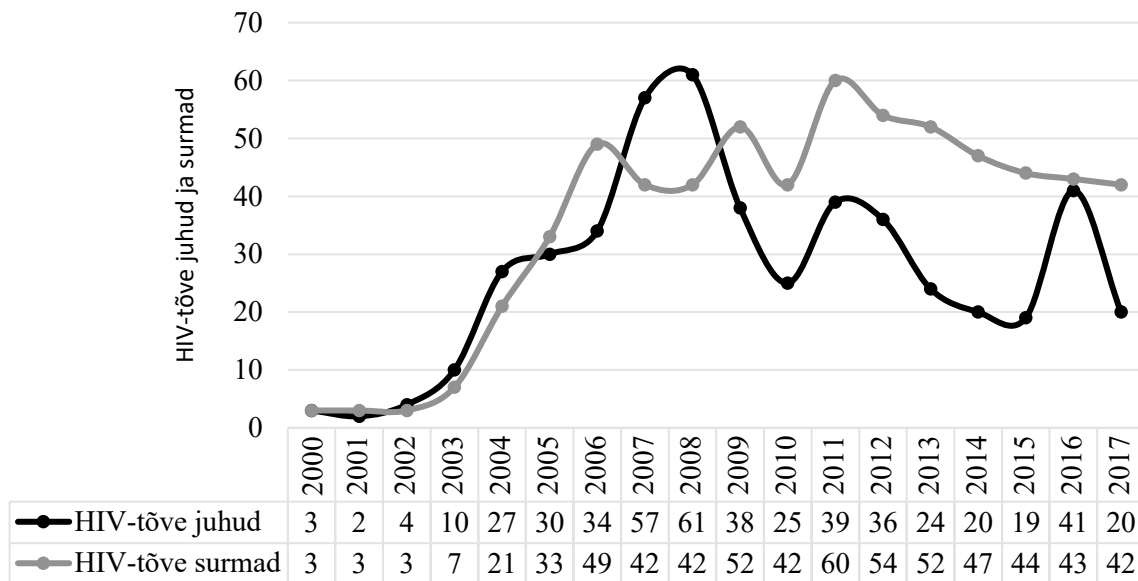


**Joonis 5.** HIV-infektsiooni levikuteed uute juhtude seas 2010.–2017. aastal [10]

### 3.3. HIV-tõve epidemioloogia Eestis

Terviseameti andmetel on Eestis HIV-tõbi (AIDS) diagnoositud kokku 514 inimesel (kuni 2017. aasta lõpuni), sh 2017. aastal 20 juhul. Kõige sagedasem AIDSi defineeriv haigus Eestis on tuberkuloos. Samas on HIV-tõbe Eestis ilmselt rohkem, sest 2016. aasta lõpu seisuga oli Statistikaameti andmetel HIV-tõve tõttu surnud 597 inimest (vt joonis 6).

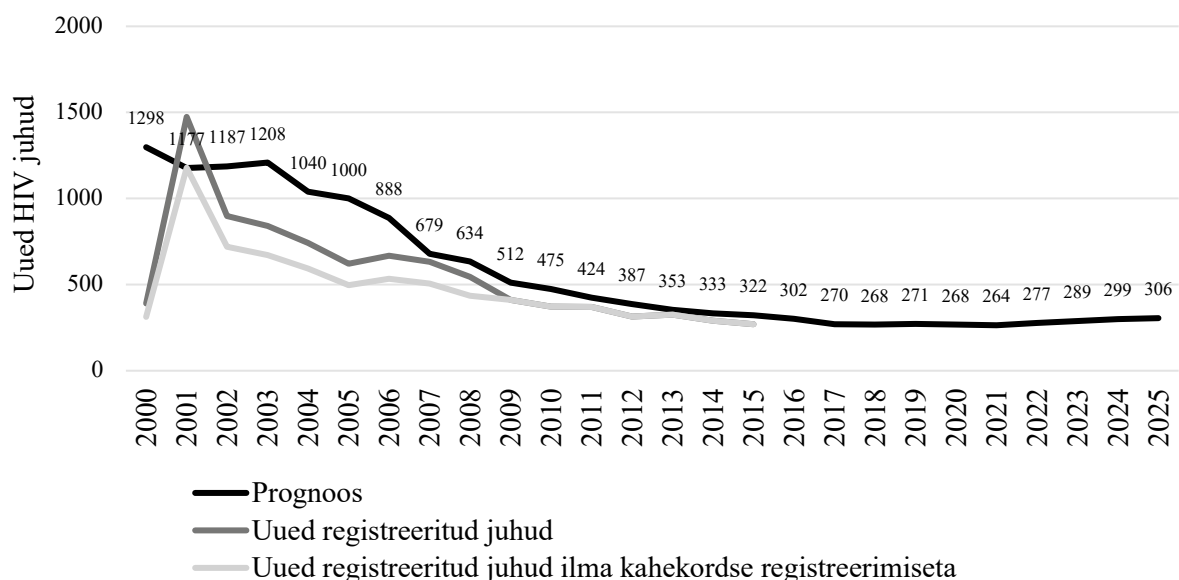
Selline ebakõla andmetes viitab, et HIV-tõve juhtudest teavitatakse Terviseametile vähem, kui neid esineb. Näiteks WHO Euroopa regioonis esineb HIV-tõve juhte aastas keskmiselt 2–3 korda rohkem kui HIV-tõve surmasid.



**Joonis 6.** HIV-tõve juhud ja surmad Eestis 2000.–2017. aastal [11]

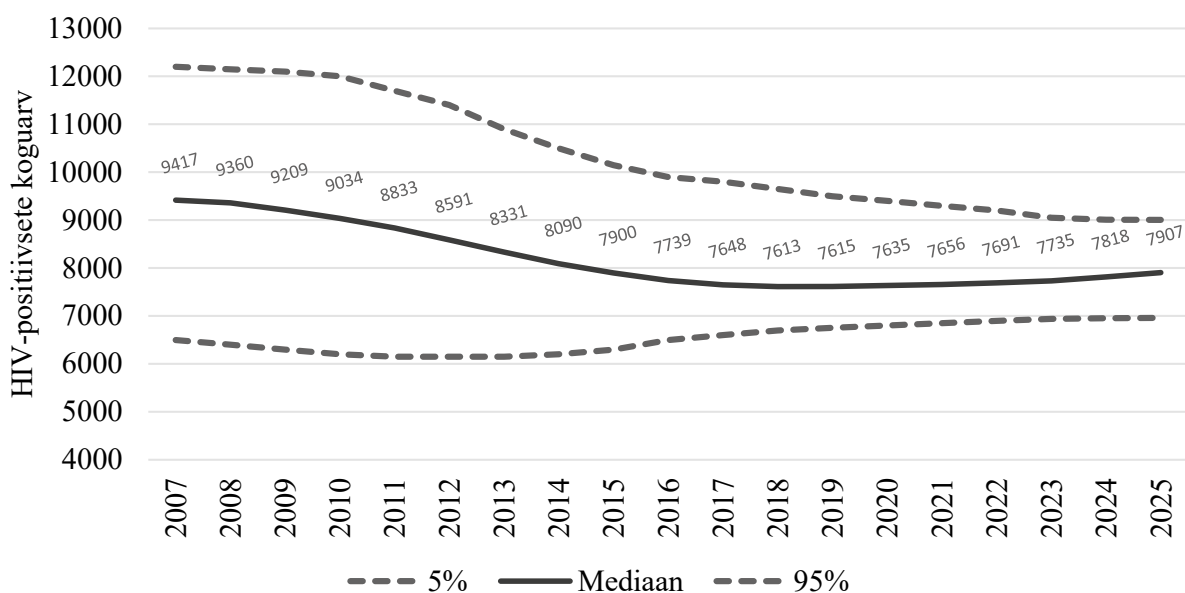
### 3.4. HIV-nakatunute arvu prognoos Eestis

HIV-infektsiooni haigestumust tulevikus on 2017. aastal avaldatud uuringus prognoosinud Eesti Rakendusuuringute Keskus Centar [12]. Selle prognoosi kohaselt uute HIV-infektsiooni juhtude arv tasapisi kasvab kuni 306 uue juhuni 2025. aastaks (vt joonis 7).



**Joonis 7.** HIV-infektsiooni esmashaigestumise ajaline dünaamika ja prognoos 2025. aastani [12]

Lisaks on hinnatud HIV-infektsiooniga elavate inimeste (nii diagnoositud kui ka diagnoosimata) hulga muutust ajas Spectrumi mudeli alusel. Selle järgi jätkub HIV-positiivsete arvu langus Eestis 2020. aastani, mil mediaanhinnanguna on HIV-positiivseid kokku 7656 (6472–9335). Sealt edasi püsib HIV-positiivsete arv samal tasemel (vt joonis 8).



**Joonis 8.** HIV-positiivsete koguarvu ajaline dünaamika ja prognoos 2025. aastani [12]

### 3.5. Kokkuvõtte HIV-nakkuse kulust ja epidemioloogiast

HIV-infektsioon on krooniline infektsioon, millest pole võimalik vabaneda. Infektsiooni põhjustav viirus kahjustab immuunsüsteemi rakke ja viiruse tõttu kujuneb immuunpuudulikkus. HIV-infektsiooni lõppstaadiumit nimetatakse HIV-tõveks, millega kaasnevad harvaesinevad kasvaja, infektsioonid ja muud tõsised seisundid. Tänapäevase raviga on võimalik viiruse paljunemist takistada ning immuunpuudulikkuse kujunemist vältida.

Eestis elab hinnanguliselt ligi 6000 HIV-positiivset inimest. 2014.–2017. aastal on HIV diagnoositud 200–300-l inimesel aastas, rohkem on nakatunud meeste hulgas. Jätkuvalt diagnoositakse uusi juhte eeskätt Tallinnas ja Ida-Virumaal. Viimastel aastatel on enim juhte olnud vanusegrupis 30–39 aastat ja peamine registreeritud infektsiooni levikutee on heteroseksuaalne seksuaalvahekord. Tulevikus prognoositakse uute HIV-juhtude aeglast kasvu kuni 306 uue juhuni 2025. aastaks.

Kõige sagedam AIDSi defineeriv haigus Eestis on tuberkuloos, kuid andmed HIV-tõvesse ehk AIDSi haigestunud inimeste arvu kohta on ebausaldusväärsed.

## 4. HIV-nakkuse ravi

Esimene HIV-infektsiooni ravim zidovudiin võeti kasutusele 1987. aastal. Järgnevatel aastatel lisandus järjest uusi toimeaineid ja alates 1996. aastast on standard kolmest antiretroviirusravimist koosnevate kombinatsioonide kasutamine. Tänapäeval ei kuulu mitu varasemat toimeainet enam soovitatud raviskeemidesse. Selle põhjused on ravimite vähene efektiivsus, olulised kõrvaltoimed, resistentsusprofiil ja üksteist inhibeeriv toime. [2]

Varem puudus üksmeel soovitustes, millal pärast diagnoosi saamist ravi alustada: eri ravijuhendid soovitasid alustamise kriteeriumina eri CD4 tasemeid. Alates 2015. aastast on ühtne seisukoht, et ravi tuleks alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosi selgumist. Selline konsensus põhineb uuringul START. [13] Sellest selgus, et diagnoosi järgselt kohe ravi alustavate HIV-positiivsete inimeste tervis ja elukvaliteet olid paremad, kui neil, kelle ravi alustati alles siis kui nende CD4 rakkude arv oli allapoole teatud taset langenud. Samuti on lisandunud teadmine, et ravil olevad patsiendid ei ole teistele üldjuhul nakkusohtlikud, mistõttu HIV-infektsiooni ravi ennetab HIV-nakkuse levikut.

### 4.1. Ravimiklassid

Tänapäeval kasutusel olevatel ravimitel on viiruse paljunemise tsüklis neli sihtmärki (vt tabel 1), kusjuures nukleosiidsete ja mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite toimemehhanism on sarnane, need blokeerivad sama ensüümi.

**Tabel 1.** Raportis käsitletavate ravimite kuuluvus ravimiklassidesse [3]

Ravimiklass	Raportis käsitletavat ravimid
nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)	abakaviir (ABC), lamivudiin (3TC), tenofoviirdisoproksiil (TDF), emtritsitabiin (FTC)
mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI)	rilpiviriin (RPV)
integraasi inhibiitorid (INSTI)	dolutegraviir (DTG), raltegraviir (RAL), elvitegraviir (EVG)
proteaasi inhibiitorid (PI)	darunaviir (DRV)
viiruse rakku sisenemise inhibiitorid	–

Proteaasi inhibiitorid ja integraasi inhibiitor elvitegraviir vajavad farmakokineetilise toime tugevdajat (nn boosterit), et saavutada soovitud doosi ja manustamissageduse juures terapeutiline plasmakontsentratsioon. Üle kümne aasta oli ritonaviir ainuke farmakokineetilise toime tugevdaja. Nüüdseks on lisandunud kobitsistaat. Mõlemad on võrdsed farmakokineetilise toime tugevdamisel, kuid ritonaviiri kasutamisel on teiste ravimitega koostoimeid rohkem. [14]

Kõik ravijuhendites soovitatud ja selles raportis käsitletavat raviskeemid sisaldavad kahte nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit: abakaviir ja lamivudiin (ABC + 3TC) või tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin (TDF + FTC).

Lisaks nukleosiidsetele pöördtranskriptaasi inhibiitoritele on raviskeemides alati kolmas ravim, mis kuulub kas integraasi inhibiitorite klassi (dolutegraviir (DTG), raltegraviir (RAL), kobitsistaadiga tugevdatud elvitegraviir (EVG/c)), mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite klassi (rilpiviriin (RPV)) või proteaasi inhibiitorite klassi (kobitsistaadiga tugevdatud darunaviir (DRV/c)).

## 4.2. Raviskeemivalik

Kõiki selles raportis käsitletavaid raviskeeme on Euroopa [1] ja Ameerika Ühendriikide [2] ravijuhendites soovitatud HIV-infektsiooni ravi alustamiseks patsientidele, kes ei ole varem saanud antiretroviirusravi.

Alates 2018. aastast soovitatakse võimaluse korral kasutada esimese valikuna raltegraviiri (RAL) või dolutegraviiri (DTG) sisaldavat raviskeemi. Elvitegraviiri (EVG) sisaldav raviskeem on seevastu pigem alternatiiv juhtudel, kui teised HIV-infektsiooni esmavalikuskeemid ei sobi. [1] Ameerika Ühendriikide ravijuhend [2] toob välja, et enamiku HIV-positiivsete puhul oleks sobilik ravi alustada raltegraviiri (RAL) või dolutegraviiri (DTG) sisaldavate raviskeemidega, ülejäänud raviskeemid on esmavalikuna soovituslikud vaid eriolukordades.

Raviskeemivalikul tuleb arvestada HIV-positiivsete inimeste kaasuvate haiguste ja teiste teguritega, sh regulaarselt tarvitatavate ravimitega, mis võivad anda koostoimeid antiretroviirusravimitega [1].

Rasedatel on esmavaliku kombinatsioon raltegraviir koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (RAL + TDF + FTC). Rasedatele ei sobi raviks dolutegraviiri (DTG) ja kobitsistaati (c) sisaldavad raviskeemid. Neid raviskeeme peaks vältima kõigil fertiilses eas naistel.

Kui esinevad neerupuudulikkus või luuainevahetuse häired, on ravivalik dolutegraviir koos abakaviiri ja lamivudiiniga (DTG + ABC + 3TC). Neerupuudulikkuse ja osteoporoosi korral tuleb vältida tenofoviirdisoproksiili (TDF) sisaldavaid raviskeeme.

Südame- ja veresoonkonnahaigustega patsientidel soovitatakse kasutada raviskeeme, mis sisaldavad dolutegraviiri (DTG), raltegraviiri (RAL) või rilpiviriini (RPV). Vältida tuleks abakaviiri (ABC) sisaldavaid raviskeeme. Elvitegraviir koos kobitsistaadiga (EVG/c) ei sobi hüperlipideemia korral.

Kui HIV-positiivsel inimesel on kaasuva haigusena B-hepatiit, eelistatakse raviskeeme, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili (TDF).

Kui patsient on HLA-B\* 5701-positiivne, tuleb vältida abakaviiri (ABC) sisaldavaid raviskeeme.

Kui patsiendi ravijärgimuse seisukohast on oluline kasutada raviskeeme, mida tuleb tarvitada ühe tabletina päevas, on võimalik määrata kobitsistaadiga tugevdatud elvitegraviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini (EVG/c + TDF + FTC) või dolutegraviiri koos abakaviiri ja lamivudiiniga (DTG + ABC + 3TC).

Kui on kahtlus, et patsiendi ravijärgimus on või võib olla halb, tuleb eelistada proteaasi inhibiitoreid (nt darunaviir) või kõrge resistentsusbarjääriga integraasi inhibiitoreid sisaldavaid skeeme. Sellisel juhul on resistentsuse väljakujunemise tõenäosus madalam.

Kui patsiendi CD4 rakkude arv on väiksem kui 200 rakku/ml või tema HIV RNA koopiate arv rohkem kui 100 000 koopiat/ml, peaks vältima skeeme, milles sisaldub rilpiviriin (RPV).

Antiretroviirusravimitel on koostoimeid teiste tihti kasutatavate ravimitega. Koostoimete tuvastamiseks kasutatakse Liverpooli Ülikooli andmebaasi (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>).

### **4.3. Kokkuvõtte HIV-nakkuse ravist**

Teadusuuringutes on leitud, et antiretroviirusravi tuleks alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosi selgumist. Kohe ravi alustavate HIV-positiivsete inimeste tervis ja elukvaliteet on võrreldes hiljem ravi alustanutega paremad ning HIV-infektsiooni ravi ennetab HIV-nakkuse levikut.



Kõik ravijuhendites soovitatud ja selles raportis käsitletavat raviskeemid sisaldavad kahte nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit ning kolmandat ravimit, mis kuulub kas integraasi inhibiitorite, mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite või proteaasi inhibiitorite klassi.

Ravi alustamisel tuleb raviskeemivalikul lähtuda mitmest patsiendiga seotud asjaolust, kindlasti võetakse ravivalikul arvesse kõiki patsiendi kaasuvaid haigusi ja regulaarselt tarvitavate ravimite võimalikke koostoimeid antiretroviirusravimitega.

## 5. HIV-nakkuse esmavaliku raviskeemide efektiivsus ja ohutus

Raportis käsitletakse kuut HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemi, milles kasutatakse kokku kümmet ravimit.

### Esmavaliku raviskeemid:

- A DTG + ABC + 3TC    dolutegraviir 50 mg + abakaviir 600 mg + lamivudiin 300 mg
- B DTG + TDF + FTC    dolutegraviir 50 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg
- C EVG/c + TDF + FTC    elvitegraviir 150 mg + kobitsistaat 150 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg
- D RAL + TDF + FTC    raltegraviir 400 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg

### Alternatiivsed raviskeemid:

- E RPV + TDF + FTC    rilpiviriin 25 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg
- F DRV/c + TDF + FTC    darunaviir 800 mg + kobitsistaat 150 mg + tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin 200 mg

**Tabel 2.** HIV-infektsiooni esmavaliku ravimite nimetused, lühendid ja Euroopa Liidus kehtivad müügiload

Lühend	Toimeaine või kombinatsioon	ATC kood	Originaalravim	Müügiluba alates	Geneerilised alternatiivid
ABC	abakaviir	J05AF06	Ziagen	1999	ei ole
DRV	darunaviir	J05AE10	Prezista	2007	alates 2018
DTG	dolutegraviir	J05AX12	Tivicay	2014	ei ole
FTC	emtritsitabiin	J05AF09	Emtriva	2003	ei ole
c	kobitsistaat	V03AX03	Tybost	2013	ei ole
3TC	lamivudiin	J05AF05	Epivir	1996	alates 2009
RAL	raltegraviir	J05AX08	Isentress	2007	ei ole
RPV	rilpiviriin	J05AG05	Edurant	2011	ei ole

Lühend	Toimeaine või kombinatsioon	ATC kood	Originaalravim	Müügi- luba alates	Geneerilised alternatiivid
TDF	tenofoviirdisoproksiil	J05AF07	Viread	2002	alates 2016
DRV + c	kaksikravim	J05AR14	Rezolsta	2014	ei ole
ABC + 3TC	kaksikravim	J05AR02	Kivexa	2004	alates 2016
TDF + FTC	kaksikravim	J05AR03	Truvada	2005	alates 2018
DTG + ABC + 3TC	kolmikravim	J05AR13	Triumeq	2014	ei ole
RPV + TDF + FTC	kolmikravim	J05AR08	Eviplera	2011	ei ole
EVG/c + TDF + FTC	nelikravim	J05AR00	Stribild	2013	ei ole

Kõigil tabelis 2 loetletud ravimitel on sama näidustus: HIV infektsiooniga täiskasvanute retroviirusvastane kombineeritud ravi. Ravimi omaduste kokkuvõttes ei anna soovitusi, mis ravimit millega kombineerida ehk milline raviskeem oleks teistest efektiivsem.

Kõik siin peatükis kirjeldatud uuringud on esitatud ametlikes ravimi omaduste kokkuvõtetes ja/või viidatud peatükis 4 kirjeldatud rahvusvahelistes ravijuhendites. Raviskeemide efektiivsuse kohta esitatakse ainult nende randomeeritud võrdlusuuringute tulemused, kus uuritavad olid varem ravi mittesaanud HIV-infektsiooniga täiskasvanud.

Raviskeemide efektiivsust hinnatakse viroloogiliste tulemusnäitajate alusel. Esmane tulemusnäitaja (ravi õnnestumismäär) on viiruskoormus vähem kui 50 HIV-1 RNA koopiat 1 ml-s 48. ravinädalal. Uuringutes on alati hinnatud ka ravi kõrvaltoimete esinemist ja ravi katkestamise määra.

## 5.1. Dolutegraviir + abakaviir + lamivudiin

Kolmikravimi (Triumeq®, ViiV Healthcare) efektiivsust HIV-infektsiooni esmavaliku ravimina tõendavad ravimi omaduste kokkuvõttes [15] kaks randomeeritud uuringut. Täiendavalt on kolmikravimi efektiivsust hinnatud uuringus GS-US-380-1489 [16].

Enne abakaviiri (ABC) sisaldavate preparaatidega ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil määrata HLA-B\*5701 alleeli kandlus. Alleeli HLA-B\*5701 kandjatel ei tohi abakaviiri kasutada, sest neil on suur ülitundlikkusreaktsioonide (palavik ja/või lööve, respiratoorsed ja seedetrakti sümptomid jne) tekkerisk.

### **Walmsley *et al.* 2013 [17]**

Uuringus SINGLE sai esimene grupp HIV-positiivseid raviks dolutegraviiri koos abakaviiri ja lamivudiiniga (DTG + ABC + 3TC), teine grupp efavirensi koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (EFV + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 833 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 88% esimeses ja 81% teises ravigrupis. Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 2% patsientidest DTG + ABC + 3TC grupis ja 10% EFV + TDF + FTC grupis. Unetus oli sagedasem esimeses grupis. Lööve ja neuropsühhiaatrilised sümptomid, nagu ebatavalised unenäod, ärevus, pearinglus ja uimasus, olid oluliselt sagedasemad teises grupis.

### **Orrell 2017 *et al.* [18]**

Uuringus ARIA hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga mitterasedate naispatsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks dolutegraviiri koos abakaviiri ja lamivudiiniga (DTG + ABC + 3TC), teine grupp ritonaviiriga tugevdatud atasanaviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (ATV/r + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 499 naist, kellest saavutas soovitud eesmärgi 82% patsientidest esimeses grupis ja 71% teises grupis. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid mõlemas grupis iiveldus (esines 19% esimeses ja 20% teises grupis) ja peavalu (11% esimeses ja 13% teises grupis). Kokku oli ravimiga seotud kõrvaltoimeid vähem esimeses grupis (33%) kui teises (49%). Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines esimeses grupis 4%, teises 7%.

### **Gallant 2017 *et al.* [16]**

Uuringus GS-US-380-1489 hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks biktegraviiri koos tenofoviiralafenamiidi ja emtritsitabiiniga (BIC + TAF + FTC), teine grupp dolutegraviiri koos abakaviiri ja lamivudiiniga (DTG + ABC + 3TC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 631 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 92,4% esimeses ja 93,0% teises grupis. Kõrvaltoimete esinemine ja raskus olid gruppide vahel sarnased. Vaid iiveldust esines vähem esimeses grupis (vastavalt 10% ja 23%).

## 5.2. Dolutegraviir + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin

Ravimi dolutegraviir (Tivicay<sup>®</sup>, ViiV Healthcare) kooskasutamise efektiivsust kaksikravimiga tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin (Truvada<sup>®</sup>, Gilead Sciences) HIV-infektsiooni esmavaliku ravimina tõendavad ravimi omaduste kokkuvõttes [19] kaks randomeeritud uuringut. Kaksikravimi kasutamine esmavaliku ravis toetub randomeeritud uuringule GS-01-934 [20], kus kolmanda ravimina kasutati efavirensi (EFV) ja võrdlusravim oli efivarens koos lamivudiini ja zidovudiiniga (EFV + 3TC + AZT), mis tänapäeval ei kuulu enam esmavaliku ravimite hulka.

### **Raffi *et al.* 2013 [21]**

Uuringus SPRING-2 hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Mõlemad grupid said ravi tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (TDF + FTC) või abakaviiri ja lamivudiiniga (ABC + 3TC). Esimeses grupis lisati kolmanda ravimina dolutegraviir (DTG), teises raltegraviir (RAL). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 411 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 88% esimeses grupis ja 85% teises grupis. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli gruppide vahel võrdne. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid iiveldus (vastavalt 14% esimeses ja 13% teises grupis), peavalu (mõlemas grupis 12%), nasofarüngiit (vastavalt 11% ja 12%) ja diarröa (mõlemas grupis 11%). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi mõlemas grupis 2% patsientidest.

### **Clotet *et al.* 2014 [22]**

Uuringus FLAMINGO hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Mõlemad grupid said ravi tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (TDF + FTC) või abakaviiri ja lamivudiiniga (ABC + 3TC). Esimeses grupis lisati kolmanda ravimina dolutegraviir (DTG), teises ritonaviiriga tugevdatud darunaviir (DRV/r). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 484 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 90% esimeses grupis ja 83% teises grupis. Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 2% patsientidest esimeses grupis ja 4% teises grupis. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid diarröa (17% esimeses ja 29% teises grupis), iiveldus (vastavalt 16% ja 18%) ja peavalu (15% ja 10%).

### 5.3. Elvitegraviir + kobitsistaat + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin

Nelikravimi (Stribild®, Gilead Sciences) efektiivsust HIV-infektsiooni esmavaliku ravimina tõendavad ravimi omaduste kokkuvõttes [23] kaks randomeeritud uurin-  
gut. Täiendavalt on nelikravi efektiivsust hinnatud naistel uuringus WAVES [24].

#### **Sax *et al.* 2012 [25]**

Uuringus GS-US-236-0102 hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks kobitsistaadiga tugevdatud elvitegraviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (EVG/c + TDF + FTC), teine grupp efavirensi koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (EFV + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 700 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 87,6% esimeses grupis ja 84,1% teises grupis. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute hulk oli mõlemas grupis sarnane (3,7% esimeses ja 5,1% teises grupis). Kõige sagedasem kõrvaltoime oli iiveldus (esines 21% esimeses ja 14% teises grupis). Harvem esines pearinglust, unetust ja löövet.

#### **DeJesus *et al.* 2012 [26]**

Uuringus GS-US-236-0103 hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks kobitsistaadiga tugevdatud elvitegraviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (EVG/c + TDF + FTC), teine grupp ritonaviiriga tugevdatud atasanaviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (ATV/r + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 715 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 89,5% esimeses grupis ja 86,8% teises grupis. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute hulk oli mõlemas grupis sarnane: 3,6% patsientidest esimeses ja 5,1% teises grupis.

#### **Squires *et al.* 2016 [24]**

Uuringus WAVES hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga ja kreatiniini kliirensiga > 70 ml/min naispatsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks kobitsistaadiga tugevdatud elvitegraviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (EVG/c + TDF + FTC), teine grupp ritonaviiriga tugevdatud atasanaviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga

(ATV/r + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 575 naist, kellest saavutas soovitud eesmärgi 87% esimeses grupis ja 81% teises grupis. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 1,7% patsientidest esimeses ja 6,6% teises grupis.

#### **5.4. Raltegraviir + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin**

Ravimi raltegraviir (Isentress<sup>®</sup>, Merck, Sharpe & Dohme) kooskasutamise efektiivsust kaksikravimiga tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin (Truvada<sup>®</sup>, Gilead Sciences) HIV-infektsiooni esmavaliku ravimina tõendab ravimi omaduste kokkuvõttes [27] randomeeritud uuring STARTMRK [28].

##### **Lennox *et al.* 2009 [28]**

Uuringus STARTMRK hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks raltegraviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (RAL + TDF + FTC), teine grupp efavirensi koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (EFV + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 566 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 86,1% esimeses grupis ja 81,9% teises grupis. Kõrvaltoimeid esines esimeses grupis 44,1%-l patsientidest ja teises 77%-l patsientidest. Tõsiseid ravimi kõrvaltoimeid esines mõlemas grupis < 2%.

#### **5.5. Rilpiviriin + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin**

Ravimi rilpiviriin (Edurant<sup>®</sup>, Janssen Cilag) kooskasutamise efektiivsust kaksikravimiga tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin (Truvada<sup>®</sup>, Gilead Sciences) HIV esmavaliku ravimina tõendavad ravimi omaduste kokkuvõttes [29] randomeeritud uuringud ECHO [30] ja THRIVE [31]. Kolmikravimi (Eviplera<sup>®</sup>, Gilead Sciences) kasutamise efektiivsuse kohta HIV-infektsiooni esmavaliku ravis on ravimi omaduste kokkuvõttes [32] täiendavalt esitatud uuringu STAR [33] tulemused.

##### **Molina *et al.* 2011 [30]**

Uuringus ECHO hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks rilpiviriini

koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (RPV + TDF + FTC), teine grupp efavirensi koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (EFV + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 690 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi mõlemas grupis 83%. 2.–4. raskusastme kõrvaltoimeid esines esimeses grupis 16% ja teises 31%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 2% patsientidest esimeses ja 8% teises grupis. Teises grupis esines sagedamini löövet, pearinglust, ebatavalisi unenägusid ning plasmalipiidide taseme tõusu.

### **Cohen *et al.* 2011 [31]**

Uuringus THRIVE hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks rilpiviriini (RPV) ja teine efavirensi (EFV), lisaks oli mõlema grupi raviskeemis kaks uuringu läbiviija valitud ravimit: tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin (TDF + FTC) või zidovudiin ja lamivudiin (AZT + 3TC) või abakaviir ja lamivudiin (ABC + 3TC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 680 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 86% esimeses ja 82% teises grupis. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 4% patsientidest esimeses ja 7% teises grupis.

### **Cohen *et al.* 2014 [33]**

Uuringus STAR hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks rilpiviriini koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (RPV + TDF + FTC), teine grupp efavirensi koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (EFV + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 786 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 85,8% esimeses ja 81,6% teises grupis. Ravimiresistentsust tekkis rohkem esimeses grupis (vastavalt 4% ja 1%). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 2,5% patsientidest esimeses ja 8,7% teises grupis.

## **5.6. Darunaviir + kobitsistaat + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin**

Ravimi kobitsistaadiga tugevdatud darunaviir (Rezolsta<sup>®</sup>, Janssen Cilag) kooskasutamise efektiivsust kaksikravimiga tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin



(Truvada<sup>®</sup>, Gilead Sciences) HIV-infektsiooni esmavaliku ravimina tõendab ravimi omaduste kokkuvõttes [34] randomeeritud uuring ARTEMIS [35]. Täiendavalt on nelikravi efektiivsust hinnatud uuringutes RADAR [36] ja MODERN [37], milles võrreldav raviskeem ei kuulu tänapäeval enam esmavalikuskeemide hulka.

### **Ortiz *et al.* 2008 [35]**

Uuringus ARTEMIS hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks ritonaviiriga tugevdatud darunaviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (DRV/r + TDF + FTC), teine grupp ritonaviiriga tugevdatud lopinaviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (LPV/r + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 689 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 84% esimeses ja 78% teises grupis. Esimeses grupis esines vähem 2.–4. raskusastme gastrointestinaalseid kõrvalnähte (vastavalt 7% ja 14%). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 4% patsientidest esimeses ja 7% teises grupis.

### **Bedimo *et al.* 2014 [36]**

Uuringus RADAR hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks raltegraaviiri koos ritonaviiriga tugevdatud darunaviiriga (RAL + DRV/r), teine grupp ritonaviiriga tugevdatud darunaviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (DRV/r + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 85 patsienti, kellest saavutas soovitud eesmärgi 62,5% esimeses grupis ja 83,7% teises grupis. Ravimiresistentsust ei tekkinud kummaski grupis. Lisaks hinnati kolesterooli taseme ja eGFR muutumist: nende puhul ei olnud gruppide vahel erinevust. Luutiheduse puhul olid paremad tulemused esimeses grupis, milles oli tulemus +9,2 g/cm<sup>2</sup> ja teises –7 g/cm<sup>2</sup>.

### **Stellbrink *et al.* 2016 [37]**

Uuringus MODERN hinnati varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide ravi efektiivsust kahe ravimkombinatsiooniga. Esimene grupp sai raviks maravirokki koos ritonaviiriga tugevdatud darunaviiriga (MVC + DRV/r), teine grupp ritonaviiriga tugevdatud darunaviiri koos tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga (DRV/r + TDF + FTC). Tulemusnäitaja oli HIV-1 RNA viiruskoopiate arv < 50 koopiat/ml 48. ravinädalal. Uuringusse kaasati 797 patsienti, kellest saavutas

soovitud eesmärgi 77,3% esimeses grupis ja 86,8% teises grupis. Kõrvaltoimete esinemises ei olnud gruppide vahel erinevusi.

## 5.7. Kokkuvõte HIV-nakkuse esmavaliku raviskeemide efektiivsusest ja ohutusest

Raportis käsitletavate raviskeemide kohta on kaks uuringut (SPRING-2 ja FLAMINGO), kus võrreldi otse raviskeeme A (DTG + ABC + 3TC) ja B (DTG + TDF + FTC) vastavalt raviskeemiga D (RAL + TDF + FTC) ja skeemiga F (DRV/r + TDF + FTC). Uuringus SPRING-2 oli raviskeemide A ja B ravivastuse määr samasugune raviskeemiga D ja uuringus FLAMINGO ilmnes raviskeemide A ja B korral oluliselt suurem ravivastuse määr võrreldes raviskeemiga F. Teiste raviskeemide efektiivsust ei ole teadaolevalt otsevõrdlustes hinnatud. Kuna uurin-gute tegemise ajad ja haigete populatsioonid erinevad, ei sobi nende tulemused otsevõrdlusteks.

Tabelisse 3 ja joonisele 9 on koondatud raporti 5. peatükis kirjeldatud randomeeritud kliiniliste uuringute viroloogilised tulemusnäitajad. HIV-ravimeid käsitlevates kliinilistes uuringutes on tavaks hinnata ravitulemusi 48. ravinädalal. Selleks ajaks on kõigi raviskeemide kasutamisel saavutanud ravitulemuse keskmiselt 85% uuringutes osalenutest (min 83%, max 93%). Viroloogiline ravivastus puudub ligikaudu 5%-l.

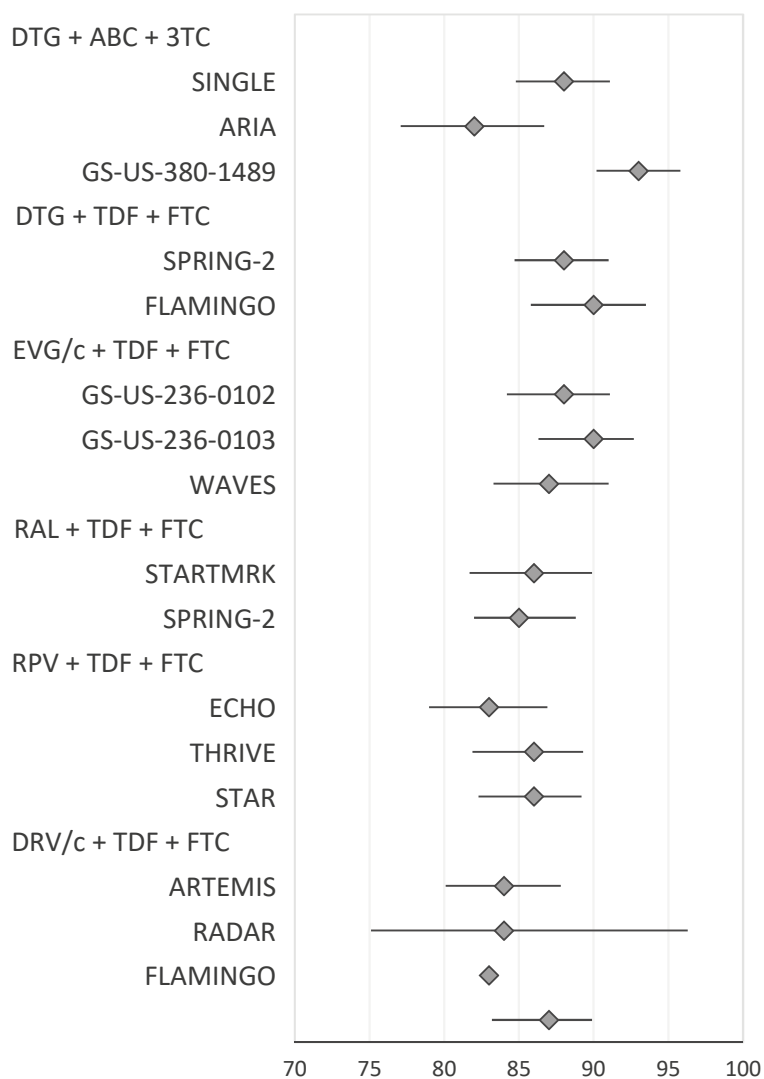
Tabelis 4 on samade uuringute andmed ravi katkestajate ja ravi käigus tekkinud kõrvaltoimete esinemise kohta. Kliinilistes uuringutes katkestab ARV-ravi aasta jooksul ligikaudu 10% patsientidest. Neist 2–4%-l on katkestamise põhjus ravimite kõrvaltoimed. Ka siin ei ole käsitletud raviskeemide vahel suuri erinevusi. Kliinilistes uuringutes täheldatav ravikuulekus on väga hea. Ravikuulekust, kus aasta jooksul katkestab ravi ainult 10–15% patsientidest, on tavapraktikas väga raske saavutada.

Olulisi erinevusi raviskeemide efektiivsuses ja kõrvaltoimete esinemises ei ole randomeeritud uuringutes ilmnenu. See on põhjus, miks ravijuhendid ei too välja ühte või teist raviskeemi, mida tuleks teistele kindlasti eelistada. Kokkuvõttes saab kinnitada, et kõik kuus raviskeemi on sarnase efektiivsusega ja kõrvaltoimete esinemissagedusega.

**Tabel 3.** Raviskeemide viroloogilised tulemusnäitajad varem ravi mittesaanud HIV-infektsiooniga täiskasvanutel randomeeritud kliinilistes uuringutes. Viroloogiline tulemusnäitaja (ravi õnnestumisemäär) on määramatu viiruskoormus (< 50 HIV-1 RNA koopiat 1 ml-s) 48. ravinädalal

Uuringu nimetuse akronüüm või kood	Viroloogilise ravitulemuse määr	Viroloogilise ravitulemuse määra usaldusintervall	Viroloogilise ravitulemuse puudumine	Viide ja uuringu avaldamise aasta
<b>DTG + ABC + 3TC</b>				
SINGLE	88%	84,8–91,1%	5%	Walmsley <i>et al.</i> 2013 [17]
ARIA	82%	77,1–86,7%	6%	Orrell <i>et al.</i> 2017 [18]
GS-US-380-1489	93%	90,2–95,8%	3%	Gallant <i>et al.</i> 2017 [16]
<b>DTG + TDF + FTC</b>				
SPRING-2	88%	84,7–91,0%	5%	Raffi <i>et al.</i> 2013 [21]
FLAMINGO	90%	85,8–93,5%	6%	Clotet <i>et al.</i> 2014 [22]
<b>EVG/c + TDF + FTC</b>				
GS-US-236-0102	88%	84,2–91,1%	7%	Sax <i>et al.</i> 2012 [25]
GS-US-236-0103	90%	86,3–92,7%	5%	DeJesus <i>et al.</i> 2012 [26]
WAVES	87%	83,3–91,0%	9%	Squires <i>et al.</i> 2016 [24]
<b>RAL + TDF + FTC</b>				
STARTMRK	86%	81,7–89,9%	9%	Lennox <i>et al.</i> 2009 [28]
SPRING-2	85%	82,0–88,8%	8%	Raffi <i>et al.</i> 2013 [21]
<b>RPV + TDF + FTC</b>				
ECHO	83%	79,0–86,9%	11%	Molina <i>et al.</i> 2011 [30]
THRIVE	86%	81,9–89,3%	7%	Cohen <i>et al.</i> 2011 [31]
STAR	86%	82,3–89,2%	8%	Cohen <i>et al.</i> 2014 [33]

Uuringu nimetuse akronüüm või kood	Viroloogilise ravitulemuse määr	Viroloogilise ravitulemuse määra usaldusintervall	Viroloogilise ravitulemuse puudumine	Viide ja uuringu avaldamise aasta
<b>DRV/c + TDF + FTC</b>				
ARTEMIS	84%	80,1–87,8%	10%	Ortiz <i>et al.</i> 2008 [35]
RADAR	84%	75,1–96,3%	–	Bedimo <i>et al.</i> 2014 [36]
FLAMINGO	83%	77,9–87,4%	7%	Clotet <i>et al.</i> 2014 [22]
MODERN	87%	83,2–89,9%	3%	Stellbrink <i>et al.</i> 2016 [37]



**Joonis 9.** Kliinilistes uuringutes viroloogilise ravitulemuse saavutanute osakaal 48. ravinädalal ja viroloogilise ravitulemuse määra 95% usaldusintervall

**Tabel 4.** Ravi katkestajate osakaal ja kõrvaltoimete esinemine varem ravi mitte-saanud HIV-infektsiooniga täiskasvanutel randomeeritud kliinilistes uuringutes

Uuringu nimetuse akronüüm või kood	Ravi katkestajate osakaal kokku	Sh ravi kõrvaltoimete tõttu ravi katkestajad	3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimete esinemine	Viide ja uuringu avaldamise aasta
<b>DTG + ABC + 3TC</b>				
SINGLE	7%	2%	10%	Walmsley <i>et al.</i> 2013 [17]
ARIA	10%	4%	5%	Orrell <i>et al.</i> 2017 [18]
GS-US-380-1489	4%	1%	8%	Gallant <i>et al.</i> 2017 [16]
<b>DTG + TDF + FTC</b>				
SPRING-2	11%	2%	7%	Raffi <i>et al.</i> 2013 [21]
FLAMINGO	8%	2%	11%	Clotet <i>et al.</i> 2014 [22]
<b>EVG/c + TDF + FTC</b>				
GS-US-236-0102	10%	4%	8%	Sax <i>et al.</i> 2012 [25]
GS-US-236-0103	6%	4%	16%	DeJesus <i>et al.</i> 2012 [26]
WAVES	9%	2%	13%	Squires <i>et al.</i> 2016 [24]
<b>RAL + TDF + FTC</b>				
STARTMRK	5%	3%	16%	Lennox <i>et al.</i> 2009 [28]
SPRING-2	8%	2%	8%	Raffi <i>et al.</i> 2013 [21]
<b>RPV + TDF + FTC</b>				
ECHO	6%	2%	16%	Molina <i>et al.</i> 2011 [30]
THRIVE	8%	4%	16%	Cohen <i>et al.</i> 2011 [31]
STAR	8%	2%	7%	Cohen <i>et al.</i> 2014 [33]
<b>DRV/c + TDF + FTC</b>				
ARTEMIS	12%	3%	7%	Ortiz <i>et al.</i> 2008 [35]
FLAMINGO	9%	4%	5%	Clotet <i>et al.</i> 2014 [22]
MODERN	10%	6%	17%	Stellbrink <i>et al.</i> 2016 [37]

## 6. Raviskeemide kulutõhusus

Järgnevalt antakse ülevaade kuue raportis käsitletava HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemi kulutõhususe uuringutest ja nende tulemustest. Ülevaatesse kaasati kõik uurimused, kus hinnati raportis käsitletavate HIV-infektsiooni esmavaliku ravistrateegiate kulusid ja tervisetulemeid. Kuna mitu võrreldavates raviskeemides sisalduvat toimeainet on kasutusloa saanud viimase kümne aasta jooksul, onoleb kulutõhususe uuringutes võrreldud raviskeemide valik uuringu avaldamise aastal valikus olnud raviskeemidest. Samas on igat kuuest raviskeemist analüüsitud vähemalt ühes kulutõhususe uuringus.

Raportisse kaasati kokku 12 kulutõhususe analüüsi ja üks uuring, mis võrdles küll raviskeemide kulusid ja tervisetulemeid, kuid milles ei arvatatud täiendkulu tõhususe määra. Raporti lähteülesandest tulenevalt jäeti analüüsist välja uuringud, mis ei sisaldanud ühtegi raportis analüüsivat raviskeemi või käsitlesid huvipakkuvate ARV raviskeemide kasutamist eelnevalt ravi saanud patsientidel.

### 6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika ja tulemused

Kaasatud kulutõhususe uurimuste metoodika kokkuvõte on esitatud tabelis 5.

Tabelis 6 on esitatud siinsesse raportisse kaasatud uurimustes leitud peamised tulemused baasstsenaariumi tingimustes. Tabelist on välja jäetud uurimused, milles oli tervisetulem väljendatud QALYst erinevates ühikutes, ja neid kahte uuringut kirjeldatakse eraldi.

**Tabel 5.** HIV-infektsiooni raviskeeme võrdlevate uuringute meetodika

Uurimus	Riik	Perspektiiv	Ajaperspektiiv	Mudel	Kulu	Tervisetulem	Diskontomäär
Colombo <i>et al.</i> 2011 [38]	Itaalia	tervishoiu rahastaja	10 a	Markovi kohortmudel	2011 €	QALY	3,5%
Colombo <i>et al.</i> 2011 [39]	Itaalia	tervishoiu rahastaja	10 a	Markovi kohortmudel	2012 €	QALY	3,5%
Juday <i>et al.</i> 2011 [40]	USA	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markovi kohortmudel	2012 US \$	LY, QALY	3%
Simpson <i>et al.</i> 2013 [41]	USA	tervishoiu rahastaja	eluiga 5 ja 10 a	diskreetsete sündmustega simulatsiooni mudel	2011 US \$	QALY	3%
Brogan <i>et al.</i> 2014 [42]	Kanada	tervishoiu rahastaja	eluiga 5 ja 10 a	Markovi kohortmudel	2014 CAD	LY, QALY	5%
Despiegel <i>et al.</i> 2015 [43]	Kanada	tervishoiu rahastaja	eluiga	mikrosimulatsiooni mudel	2013 CAD	QALY	5%
Eaton <i>et al.</i> 2016 [44]	USA	tervishoiu rahastaja	ravi kestus	vaatlusandmete analüüs	2015 US \$	ravi kestus	ei rakendatud
Girouard <i>et al.</i> 2016 [45]	USA	ühiskonna	eluiga 1, 5 ja 10 a	mikrosimulatsiooni mudel	2014 US \$	QALY	3%
Moreno Guillen <i>et al.</i> 2017 [46]	Hispaania	tervishoiu rahastaja	eluiga	mikrosimulatsiooni mudel	2015 €	QALY	3%
Pradelli <i>et al.</i> 2017 [47]	Itaalia	tervishoiu rahastaja	eluiga 5, 10, 20 ja 40 a	mikrosimulatsiooni mudel	täpsustamata	QALY	3,5%
Restelli <i>et al.</i> 2017 [48]	Itaalia	tervishoiu rahastaja	eluiga	mikrosimulatsiooni mudel	2014 €	QALY	3%
Tremblay <i>et al.</i> 2018 [49]	Venemaa	ühiskonna	eluiga	semi-Markovi mudel	2017 RUB	QALY	3,5%
Rivero <i>et al.</i> 2018 [50]	Hispaania	tervishoiu rahastaja	48 nädalat	otsustuspuu	2017 €	viirus- supressiooniga patsientide osakaal	ei rakendatud

**Tabel 6.** HIV-infektsiooni raviskeeme võrdlevate uuringute tulemused

Uurimus	Võrreldavad raviskeemid*	Kulud	Tervisetulem (QALY)	Tulemused
Colombo <i>et al.</i> 2011 [38]	<b>RAL + TDF + FTC</b>	12 174 €	0,735	41 328 €/QALY võrreldes ravi puudumisega 33 061 €/QALY võrreldes ravi puudumisega
	<b>DRV/r + TDF + FTC</b>	10 165 €	0,727	
	ravi puudumine	3492 €	0,525	
Colombo <i>et al.</i> 2011 [39]	<b>RAL + TDF + FTC</b>	11 028 €	0,906	25 637 €/QALY võrreldes ravi puudumisega 13 655 €/QALY võrreldes ravi puudumisega 23 069 €/QALY võrreldes ravi puudumisega
	<b>RPV + TDF + FTC</b>	7417 €	0,900	
	<b>DRV/r + TDF + FTC</b>	9462 €	0,871	
	ravi puudumine	3461 €	0,611	
Juday <i>et al.</i> 2011 [40]	<b>EVG/c + TDF + FTC</b>	733 615 US \$	14,998	166 287 US \$/QALY võrreldes EFV + TDF + FTC raviskeemiga
	EFV + TDF + FTC	726 728 US \$	14,957	
Simpson <i>et al.</i> 2013 [41]	<b>DRV/r + TDF + FTC</b>	488 022 US \$	12,083	Kallim ja vähem efektiivne võrreldes LPV/r + TDF + FTC raviskeemiga
	LPV/r + TDF + FTC	462 636 US \$	12,130	
Brogan <i>et al.</i> 2014 [42]	<b>DRV/r + TDF + FTC</b>	544 249 CAD	13,56	Odavam ja efektiivsem võrreldes LPV/r + TDF + FTC raviskeemiga
	LPV/r + TDF + FTC	562 651 CAD	13,31	
Despiegel <i>et al.</i> 2015 [43]	<b>DTG + ABC + 3TC</b>	312 943 –	10,593 –	DTG-põhised raviskeemid on odavamad ja efektiivsemad võrreldes kõigi teiste raviskeemidega
	<b>või TDF + FTC</b>	315 086 CAD	10,620	
	EVG/c + TDF + FTC	323 918 CAD	10,515	
	RAL + 2 × NRTI	341 516 CAD	10,552	
	RPV + TDF + FTC	316 479 CAD	10,506	
	DRV/r + 2 × NRTI	331 221 CAD	10,537	
Girouard <i>et al.</i> 2016 [45]	<b>DTG + ABC + 3TC</b>	431 800 US \$	14,20	33 970 US \$/QALY võrreldes ravi puudumisega
	ravi puudumine	118 600 US \$	4,98	
Moreno Guillen <i>et al.</i> 2017 [46]	<b>DTG + ABC + 3TC</b>	234 470 €	18,027	DTG-põhine raviskeem on odavam ja efektiivsem võrreldes teiste raviskeemidega
	<b>RAL + TDF + FTC</b>	255 754 €	17,985	
	<b>DRV/r + TDF + FTC</b>	246 768 €	18,021	
Pradelli <i>et al.</i> 2017 [47]	<b>EVG/c + TDF + FTC</b>	283 908 €	14,75	EVG/c-põhine raviskeem on odavam ja efektiivsem võrreldes DRV/r-põhise raviskeemiga
	<b>DRV/r + TDF + FTC</b>	296 831 €	14,54	
Restelli <i>et al.</i> 2017 [48]	<b>DTG + 2 × NRTI</b>	314 713 €	15,599	DTG-põhine raviskeem on odavam ja efektiivsem võrreldes RAL-põhise raviskeemiga; DTG- põhise raviskeemi ICER on 38 586 €/QALY võrreldes DRV/r raviskeemiga
	<b>RAL + 2 × NRTI</b>	317 054 €	15,310	
	<b>DRV/r + 2 × NRTI</b>	310 103 €	15,383	
Tremblay <i>et al.</i> 2018 [49]	<b>DTG + ABC + 3TC</b>	2,89 mln RUB	12,73	DTG-põhine raviskeem on odavam ja efektiivsem võrreldes teiste raviskeemidega
	<b>RAL + ABC + 3TC</b>	5,32 mln RUB	12,72	
	<b>DRV/r + TDF + FTC</b>	4,38 mln RUB	12,72	

\*esitatud on vaid siinse raporti seisukohalt olulised võrdlusedv



Lisaks tabelis 6 kirjeldatud kulutõhususe uurimustele kaasati ülevaatesse kaks analüüsi, milles tervisetulemit ei väljendatud QALYdes. Eaton *et al.* 2016 [44] tegid vaatlusuuringu, milles hinnati 2007.–2012. aastal Birminghami (USA) HIV kliinikus ravi saanud patsientide HIV-ravi kulusid ja tõhusust. Uurimuse käigus võrreldi RAL + TDF + FTC, RPV + TDF + FTC ja DRV/r + TDF + FTC esmavaliku raviskeemi saamise kestust EFV + TDF + FTC raviskeemil viibimise ajaga. Uuringus leiti, et RAL-põhine raviskeem võimaldas saavutada pikema esmavaliku raviskeemil viibimise aja EFV-põhise raviskeemiga võrreldes ning selle lisakulu oli 47,32 USA dollarit.

Rivero *et al.* 2018. aasta [50] uuringus võrreldi kõigi kuue siinses raportis analüüsitava raviskeemi rakendamise seotud kulutusi ühe viirussupressiooni saavutava patsiendi kohta. Analüüsis leiti, et kõige väiksemate kuludega on võimalik saavutada viirussupressioon, kasutades DTG + ABC + 3TC raviskeemi.

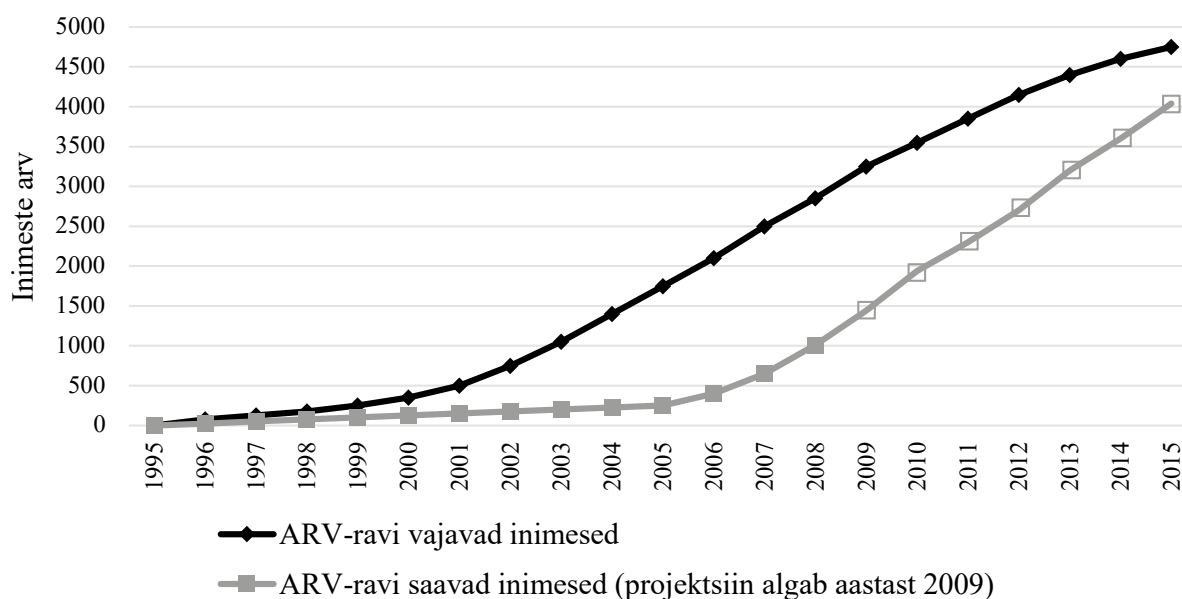
## 6.2. Kulutõhususe uuringute kokkuvõte

Teaduskirjanduse otsingu tulemusel kaasati HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemide kulutõhususe ülevaatesse 12 kulutõhususe uuringut ja üks uuring, milles leiti viirussupressiooni saavutamiseks tehtav kulu HIV-ravi saaja kohta. Kirjeldatud uurimustes võrreldi esmavaliku raviskeeme kas ravi puudumise või teiste analüüsitava riigis kasutusel olevate raviskeemidega. Mitu võrreldavates raviskeemides sisalduvat toimeainet on kasutusloa saanud viimase kümne aasta jooksul. Seetõttu on kulutõhususe uuringutes võrreldud raviskeemide valik uuringu avaldamise aastal valikus olnud raviskeemidest. Võrreldavate raviskeemide erisuste tõttu ei ole uuringutes arvatud täiendkulu tõhususe määrad omavahel võrreldavad ja ei ole võimalik teha ühtseid järeldusi.

Samas saab avaldatud kulutõhususe tulemuste põhjal öelda, et võrreldes ravi puudumisega on kõik raviskeemid kallimad, kuid efektiivsemad. Neljas uuringus viiest leidsid autorid, et dolutegraviiril põhinevad raviskeemid (DTG + ABC + 3TC või DTG + TDF + FTC) on veidi odavamad ja võimaldavad saavutada suurema tervisetulemi kui võrreldavad raviskeemid. Sarnasele järeldusele, et DTG + ABC + 3TC raviskeemi kasutades saavutatakse viirussupressioon kõige väiksemate kuludega, jõuti ka Hispaania andmetel tehtud uuringus.

## 7. HIV-nakkuse ravi Eestis

HIV-nakkuse ravi algas Eestis juba pärast esimeste patsientide diagnoosimist 1988. aastal. Kasutati üksikpreparaate zidovudiini ja lamivudiini. 1990. aastatel oli Eestis HIV-infektsiooni nakatumine vähene ja ARV-ravi sai kümnekond inimest aastas. Pärast HIV-epideemia puhkemist hakkas 2000. aastatel ARV-ravi saajate arv tasapisi suurenema. Kuna ravi saamise eeldus oli ravikindlustuse olemasolu ja kõigil HIV diagnoosi saanutel ei alustatud kohe ARV-ravi, oli ravi saajaid 2000. aastatel vähe (vt joonis 10).



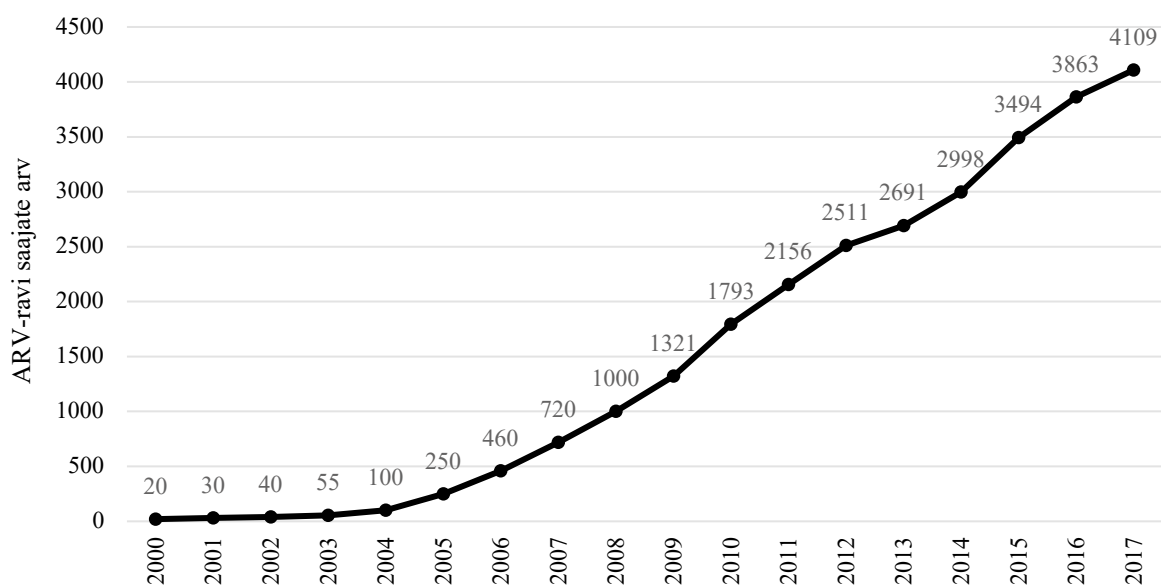
**Joonis 10.** Modelleeritud vajadus ARV-ravi järele 2015. aastaks [51, 52]

Eesti esitas 2002. aastal rahastustaotluse ülemaailmsele AIDSi, Tuberkuloosi ja Malaariaga Võitlemise Fondile (ingl *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*). Taotlus oli edukas ja selle tulemusena suurenes alates 2003. aastast HIV leviku ennetamise ja ravi rahastamine mitu korda. Programmi viidi ellu viis aastat (2003–2007) ning elluvijate seas olid lisaks riiklikele asutustele ka 26 MTÜd.

Globaalfondi rahastamisel hakkasid ARV-ravi saama ka kindlustamata inimesed neljas suuremas haiglas (Lääne-Tallinna Keskhaiglas, Ida-Viru Keskhaiglas, Narva Haiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikum). 2005. aasta lõpuks oli ravi saajate arv aastaga kahekordistunud: ravi sai kokku 250 HIV-positiivset inimest. [53]

Vabariigi Valitsuse korraldusega nr 771 kinnitati 07.12.2005 „Riiklik HIV ja AIDSi strateegia aastateks 2006–2015“, mis käsitles HIV problemaatikat 15 eesmärgi saavutamise kaudu. ARV-ravi saajate arv kasvas kogu strateegia elluviimise aja

ja igal aastal lisandus mitusada uut patsienti (vt joonis 11). Samas olid ravi saajate arvud läbivalt väiksemad kui strateegia rakendusplaanides planeeritud. [54]



**Joonis 11.** ARV-ravi saajate arv kalendriaasta lõpus 2000.–2017. aastal [55, 56]

Ravi saajate madala hõlmatusse määra võisid põhjustada mitu tegurit: HIV hiline diagnoosimine, peale diagnoosimist ei pöörduta kohe infektsioonhaiguste arsti poole, nakatunud ei soovi ravi alustada või katkestavad ravi. Samuti võib ravi alustamist takistada suhteliselt kõrge tervishoiuteenustele saamise lävi: osal nakatunutel (eelkõige narkootikumide süstivate inimestel) puudub ravikindlustus, kõigile ei ole taskukohane maksta visiititasusid ning tervishoiusüsteemis orienteerumine on nende jaoks keeruline. Narkootikumide süstivate inimeste seas ei ole paljudel ka piisavalt usaldust tervishoiutöötajate vastu ja vastupidi. Kõik need tegurid vähendavad inimese motivatsiooni ravile pöördumiseks ja raviga jätkamiseks, mistõttu on nakatunute infektsioonhaiguste arsti külastamise näitajad murettekitavad: liialt palju on patsiente, kelle arstivisiitide vahele võib jääda isegi mitu aastat. [54]

Kuigi ARV-ravi saajate arv on praeguseks oluliselt kasvanud, on aina tõsisem probleem ravi katkestamine. Eesti HIV-positiivsete patsientide andmekogu kohaselt on kõige levinum ravi katkestamise põhjus (25% juhtudest) asjaolu, et patsiendiga kaob kontakt, 12% katkestab ravi ravimite kõrvaltoimete tõttu ja 9%-l juhtudest katkeb ravi patsiendi surma tõttu [54].

HIV-infektsiooni ravi kohta on Eestis töötatud välja riiklik tegevuskava aastateks 2017–2025. Selle eesmärk on HIV-nakkuse laiaulatusliku leviku lõpetamine. Täitmine loetakse edukaks, kui 2025. aastaks on uute HIV juhtude arv 100 000 elaniku kohta Eestis langenud Euroopa Liidu keskmisele tasemele ja absoluutarvuna alla 100. [57]

## 7.1. HIV-nakkuse ravikorraldus

2016. aasta lõpu seisuga oli Sotsiaalministeeriumi andmetel infektsioonhaiguste arstide jälgimisel 5354 HIV-positiivset ja 3863 nendest sai ARV-ravi. 2017. aasta lõpu seisuga sai Eesti infektsioonhaiguste arstide eksperdipaneeli andmetel ARV-ravi 4109 HIV-positiivset inimest.

ARV-ravi määrab infektsioonhaiguste arst ja valdavalt jälgitakse Euroopa HIV ravijuhendit [1]. ARV-raviga ja HIV-positiivsete inimeste jälgimisega tegeleb Eestis ligikaudu 20 infektsioonhaiguste arsti viie ravikeskuse nakkuskabinettides: Lääne-Tallinna Keskhaiglas, Ida-Viru Keskhaiglas, Narva Haiglas, Tartu Ülikooli Kliinikum ja Pärnu Haiglas.

Lisaks on ravi korraldatud kõigis Eesti vanglates, ka seal nõustavad HIV-positiivsete patsientide ravi infektsioonhaiguste arstid. Patsientide ravi on enamasti ambulatoorne, vaid HIV-tõvega patsiendid või keerulised juhud vajavad haiglaravi. Patsiente jälgitakse pärast diagnoosimist ravi alustamisel 3–4 korda aastas, pärast viirussupressiooni saavutamist käib patsient arsti juures kaks korda aastas. Ravimeid väljastatakse patsiendi eripära arvestades korraga üheks nädalaks kuni kolmeks kuuks.

Eesti Infektsioonhaiguste Selts on seni korraldanud kuni kaks korda aastas suuremates ravikeskustes ravikonsiiliume, otsustamaks ravimite jaotuse vastavalt Sotsiaalministeeriumi antiretroviirusravimite hankimist koordineerivas komisjonis kokkulepitule. Samuti arutatakse konsiiliumis keerulisi haigusjuhte. Elektroonilistel ravikaartidel on jälgitavad patsiendid, kes on sisestatud Eesti HIV-positiivsete patsientide andmebaasi.

## 7.2. ARV-ravimite riigihanked

Alates 2006. aastast hangib ravimid Sotsiaalministeerium, patsiendid saavad ravimid arstikabinetist ja ravi on patsientidele tasuta.

Ravimihankeid korraldatakse osade kaupa mitu korda aastas. Hangitavate ravimite valiku ja ravimikoguste määratlemiseks ning tarneaegade ja logistika korraldamiseks on Sotsiaalministeerium kokku kutsunud hankekomisjoni. Komisjoni kuuluvad ravikeskuste, Sotsiaalministeeriumi, Justiitsministeeriumi, Ravimiameti, Terviseameti ning patsientide esindusorganisatsiooni esindajad.

Hangitud antiretroviirusravimid ja immuunpreparaadid ladustatakse Terviseameti laos. Hoiukohtadest jaotatakse ravimid sobival ajal ja vajaminevates kogustes kokkulepitud tervishoiuteenuse osutajate vahel laiali.

Lisas 2 on esitatud antiretroviirusravimite 2018. aasta hankeplaan. Kokku oli kavas hankida 14 eri toimeainet ja kombinatsioonravimit koguses, mis on arvestatud ligikaudu 8000-le patsiendiaastale.

### 7.3. Eestis 2017. ja 2018. aastal kasutatud HIV-ravimid ja raviskeemid

Siin alapeatükis kirjeldatakse HIV-infektsiooni ravi Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi andmete alusel, et anda sisendeid kulutõhususe ja eelarvemõju hindamiseks.

2017. aastal kasutati esmavaliku ravis enim rilpiviriinil põhinevat raviskeemi RPV + TDF + FTC. Lisaks analüüsis käsitletavatele raviskeemidele alustas 2017. aastal 11% HIV-positiivsetest esmavaliku ravi efavirensil põhineva raviskeemiga, mis 2018. aastal ei kuulunud enam esmavaliku ARV raviskeemide hulka. Tabelis 7 on esitatud võrreldavad raviskeemid koos esmavaliku kasutajate arvuga 2017. aastal ja 2018. aasta esimesel viiel kuul.

**Tabel 7.** Võrreldavad skeemid ja nende kasutajate osakaalud 2017. aastal ning 2018. aasta esimesel viiel kuul ARV-ravi alustanud HIV-positiivsetel isikutel

Raviskeem	2017. aasta kasutajate osakaalud	2018. aasta (jaanuar–mai) kasutajate osakaalud
DTG + ABC + 3TC	0%	2%
DTG + TDF + FTC	1%	2%
EVG/c + TDF + FTC	5%	1%
RAL + TDF + FTC	16%	45%
RPV + TDF + FTC	35%	25%
DRV/c + TDF + FTC	32%	24%

Mai 2018 seisuga oli Eestis ravil 4236 HIV-positiivset inimest ja nendest 4096 oli ravi alustanud eelnevatel aastatel. Ravi on 2018. aasta esimesel viiel kuul muudetud 439-l ravikogenud patsiendil ehk 11%-l kõigist ravikogenud patsientidest. 19% patsientide ravi muutmise põhjus oli kõrvaltoimed, 10%-l ravimiresistentsuse teke, 1%-l raseduse diagnoosimine ning 70%-l oli ravivahetuseks mõni muu põhjus, peamiselt

seni kasutatud raviskeemi varude lõppemine. Ravil olnutest 5% katkestas ravi. Katkestamise põhjused olid neist 5%-l patsiendipoolne keeldumine ja 17%-l muud põhjused. 78% katkestamiste korral oli põhjuseks märgitud kinnipidamisasutusse sattumine, mis üldiselt ei tähenda siiski lõplikku ravi katkestamist. Ligikaudu 88% HIV-positiivsetest kinnipeetavatest saab vanglas ARV-ravi [57].

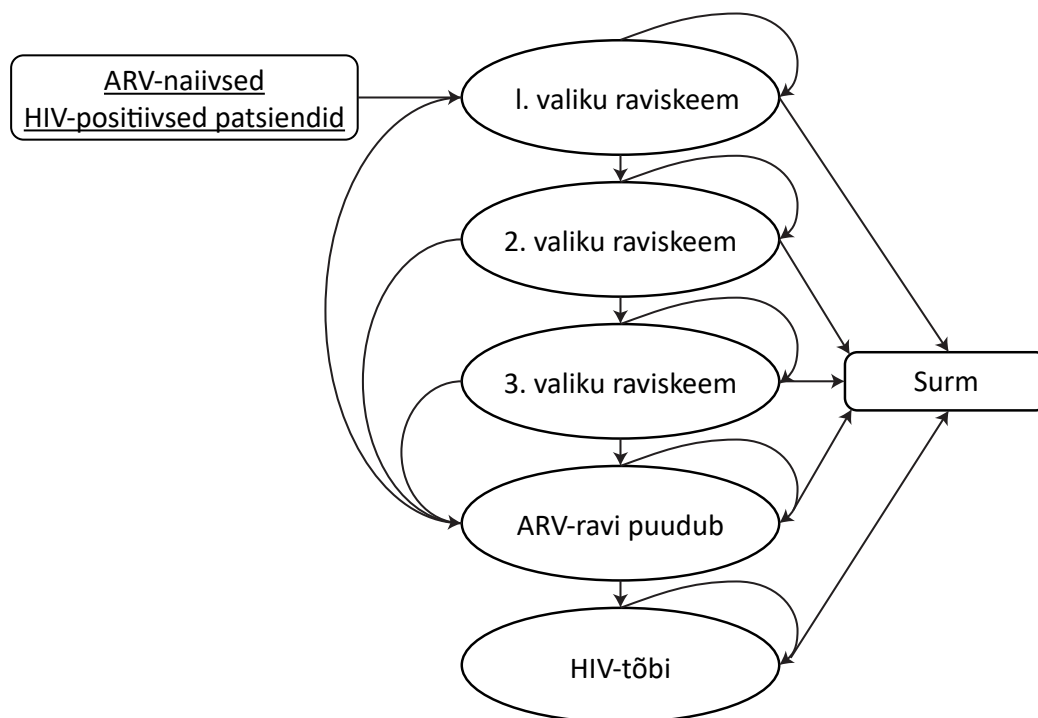
2018. aasta algusest maikuu lõpuni alustati ARV-ravi 139 patsiendil. Kõik 2018. aastal ARV-ravi alustanud patsiendid said esmavaliku raviskeemina ühte kuuest siinses raportis võrreldavast raviskeemist. Nendest 119 sai tenofoviirdisoproksiilipõhist raviskeemi ning 20 abakaviiripõhist raviskeemi. Kolmanda ravimiklassina kasutati 71 juhul integraasi inhibiitorit (INSTI; raltegraviiri 63, dolutegraviiri 6 ja elvitegraviiri 2), 36 juhul mittenukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NNRTI; rilpiviriini 35, efavirentsi 1) ning 33 juhul proteaasi inhibiitorit (PI; darunaviiri). Kuna dolutegraviiril põhinevad raviskeemid on käsitletutest kõige uuemad (DTG + ABC + 3TC raviskeemi hakati Eestis kasutama 2018. aasta mais), siis on nende kasutajate osakaalud võrreldes ülejäänud skeemidega väiksemad.

## 8. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on võrrelda ravi alustavate HIV-tõveta HIV-positiivsete patsientide esmavaliku ja alternatiivsete raviskeemidega saavutatavaid tervisetulemeid ja kulusid Eestis. Lisaks arvutatakse raviskeemide kulutõhusus võrreldes ARV-ravi puudumisega. Raviskeemide puhul hinnatakse nende rakendamisega kaasnevat kulusid, kvaliteetseid eluaastaid (QALY) ning kliiniliselt olulisi sündmusi. Analüüsis lähtutakse rahastajate (Sotsiaalministeerium ja Eesti Haigekassa) perspektiivist, käsitledes vaid otseseid ravi- ja ravimikulusid ning tervisega seotud elukvaliteeti. Raviskeemide kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana (ICER) kvaliteetse eluaasta kohta.

### 8.1. Mudeli kirjeldus

HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemide kulude ja tulemite võrdlemisel ning kulutõhususe hindamisel rakendati Markovi kohordimudelit, mille koostamisel on lähtunud teaduskirjanduse ülevaates kirjeldatud kulutõhususe analüüsist. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2018 (TreeAge Software Inc). Selle lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 12.



**Joonis 12.** HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeeme võrdleva kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Markovi simulatsiooni alguses on hüpoteetiline rühm HIV-tõveta HIV-positiivseid isikuid, kes ei ole varem ARV-ravi saanud, ei ole rasedad ega resistentsed raviskeemides sisalduvate toimeainete suhtes. Analüüsis eeldatakse, et ravi alguses võivad isikud alustada ARV-ravi ükskõik milliseiga kuuest võrreldavast raviskeemist (vt ptk 5) või ARV-ravist loobuda.

HIV loomulikku kulgu ARV-ravi korral ja selle puudumisel jälgitakse mudelis pooleaastaste tsüklite kaupa. Analüüs lõpeb kindlaksmääratud ajaperioodi (kümne aasta) möödumisel. Kuigi tegemist on kroonilise haigusega, ei ole sisenditega seotud määramatuse (tõenäoline ravivõimaluste areng ja hinnamuutused) tõttu otstarbekas kasutada mudelis eluaegset ajaperspektiivi.

Raviskeemide muutmine (üleminek esmavaliku raviskeemilt teise valiku raviskeemile või teise valiku raviskeemilt kolmanda valiku raviskeemile) võib mudelis toimuda kõrvaltoimete või resistentsuse ilmnemisel, rasestumise tõttu või muudel põhjustel (raviefekti puudumine, halb ravijärgimus, patsiendi eelistused vms). Lisaks raviskeemi muutmisele võivad kohordi liikmed ka ravi lõplikult katkestada ja liikuda seisundisse, milles ARV-ravi puudub. Mudelis on lihtsustavalt eeldatud, et ARV-ravi katkestanud patsiendid ei alusta analüüsiperioodi jooksul uuesti ravi.

Mudelis on piiratud kolme järjestikuse ravivalikuga, kuna enamasti jõutakse ka tegelikus ravipraktikas 1–2 raviskeemivahetusega patsiendile sobiva raviskeemini. Eesti infektsioonhaiguste arstide praktikale tuginedes vajavad vaid üksikud ARV-ravi saajad rohkem raviskeemivahetusi. Patsient, kes on jõudnud mudelis kolmanda valiku raviskeemini, jääb nimetatud seisundisse püsima, katkestab ARV-ravi või sureb vastavalt etteantud tõenäosustele. Mudelis eeldatakse, et HIV progresseerub HIV-tõveks vaid patsientidel, kes ei saa aktiivset ARV-ravi. Surma seisundisse on vastavalt etteantud tõenäosustele võimalik liikuda kõigist mudeli seisunditest.

## **8.2. Mudeli eeldused ja sisendid**

Mudeli sisendite valikul lähtuti teaduskirjanduse ja Eesti andmetest. Mudelis arvatud kulusid ning tervisetulemeid diskonteeritakse baasstsenaariumis 5% aastas.

### **8.2.1. Populatsioon ja võrreldavad raviskeemid**

2013. aasta andmetel oli Eestis esmase HIV diagnoosi saanute mediaanvanus 33 aastat ja 65% diagnoositutest olid mehed [4]. Eesti infektsioonhaiguste arstide eksperdipaneeli 2018. aasta juuni andmete kohaselt alustas 2018. aasta esimese viie



kuu jooksul esmakordselt ARV-ravi 139 HIV-positiivset. 2017. aastal oli esmakordselt ARV-ravi alustavate HIV-positiivsete koguarv 397. Tuginedes aasta alguse andmetele ning viimaste aastate trendidele, hindasid eksperdid 2018. aasta esmavaliku ARV-ravi alustajate koguarvuks 300 HIV-positiivset.

## 8.2.2. Raviskeemide efektiivsus, kõrvaltoimed ja resistentsus

Mudelis kasutatakse HIV raviskeemide efektiivsuse ja kõrvaltoimete ning resistentsuse kirjeldamiseks peatükis 5 kirjeldatud kliiniliste uuringute andmeid. Uuringutes hinnati ARV-ravimite efektiivsust 48 nädala jooksul ja efektiivsuse näitaja oli viiruskoormuse langus alla 50 HIV-1 RNA koopia 1 ml-s 48. ravinädalal. Samuti hinnati neis raviskeemidega seotud kõrvaltoimete ning resistentsuse esinemist. Mudelis eeldati, et raviskeemide efektiivsus ei muutu ajas ega olene sellest, mitmenda valikuna (esimene, teine või kolmas) raviskeemi kasutatakse. Uuringus osalenute viirusupressiooni, kõrvaltoimete ja resistentsuse tekkimise tõenäosused 48. ravinädalal on tabelis 8 esitatud kliiniliste uuringute tulemuste kaalutud keskmistena.

**Tabel 8.** HIV raviskeemide efektiivsus, kõrvaltoimed ja resistentsus

Raviskeem	Viirus-supressioon	Kõrvaltoimed	Resistentsus	Viide
DTG + ABC + 3TC	88,08%	2,19%	0%	Walmsley <i>et al.</i> 2013 [17], Orrell <i>et al.</i> 2017 [18], Gallant <i>et al.</i> 2017 [16]
DTG + TDF + FTC	89,08%	2,00%	0%	Raffi <i>et al.</i> 2013 [21], Clotet <i>et al.</i> 2014 [22]
EVG/c + TDF + FTC	88,43%	3,12%	1,31%	Sax <i>et al.</i> 2012 [25], DeJesus <i>et al.</i> 2012 [26], Squires <i>et al.</i> 2016 [24]
RAL + TDF + FTC	85,58%	2,46%	1,73%	Lennox <i>et al.</i> 2009 [28], Raffi <i>et al.</i> 2013 [21]
RPV + TDF + FTC	85,04%	2,81%	5,93%	Molina <i>et al.</i> 2011 [30], Cohen <i>et al.</i> 2011 [31], Cohen <i>et al.</i> 2014 [33]
DRV/c + TDF + FTC	84,93%	4,27%	0%	Ortiz <i>et al.</i> 2008 [35], Bedimo <i>et al.</i> 2014 [36], Stellbrink <i>et al.</i> 2016 [37], Clotet <i>et al.</i> 2014 [22]

Mudelis arvestati ainult nende kõrvaltoimetega, mis põhjustavad ravi katkestamist ja kasutatava raviskeemi vahetust. Kõrvaltoimete tekkimisega arvestati vaid esmavaliku ravimite kasutamisel mudeli esimeses tsüklis ehk esimese kuue kuu jooksul.

Mudelis eeldati, et teise või kolmanda valiku raviskeemide määramisel suudetakse ennetada ravivahetust põhjustavate kõrvaltoimete teket.

Ravimiresistentsus võib mudelis tekkida igal ajahetkel, olenemata sellest, mitmenda valikuna ravimit kasutatakse. Kliinilistes uuringutes leiti, et dolutegraviiril (DTG + ABC + 3TC ja DTG + TDF + FTC) ja darunaviiril (DRV/c + TDF + FTC) põhinevate raviskeemide korral ei tekkinud resistentsust (vt tabel 8), mistõttu eeldati sama ka mudelis.

### **8.2.3. Raviskeemide muutmine ja ravi katkestamine**

Lisaks kõrvaltoimetele ja resistentsusele võib raviskeem mudelis muutuda ka rasestumise tõttu. Eesti infektsioonhaiguste arstide eksperdipaneeli 2018. aasta juunis kogutud andmete põhjal leiti, et 2017. aastal ja 2018. aasta esimese viie kuu jooksul oli ARV-ravil olijate keskmine rasestumise tõenäosus 2,03% aastas. Mudelis eeldatakse, et nimetatud tõenäosus ei olene kasutatavast raviskeemist, ravivalikust ega -aastast.

Ravimi kõrvaltoimetest, resistentsusest, rasestumisest ja muudest põhjustest tingitud raviskeemide vahetuse korral tehakse mudelis ka teise ja kolmanda valiku raviskeemide valik kuue võrreldava raviskeemi hulgast. Raseduse korral lähevad kõik patsiendid üle RAL + TDF + FTC raviskeemile. Mudelis on eeldatud, et patsient, kes nimetatud raviskeemi talub ja kellel ei teki selle suhtes resistentsust, jääb samale skeemile ka pärast sünnitust.

Ravimi kõrvaltoimete, resistentsuse ja muudel põhjustel ravi vahetamise korral hakkab patsient mudelis järgmise valiku raviskeemina saama võrdse tõenäosusega ühte ülejäänud neljast võrdlusalusest raviskeemist (v.a DRV/c + TDF + FTC). Patsiendid, kellel kahtlustatakse halvast ravijärgimusest tingitud viirussupressiooni puudumist, viiakse üle DRV/c + TDF + FTC raviskeemile.

Ravi lõpliku katkestamise tõenäosused arvutati infektsioonhaiguste arstide eksperdipaneeli kogutud andmete põhjal. 2017. aasta ja 2018. aasta esimesel viie kuu andmete põhjal leiti, et ravi katkestab esimesel raviaastal keskmiselt 4,55% ARV-ravi saajatest. Eksperdi hinnangule tuginedes eeldati mudelis, et mida pikemalt on patsient ravil püsinud, seda väiksem on tema ravi katkestamise tõenäosus ehk ARV-ravi katkestamine väheneb lineaarselt 4,55%-lt esimesel raviaastal 1%-ni kümnenadal raviaastal. ARV-ravi mittesaavatel HIV-tõveta HIV-positiivsetel inimestel on HIV-tõveni progresseerumise tõenäosus 7,5% aastas [40].

## 8.2.4. Suremus

Täiskasvanud HIV-tõve diagnoosiga ja diagnoosita HIV-positiivsed isikud identifitseeriti, kasutades Eesti Haigekassa 2000.–2017. aasta ja vanglate 2008.–2017. aasta HIViga seotud diagnoosikoodidega (B20-B24, Z21, F02.4, O98.7 ja R75) patsientide andmeid. Suremustõenäosuste arvutamiseks lingiti identifitseeritud patsientide andmed Eesti surma põhjuste registri andmetega.

HIV-tõveta HIV-positiivseks loeti isik, kellel oli diagnoosi saamisest kuni 31.12.2017 mistahes erialaarsti esitatud raviarvel olnud diagnoosikood B23.0, B23.1 või Z21. ARV-ravi saajaks loeti HIV-tõveta HIV-positiivne isik, kellel oli ajavahemikus 01.01.2016–31.12.2017 infektsioonhaiguste arsti raviarve. HIV-tõve diagnoosi saanuks loeti isik, kellel oli mistahes erialaarsti esitatud raviarvel olnud diagnoosikood B20–B24 (v.a B23.0, B23.1) või F02.4. HIV-positiivsete HIV-tõveta ja HIV-tõvega isikute suremustõenäosuste arvutamisel on arvestatud kogusuremusega (k.a. haigusega mitteseonduv).

Eesti Haigekassa 2000.–2017. aasta ja vanglate 2008.–2017. aasta andmete põhjal identifitseeriti 6353 iseseisvat HIV-positiivset isikut, kes jagati esmasest diagnoosist möödunud aja alusel nelja rühma: jälgimisaeg alla aasta, 1–5 aastat, 6–10 aastat ning 11–17 aastat. Mudeli suremustõenäosuste arvutamisel jäeti kõrvale patsiendid, kelle jälgimisaeg oli perioodil 01.01.2016–31.12.2017 alla aasta (199), kuna kahe aasta koondandmete põhjal ei ole võimalik hinnata alla aasta jälgimisel olnud patsientide aastast suremistõenäosust ning patsientide grupid olid ebaühtlase suurusega (nt HIV-tõveta HIV-positiivseid patsiente oli vaid neli). Mudeli kümneaastase ajaperspektiivi tõttu ei arvatud ka pikema perspektiivi suremistõenäosusi.

Kuni viis aastat oli vaatlusalusel perioodil jälgimisel 1386 ning 5–10 aastat oli jälgimisel 2332 patsienti, kellest HIV-tõve diagnoosiga HIV-positiivseid oli vastavalt 512 ja 1126. ARV-ravil oli vastavalt eelkirjeldatud definitsioonile kuni viieaastase jälgimisajaga patsientidest 733 ning 5–10-aastase jälgimisajaga patsientidest 914. Kirjeldatud andmete põhjal arvatud suremustõenäosused on esitatud tabelis 9.

**Tabel 9.** Aastased suremustõenäosused HIV-tõveta või -tõvega HIV-positiivsetel isikutel

Terviseseisund	1–5 aastat	6–10 aastat
HIV-tõveta HIV-positiivne ARV-ravil	0,0165	0,0132
HIV-tõveta HIV-positiivne ei saa ARV-ravi	0,0288	0,0260
HIV-tõvega HIV-positiivne	0,0481	0,0413

## 8.2.5. Elukvaliteedi hinnangud

Siinses analüüsis sõltub modelleeritavate isikute elukvaliteet nii diagnoosist kui ka ARV-ravi saamisest. Elukvaliteedi hinnangute allikana on mudelis kasutatud Drabo *et al.* 2016. aasta [58] kulutõhususe uuringu elukvaliteedi hinnanguid. Nimetatud uuring valiti elukvaliteedi hinnangute allikaks, kuna uuringus on arvatud keskmised seisundite elukvaliteedi hinnangud varem avaldatud uuringute keskmistena. Mudelis kasutatud aastased elukvaliteedi hinnangud on esitatud tabelis 10.

**Tabel 10.** Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud

Terviseseisund	Aasta keskmine elukvaliteet
HIV-positiivne ARV-ravil	0,88
HIV-positiivne ei saa ARV-ravi	0,86
HIV-tõbi	0,72

## 8.2.6. Kulud

ARV raviskeemide tegelikud maksumused kujunevad iga-aastaste riiklike ravimihangete tulemusena, mistõttu on need aastate lõikes mõnevõrra erinevad. Tegelik raviskeemide hindade määramatuse tõttu kasutati mudeli arvutustes Eesti, Suurbritannia ja Soome 2018. aasta hindade keskmisi ja vahemikke. Eesti kohta on autoritel olemas konfidentsiaalsed ARV-ravimite riigihanke hinnad. Soome ja Suurbritannia puhul eeldati, et tõenäoline riigihanke hind on kolmandik ravimi jaemüügihinnast. Analüüsi kogukulud ja ICERid on arvatud mudelis nii kolme riigi keskmiste kui ka maksimaalsete ja minimaalsete hindadega.

Mudelis kasutatud statsionaarse ja ambulatoorse ravi kulud on esitatud tabelis 11. Kulude arvutamisel kasutati alapeatükis 8.3.4. kirjeldatud Eesti Haigekassa andmeid täiskasvanud HIV diagnoosiga isikute kohta. Kuna kulude arvutamise aluseks olevast andmestikust puudusid HIV diagnoosikoodita raviarved, võivad mudeli kulud olla alahinnatud.

**Tabel 11.** Mudelis kasutatud ambulatoorse ja statsionaarse ravi keskmised kulud kuue kuu kohta eurodes

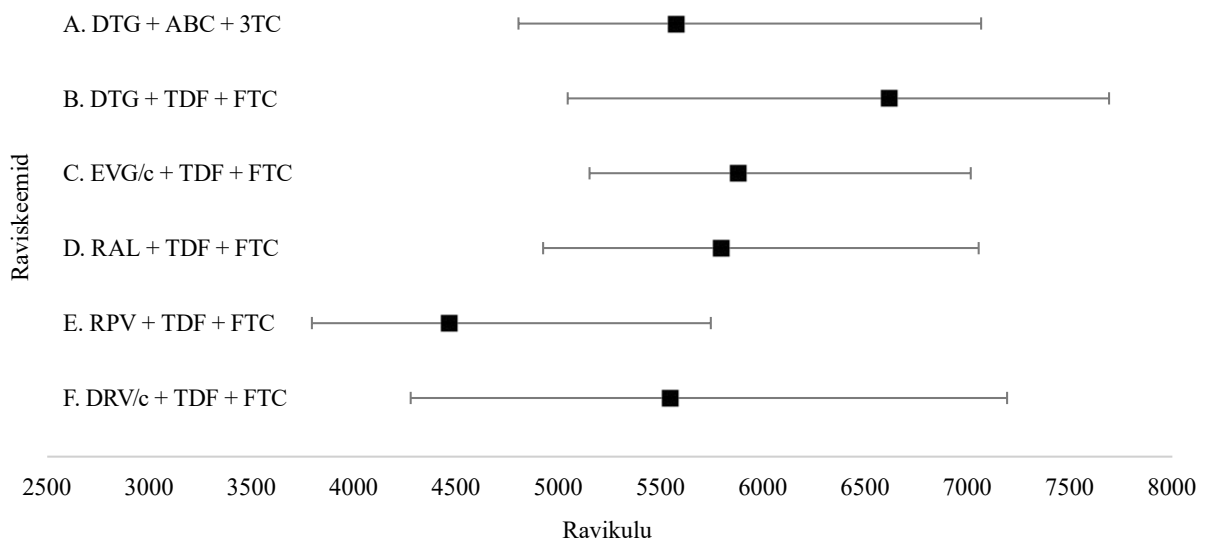
Terviseseisund	0–5 aastat	6–10 aastat
HIV-positiivne ARV-ravil	624,74	434,27
HIV-positiivne ei saa ARV-ravi	631,81	592,79
HIV-tõbi	1808,33	1090,56

## 9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siinses peatükis esitatakse aastased modelleeritud HIV ravikulud ja baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles käsitletakse sisendite muutmise mõju analüüsi tulemustele.

### 9.1. HIV-nakkuse ravikulud

Kuna ARV raviskeemide tegelikud hinnad kujunevad riiklike ravimihangete tulemusena ja on aastate lõikes erinevad, arvutati esmalt HIV aastased ravikulud nii kolme riigi (Eesti, Soome ja Suurbritannia) keskmiste kui minimaalsete ja maksimaalsete raviskeemide hankehindadega. Joonisel 13 on esitatud HIV-ravi arvutuslikud keskmised maksumused, mis sisaldavad nii ARV-ravi kulusid kui ka HIV-infektsiooniga patsientide ravikulusid, koos kuluvahemikega.



**Joonis 13.** HIV aastased ravikulud ühe patsiendi kohta raviskeemide lõikes

Jooniselt 13 on näha, et olenevalt kasutatavast raviskeemist jääb HIV aastane ravikulu esimesel raviaastal vahemikku 3700–7700 eurot HIV-positiivse patsiendi kohta. Kuigi HIV-ravi keskmine maksumus on kuue võrreldava raviskeemi lõikes mõnevõrra erinev, on ravikuluvahemikud kattuvad. Jooniselt nähtub, et vaid rilpiviriinil põhineva raviskeemi kulu on teiste raviskeemidega võrreldes mõnevõrra madalam. Samas on rilpiviriinil põhineva raviskeemi efektiivsus ülejäänud analüüsitavaid raviskeemidega võrreldes üks madalamaid ning nimetatud raviskeemi kasutamisega kaasneb kõige suurem risk resistentsuse tekkeks. Seetõttu ei ole võimalik ainuüksi

ravimikulude põhjal ühte ravimiskeemi teistele eelistada ja pikemas perspektiivis võib osutada kulutõhusaks analüüsitava aasta hankes kõrgema hinnaga pakutav raviskeem.

## 9.2. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperdi hinnanguid, koostati baasstsenaarium alapeatükis 8.3 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- raviskeemide efektiivsus, kõrvaltoimed ja resistentsus (teaduskirjandus);
- ravi katkestamine ja suremus (Eesti andmed);
- terviseseisunditega seotud elukvaliteedi hinnangud (teaduskirjandus);
- terviseseisundite ravikulud (Eesti andmed);
- raviskeemide hinnad (Eesti, Suurbritannia ja Soome andmed).

Eestis kasutatavate esmavaliku raviskeemide kulutõhususe hindamiseks võrreldes ARV-ravi puudumisega jälgiti hüpoteetilist 33aastaste HIV-positiivsete isikute kohorti kümne aasta perspektiivis. Baasstsenaariumi tulemused esitatakse 300 HIV-positiivse inimese kohta, mis on eeldatav aastane esmakordselt ARV-ravi alustajate arv Eestis lähiaastatel. Tabelis 12 on toodud modelleeritud patsientide arvud kümne aasta lõpuks kuue võrreldava raviskeemi ja ravi puudumise rühmades.

**Tabel 12.** Modelleeritud patsientide arvud võrreldavate ravistrateegiate ja ravi puudumise rühmades kümne aasta lõpus

Raviskeem	ARV-ravil	Sh 1. valiku raviskeemil	HIV-positiivne ARV-ravita	HIV-tõbi	Surnud
Ravi puudumine	–	–	103	112	85
A. DTG + ABC + 3TC	128	27	92	31	49
B. DTG + TDF + FTC	130	33	90	31	49
C. EVG/c + TDF + FTC	129	29	91	31	49
D. RAL + TDF + FTC	123	16	96	32	49
E. RPV + TDF + FTC	121	14	97	33	49
F. DRV/c + TDF + FTC	120	13	97	33	50

Modelleeritud andmetel sureb kümne aasta jooksul 28% ARV-ravi mittesaavatest HIV-positiivsetest inimestest. Raviskeemide lõikes ei esine suremuses olulisi

erinevusi, kuigi ka ARV-ravi saavate HIV-positiivsete inimeste suremus on suurem kui üldrahvastikus.

Perioodi lõpus saab kõigi raviskeemide puhul endiselt ARV-ravi üle kolmandiku ravi alustanutest. Suurim on ARV-ravi saajate hulk dolutegraviiril põhineva raviskeemiga (DTG + TDF + FTC) ravi alustanud patsientide hulgas. Samuti saab neist enim endiselt esmaavaliku raviskeemi. HIV-tõvega patsientide osakaalud kümne aasta lõpuks on kõigi raviskeemide puhul sarnased. Kokku areneb kõigi raviskeemide saajate puhul välja 39–42 HIV-tõve juhtu kümne ravil oldud aasta kohta. Ravi puudumise rühmas on kümnenda aasta lõpuks HIV-tõve juhtusid 112, kuna ilma ARV-ravita progresseerub HIV-infektsioon kiiremini kui neil, kes alustavad ARV-ravi. Kokku esineb patsientidel, kes ARV-ravi ei saa, kümne aasta jooksul 145 HIV-tõve juhtu.

**Tabel 13.** Ravikulud, QALYd ja keskmised, minimaalsed ning maksimaalsed täiendkulu tõhususe määrad, võrreldes ravi puudumisega ühe HIV-positiivse patsiendi kohta kümne aasta jooksul (diskonteeritud 5% aastas)

Raviskeem	Kulud		QALYd	ICER	
	Keskmine	Vahemik		Keskmine	Vahemik
Ravi puudumine	11 301		5,765		
E. RPV + TDF + FTC	32 405	27 386 – 40 087	6,450	30 827	23 496 – 42 048
F. DRV/c + TDF + FTC	35 151	28 550 – 43 840	6,449	34 873	25 221 – 47 578
A. DTG + ABC + 3TC	35 494	30 240 – 43 947	6,454	35 124	27 496 – 47 396
D. RAL + TDF + FTC	35 905	30 358 – 43 564	6,451	35 916	27 819 – 47 097
C. EVG/c + TDF + FTC	36 506	31 158 – 43 842	6,455	36 556	28 799 – 47 196
B. DTG + TDF + FTC	39 074	31 408 – 46 217	6,456	40 214	29 113 – 50 556

Tabelist 13 on näha, et HIV-ravi kümne aasta keskmised kulud jäävad vahemikku 32 405 – 39 074 eurot ühe HIV-positiivse ravisaaja kohta. Arvestades maksimaalsete ravimihindadega, võib HIV kulu ulatuda kümne aasta jooksul 46 217 euroni ravisaaja kohta. Kvaliteetne eluiga on kõigi võrreldavate raviskeemide puhul sarnane, jäädes vahemiku 6,449 – 6,456 QALY. ARV-ravi saavate HIV-positiivsete inimeste kvaliteetne eluiga on kuni 0,7 QALY võrra pikem kui ravi puudumisel. Arvestades kõigi võimalike raviskeemidega, jääb ARV-ravi keskmine täiendkulu tõhususe määr võrreldes ravi puudumisega vahemikku 30 827 – 40 214 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Kuigi rilpiviriinil põhineva raviskeemi RPV + TDF + FTC keskmine ICER võrreldes ravi puudumisega on kõige madalam, kattub selle vahemik kõigi teiste raviskeemide ICERite vahemikega.

### 9.3. Tundlikkuse analüüs

Enamik mudeli eeldusi ja sisendeid on hinnangulised ning võivad aja jooksul muutuda. Tõenäoliste muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus sisendite väärtusi muudeti muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele vastavalt ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumiga. Analüüsis hinnati ühe (nt diskontomäär) või sarnaste sisendite samaaegse (nt ravikulud) muutuse mõju tulemustele. Tegelikult võivad sisendid muutuda ka üheskoos ja eri kombinatsioonides. Tundlikkuse analüüsis hinnati olukordi, kus:

- ajaperspektiiv on 5 või 20 aastat (1. ja 2. variant);
- ARV raviskeemide efektiivsus on võrdne (3. variant);
- raviskeemi muutus kõrvaltoimete tõttu võib aset leida igas mudeli tsüklis (4. variant);
- ARV-ravi katkestamise tõenäosus on kaks korda väiksem (5. variant);
- suremuse andmed leitakse teaduskirjandusest (6. variant);
- elukvaliteedi hinnangud on 10% suuremad või väiksemad (7. ja 8. variant);
- ARV raviskeemide kulud on 20% väiksemad (9. variant);
- Truvada hind on 50% madalam (10. variant);
- ravikulud on 20% suuremad (11. variant);
- tulemusi ei diskonteerita (12. variant).

Tundlikkuse analüüsi ja baasstsenaariumi tulemuste parema võrreldavuse huvides esitatakse alljärgnevas võrdluses vaid baasstsenaariumi ja tundlikkuse analüüsi keskmised täiendkulu tõhususe määrad.

#### 9.3.1. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis analüüsiti HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemide kasutamist 33aastaste HIV-positiivsete rühmas kümne aasta perspektiivis. Tundlikkuse analüüsis hinnati vaadeldava ajaperioodi kahekordse lühendamise ja pikendamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 14).

**Tabel 14.** Ajaperspektiivi mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	1. variant: ajaperspektiiv 5 aastat	2. variant: ajaperspektiiv 20 aastat
E. RPV + TDF + FTC	30 827	51 634	18 556
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	61 624	20 503



Raviskeem	Baasstsenaarium	1. variant: ajaperspektiiv 5 aastat	2. variant: ajaperspektiiv 20 aastat
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	61 915	20 713
D. RAL + TDF + FTC	35 916	64 050	21 029
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	65 146	21 425
B. DTG + TDF + FTC	40 214	73 279	23 239

### 9.3.2. Raviskeemide efektiivsus

Baasstsenaariumis leiti raviskeemide efektiivsuse hinnangud kliiniliste uuringute tulemuste kaalutud keskmistena. Tundlikkuse analüüsis hinnati võrdse viiruskoormuse languse tõenäosuse rakendamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 15).

**Tabel 15.** Raviskeemide efektiivsuse mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	3. variant: efektiivsus on võrdne
E. RPV + TDF + FTC	30 827	30 179
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	34 735
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	34 894
D. RAL + TDF + FTC	35 916	35 836
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	36 167
B. DTG + TDF + FTC	40 214	39 240

### 9.3.3. Raviskeemide kõrvaltoimed

Baasstsenaariumis arvestati kõrvaltoimetega vaid esmavaliku ravimite kasutamisel mudeli esimeses tsüklis, kuid tegelikkuses võib ravimite kõrvaltoimeid esineda ka teise ja kolmanda raviskeemiga alustamisel. Seetõttu eeldati tundlikkuse analüüsis, et kõrvaltoimed võivad esineda kõigis mudeli tsüklites (vt tabel 16).

**Tabel 16.** Raviskeemide kõrvaltoimete esinemise mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	4. variant: kõrvaltoimed kõigis mudeli tsüklites
E. RPV + TDF + FTC	30 827	30 923
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	34 873

Raviskeem	Baasstsenaarium	4. variant: kõrvaltoimed kõigis mudeli tsüklites
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	35 165
D. RAL + TDF + FTC	35 916	35 955
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	36 590
B. DTG + TDF + FTC	40 214	40 209

### 9.3.4. ARV-ravi katkestamine

Baasstsenaariumis arvatati ARV-ravi katkestamise tõenäosused infektsioonhaiguste arstide ekspordipaneeli kogutud andmete põhjal ja eeldati, et katkestamise tõenäosus ravil olnud aastate lõikes väheneb: 4,55%-lt esimesel raviaastal 1%-ni kümnendal raviaastal. Tundlikkuse analüüsis hinnati kaks korda väiksema katkestamise tõenäosuse mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 17).

**Tabel 17.** ARV-ravi katkestamise mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	5. variant: katkestamine 2 korda väiksem
E. RPV + TDF + FTC	30 827	31 506
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	35 256
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	35 516
D. RAL + TDF + FTC	35 916	36 231
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	36 847
B. DTG + TDF + FTC	40 214	40 242

### 9.3.5. Suremus

Baasstsenaariumi suremustõenäosuste arvutamisel olid aluseks Eesti Haigekassa ja vanglate täiskasvanud HIV-positiivsete isikute andmed, mis lingiti Eesti surma põhjuste registri andmetega. Kuna nimetatud andmekogud ei hõlma tõenäoliselt kõiki Eesti HIV-positiivseid inimesi, hinnati tundlikkuse analüüsis teaduskirjandusest saadud suremustõenäosuste mõju analüüsi tulemusele. Suremustõenäosuste allikana kasutati Brogan *et al.* 2014. aasta [42] kulutõhususe uuringut. Nimetatud uuringu sisendite põhjal ei ole võimalik eristada suremustõenäosusi aastate lõikes, mistõttu eeldati, et suremustõenäosus jääb kümne aasta lõikes samaks. Tundlikkuse analüüsis kasutatud HIV-positiivsete ARV-ravil olevate patsientide suremistõenäosus oli 0,4% aastas, HIV-positiivsetel ARV-ravita patsientidel 0,6% aastas ning HIV-tõvega patsientidel 8,43% aastas (vt tabel 18).

**Tabel 18.** Suremustõenäosuste mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	6. variant: suremustõenäosused kirjandusest
E. RPV + TDF + FTC	30 827	30 457
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	34 170
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	34 449
D. RAL + TDF + FTC	35 916	35 140
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	35 771
B. DTG + TDF + FTC	40 214	39 146

### 9.3.6. Elukvaliteedi hinnangud

Elukvaliteedi hinnangute subjektiivsuse tõttu on oluline hinnata ka nende mõju mudeli tulemustele. Et hinnata mudeli terviseseseisunditega seotud elukvaliteedi mõju täiendkulu tõhususe määrale, kasutati baasstsenaariumiga võrreldes 10% võrra suuremaid ja väiksemaid elukvaliteedi hinnanguid (vt tabel 19).

**Tabel 19.** Elukvaliteedi hinnangute mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	7. variant: elukvaliteet 10% suurem	8. variant: elukvaliteet 10% väiksem
E. RPV + TDF + FTC	30 827	28 025	34 252
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	31 702	38 747
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	31 931	39 027
D. RAL + TDF + FTC	35 916	32 651	39 907
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	33 233	40 618
B. DTG + TDF + FTC	40 214	36 558	44 682

### 9.3.7. Raviskeemide kulud

Baasstsenaariumis arvutati raviskeemide keskmised hinnad Eesti, Suurbritannia ja Soome 2018. aasta ravimite hankehindadele tuginedes. Pikemas perspektiivis võib eeldada, et geneeriliste ravimite tõenäolise turule tulekuga HIV-ravis kasutatavate ravimite hinnad langevad. Seetõttu hinnati tundlikkuse analüüsis raviskeemide kulu 20% alanemise mõju analüüsi tulemustele. Vastavalt analüüsi lähteülesandele hinnati ka mitmes raviskeemis sisalduva Truvada hinna 50% languse mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 20).

**Tabel 20.** Raviskeemide hinna mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	9. variant: raviskeemide hind 20% väiksem	10. variant: Truvada hind 50% väiksem
E. RPV + TDF + FTC	30 827	23 957	23 420
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	27 194	27 376
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	27 392	31 948
D. RAL + TDF + FTC	35 916	28 028	28 403
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	28 533	33 459
B. DTG + TDF + FTC	40 214	31 463	32 285

Truvada hinna 50% alanemine ei langeta ainuüksi täiendkulu tõhususe määrasid võrreldes ravi puudumisega, vaid muudab täiendkulu tõhususe määral põhinevat raviskeemide järjestust.

### 9.3.8. Ravikulud

Senist tervishoiukulude kasvu trendi arvestades võib eeldada, et HIV-infektsiooni ja HIV-tõve ravikulud aastate lõikes kasvavad, mistõttu hinnati ka ravikulude 20% kasvu mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 21).

**Tabel 21.** Ravikulude mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	11. variant: ravikulu 20% suurem
E. RPV + TDF + FTC	30 827	30 127
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	34 173
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	34 422
D. RAL + TDF + FTC	35 916	35 216
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	35 853
B. DTG + TDF + FTC	40 214	39 510

### 9.3.9. Diskonteerimismäär

Baasstsenaariumis rakendati Eesti kulutõhususe uuringutes reegliliselt olevat diskonteerimismäära 5% aastas. Tundlikkuse analüüsis hinnati diskonteerimismäära alandamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 22).

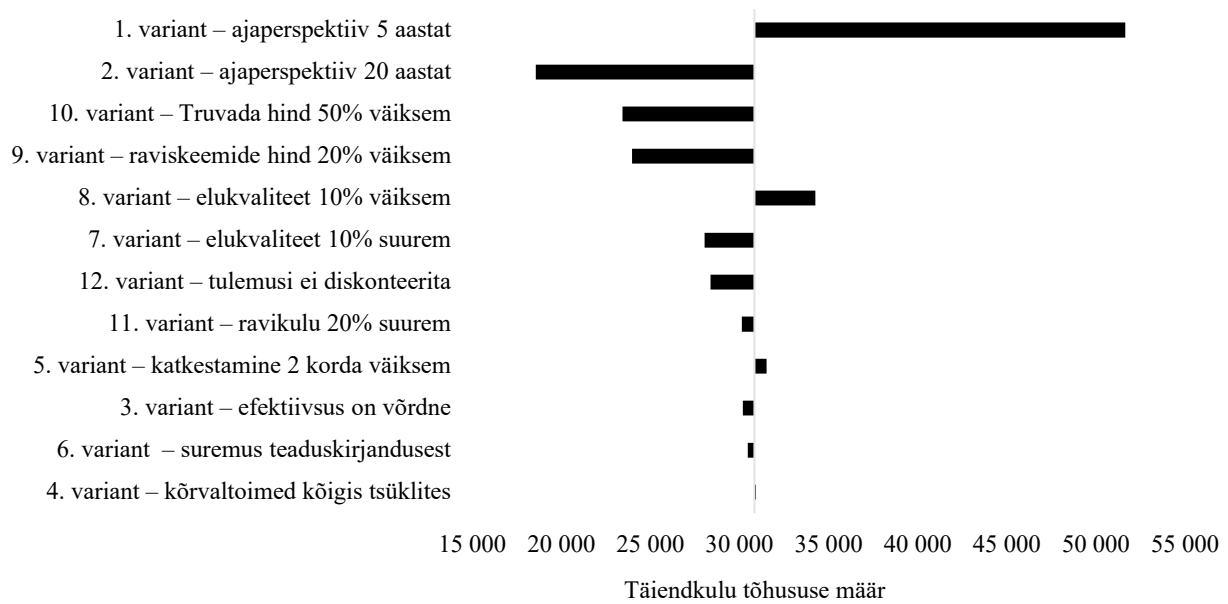
**Tabel 22.** Diskonteerimismäära mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

Raviskeem	Baasstsenaarium	12. variant: tulemusi ei diskonteerita
E. RPV + TDF + FTC	30 827	28 353
F. DRV/c + TDF + FTC	34 873	31 667
A. DTG + ABC + 3TC	35 124	31 931
D. RAL + TDF + FTC	35 916	32 545
C. EVG/c + TDF + FTC	36 556	33 149
B. DTG + TDF + FTC	40 214	36 276

#### 9.4. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Kulutõhususe analüüsis võrreldi kuut Eestis kasutusel olevat HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemi ARV-ravi puudumisega. Baasstsenaariumi tingimustel jäävad ARV-ravi saajate kümne aasta summaarsed kulud vahemiku 27 386 – 46 217 eurot ühe HIV-positiivse ravisaaja kohta ning nende kvaliteetne eluiga jääb vahemikku 6,449 – 6,456 QALY. Ilma ARV-ravita on HIV-positiivse inimese kvaliteetne eluiga 5,765 QALY. Kõigi analüüsitavate raviskeemide puhul jääb ARV-ravi keskmine täiendkulu tõhususe määr võrreldes ravi puudumisega vahemikku 30 827 – 40 214 eurot täiendava QALY kohta. Kõige madalam on ICER rilpiviriinil põhineva raviskeemi RPV + TDF + FTC puhul, kuid arvestades kulude võimalikku varieerumist, kattub selle ICERite ulatus kõigi teiste võrreldavate raviskeemide ICERite vahemikega.

Joonisel 14 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele rilpiviriinil põhineva RPV + TDF + FTC raviskeemi ja ravi puudumise võrdluses. Enamiku teiste raviskeemide korral on täiendkulu tõhususe määrade muutused sarnased nii suuna kui ka ulatuse poolest. Mõningane erinevus võrreldes RPV + TDF + FTC raviskeemiga esineb vaid Truvada hinna 50% muutuse korral. Kuna raviskeemid DTG + ABC + 3TC ja EVG/c + TDF + FTC on mõlemad rakendatavad ühe tabletina (ilma Truvadata), ei mõjuta Truvada hinna muutus oluliselt nende raviskeemide esmavaliku ravis kasutamise seotud kulusid. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid tulemit kõige enam ajaperspektiivi valik ja raviskeemide hindade (sh Truvada hinna) muutused. Ülejäänud sisendite muutmisel ei olnud olulist mõju analüüsi tulemustele.



**Joonis 14.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER/QALY) eurodes võrreldes rilpiviriinil põhinevat raviskeemi RPV + TDF + FTC ARV-ravi puudumisega valitud sisendandmete muutmise korra

## 10. Eelarvemõju analüüs

Järgnevalt hinnatakse ravi alustavate HIV-positiivsete patsientide arvu, võrreldavate ARV raviskeemide osakaalude ja Truvada hinna muutuse mõju HIV-ravi rahastajate (Sotsiaalministeeriumi ja Eesti Haigekassa) eelarvele 2018.–2022. aastal. Eelarvemõju analüüs põhineb peatükis 8 kirjeldatud kulutõhususe mudeli eeldustel ja sisenditel.

Eesti Rakendusuuringu Keskus Centar prognoosis 2017. aastal avaldatud uuringus, et 2018.–2022. aastal diagnoositakse Eestis 264–277 uut HIV juhtu aastas [12]. Siinses raportis hinnati 2018. aasta esmavaliku ARV-ravi alustajate koguarvuks 300 HIV-positiivset (vt ptk 8.3.1). Eelarvemõju analüüsis eeldatakse, et järgneval viiel aastal ARV-ravi aastane alustajate arv ei muutu ning perioodil 2019–2022 alustab igal aastal esmakordselt ARV-ravi 300 HIV-positiivset, sh on nii samal aastal kui ka varem diagnoositud ravijuhud.

Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga arvestati ka eelarvemõju analüüsis ARV-ravi katkestamise (vt ptk 8.3.3) ja surma (vt ptk 8.3.4) tõenäosustega. Esimese ravიაasta lõpuks katkestab ARV-ravi keskmiselt 4,55% raviga alustanutest. Ravi katkestamise tõenäosus väheneb ajas lineaarselt, jõudes viiendal ravიაastal 3,13%-ni (tugineb kulutõhususe analüüsi eeldusele, et kümnendaks ravიაastaks on katkestamise tõenäosus 1%). Keskmise suremustõenäosus on ARV-ravi saajatel esimesel viiel ravიაastal 1,65% aastas. Erinevalt kulutõhususe analüüsist püstitati eelarvemõju analüüsis lihtsustav eeldus, et ravi katkestamised ja surmad leiavad aset analüüsitava aasta lõpus ning kõik ravi alustanud saavad ravi terve aasta vältel (vt tabel 23).

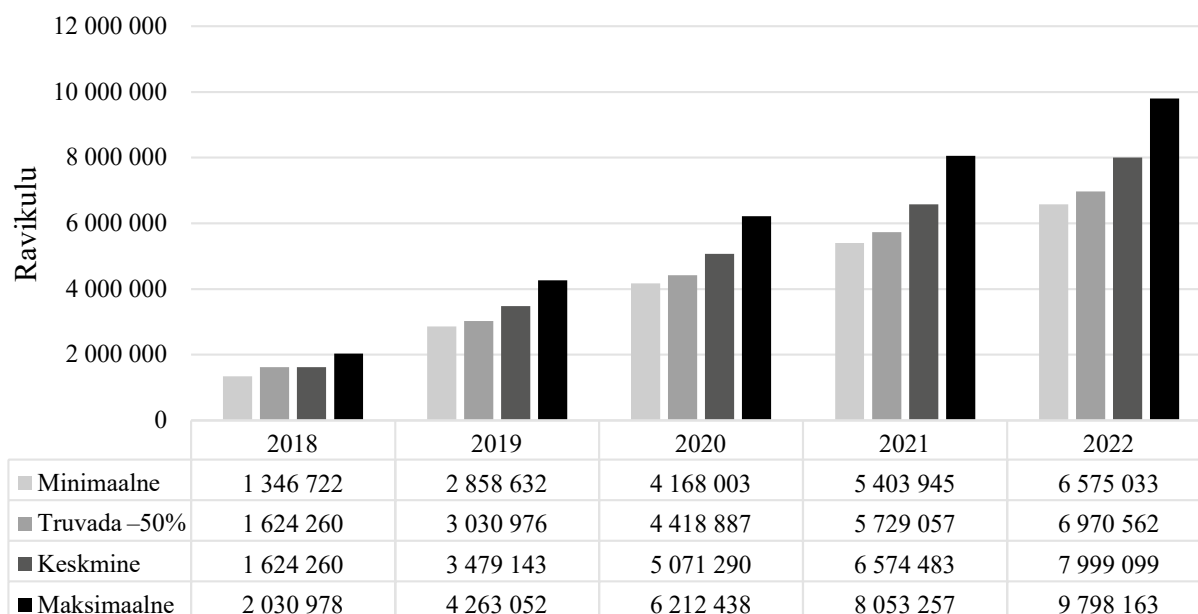
**Tabel 23.** ARV-ravil olevad, ravi katkestanud ja surnud HIV-positiivsed 2018.–2022. aastal

	ARV-ravi	Katkestamine	Surmajuhud
2018	300	14	5
2019	581	25	10
2020	846	36	14
2021	1096	44	18
2022	1334	52	22

Lisaks ARV-ravi saajate arvu muutusele hinnati mudelis kasutatavate raviskeemide osakaalude muutust. Tabelis 7 on esitatud 2018. aasta esimese viie kuu andmed eri raviskeeme kasutavate isikute osakaalude kohta. Sellest jaotusest lähtuti 2018. aasta keskmiste HIV-ravi kulude arvutamisel. 2019.–2022. aasta raviskeemide jaotuse

prognoos tugineb mudelis eksperdi hinnangule, mille kohaselt suureneb järgnevatel aastatel integraasi inhibiitoritel (INSTI) põhinevate raviskeemide kasutus. Mudelis eeldati, et 80% ravil olijatest kasutab 2019.–2022. aastal integraasi inhibiitoritel põhinevaid raviskeeme. Nii proteaasi inhibiitoritel (PI) kui ka mittenukleosiidsetel pöördtranskriptaasi inhibiitoritel (NNRTI) põhinevate raviskeemide kasutajate osakaaluks eeldati mudelis 10%. Sarnast esmavaliku raviskeemide jaotust eeldati mudelis kõigiks järgnevatel aastatel. Ravikulude arvutamisel kasutati kulu- tõhususe analüüsi eelduste ja sisendite peatükis kirjeldatud raviskeeme ja ravikuludid (vt ptk 8.3.6).

Lähtudes kirjeldatud eelarvemõju analüüsi eeldustest ja sisenditest, hinnati Sotsiaal- ministeeriumi ja Eesti Haigekassa võimalikke HIV-ravi kulusid perioodil 2018–2022 nelja stsenaariumi lõikes: keskmine, minimaalne ja maksimaalne raviskeemide maksumus ning Truvada hinna 50% langus (vt joonis 15).



**Joonis 15.** HIV-ravi alustanud isikute ravikulude prognoos 2018.–2022. aastaks

Ekspertprognoosil põhineva esmavaliku raviskeemide jaotuse muutmine tähendab keskmise raviskeemide maksumuse juures 540-eurost lisakulu aastas iga ARV-ravi alustava HIV-positiivse inimese kohta. Lisanduv kulu 300 HIV-positiivse ARV-raviga alustaja kohta oleks 2018. aasta kuludega võrreldes 162 063 eurot aastas. HIV-ravi kogukulu suureneb aastate lõikes lisaks raviskeemide jaotuse muutusele ka seetõttu, et lisanduvad uued ARV-ravi saavad HIV-positiivsed patsiendid. HIV-ravi kogukulu koos ARV-ravimite kuludega jääb olenevalt raviskeemide maksumusest viie aasta perspektiivis vahemikku 20–30 mln eurot. Riikliku HIV tegevuskava eesmärkide saavutamisel (2025. aastaks alla 100 uue HIVi juhu aastas) võib tegelik kulu olla väiksem.



## 11. Järeldused ja soovitused

Siinse raporti eesmärk on hinnata ravi alustavate HIV-positiivsete patsientide esmavaliku raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eesti kontekstis. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes võrreldi kasutusel olevate raviskeemide oodatavat mõju tervisetulemitele ja hinnati kulutõhusust ning ravivalikute muudatuste vajadust ja nende mõju ravikindlustuse eelarvele.

1. Alates 2015. aastast ollakse konsensusel, et HIV-infektsiooni ravi tuleb alustada kohe pärast diagnoosi selgumist. Seda toetab teadmine, et ravil olevad patsiendid ei ole teistele üldjuhul nakkusohtlikud, mistõttu HIV-infektsiooni ravimine aitab ka HIV-nakkuse levikut ennetada.

2. Eestis on hinnanguliselt 6000 HIV-positiivset isikut ja neist 4200 saab anti-retrovirusravi, mida rahastatakse täies mahus riigieelarvest. Viimastel aastatel on HIV diagnoosi saanud 200–300 inimest aastas. Lisaks narkootikumide süstivatele inimestele, prostitutsiooni kaasatud isikutele ja meestega seksivatele meestele on oluliseks levikuteeks kujunenud heteroseksuaalne seksuaalvahekord.

3. Eesti 2018. aasta esmaste HIV-positiivsete inimeste ravitaktikate analüüsist selgus, et kõigil oli võimalik kasutada raviskeeme, mis vastavad rahvusvaheliste ravijuhendite tõendus põhiste soovitustele ehk olid parima efektiivsuse ja ohutuse profiiliga.

4. Teaduskirjanduses avaldatud HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemide efektiivsust hinnanud randomeeritud kliinilistes uuringutes on viroloogilise tulemusnäitaja (määramatu viiruskoormus vähem kui 50 HIV-1 RNA koopiat 1 ml-s) 48. ravinädalaks saavutanud kõigi esmavaliku raviskeemide kasutamisel 85–90% uuringutes osalenutest (min 83%, max 93%). Viroloogiline ravivastus puudub 5%-l.

5. Raviskeemide efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist hinnanud randomeeritud võrdlusuuringutes ei ole ilmnunud raviskeemide vahel statistiliselt olulisi erinevusi. See on põhjus, miks ravijuhendid ei too välja ühte või teist raviskeemi, mida tuleks kindlasti eelistada.

6. Avaldatud kulutõhususe analüüsid keskenduvad tavaliselt ühe konkreetse ravimi lisaväärtuse hindamisele ja väga vähe on tehtud ravimitootjatest sõltumatuid analüüse. Võrreldes mitteravimisega on HIV raviskeemide kulutõhusus vahemikus 13 600 – 41 300 eurot lisanduva QALY kohta. Raviskeeme omavahel võrreldes on saadud vastuolulisi tulemusi ning sageli on üks skeemidest teise suhtes domineeriv ehk efektiivsem ja odavam.

7. Eesti HIV-infektsiooni leviku ja raviandmete alusel koostati Markovi mudel, kus hinnati kõigi kuue raviskeemi tervisetulemeid ja kulutõhusust võrreldes ravi puudumisega. Eestis on kümne aasta perspektiivis võrreldes mitteravimisega tervisevõit kuni 0,7 QALY iga ravi saanud HIV-positiivse inimese kohta.

8. Arvestades kõigi võimalike raviskeemidega, jääb ARV-ravi keskmine täiendkulu tõhususe määra võrreldes ravi puudumisega vahemikku 30 827 – 40 214 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Ükski raviskeem ei eristu olulisel määral teistest ei efektiivsuse ega kulutõhususe poolest ja kulutõhususe väärtusi mõjutavad eeskätt ravimite hinnad.

9. Eestis on 2018. aastal võimalik HIV-infektsiooni esmavaliku raviks kasutada kõiki tõenduspõhiseid raviskeeme, kusjuures 90% HIV-positiivsete isikute ravi alustatakse kolme valikus oleva raviskeemiga ja ülejäänud kolme skeemi kasutatakse harva. Arvestades erinevustega raviskeemide resistentsuse ja kõrvaltoimete profiilides, võiks esmavaliku raviskeemide osakaalud olla lähiaastatel teistsugused.

10. HIV-infektsiooni esmavaliku ravis kasutusel olevate raviskeemide jaotust tuleks muuta selliselt, et enamiku HIV-positiivsete inimeste puhul oleks võimalik ravi alustada raltegraviiri või dolutegraviiri sisaldavate raviskeemidega ja ülejäänud raviskeemid oleksid vajadusel kättesaadavad erijuhtudel<sup>1</sup>.

11. Juhul, kui esmavaliku raviskeemide osakaal tulevikus muutub, tähendab see ravikindlustuse eelarvele tõenäolist umbes 540 eurot aastast lisakulu iga ravi alustava haige kohta. Kui igal aastal lisandub 300 HIV-positiivset ARV-ravi saajat, on hinnanguline lisakulu kogusumma 162 063 eurot aastas.

### **Soovitused ravitulemuste ja andmehõive parandamiseks**

1. Taas alustada Eesti HIV-positiivsete patsientide andmekogu tööga, mis võimaldab monitoorida ja analüüsida ARV-ravi tulemuslikkust, katkestamise põhjusi, nakatunute kliinilisi andmeid ja ravimiresistentsuse teket.

2. Hakata koguma andmeid HIV-positiivsete rasedate ja sünnitajate kohta, kuna ei ole teada, mitu protsenti sünnitustest lõpeb HIV-ülekanega.

3. HIV-ravimite riiklik hankeplaan on otstarbekas planeerida kolmeks aastaks ette, et jätkataks alustatud raviskeemidega ja ei oleks vaja muuta HIV-positiivsete isikute efektiivseid raviskeeme, kuna ravimid pole enam kättesaadavad.

---

<sup>1</sup> HIV ravijuhendi tööühm koostab täpsemad soovitused HIV-infektsiooni ravis kasutatavate ARV-ravimite kohta, arvestades nii kliiniliste uuringute kui ka ravimite majandusliku hindamise andmeid.

## Kirjandus

1. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines, version 9.1. 2018. ([http://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf)).
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services, 2018. (<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>).
3. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/16. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015. (<https://www.hivbook.com/>).
4. Soodla P, Simmons R, Huik K, et al. HIV incidence in the Estonian population in 2013 determined using the HIV-1 limiting antigen avidity assay. *HIV Medicine* 2018;19(1):33–41.
5. Schneider E, Whitmore S, Glynn K, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years: appendix A. 2008. (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a2.htm>).
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV basics. 2018. (<https://www.cdc.gov/hiv/basics/>).
7. Lemsalu L, Rüütel K. HIV-diagnoositud inimeste arv ja raviga kaasatus Eestis aastatel 2000–2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2018. ([https://intra.tai.ee//images/prints/documents/154356758616\\_HIV\\_diagnoositud\\_inimeste\\_arv\\_ja\\_raviga\\_kasatus\\_Eestis\\_2000\\_2017.pdf](https://intra.tai.ee//images/prints/documents/154356758616_HIV_diagnoositud_inimeste_arv_ja_raviga_kasatus_Eestis_2000_2017.pdf)).
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018–2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018. (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hiv-aids-surveillance-europe-2018.pdf>).
9. Terviseamet. HIV ja AIDS. 2018. (<https://www.terviseamet.ee/nakkushaigused/nakkushaigustesse-haigestumine/hiv-ja-aids.html>).
10. Rüütel K, Kaur E, Epštein J. HIV nakkuse ja kaasuvate infektsioonide epidemioloogiline olukord Eestis, 2000–2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut, Terviseamet; 2018. ([https://intra.tai.ee//images/prints/documents/152629385480\\_HIV\\_nakkuse\\_ja\\_kasuvate\\_infektsioonide\\_epidemioloogiline\\_olukord\\_Eestis\\_2000\\_2017.pdf](https://intra.tai.ee//images/prints/documents/152629385480_HIV_nakkuse_ja_kasuvate_infektsioonide_epidemioloogiline_olukord_Eestis_2000_2017.pdf)).
11. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. 2018. (<http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/index.html>).
12. Sandre S, Kallaste E, Anspal S, et al. HIV leviku prognoos lähiaastateks ja kaasnev kulu riigile. Tallinn: Eesti Rakendusuuringu Keskus Centar; 2017. (<http://lft.ee/admin/upload/files/CentAR-HIVi-kulud-riigile.pdf>).
13. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373(9):795–807.
14. Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, et al. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug-drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(7):1755–8.

15. Eesti Ravimiregister. Triumeq. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [10.08.18]. ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181212143298/anx\\_143298\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181212143298/anx_143298_et.pdf)).
16. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10107):2063–72.
17. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369(19):1807–18.
18. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *Lancet HIV* 2017;4(12):e536–e46.
19. Eesti Ravimiregister. Tivicay. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [10.08.2018]. ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180921142147/anx\\_142147\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180921142147/anx_142147_et.pdf)).
20. Margot NA, Enejosa J, Cheng AK, et al. Development of HIV-1 drug resistance through 144 weeks in antiretroviral-naïve subjects on emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz compared with lamivudine/zidovudine and efavirenz in study GS-01-934. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(2):209–21.
21. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381(9868):735–43.
22. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383(9936):2222–31.
23. Eesti Ravimiregister. Stribild. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [10.08.2018]. ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180604141233/anx\\_141233\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180604141233/anx_141233_et.pdf)).
24. Squires K, Kityo C, Hodder S, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV* 2016;3(9):e410–e20.
25. Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379(9835):2439–48.
26. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9835):2429–38.
27. Eesti Ravimiregister. Isentress. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [10.08.2018]. ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140488/anx\\_140488\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140488/anx_140488_et.pdf)).

28. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9692):796–806.
29. Eesti Ravimiregister. Edurant. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [10.08.18]. ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138563/anx\\_138563\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138563/anx_138563_et.pdf)).
30. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378(9787):238–46.
31. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9787):229–37.
32. Eesti Ravimiregister. Eviplera. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [10.08.18]. ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180528141189/anx\\_141189\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180528141189/anx_141189_et.pdf)).
33. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014;28(7):989–97.
34. Eesti Ravimiregister. Rezolsta. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [10.08.2018]. ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181120142932/anx\\_142932\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181120142932/anx_142932_et.pdf)).
35. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22(12):1389–97.
36. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of raltegravir combined with boosted darunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naive patients. Impact on bone health. *PLoS One* 2014;9(8):e106221.
37. Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *AIDS* 2016;30(8):1229–38.
38. Colombo GL, Colangeli V, Di Biagio A, et al. Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011;3:197–205.
39. Colombo GL, Di Matteo S, Antinori A, et al. Economic evaluation of initial antiretroviral therapy for HIV-infected patients: an update of Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:489–96.
40. Juday T, Correll T, Anene A, et al. Cost-effectiveness of the once-daily efavirenz/emtricitabine/tenofovir tablet compared with the once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir tablet as first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the US. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:437–45.
41. Simpson KN, Pei PP, Moller J, et al. Lopinavir/ritonavir versus darunavir plus ritonavir for HIV infection: a cost-effectiveness analysis for the United States. *Pharmacoeconomics* 2013;31(5):427–44.

42. Brogan AJ, Smets E, Mauskopf JA, et al. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir combination antiretroviral therapy for treatment-naive adults with HIV-1 infection in Canada. *Pharmacoeconomics* 2014;32(9):903–17.
43. Despiégel N, Anger D, Martin M, et al. Cost-effectiveness of dolutegravir in HIV-1 treatment-naive and treatment-experienced patients in Canada. *Infect Dis Ther* 2015;4(3):337–53.
44. Eaton EF, Tamhane A, Saag M, et al. Cost considerations in the current antiretroviral era. *AIDS* 2016;30(14):2115–9.
45. Girouard MP, Sax PE, Parker RA, et al. The cost-effectiveness and budget impact of 2-drug dolutegravir-lamivudine regimens for the treatment of HIV infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2016;62(6):784–91.
46. Moreno Guillen S, Losa Garcia JE, Berenguer Berenguer J, et al. Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of HIV+ patients in Spain. *Farm Hosp* 2017;41(5):601–10.
47. Pradelli L, Di Perri G, Rizzardini G, et al. A cost-effectiveness analysis of e/c/f/taf vs three boosted regimens in the Italian context. *Farmeconomia* 2017;18(1):113–27.
48. Restelli U, Rizzardini G, Antinori A, et al. Cost-effectiveness analysis of dolutegravir plus backbone compared with raltegravir plus backbone, darunavir+ritonavir plus backbone and efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment naive and experienced HIV-positive patients. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:787–97.
49. Tremblay G, Chounta V, Piercy J, et al. Cost effectiveness of dolutegravir as a first-line treatment option in the HIV-1-infected treatment-naive patients in Russia. *Value Health Reg Issues* 2018;16:74–80.
50. Rivero A, Perez-Molina JA, Blasco AJ, et al. Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36(5):268–76.
51. Rütel K, Trummal A, Salekešin M, et al. HIV epideemia Eestis: strateegilise info analüüs. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2012. ([https://intra.tai.ee//images/prints/documents/133553233948\\_HIV-epideemia%20Eestis.pdf](https://intra.tai.ee//images/prints/documents/133553233948_HIV-epideemia%20Eestis.pdf)).
52. Lai T, Rätsep M, Rütel K, et al. Modelling Estonia's concentrated HIV epidemic: a case study. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2009.
53. Trummal A, Lõhmus L, Rütel K. Fighting HIV in Estonia in 2006 and 2007. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2008. ([https://intra.tai.ee//images/prints/documents/132075479035\\_Fighting\\_HIV\\_in\\_estonia\\_in\\_2006\\_and\\_2007\\_ENG.pdf](https://intra.tai.ee//images/prints/documents/132075479035_Fighting_HIV_in_estonia_in_2006_and_2007_ENG.pdf)).
54. Aaben L, Paat-Ahi G, Nurm Ü-K, et al. Eesti riiklik HIV ja AIDSi strateegia 2006–2015 lõpphindamine: uuringu aruanne. Tallinn: Poliitikauuringute Keskus Praxis; 2017. ([http://www.praxis.ee/wp-content/uploads/2017/03/HIV-strateegia-hindamine\\_Praxis\\_veebr-2017.pdf](http://www.praxis.ee/wp-content/uploads/2017/03/HIV-strateegia-hindamine_Praxis_veebr-2017.pdf)).
55. National Institute for Health Development. HIV in Estonia: narrative report for global AIDS monitoring 2017. Tallinn; 2017. ([http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/EST\\_2017\\_countryreport.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/EST_2017_countryreport.pdf)).
56. Rütel K. HIVi epidemioloogilisest olukorrast ja testimisest. *Eesti Arst* 2018;97(10):535–41.

57. Sotsiaalministeerium. HIV riiklik tegevuskava aastateks 2017–2025. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2017. ([https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/Tervishoid/rahvatervis/hiv\\_riiklik\\_tegevuskava\\_2017\\_2025.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/Tervishoid/rahvatervis/hiv_riiklik_tegevuskava_2017_2025.pdf))
58. Drabo EF, Hay JW, Vardavas R, et al. A cost-effectiveness analysis of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV among Los Angeles county men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2016;63(11):1495–504.

# Lisa 1. Lähteülesanne

## HIV esmavaliku ravimite kulutõhusus

### Eesmärk

Hinnata ravi alustavate HIV-positiivsete patsientide esmavaliku raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eesti kontekstis.

### Teema olulisus

2016. aasta seisuga oli Eestis arstide jälgimisel 5439 HIV-positiivset patsienti ja 2017. aasta lõpu seisuga saab antiretroviirusravi 4102 patsienti.

### 2017. aasta patsientide osakaalud ravimgruppides ravi alustamisel:

- NRTI grupis (357) 24% Kivexa /3TC + ABC/ ja 76% Truvada /FTC + TDF/
- NNRTI grupis (168) 25% Stocrin /EFV/ ja 75% Edurant /RPV/
- PI grupis (127) 3% Prezista /DRV/ ja 97% Rezolsta /DRV+COBI/
- INSTI grupis (59) 2% Tivicay /DTG/, 34% Stribild /FTC + EVG + COBI + TDF/, 64% Isentress /RAL/

### 2016. aasta patsientide osakaalud ravimgruppides ravi alustamisel:

- NRTI grupis (571) 42% Kivexa ja 58% Truvada
- NNRTI grupis (273) 52% Stocrin ja 48% Edurant
- PI grupis (267) 10% Prezista, 13% Kaletra ja 77% Rezolsta
- INSTI grupis (37) 46% Isentress ja 54% Tivicay

### Tehnoloogiad

*Initial Regimens for Most People with HIV (WHO 2017, Europe 2017, US 2018):*

**A\* DTG + ABC + 3TC** dolutegravir 50 mg + abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg kolmikravim Triumeq 1 tbl päevas

**või** 1 tbl Tivicay (DTG) + 1 tbl Kivexa (ABC + 3TC)

**või** 1 tbl Tivicay (DTG) + 1 tbl ZIAGEN (ABC) + 1 tbl Epivir (3TC)

*\* raviskeemi A tohib kasutada ainult haigetel, kes on HLA-B\*5701-negatiivsed, st selle raviskeemi alustamine eeldab kõigi haigete testimist*



**B DTG + TDF + FTC** dolutegravir 50 mg + tenofovir 245 mg + emtricitabine 200 mg

1 tbl Tivicay (DTG) + 1 tbl Truvada (TDF + FTC)

**või** 1 tbl Tivicay (DTG) + 1 tbl Viread (TDF) + 1 tbl Emtriva (FTC)

**C EVG/c + TDF + FTC** elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg + tenofovir 245 mg + emtricitabine 200 mg

nelikravim Stribild 1 tbl päevas

**D RAL + TDF + FTC** raltegravir 400 mg + tenofovir 245 mg + emtricitabine 200 mg  
1 tbl Isentress (RAL) + 1 tbl Truvada (TDF + FTC)

**või** 1 tbl Isentress (RAL) + 1 tbl Viread (TDF) + 1 tbl Emtriva (FTC)

*Alternative Regimens for Initial Treatment (WHO 2017, Europe 2017, US 2018):*

**E RPV + TDF + FTC** rilpivirine 25 mg + tenofovir 245 mg + emtricitabine 200 mg  
kolmikravim Eviplera 1 tbl päevas

**või** 1 tbl Edurant (RPV) + 1 tbl Truvada (TDF + FTC)

**või** 1 tbl Edurant (RPV) + 1 tbl Viread (TDF) + 1 tbl Emtriva (FTC)

**F (DRV/c või DRV/r) + TDF + FTC** darunavir 800 mg + (cobistat 150 mg või ritonavir 100 mg) + tenofovir 245 mg + emtricitabine 200 mg

1 tbl Rezolsta (DRV/c) + 1 tbl Truvada (TDF + FTC)

**või** 1 tbl Prezista (DRV) + 1 tbl Norvir (r) + 1 tbl Truvada (TDF + FTC)

## **Sihtrühm**

HIV-positiivsed patsiendid

## **Uurimisküsimused ja -ülesanded**

1. Milline on esmavaliku raviskeemide A, B, C ja D kliiniline efektiivsus HIV-positiivsete isikute ravis?

*Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest raviskeemide kliinilise efektiivsuse kohta.*

2. Milline on raviskeemide E ja F kliiniline efektiivsus HIV-positiivsete isikute ravis?

*Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest raviskeemide kliinilise efektiivsuse kohta.*

3. Milline on esmavaliku raviskeemide A, B, C ja D kulutõhusus HIV-positiivsete isikute ravis?

*Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest raviskeemide kulutõhususe kohta.*

4. Hinnata raviskeemide A, B, C ja D kulutõhusust Eesti tingimustes. Esitada tundlikkuse analüüsid, milles arvestada, et ravimite Truvada, Kivexa jt hind on 50% soodsam senisest Sotsiaalministeeriumi hangete hinnast.

*Lahendus: koostada kulutõhususe analüüs teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel. Raviskeemide täiendkulu tõhususe määr esitatakse kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta.*

5. Koostada eelarvemõjude analüüsid raviskeemide A, B, C, D, E ja F kasutamise eri osakaalude kohta Eestis, võttes arvesse ravi saajate arvu kasvu ja võimalikku ravimihindade muutust.

*Lahendus: koostada stsenaariumid raviskeemide hinna ja kasutajate arvu tõenäoliste muutuste kohta Eestis viie aasta perspektiivis.*

## Lisa 2. Antiretroviirusravimite hankeplaan 2018. aastal

Toimeaine	Ravimvorm, toimeaine sisaldus	Sihtgrupp	Patsientide arv 01.01.2018
<b>NRTI grupi ravimid</b>			
abakaviir + lamivudiin	tabletid 600 + 300 mg	Esmavaliku NRTI madalama vireemiatasemega patsientidel	1774
tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin	tabletid 245 + 200 mg	Esmavaliku ravim NRTI grupis kõrgema vireemiatasemega patsientidel	2183
lamivudiin + zidovudiin	tabletid 150 + 300 mg	Alternatiivne ravim esmavaliku NRTI grupi ravimite sobimatuse korral. Valikravim raseduse korral.	0
zidovudiin	süstelahus 200 mg	Sünnitajatele, imikutele (erandjuhud, eelkõige enneaegsed)	100 sünnitust
	suukaudne lahus 10 mg/ml	Vastsündinute profülaktikaks, väikelastele	1
lamivudiin	tabletid 300 mg	Individuaalsetes raviskeemides	0
	tabletid 150 mg	Lastele	10
	suukaudne lahus 10 mg/ml	Väikelastele	6
abakaviir	suukaudne lahus 20 mg/ml	Väikelastele	6
	tabletid 300 mg	Väikelastele	9
<b>NNRTI grupi ravimid</b>			
efavirens	tabletid 600 mg	Esmavaliku ravim NNRTI grupis	814
rilpiviriin	tabletid 25 mg	Alternatiivne NNRTI grupi ravim, kui efavirens ei sobi, nt rasedust planeeriv naispatsient	824
<b>PI grupi ravimid</b>			
lopinaviir + ritonaviir	suukaudne lahus 80 + 20 mg/ml	Väikelastele	2

Toimeaine	Ravimvorm, toimeaine sisaldus	Sihtgrupp	Patsientide arv 01.01.2018
darunaviir + kobitsistaat	tabletid 800 + 150 mg	Esmavaliku PI grupi ravim kõrgema vireemiatasemega patsientidel	1623
darunaviir	suspensioon 100 mg/ml	Väikelastele alates 2. eluaastast	3
<b>INSTI grupi ravimid</b>			
raltegraviir	tabletid 100 mg	Individuaalsetes raviskeemides	8
	tabletid 400 mg	Individuaalsetes raviskeemides	396
dolutegraviir	tabletid 10 mg	Individuaalsetes raviskeemides	6
	tabletid 25 mg	Individuaalsetes raviskeemides	9
	tabletid 50 mg	Individuaalsetes raviskeemides	105
dolutegraviir + abakaviir + lamivudiin	tabletid 50 + 600 + 300 mg	Individuaalsetes raviskeemides	0

### **Lisa 3. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing**

((("Reverse Transcriptase Inhibitors"[nm] OR "Anti-HIV Agents"[nm] OR "Anti-retroviral Therapy, Highly Active"[Mesh] OR "Reverse Transcriptase Inhibitors"[Mesh] OR "HIV Protease Inhibitors"[Mesh] OR (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) OR (nucleoside reverse transcriptase inhibitors) OR nrti OR (integrase strand transfer inhibitors) OR inst OR nnrti OR (protease inhibitors) OR "HIV integrase inhibitors"[Mesh] OR "Anti-Retroviral Agents"[Mesh] OR antiviral therapy[Title/Abstract] OR antiretroviral therapy[Title/Abstract] OR (dolutegravir) OR elvitegravir OR raltegravir OR rilpivirine OR darunavir)) AND (((((((first line treatment) OR initial combination regimens) OR drug-naive) OR initial therapy)))) AND (((((((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness) AND analys\*) OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analys\*) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR ((economic AND evaluation) AND assessment) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR (cost-benefit AND analys\*) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency)))))) AND HIV

## Cost-effectiveness of antiretroviral drugs in the first-line treatment of HIV-infected patients in Estonia

### Summary

**Objectives:** To evaluate the cost-effectiveness and budget impact of initiating HIV-infection treatment with one of the four recommended or two alternative antiretroviral drug treatment regimens compared to no treatment in Estonia.

**Methods:** A literature review was conducted on the effectiveness and cost-effectiveness of compared treatment regimens. The cost-effectiveness analysis was performed using a Markov cohort model. A hypothetical cohort of 300 treatment-naive HIV-positive patients was followed in semi-annual cycles for 10 years. Effectiveness, tolerance and resistance profiles of compared drug regimens as well as quality of life estimates were based on published literature. Probabilities of treatment change and discontinuation were based on Estonian data and expert opinion. Estimated drug costs were calculated based on Estonian, Finish and UK retail drug prices. Costs of HIV-infection and AIDS treatment were derived from the database of the Estonian Health Insurance Fund, whose perspective the analysis used. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were presented in terms of costs, QALYs and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). In addition, a 5-year budget-impact analysis from the healthcare payer perspective was carried out.

**Results:** The analysis showed that annual cost of treatment with all compared drug regimens lies in the same range. In the base-case scenario, the 10-year cost of HIV treatment ranges from €27,386 to €46,217 per HIV-positive patient initiating antiretroviral (ARV) treatment, depending on the drug regimen used. In the same time horizon implementing ARV-treatment enables to gain up to 0.7 QALYs per every HIV-positive patient treated compared to no ARV-treatment. The ICER of ARV-treatment strategies is €30,827 – 40,214 per QALY gained, depending on the treatment regimen. In sensitivity analysis, the results were most influenced by the choice of time perspective, drug costs and quality of life estimates. The 5-year budget impact analysis showed that if the annual number of patients starting ARV-treatment would remain constant and the use of integrase inhibitor based drug regimens would increase, additional cost of ARV-treatment would be €540 per year for each HIV-positive patient starting treatment.

**Conclusions:** Currently all six treatment regimens are available in Estonia. In order to get the best treatment result with less drug resistance and adverse events, HIV-positive patients should start initial ARV-treatment with integrase inhibitors. The rest of treatment regimens should also stay available for patients with special treatment needs.

**Citation:** Soodla P, Kõivumägi K, Jaaniso K, Lemsalu L, Lutsar K, Juus E, Kiivet R-A. *HIV-infektsiooni esmavaliku ravimite kulutõhusus Eestis*. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.



